

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**AIRANDES DE SOUSA PINTO**

**ESTUDO DAS ADAPTAÇÕES HEMODINÂMICAS DA MIOCARDIOPATIA  
CHAGÁSICA PELA CURVA DE VOLUME DO VENTRÍCULO ESQUERDO  
OBTIDA PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL**

Belo Horizonte

2019

**AIRANDES DE SOUSA PINTO**

**ESTUDO DAS ADAPTAÇÕES HEMODINÂMICAS DA MIOCARDIOPATIA  
CHAGÁSICA PELA CURVA DE VOLUME DO VENTRÍCULO ESQUERDO  
OBTIDA PELO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

**Orientador:** Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Coorientadora:** Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

**Coorientador:** Prof. Dr. Carlos Alberto Rodrigues

**Área de concentração:** Infectologia e Medicina Tropical

Belo Horizonte

2019

Pinto, Airandes de Sousa.

P659e Estudo das adaptações hemodinâmicas da Miocardiopatia Chagásica pela curva de volume do Ventrículo Esquerdo obtida pelo Ecocardiograma Tridimensional [manuscrito]. / Airandes de Sousa Pinto. - - Belo Horizonte: 2019.  
76f.: il.

Orientador (a): Manoel Otávio da Costa Rocha.

Coorientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes; Carlos Alberto

Rodrigues.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ecocardiografia Tridimensional. 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Circulação Sanguínea. 4. Dissertação Acadêmica. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Rodrigues, Carlos Alberto. IV.

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WG 141.5.E2

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



FOLHA DE APROVAÇÃO

"Estudo das Adaptações Hemodinâmicas da Miocardiopatia Chagásica pela  
Curva de Volume do Ventrículo Esquerdo obtida pelo Ecocardiograma  
Tridimensional"

AIRANDES DE SOUSA PINTO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para  
obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 12 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha - Orientador  
UFMG

Prof. Carlos Alberto Rodrigues - Coorientador  
UEFS

Prof. Maria do Carmo Pereira Nunes - Coorientadora  
UFMG

Prof. Márcia de Melo Barbosa  
SOCOR

Prof. José Luiz Barros Pena  
Felicio Rocho

Prof. Gabriel Assis Lopes do Carmo  
UFMG

Prof. Márcio Vinícius Lins de Barros  
FASEH

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2019.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor da Faculdade de Medicina: Humberto José Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade  
Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Valéria Maria Augusto

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

### **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Mariângela Carneiro

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Grasiele de Sousa Vieira Tavares – Representante Discente

À Lívia, minha esposa, meu amor e companheira.

Aos meus filhos Arthur e Álvaro, companheiros de longa jornada, amor incondicional.

Ao meu pai, Manoel Pinto, admiração e saudade.

A minha mãe, Benícia, exemplo de perseverança.

Aos meus irmãos Agostinho, Adenir e Ariene pelo apoio permanente

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Dr. Manoel Otavio da Costa Rocha, meu orientador e amigo, que além da capacidade técnica, ética, respeito ao paciente, produção científica invejável, mantém o entusiasmo juvenil em suas atividades. Sua presença foi imprescindível para a execução deste trabalho.

A Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, minha coorientadora, pelos ensinamentos em ecocardiografia tridimensional, disponibilidade, realização dos exames e grande incentivo à pesquisa, cuja coorientação foi essencial para a realização dessa tese.

Ao Dr. Carlos Alberto Rodrigues, meu coorientador e colega da Universidade Estadual de Feira de Santana, pela paciência, perseverança e presteza ao longo destes anos, desenvolvendo as ferramentas matemáticas necessárias à nossa pesquisa.

Ao Dr. Braulio Muzzi Ribeiro de Oliveira, pela lealdade, decência e incentivo para a realização deste trabalho.

Ao Prof. João da Rocha Medrado Neto, pela disponibilidade e orientação na análise estatística.

Ao Prof. Helder Almeida Mota, professor da Universidade Estadual de Feira de Santana, pelo entusiasmo, dedicação, estímulo e excelente didática. Suas aulas foram essenciais para a aplicação do cálculo em fisiologia cardíaca e na vida.

“Não sei como parecerei aos olhos do mundo, mas para mim mesmo tenho a impressão de que não passei de um menino brincando na praia e se divertindo com a descoberta aqui e ali de um seixo mais redondo ou de uma concha mais vistosa, enquanto o grande oceano da verdade se estendia todo desconhecido à minha frente.”

**Isaac Newton (1642-1727)**



## RESUMO

A ecocardiografia tridimensional permite o cálculo de volume do ventrículo esquerdo em todo o ciclo cardíaco, tornando possível a construção de uma curva de volume *versus* tempo. Esse método oferece maior acurácia que o ecocardiograma bidimensional pois a construção do volume do ventrículo esquerdo é realizada pela análise de centenas de pontos na borda do endocárdio, sem utilizar nenhum plano específico nem modelo geométrico para descrever a complexa estrutura desta cavidade. Neste trabalho, testamos a hipótese que é possível estudar as adaptações hemodinâmicas da miocardiopatia chagásica, de maneira não-invasiva, pela curva de volume *versus* tempo gerada pela ecocardiografia tridimensional. Assim, o objetivo foi investigar, em estudo transversal, o comportamento funcional do ventrículo esquerdo, utilizando a curva de volume em pacientes com miocardiopatia chagásica quando comparados com indivíduos saudáveis. A partir da curva de volume, identificamos o volume diastólico final, o volume sistólico final e o volume de ejeção do ventrículo esquerdo. Em seguida, utilizando um programa desenvolvido no *software* MATLAB, construímos a curva de fluxo em todos os pacientes pelo método polinomial. Identificamos o valor do fluxo máximo absoluto durante a sístole e sua correção para o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, enchimento precoce e contração atrial. Vinte pacientes com miocardiopatia chagásica idade média de  $45 \pm 12$  anos, 55 % do sexo masculino, foram comparados com 15 indivíduos saudáveis que apresentavam idade e gênero semelhantes. A maioria dos pacientes (70%) apresentava dispneia aos esforços, estava em tratamento para insuficiência cardíaca, utilizando principalmente inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. Os pacientes com miocardiopatia chagásica apresentaram maiores volumes diastólico final e sistólico final e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo em relação ao grupo controle. No entanto, o volume de ejeção e o fluxo máximo de ejeção do ventrículo esquerdo foram semelhantes entre os grupos. O grupo com miocardiopatia chagásica tinha menor fluxo sistólico corrigido para o volume diastólico final do ventrículo esquerdo comparado com o grupo controle. O fluxo nos intervalos de enchimento precoce e contração atrial foram semelhantes entre os grupos, assim como as respectivas medidas de velocidade na ponta dos folhetos da valva mitral, ondas E e A. Como esperado, os pacientes com miocardiopatia chagásica mostraram valores maiores na pré-carga em comparação com o grupo controle, como demonstrado pelo aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e da relação  $E / e'$ . Concluindo, demonstrou-se que o fluxo sistólico máximo e volume de ejeção do ventrículo esquerdo foram semelhantes entre pacientes com disfunção ventricular grave devido à miocardiopatia chagásica e controles saudáveis. Usando uma ferramenta não invasiva, pela primeira vez em miocardiopatia chagásica, demonstramos

que um aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, que é uma medida da pré-carga ventricular, é o principal mecanismo de adaptação que mantém o fluxo e volume de ejeção no cenário de disfunção sistólica grave. O fluxo sistólico absoluto corrigido pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo, neste estudo, mostrou-se representativo da função sistólica global do ventrículo esquerdo, cuja utilidade e valor prognóstico devem ser analisados em estudos posteriores.

**Palavras-chaves:** Ecocardiografia tridimensional, cardiomiopatia chagásica, circulação sanguínea, dissertação acadêmica

## ABSTRACT

Three-dimensional echocardiography allows volume calculation of the left ventricle throughout the cardiac cycle, making it possible to construct a volume-time curve. This method is more accurate than two-dimensional echocardiography because the construction of left ventricular volume is performed by the analysis of hundreds of points at the edge of the endocardium, without using any specific plane or geometric model to describe the complex structure of the left ventricle. In this paper, we test the hypothesis that it is possible to study the hemodynamic adaptations of non-invasively Chagas cardiomyopathy by the volume-time curve generated by three-dimensional echocardiography. Thus, the objective of this study was to study, in a cross-sectional study, left ventricular function, using volume curve in patients with Chagas cardiomyopathy when compared with healthy individuals. From the volume curve, we identified left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes and stroke volume. Then, using a program developed in MATLAB software, we constructed the flow curve in all patients using the polynomial method. We identified the absolute maximum flow value during systole and its correction for left ventricular end-diastolic volume, early filling phase and during atrial contraction. Twenty patients with Chagas cardiomyopathy, mean age of  $45 \pm 12$  years, 55% of males, were compared with 15 gender and age matched healthy controls. Most patients (70%) had exertional dyspnea, on treatment for heart failure, mainly using the angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blockers. Patients with Chagas cardiomyopathy had a greater LV end-diastolic and end-systolic volumes, and lower LV ejection fraction compared to the control group. However, the stroke volume and maximum ejection flow during systole were similar between groups. The group with Chagas cardiomyopathy had lower systolic flow corrected for left ventricular end-diastolic volume compared to the control group. The flow in the early filling intervals and atrial contraction were similar between the groups, as well as the respective velocity measurements at the tip of the mitral valve leaflets, E and A waves. As expected, patients with Chagas cardiomyopathy showed an increase in preload compared to the control group, as demonstrated by the increment in left ventricular end-diastolic volume and E/e' ratio. In conclusion, the results of our study demonstrated that peak systolic flow and stroke volume were similar among patients with severe ventricular dysfunction due to Chagas cardiomyopathy and healthy controls. Using a non-invasive tool for the first time in Chagas cardiomyopathy, we demonstrated that an increase in left ventricular end-diastolic volume, which is a measure of ventricular preload, is the main mechanism of adaptation that maintains the flow and stroke volume in the scenario of severe systolic dysfunction. The absolute systolic flow corrected for

left ventricular end-diastolic volume in this study was representative of left ventricular global systolic function, whose usefulness and prognostic value should be studied in further research.

**Keywords:** Three-dimensional echocardiography, Chagas cardiomyopathy, blood circulation, academic dissertation

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aneurisma apical do ventrículo esquerdo em paciente com miocardiopatia chagásica	23
Figura 2 – Medida da constante do relaxamento (TAU) do ventrículo esquerdo pela curva de pressão <i>versus</i> tempo	29
Figura 3 – Curva de volume do ventrículo esquerdo gerada pelo ecocardiógrafo IE33 em um paciente com miocardiopatia chagásica	34
Figura 4 – Comparação da curva de volume do ventrículo esquerdo e o polinômio em paciente com miocardiopatia chagásica.	35
Figura 5 – Curva de fluxo gerada pelo <i>software</i> MATLAB em um paciente com miocardiopatia chagásica	36

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Classe funcional dos 20 pacientes com miocardiopatia chagásica	38
Tabela 2 – Medicamentos em uso pelos 20 pacientes com miocardiopatia chagásica	38

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
2.1	DOENÇA DE CHAGAS .....	18
2.1.1	Fase aguda.....	18
2.1.2	Forma crônica indeterminada.....	19
2.1.3	Formas crônicas determinadas .....	20
2.2	ECOCARDIOGRAMA.....	24
2.2.1	Função sistólica.....	24
2.2.2	Função diastólica .....	27
2.3	HIPÓTESE .....	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
3.1	GERAL.....	31
3.2	ESPECÍFICOS .....	31
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	32
4.1	SUJEITOS DA PESQUISA .....	32
4.2	DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO .....	32
4.2.1	Critérios de inclusão.....	32
4.2.2	Critérios de exclusão .....	33
4.3	COLETA DE DADOS .....	33
4.3.1	Dados clínicos.....	33
4.3.2	Sorologia.....	33
4.3.3	Dados ecocardiográficos .....	33
4.3.4	Análise matemática da curva de volume.....	34
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	36
4.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	37
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	38
5.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS .....	38
5.2	ARTIGO PARA SUBMISSÃO .....	38
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	46
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	49
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	50
<b>9</b>	<b>APÊNDICE</b> .....	57
9.1	APÊNDICE 1: RESULTADOS PRELIMINARES DA ANÁLISE DA CURVA DE VOLUME EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL.....	57

<b>10</b>	<b>ANEXOS</b> .....	69
10.1	ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG .....	69
10.2	ANEXO 2: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG .....	78



## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode ser realizada por vários métodos, dependendo da modalidade da ecocardiografia, unidimensional ou tridimensional, e da utilização ou não de um modelo matemático para o cálculo de volume (1).

O cálculo de volume pode ser realizado a partir de uma dimensão do ventrículo esquerdo, com a utilização de um modelo geométrico para a descrição de seu formato, o que nem sempre corresponde à realidade (2,3). Por outro lado, o método de Simpson é o método de escolha para o cálculo de volume do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma bidimensional, pois apresenta maior acurácia ao utilizar as medidas de dois cortes ortogonais. No entanto, esse método não incorpora a análise das paredes presentes ao corte apical três câmaras. Alteração de mobilidade segmentar na parede ínferolateral, comum na cardiopatia chagásica, por exemplo, não é avaliada por este método.

O ecocardiograma tridimensional apresenta acurácia superior aos métodos anteriores, pois avalia inteiramente a cavidade ventricular sem utilizar nenhum modelo geométrico para descrevê-la, apesar de subestimar o volume do ventrículo esquerdo em relação à ressonância magnética (4). Além disso, o método calcula o volume ventricular em centenas de instantes do ciclo cardíaco, tornando possível a construção de uma curva de volume e, posteriormente, o cálculo de fluxo.

A busca por métodos de medida de volume com maior acurácia se justifica porque o volume diastólico final do ventrículo esquerdo é a melhor medida da pré-carga (5), um dos determinantes da função sistólica. O ecocardiograma tridimensional tem sido utilizado para a avaliação morfológica das doenças do coração, mas a avaliação hemodinâmica tem sido realizada pelas variáveis do ecocardiograma bidimensional.

O presente estudo foi proposto para investigar as alterações hemodinâmicas na cardiopatia chagásica dilatada pela curva de volume gerada pelo ecocardiograma tridimensional e faz parte do projeto intitulado “Fatores determinantes de prognóstico e morbidade na cardiopatia chagásica crônica – fase II” coordenado pelo professor Dr. Manoel Otavio da Costa Rocha.

Adicionalmente, estudamos a aplicação da curva de volume em pacientes com estenose mitral, cuja fisiopatologia é dependente do grau de obstrução do fluxo através da área valvar. Trata-se de uma análise preliminar, mas pela pertinência de estudar fluxo nestes pacientes, de maneira original, eles serão apresentados e discutidos no Apêndice 1. Esta análise inicial faz

parte do Projeto intitulado “Fatores determinantes da capacidade funcional na estenose mitral reumática” coordenada pela Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Trata-se de um estudo pioneiro na utilização da curva de volume do ventrículo esquerdo obtida de forma não-invasiva para o estudo das adaptações hemodinâmicas em pacientes com miocardiopatia chagásica e estenose mitral.

A ideia deste estudo surgiu em 2010 ao visitar o Dr. Braulio Muzzi no serviço de ecocardiografia do hospital das Clínicas da UFMG. Ao ver a curva de volume, imaginei a possibilidade de calcular fluxo, segunda derivada e a potência do ventrículo esquerdo. No entanto, a curva era exportada pelo equipamento Philips IE33 em formato de figura, não sendo possível derivá-la diretamente. Passamos um bom tempo tentando desenvolver um método para digitalizar a curva com acurácia, mas não obtivemos sucesso.

Em 2012, cursei os dois primeiros semestres de engenharia elétrica em uma faculdade em Feira de Santana para aprimorar o conhecimento de cálculo diferencial. Posteriormente, a Prof. Maria do Carmo Pereira Nunes compartilhou os dados da curva de volume de pacientes com cardiopatia chagásica e grupo controle em formato de Excel. Em seguida, conheci o Prof. Carlos Alberto Rodrigues que me apresentou ao MATLAB, desenvolveu o *Script* para o ajuste polinomial à curva de volume e tornou-se meu coorientador ao ser aprovado no Programa de Pós-graduação em 2015.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas foi descrita em 1909 por Carlos Chagas. É causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é transmitida por insetos hemípteros da subfamília Triatominae. Está substancialmente relacionada ao grau de subdesenvolvimento social e econômico da população, e, permanece como um grave problema de saúde pública na América Latina pela ocorrência da infecção em largo contingente populacional, risco de transmissão por hemoderivados e por via oral (6), além de risco em áreas não endêmicas (7,8). Estima-se que seis milhões de pessoas estejam infectadas em países da América Latina (9), sendo que movimentos migratórios são responsáveis pelo diagnóstico em pessoas na Europa, Japão, Canadá e Estados Unidos em uma magnitude não trivial. Estima-se a presença de 300.000 e 42.000 imigrantes infectados nos Estados Unidos e Espanha, respectivamente (10,11).

De modo geral, a doença de Chagas é dividida em três estágios: agudo, forma crônica indeterminada e forma crônica determinada (12).

#### 2.1.1 Fase aguda

A fase aguda caracteriza-se como infecção generalizada pelo *T. cruzi*. As formas amastigotas são encontradas em quase todos os órgãos, no interior de diferentes tipos celulares, associadas a intensa reação inflamatória e destruição celular. A cardiopatia chagásica aguda é a manifestação mais importante. O processo inflamatório acomete as três camadas do coração, mais intensamente o miocárdio.

O quadro clínico, na maioria das vezes, é imperceptível pela escassez de sintomas. Nos pacientes sintomáticos, o *T. cruzi* pode marcar o sítio de sua entrada através do sinal de Romana (edema palpebral unilateral, conjuntivite e adenopatia retroauricular). Há febre, taquicardia, edema, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento da área cardíaca e alterações eletrocardiográficas como taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, QRS de baixa voltagem e alterações da repolarização ventricular (13).

A mortalidade pode chegar a 10% entre os pacientes não tratados (14). O pior prognóstico está relacionado à baixa idade, insuficiência cardíaca (caracterizada

majoritariamente por manifestações de congestão sistêmica), alterações eletrocardiográficas e meningoencefalite (13).

A ocorrência e a gravidade da cardiopatia chagásica aguda influenciam a evolução para cardiopatia chagásica crônica. Indivíduos com menor envolvimento cardíaco durante a fase aguda têm maior chance de evoluírem sem lesão cardíaca na fase crônica (15).

A análise ecocardiográfica dos pacientes na fase aguda demonstra essencialmente um quadro de miopericardite caracterizada por derrame pericárdico, alteração da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo (16–18).

### **2.1.2 Forma crônica indeterminada**

A forma indeterminada é caracterizada por ausência de sintomatologia, eletrocardiograma e exames radiológicos do coração, esôfago e cólon normais, apesar de evidências sorológicas de infecção (14).

Os relatos de autópsia não são frequentes, devido à baixa mortalidade dos pacientes na forma indeterminada. Estudos anatomopatológicos completos limitam-se, praticamente, a exames de pacientes falecidos por morte súbita (19) e a estudos experimentais no cão (20). Quando avaliado por biópsia endomiocárdica, o coração dos pacientes com essa forma clínica apresenta áreas de miocardite focal (21). Em estudos ultraestruturais, demonstrou-se que, ao contrário do que ocorre na fase aguda, há pouca destruição celular. As células inflamatórias acumulam-se em áreas focais do interstício do miocárdio, com destruição da matriz intercelular em algumas áreas. Provavelmente, há formação de novas lesões, com reabsorção de outras antigas (22)

O envolvimento do miocárdio, do tecido de condução e do sistema nervoso autônomo por essas lesões pode ser responsável pela alteração de testes mais sensíveis para avaliação cardiovascular tais como ergometria (23), ergoespirometria (24), eletrocardiografia dinâmica (25), ventriculografia radioisotópica (26), provas de função autonômica (27) e ecocardiografia (28–31). No entanto, as implicações prognósticas desses achados ainda não são completamente conhecidas.

Cerca da metade dos pacientes em zona endêmica encontra-se nessa forma de doença. Estudos longitudinais demonstram que alguns podem nela permanecer indefinidamente (32–34), outros podem desenvolver alguma forma crônica determinada, mais comumente miocardiopatia chagásica, em um período de dez a vinte anos após a infecção aguda, numa taxa

de 1,87 % a 7 % ao ano (5,35). A análise de sobrevida com pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas demonstra que ela é semelhante à de indivíduos normais (36). No entanto, a morte súbita, apesar de rara, pode ser a primeira manifestação da doença (13).

Os estudos ecocardiográficos na forma indeterminada demonstram que esses pacientes não apresentam alteração nas dimensões cardíacas, padrão diastólico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas podem apresentar alteração da contratilidade regional, tempo de contração e relaxamento isovolumétricos e aumento do índice de Tei biventricular (37,38). As alterações da mobilidade segmentar, hipocinesia e acinesia, ocorrem predominantemente em segmento basal da parede inferolateral e ápice associadas a contração da parede septal preservada. Essas anormalidades não causam alteração hemodinâmica importante, mas são preditoras de disfunção sistólica progressiva (37).

A utilização do *strain* miocárdio pelo *speckle tracking* tem sido útil para detectar alteração precoce da contratilidade miocárdica regional e global em doença de Chagas com melhora na sensibilidade comparada com a ecocardiografia convencional (39–41).

### **2.1.3 Formas crônicas determinadas**

As formas crônicas determinadas são caracterizadas principalmente por acometimento cardíaco ou digestivo, sendo a miocardiopatia chagásica a mais frequente e mais importante manifestação clínica da doença de Chagas, sendo responsável pela maior morbidade e mortalidade (15,42,43).

A miocardiopatia chagásica crônica tem caráter insidioso, surgindo geralmente na quarta década de vida. Caracteriza-se anatomopatologicamente por miocardite progressiva e disfunção miocárdica, associada a hipertrofia miocárdica excêntrica, fibrose intersticial principalmente em parede inferolateral e região apical (22).

A disfunção cardíaca pode ser classificada em estágios (A, B, C e D) de acordo com a recomendação internacional para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca em adultos, adaptada para doença de Chagas (43). Os pacientes classificados na forma indeterminada, assintomáticos, sem alteração eletrocardiográfica e sem evidência de alteração do aparelho digestivo formam o grupo A.

A presença de alteração eletrocardiográfica é compreendida como progressão para a forma cardíaca, estágio B. Este grupo engloba pacientes assintomáticos, mas bastante heterogêneo, parte deles evidenciando dimensões e contratilidade ventricular esquerda normais.

Esses pacientes correspondem geralmente a 20% a 30% da população chagásica em zona endêmica.

O eletrocardiograma, em fase inicial da cardiopatia chagásica crônica, apresenta alterações discretas tais como alteração na repolarização ventricular, bloqueio do ramo direito do primeiro grau, batimentos prematuros infrequentes e QRS de baixa voltagem. Pinto e colaboradores, estudando pacientes com bloqueio do ramo direito associado à dimensão e função normais do ventrículo esquerdo, detectaram disfunção do ventrículo direito por meio do índice de Tei (38). Levando-se em conta que o ramo direito do feixe de His, ao contrário do esquerdo, apresenta porção intramiocárdica, a presença do bloqueio do ramo direito poderia estar relacionada com a intensidade de fibrose no ventrículo direito (44). Ribeiro e colaboradores observaram existência de correlação entre a duração do QRS e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (45). No entanto, a ausência de QRS alargado não afastou disfunção do ventrículo esquerdo, desde que proporção significativa de pacientes com QRS normal, menor que 100 ms, tinham alteração na função sistólica do ventrículo esquerdo. O aumento do tempo de contração isovolumétrica e alteração do índice de Tei, indicativos de disfunção sistólica têm sido observados nesses pacientes (29,38).

O estágio C é caracterizado pelo aparecimento de insuficiência cardíaca e o declínio para a classe funcional IV da NYHA determina o estágio D.

No intuito de englobar toda a diversidade clínica da doença de Chagas, Rocha e colaboradores desenvolveram um sistema de classificação clínica que contempla desde a forma indeterminada à miocardiopatia chagásica (12). Incorpora classe funcional, intensidade de alteração da formação e condução do estímulo e presença ou não de dilatação do coração, preferencialmente ao ecocardiograma. A forma indeterminada segue a conceituação clássica.

Técnicas sensíveis podem determinar alterações em pacientes com eletrocardiograma e radiografia de tórax normais, caracterizando o grupo CCC I, podendo significar cardiopatia subclínica.

A classe CCC II é caracterizada por pacientes assintomáticos ou em classe funcional I da NYHA, sem sinais radiológicos ou clínicos de aumento da área cardíaca, mas com alterações eletrocardiográficas discretas tais como baixa voltagem do complexo QRS em derivações padrões, bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo, alterações mínimas do segmento ST ou da onda T. A classe CCC III compreende pacientes com silhueta cardíaca e diâmetro ventricular normais ao ecocardiograma, embora eles apresentem alterações avançadas da condução de estímulo do ECG tais como bloqueio do ramo direito, podendo apresentar

extrassistolia ventricular monomórfica, pouco frequente. Os pacientes encontram-se assintomáticos ou em classes I e II da NYHA. Os pacientes classificados como CCC IV também não tem aumento do coração; no entanto, o ECG apresenta transtornos avançados de condução do estímulo cardíaco associados a extrassistolia ventricular complexa e frequente. A CCC V é caracterizada por aumento do coração detectado por sinais clínicos, radiológicos e principalmente ecocardiográficos, independentemente da manifestação clínica de insuficiência cardíaca.

Na doença cardíaca grave, há alteração mais intensa no eletrocardiograma, como bloqueio atrioventricular, bloqueio do ramo direito associado a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, sinais de isquemia miocárdica e extrassístoles ventriculares frequentes, multifocais.

Estes pacientes apresentam importante dilatação e comprometimento da função sistólica global do ventrículo esquerdo, cuja intensidade relaciona-se ao risco de morte (43).

O caráter fibrosante do miocárdio na doença de Chagas contribui para a alteração do relaxamento ventricular e aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo (46–48). A grande variedade do grau da disfunção diastólica acompanha o envolvimento cardíaco e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (49,50). A piora da função diastólica progride desde tempo de relaxamento ventricular aumentado à redução da complacência ventricular. Isso acarreta aumento da pressão do átrio esquerdo e mudança no padrão de fluxo através da valva mitral e veias pulmonares. Disfunção diastólica contribui para remodelamento e disfunção atrial, sendo que o volume atrial pode estar aumentado em todos os estágios da doença de Chagas (50).

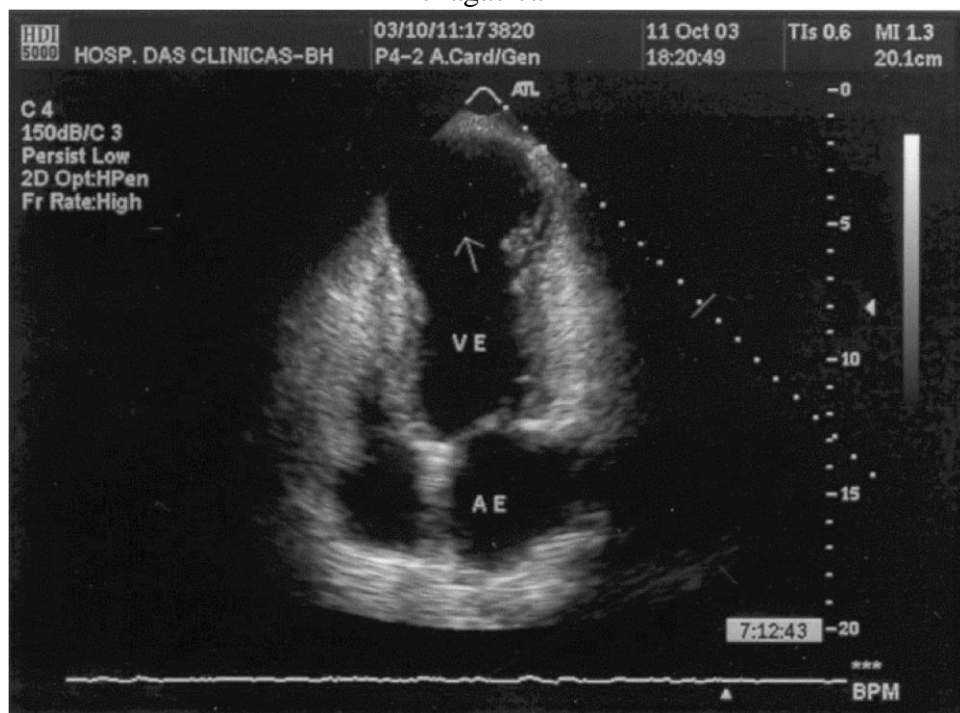
É notória a alta frequência e gravidade da arritmia ventricular na doença de Chagas, quando comparada com outras cardiopatias (51). A frequência de episódios de taquicardia ventricular não sustentada é diretamente proporcional ao grau de disfunção ventricular (52), ocorrendo em até 90% dos pacientes com comprometimento importante da função sistólica do ventrículo esquerdo (53).

O acometimento subclínico do ventrículo direito tem sido demonstrado precocemente na doença de Chagas (29,31). Contudo, esse comprometimento habitualmente só se manifesta clinicamente após aumento da pressão da artéria pulmonar secundária à descompensação do ventrículo esquerdo (54).

A lesão do vórtex do ventrículo esquerdo é observada com frequência, em estudos anatomopatológicos (55), ecocardiográficos (56) e na cineangiocardiografia (57), sendo um dos

achados mais característicos da doença de Chagas. Sua frequência aumenta com a gravidade da miocardiopatia e tem importância como sede de trombo (54,58). Aneurisma ventricular está presente em 24 a 64 % dos pacientes com disfunção moderada a grave do ventrículo esquerdo, contrastando com a prevalência de 2 a 8,6 % em pacientes assintomáticos (59–61). Eles são observados através do ecocardiograma, preferencialmente em segmento apical, com dimensões variando desde pequeno (dedo de luva) até grandes dimensões, indistinguíveis daqueles vistos em cardiopatia isquêmica (46,60) (Figura 1).

Figura 1 – Aneurisma apical do ventrículo esquerdo em paciente com miocardiopatia chagásica



Fonte: HC-UFMG.

O aumento de área cardíaca, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, aneurisma apical, trombo ventricular esquerdo, aumento do átrio esquerdo e fibrilação atrial são reconhecidos fatores de risco para evento tromboembólico. Artérias do sistema nervoso central, pulmão, rins e baço são as mais acometidas (62–64).

Pacientes com miocardiopatia chagásica evoluem gradativamente para quadros de insuficiência cardíaca. As anormalidades da mobilidade regional geralmente precedem a disfunção global do ventrículo esquerdo, quando os pacientes não falecem antes por fenômenos embólicos e morte súbita. Diversos fatores têm sido associados com a progressão da doença, tais como duração da doença, sexo masculino, exposição à reinfecção, raça, idade, intensidade da infecção aguda e alcoolismo (35).



O comprometimento global do ventrículo esquerdo, avaliada pela fração de ejeção, é o mais importante preditor de mortalidade em doença de Chagas (65,66). Piora da função diastólica do ventrículo esquerdo (65), aumento do átrio esquerdo, diminuição da contratilidade do átrio esquerdo (50) e disfunção ventricular direita (67) também são preditores independentes de mortalidade.

## 2.2 ECOCARDIOGRAMA

As aferições de dimensão, volume, geometria, massa, função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo são partes essenciais do exame ecocardiográfico. As informações obtidas são importantes para a adequação terapêutica, indicação cirúrgica e avaliação prognóstica em diversas condições patológicas (68).

### 2.2.1 Função sistólica

A pré-carga, a contratilidade miocárdica e a pós-carga são os principais determinantes da função sistólica do ventrículo esquerdo. Os métodos utilizados para a avaliação da função sistólica refletem a interação entre esses fatores (69).

Há grande interesse na estimativa da contratilidade de maneira isolada. A contratilidade é definida como a força gerada pelo miocárdio em determinado grau de estiramento do sarcômero, portanto dependente da pré-carga a partir do seu conceito.

A interrelação entre pré-carga, contratilidade e pós-carga promove um mecanismo de retroalimentação para o controle da função miocárdica. Um aumento na impedância aórtica é acompanhado de diminuição do volume de ejeção e, conseqüente, por aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, aumento da pré-carga, que leva ao aumento da contratilidade e posterior restauração do volume de ejeção. Um aumento no volume de ejeção como evento primário provoca um aumento na impedância aórtica. Este aumento do *stress* leva à diminuição da contratilidade (70). Experimentalmente, ao se estudar o músculo papilar isolado, pode-se eliminar o efeito da pós-carga, mas, mesmo assim, a contratilidade estará na dependência do grau de estiramento das fibras, pré-carga (71). Até mesmo o cálculo da  $dP/dt$ , taxa de variação da pressão intraventricular, realizado pelo cateterismo cardíaco no período de contração isovolumétrica sofre influência da pré-carga. O grau de estiramento do sarcômero, relacionado ao volume diastólico final do ventrículo esquerdo, é um dos determinantes da inclinação da reta representativa da  $dP/dt$ .

Em geral, as máquinas têm seu desempenho aferido pela potência. A razão do trabalho pelo tempo é igual à potência (72).

O trabalho do ventrículo esquerdo é a quantidade de energia que ele converte para ejetar uma quantidade de sangue na aorta. Ou seja, é a movimentação de sangue do átrio esquerdo, baixa pressão e baixa velocidade, para a aorta, alta pressão e alta velocidade. A maior parte da energia desse processo é utilizada para aumentar a pressão do volume ejetado; somente 1 % do trabalho total é utilizado para acelerar o sangue através da valva aórtica, modificando a energia cinética (73). A área delimitada pelo gráfico pressão *versus* volume, obtido pelo cateterismo cardíaco, é igual ao trabalho do coração (73). Em ecocardiografia, não é possível medir o valor absoluto da pressão sanguínea; então, o volume de ejeção passa a ser utilizado como a variável substituta do trabalho do coração, por ser a variação do volume ventricular entre a diástole final e sístole final. O estudo da função sistólica, portanto, é baseado na avaliação do ciclo cardíaco entre estes dois instantes.

A fração de ejeção, parâmetro mais conhecido e mais utilizado na avaliação da função sistólica, é igual à razão entre o volume ejetado através da aorta e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo. O volume ejetado é a diferença entre o volume diastólico final e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Os métodos para avaliação do volume ventricular pela ecocardiografia unidimensional apresentam considerável variabilidade inter e intraobservador, além da utilização de modelos geométricos para representar o ventrículo que não se aproximam da realidade (74).

O método de Simpson apresenta maior acurácia porque utiliza dois planos ortogonais do ventrículo para o cálculo do volume, diferentemente do método unidimensional, guiado pela imagem bidimensional, que utiliza um único ponto nas paredes septal e inferolateral. No entanto, a análise da função sistólica continua sendo realizada através de dois extremos do ciclo cardíaco. Além disso, o método de Simpson não avalia as alterações nas paredes observadas no corte de 3-câmaras. Por exemplo, as alterações da contratilidade segmentar na parede inferolateral, tão frequentes em cardiopatia chagásica, não são aferidas por este método.

Na ecocardiografia bidimensional, o volume ejetado pelo ventrículo esquerdo também pode ser calculado pelo produto da área da via de saída do ventrículo esquerdo pela integral velocidade do sangue *versus* tempo obtida na via de saída. Levando-se em conta um modelo de um cilindro, a área da via de saída representa a área da base do cilindro e a integral velocidade *versus* tempo representa a altura do cilindro. A principal limitação deste método é a necessidade de se utilizar a dimensão da via de saída para se obter o raio da área da base do cilindro.

Levando-se em conta que este valor, sujeito à considerável variação, é levado ao quadrado no cálculo volumétrico, o erro é maximizado.

A ecocardiografia tridimensional calcula o volume ventricular sem utilizar nenhum modelo geométrico. A detecção semiautomática das bordas do ventrículo esquerdo é efetuada pelo reconhecimento de centenas de pontos no endocárdio (68). Além disso, é gerada uma curva de volume *versus* tempo durante todo o ciclo cardíaco.

Na literatura, existem comparações entre medidas de volume e fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtidas com ecocardiografia tridimensional e ressonância magnética do coração (74–76). O ecocardiograma tridimensional apresenta alta acurácia quando comparado com a ressonância magnética cardíaca que é considerada o padrão-ouro para a avaliação da função do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma tridimensional é mais utilizado para a avaliação da função ventricular que a ressonância magnética cardíaca na prática clínica, pois apresenta menor custo, maior disponibilidade e não apresentar restrição em portadores de marca-passo(68). Embora o volume seja subestimado pela ecocardiografia tridimensional, este método apresenta maior acurácia que o ecocardiograma bidimensional (4).

Através da curva de volume do ventrículo esquerdo gerada pelo ecocardiograma tridimensional é possível calcular o volume em cada instante da sístole e diástole, volume de ejeção, fluxo máximo instantâneo e taxa de variação média de fluxo.

Se o volume ejetado pelo ventrículo esquerdo está relacionado ao trabalho do coração, então o fluxo representa a taxa de formação deste volume ejetado durante a sístole.

A lei de Poiseuille's, descrita em 1844 pelo médico e físico Jean Marie Poiseulle, relaciona o fluxo de um líquido pouco compressível e de baixa viscosidade dentro de um cilindro com a razão entre gradiente de pressão e resistência do fluxo presente no cilindro (Equação 1).

$$(1) Q = \frac{P\pi r^4}{8ln}$$

#### **Equação 1 – Equação de Poiseulle**

Q = fluxo, P = pressão, r = raio do cilindro, l = comprimento do cilindro, n = viscosidade

Entretanto, não é possível aplicar a equação de Poiseulle para o cálculo de fluxo em ecocardiografia bidimensional. O ventrículo esquerdo não é um cilindro, nem se conhece a resistência ao fluxo em suas vias de entrada e saída. O conceito de Poiseulle é utilizado no

processo de obtenção de fluxo, mas não a sua fórmula. O fluxo sistólico instantâneo é obtido a partir da primeira derivada da curva de volume *versus* tempo em cada ponto sistólico da curva. O valor absoluto do fluxo máximo instantâneo durante a sístole corresponde ao ponto de maior inclinação da curva de volume. Ele representa o fluxo através da valva aórtica na ausência de *shunt* interventricular e insuficiência mitral grave.

Há 45 anos, Hammersmeister e colaboradores validaram um método para a medida de fluxo sistólico em várias doenças pelo cateterismo cardíaco (77). O método não se popularizou devido ao seu caráter invasivo, e, também, pela possibilidade da medida da velocidade de uma amostra de sangue intracardíaca com o surgimento do Doppler na década seguinte.

Frequentemente, o fluxo e a velocidade têm sido utilizados como sinônimo. No entanto, velocidade instantânea representa a variação escalar de uma pequena amostra de sangue, em um único plano, em um intervalo de tempo que tende a zero, enquanto fluxo instantâneo é a variação do volume ventricular global, tridimensional, em um intervalo de tempo que tende a zero.

Hammersmeister e colaboradores não encontraram diferença de fluxo entre cardiopatia dilatada e indivíduos normais. O fluxo não foi considerado uma medida da função sistólica, pois não apresentou correlação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas apresentou boa correlação com volume ejetado e volume diastólico final do ventrículo esquerdo. No entanto, o valor absoluto da razão fluxo / volume diastólico final do VE, fluxo corrigido, foi menor no grupo com cardiopatia dilatada em relação ao grupo controle, apresentando boa correlação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (77).

Da mesma forma, Marshall e colaboradores utilizando angiografia por radionuclídeo, demonstraram que o fluxo corrigido apresentou correlação com fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 22 pacientes,  $r = 0.90$  e foi capaz de separar os pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal ou anormal (78).

Magorien e colaboradores em estudo com angiografia por radionuclídeo e cateterismo cardíaco, em 28 pacientes, demonstraram boa correlação entre o fluxo sistólico corrigido e variáveis da função sistólica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $r = - 0.97$ ) e  $dP/dT$  positiva ( $r = - 0.85$ ) (79).

### **2.2.2 Função diastólica**

A função diastólica é consequência de intrincados fatores que determinam o relaxamento e complacência ventriculares. Estima-se que dois terços dos pacientes com insuficiência

cardíaca tenham disfunções sistólica e diastólica associadas e que o terço restante tenha somente disfunção diastólica (80–82).

A diástole normal caracteriza-se pela capacidade de enchimento do ventrículo esquerdo sem aumento significativo da pressão diastólica em repouso e em exercício. É determinada por um componente ativo, dependente de energia, o relaxamento, e outro passivo, complacência. A complacência, que é o inverso da rigidez, é a relação entre pressão/volume do ventrículo esquerdo durante a diástole, mede a capacidade do ventrículo esquerdo de receber uma quantidade de sangue sem aumento expressivo na pressão intracavitária. É influenciada pela resistência pericárdica, turgor vascular coronariano, espessamento e viscoelasticidade do miocárdio.

A diástole é dividida em quatro fases: tempo de relaxamento isovolumétrico, enchimento precoce, enchimento lento e contração atrial.

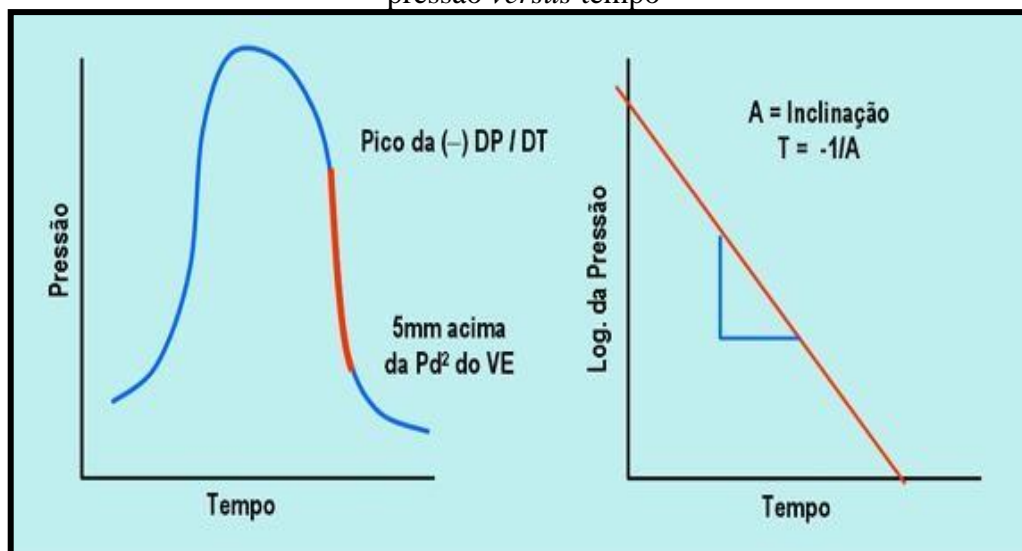
Classicamente, o ciclo cardíaco é dividido em sístole e diástole como etapas independentes. No entanto, o relaxamento inicia-se na segunda metade da sístole, engloba o tempo de relaxamento isovolumétrico e termina na fase do enchimento precoce, conforme observado em estudos experimentais com músculo papilar isolado (83).

O relaxamento é um processo ativo, dependente de energia para promover o fim do processo de ligação entre actina e miosina e remoção do  $\text{Ca}^{++}$  para o retículo sarcoplasmático. Ele é responsável pela queda abrupta da pressão ventricular. Quando a pressão intramiocárdica cai abaixo da pressão atrial, ocorre a fase de enchimento precoce com progressivo aumento da pressão intraventricular. No período de enchimento lento, o gradiente pressórico entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo praticamente não existe e o sangue, que continua chegando em pequena velocidade ao ventrículo, o faz por mecanismos inerciais.

A aferição da função diastólica, a partir da hemodinâmica, teve início na década de setenta do século passado. Sua medida é realizada através da  $dP/dT$  negativa e TAU (T). A  $dP/dT$  negativa é a primeira derivada da curva de pressão ventricular *versus* tempo obtida pela hemodinâmica. Seu valor absoluto normal é  $2000 \pm 400$  mmHg/s. O TAU é medido na curva de pressão ventricular (P) *versus* tempo (t) entre o ponto que corresponde ao fechamento da valva aórtica até o ponto que corresponde a 5 mmHg superior à pressão diastólica final (correspondente à abertura da valva mitral). Neste período a curva de pressão tem um comportamento exponencial.

Para o cálculo de TAU, basta utilizar o gráfico de logaritmo da pressão intraventricular *versus* tempo, que é uma reta. O T é igual ao inverso com o sinal trocado do coeficiente da inclinação desta curva (Figura 2).

Figura 2 – Medida da constante do relaxamento (TAU) do ventrículo esquerdo pela curva de pressão *versus* tempo



Fonte: Otto, Catherine M. The Practice Clinical Echocardiography, 2nd Edition.

Os estudos com fluxo diastólico utilizando a cinecoronariografia, ventriculografia por radioisótopo e ecocardiografia tridimensional restringem-se à medida do fluxo durante o enchimento precoce, não sendo analisada a fase de contração atrial.

Hammermeister e colaboradores estudaram o fluxo diastólico obtido pela curva de volume gerada pela cinecoronariografia em diversas doenças. O fluxo máximo instantâneo durante o enchimento precoce foi semelhante entre o grupo de cardiopatia dilatada e grupo controle e diminuído em pacientes com estenose mitral. No entanto, a razão fluxo de enchimento precoce/volume diastólico final do VE, fluxo de enchimento precoce corrigido, foi menor em pacientes com estenose aórtica, cardiomiopatia e doença coronariana (84).

Em 1982, Kitabatake e colaboradores utilizaram o Doppler pulsátil, pela primeira vez, para medir o fluxo da valva mitral. Foi identificada uma onda precoce (E), correspondente ao

enchimento precoce, e outra tardia (A), correspondente à contração atrial. Eles descreveram que pacientes com cardiopatia tinham a onda E menor que a onda A, sendo que este comportamento não era observado nos pacientes sem cardiopatia. Pela primeira vez, então, ficou estabelecido que a disfunção diastólica poderia ser diagnosticada pela ecodopplercardiografia. Em um paciente com síndrome coronariana aguda, foi possível demonstrar a correlação entre a curva de velocidade do sangue, obtida através da ecocardiografia, e a curva de fluxo obtida pela curva de volume. O trabalho de Kitabatake é importante, pois permitiu utilizar a medida de velocidade mitral como substituto da variação de volume, tendo como limitação o pressuposto que a área valvar mitral seria constante durante toda a diástole. No entanto, se a velocidade e o fluxo se comportam de maneira similar em cardiopatia dilatada, em estenose mitral ocorre o oposto; apesar do aumento da velocidade do sangue através da valva mitral, o fluxo encontra-se diminuído nesta doença (84).

Bonow e colaboradores analisaram 231 pacientes com doença coronariana pela angiografia por radionuclídeo, tendo encontrado menor fluxo na fase de enchimento precoce do ventrículo esquerdo em pacientes, comparados ao grupo controle, independentemente da fração de ejeção (85).

Magorien e colaboradores, em estudo com angiografia por radionuclídeo e cateterismo cardíaco, em 28 pacientes, fizeram a comparação entre o fluxo de enchimento precoce corrigido e medidas invasivas da função diastólica, tendo verificado correlação significativa entre o fluxo do enchimento precoce corrigido e medidas da função diastólica,  $dP/dt$  negativa,  $Tau$  e pressão diastólica final do VE.

Zeidan e colaboradores demonstraram boa correlação entre o fluxo obtido pela ecocardiografia tridimensional e ressonância magnética em pacientes com hipertensão arterial e doença coronariana com função sistólica preservada. Houve redução do fluxo de enchimento precoce comparado ao grupo controle (86).

### 2.3 HIPÓTESE

Com vista no exposto nesta introdução, pretendemos, no presente trabalho, testar a hipótese de que é possível estudar as adaptações hemodinâmicas da miocardiopatia chagásica de maneira não invasiva pela curva de volume *versus* tempo gerada pela ecocardiografia tridimensional.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

- Verificar, em estudo transversal, o comportamento funcional do ventrículo esquerdo de pacientes com miocardiopatia chagásica utilizando a ecocardiografia tridimensional

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Estudar as adaptações hemodinâmicas da miocardiopatia chagásica pela curva de volume *versus* tempo em comparação com indivíduos normais.
- Verificar a capacidade de fluxo máximo instantâneo em detectar alteração nas funções sistólica e diastólica em pacientes com cardiopatia chagásica dilatada em comparação com indivíduos normais, sem cardiopatia;
- Verificar a capacidade da razão fluxo sistólico máximo/volume diastólico final do VE, fluxo corrigido, em detectar alteração na função sistólica global do ventrículo esquerdo em comparação ao grupo controle.



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 SUJEITOS DA PESQUISA

Foram estudados consecutivamente 20 pacientes com miocardiopatia chagásica e 15 indivíduos saudáveis atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias “Orestes Diniz” (CTRDIP), convênio entre o Sistema Único de Saúde e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Todos os participantes preencheram os critérios de inclusão e que não se encontraram dentro dos critérios de exclusão abaixo relacionados. O diagnóstico da doença de Chagas foi estabelecido pela constatação de pelo menos duas reações sorológicas positivas para *T. cruzi*. Os exames sorológicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

### 4.2 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este foi um estudo transversal com captação prospectiva de pacientes.

#### 4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com miocardiopatia chagásica: Foram incluídos pacientes entre 18 e 60 anos de idade que apresentaram pelo menos duas reações sorológicas positivas para *T. cruzi*, por métodos diferentes, em associação à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo caracterizada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual 54 %, e, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo maior que 56 mm.

Grupo controle: Foram selecionados indivíduos saudáveis, encaminhados ao CTR-DIP para confirmação sorológica de hepatite, sem alterações bioquímicas hepáticas e com pelo menos duas reações sorológicas negativas para *T. cruzi* por métodos diferentes.

**Grupo 1:** Constituído por indivíduos com miocardiopatia chagásica.

**Grupo 2:** Constituído por indivíduos do grupo controle.

Este é um estudo piloto, pioneiro na utilização ampla das curvas de volume e fluxo durante a sístole e diástole geradas pela ecocardiografia tridimensional em cardiopatia chagásica, tornando prejudicado o cálculo amostral, sendo utilizada amostra de conveniência.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados excluídos os pacientes com os seguintes critérios:

- A) Hipertensão arterial sistêmica sem controle satisfatório, definida pela mensuração de níveis tensionais superiores a 140-90 mmHg em duas consultas diversas;
- B) Fibrilação atrial;
- C) Valvopatia aórtica classificada como moderada ou grave, valvopatia mitral classificada como moderada ou grave;
- D) Anemia significativa, definida arbitrariamente como hemoglobina menor que 10 g/dL.
- E) Insuficiência coronariana.

#### 4.3 COLETA DE DADOS

##### 4.3.1 Dados clínicos

Os dados clínicos foram obtidos do prontuário do paciente. As variáveis coletadas foram:

- Idade (anos);
- Sexo (masculino, feminino); • Medicamento cardiovascular em uso;
- Classe funcional.

##### 4.3.2 Sorologia

Os exames sorológicos foram realizados no Laboratório Central do HC-UFGM. A reação de imunofluorescência indireta foi considerada positiva a partir do título de 1:40. A reação de hemaglutinação indireta foi considerada positiva quando o título foi maior ou igual a 1:16. O ensaio imunoenzimático é método de caráter qualitativo.

##### 4.3.3 Dados ecocardiográficos

O estudo ecocardiográfico foi realizado por uma única examinadora, ecocardiografista experiente e coorientadora desta tese, em todos os indivíduos, utilizando-se o transdutor X3-1 do ecocardiógrafo IE 33-Philips.

As dimensões do átrio esquerdo e ventrículo esquerdo foram avaliadas pelo modo M, que foi guiado pelo método bidimensional. A massa do ventrículo esquerdo foi calculada de

acordo a equação de Devereux. A espessura relativa foi obtida através da relação 2 x espessura da parede posterior/diâmetro diastólico final do VE. O exame bidimensional constou de análises pelos cortes paraesternal longitudinal e transversal, apicais quatro, cinco, duas e três câmaras. O volume do átrio esquerdo foi obtido pelo método de Simpson modificado biplano através dos cortes ortogonais duas e quatro câmaras (87). O fluxo mitral foi avaliado pelo Doppler pulsátil, volume amostral de 2 mm, localizado na ponta das cúspides. Foram medidas as velocidades máximas nos pontos E, A, relação E/A e tempo de desaceleração da onda E.

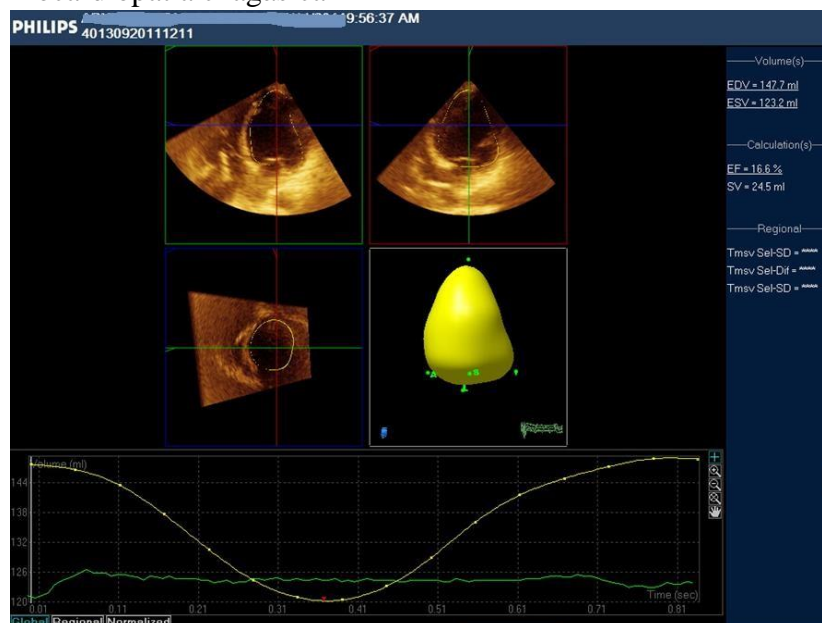
Utilizou-se o Doppler tecidual para medir os picos de velocidades na parede septal durante o ciclo cardíaco. Através do corte quatro câmaras, o volume de amostra foi posicionado no segmento basal da parede septal, próximo ao anel da valva mitral conforme estabelecido. As velocidades  $e'$ ,  $e'$  e  $s'$  foram então obtidas, assim como  $E/e'$ .

O volume tridimensional do ventrículo esquerdo foi obtido, em análise posterior, utilizando-se o *software* Qlab, projetado pela Philips.

#### 4.3.4 Análise matemática da curva de volume

O ecocardiógrafo Philips IE 33 forneceu a curva de volume *versus* tempo em formato de figura, conforme exemplificado na Figura 3.

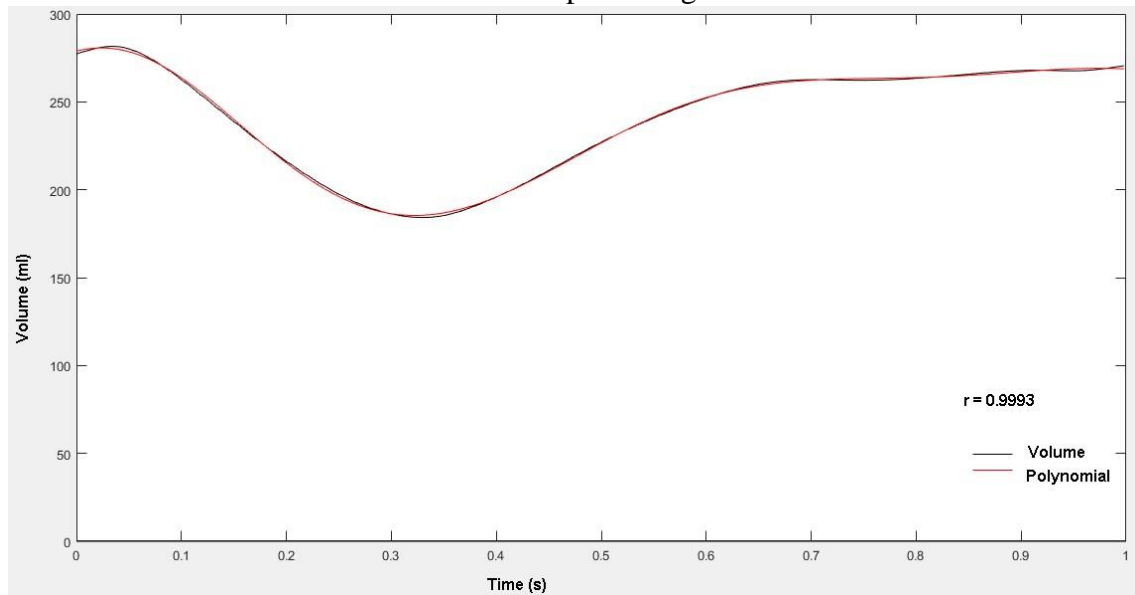
Figura 3 – Curva de volume do ventrículo esquerdo gerada pelo ecocardiógrafo IE33 em um paciente com miocardiopatia chagásica



O *software* MATLAB modelou um polinômio compatível com a curva de volume (Figura 4) além de permitir a geração de derivadas sucessivas.

Pela leitura direta da curva de volume, foi possível calcular o volume diastólico final, volume sistólico final, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e volume de ejeção.

Figura 4 – Comparação da curva de volume do ventrículo esquerdo e o polinômio em paciente com miocardiopatia chagásica.



Legenda: Curva de volume gerada com os dados obtidos pelo software Qlab, em preto, e o intervalo do polinômio representativo da curva de volume gerado pelo software MATLAB, em Vermelho.

Através da primeira derivada, determinamos o valor absoluto máximo do fluxo durante a sístole, enchimento precoce e contração atrial (Figura 5). Os instantes dos valores máximos absolutos de fluxo foram determinados através das raízes da segunda derivada da curva de volume.

O fluxo sistólico máximo absoluto representa o fluxo através da valva aórtica na ausência de insuficiência mitral significativa. Sendo assim, ele pode ser compreendido como o produto da área da via de saída do ventrículo esquerdo pela velocidade máxima na via de saída (Equação 2). No entanto, o *software* MATLAB calcula o fluxo máximo pela primeira derivada da curva de volume que representa o ponto de maior inclinação absoluta da curva (Equação 3).

### (2) $Q = A_b \cdot v$ Equação 2 – Equação de fluxo

$Q$  = fluxo,  $A_b$  = área da via de saída do VE,  $v$  = velocidade instantânea da via de saída do VE

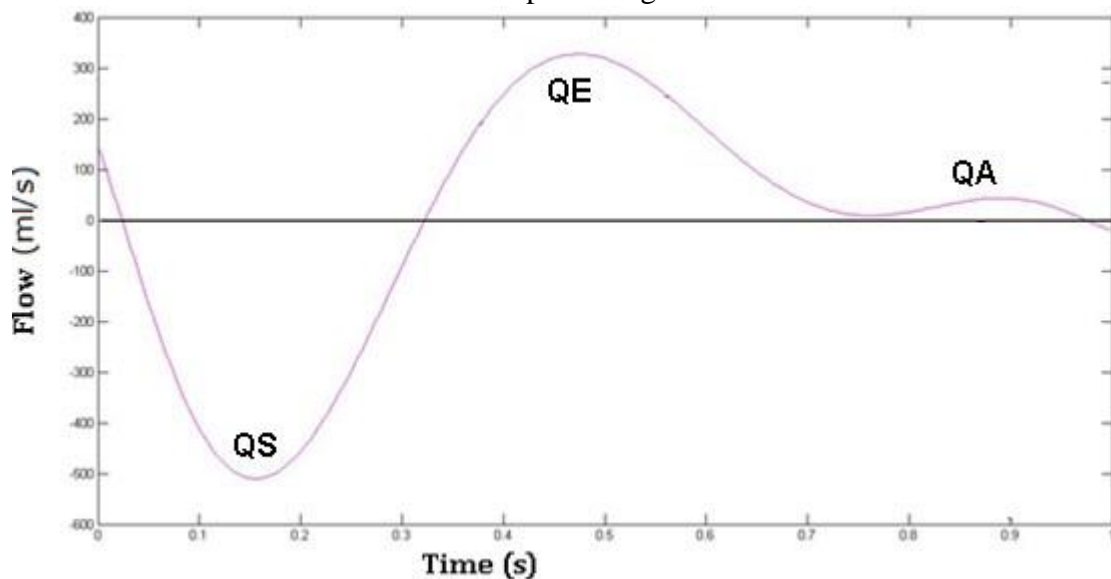
$$(3) \quad Q = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

### Equação 3 – Equação de fluxo Onde

$Q$ = fluxo,  $V$  = Volume e  $t$ = tempo

O fluxo durante a sístole é negativo, representando a redução do volume do VE, enquanto o fluxo diastólico é positivo, variação positiva do volume ventricular durante esta fase.

Figura 5 – Curva de fluxo gerada pelo *software* MATLAB em um paciente com miocardiopatia chagásica



Legenda: Valores negativos representam a sístole e os positivos representam a diástole. QS= fluxo máximo absoluto durante a sístole, QE = fluxo máximo durante o enchimento precoce e QA = fluxo máximo durante a contração atrial.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas no formato de frequências absoluta e relativa. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão ou expressas como mediana e intervalo interquartilico naquelas que apresentaram distribuição não normal.

Utilizou-se o teste de Qui-quadrado e teste exato de Fisher, quando necessário, para comparar os grupos quanto às variáveis discretas. O teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas, com distribuição normal, ou normalizadas após transformação logarítmica, entre os grupos. O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis com distribuição não normal entre os grupos. A escolha do teste a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) para a análise das variáveis ocorreu após a análise de distribuição normal das variáveis pelo teste de Shapiro-Wilk. A correlação de Pearson ( $r$ ) foi utilizada para a avaliação de associação entre as variáveis com distribuição normal e a correlação de Spearman

para a associação entre as variáveis não-paramétricas. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ( $p < 0.05$ ).

#### 4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto de pesquisa obedeceu à Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Este estudo constitui parte integrante da linha de pesquisa intitulada: "FATORES DETERMINANTES DE PROGNÓSTICO E MORBIDADE NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA – FASE II", coordenada pelo Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha. Número de aprovação: 48354315.8.3001.5091. Data de aprovação: 13/04/2016.

Todos os pacientes participaram do estudo de forma voluntária e assinaram o termo de consentimento. Os pacientes foram esclarecidos quanto aos objetivos do estudo e a natureza dos testes empregados, assim como seus riscos potenciais e benefícios.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Participaram deste estudo 35 indivíduos, sendo que 20 (57,14 %) eram do grupo com miocardiopatia chagásica e 15 (42,86%) do grupo controle.

Não foram constatadas diferenças quanto ao sexo entre os grupos de estudo. No grupo de miocardiopatia chagásica dilatada, 55 % dos pacientes eram homens e no grupo controle, 53,3 % eram homens,  $p = 0,81$ . Os grupos foram semelhantes quanto a idade. A média do grupo com cardiopatia chagásica foi igual a  $45,2 \pm 12,2$  e  $41,4 \pm 12,6$  no grupo controle,  $p = 0,36$ .

**Os dados referentes a classe funcional e uso de medicações pelos pacientes do grupo com miocardiopatia chagásica estão listados nas Tabelas 1 e 2.**

Tabela 1 – Classe funcional dos 20 pacientes com miocardiopatia chagásica

Classe funcional (NYHA)	Número de pacientes (%)
Classe I	6 (30)
Classe II	9 (45)
Classe III	4 (20)
Classe IV	1 (5)

Tabela 2 – Medicamentos em uso pelos 20 pacientes com miocardiopatia chagásica

Medicamentos	Número de pacientes (%)
Diurético	19 (95)
Espironolactona	5 (25)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	16 (80)
Antagonistas dos receptores da angiotensina	3 (15)
Digital	13 (65)
Amiodarona	6 (30)
Anticoagulante	8 (40)
Beta Bloqueador	17(85)
AAS	1(5)

### 5.2 ARTIGO PARA SUBMISSÃO

**The volume-time curve by three-dimensional echocardiography in Chagas cardiomyopathy: insights into mechanism of hemodynamic adaptations**

Airandes de Sousa Pinto<sup>1</sup>, Maria Carmo P Nunes<sup>1</sup>, Carlos Alberto Rodrigues, PhD<sup>2</sup>, João da Rocha Medrado Neto, Iago Breno Alves do Carmo Araujo; Bráulio Muzzi R Oliveira, MD; PhD<sup>1</sup>; Timothy C. Tan, MD, PhD<sup>3</sup>; Manoel Otávio da Costa Rocha, MD; PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Post Graduate Programe in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana.

<sup>3</sup> Department of Cardiology, Blacktown Hospital, University of Western Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Corresponding author: Maria do Carmo Pereira Nunes.

School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel: +55 31 34099746; fax: + 55 31 34099746.

Email: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br)

Acknowledgements: This study was funded by FAPEMIG, and CNPq. MOCR and MCPN are CNPq fellows. The authors declared that no conflict of interest exists

**Keywords:** three-dimensional echocardiography, cardiomyopathy, volume curve.

## INTRODUCTION

Current two-dimensional (2D) echocardiography methods for the assessment of ventricular volume are limited by observer variability, and geometric assumptions (1). The advent of three-dimensional echocardiography (3DE) allowed ventricular volumes assessed without using any geometric assumptions, allowing the generation of a volume-time curve representative of changes in the left ventricular volume throughout the entire cardiac cycle, thus much less subject to observer variability due to the semiautomated detection of left ventricular edges (2). However, currently 3DE has been used for morphological evaluation of cardiac structures, but hemodynamic evaluation is still performed using 2D echocardiographic variables, including dimension and velocity in the continuity equation. Although single plane measurements of left ventricular size are routinely used to evaluate cardiac chamber enlargement, 3D volume measurements best represent overall chamber dilatation (3). In addition, the measurements of instantaneous flow within a cardiac chamber can be obtained using data from first derivative of volume curves.

This non-invasive approach for characterization of cardiac chamber dilatation have not been studied in patients with Chagas cardiomyopathy. Therefore, this study aims to demonstrate the hemodynamic adaptations present in Chagas cardiomyopathy using the measures of volume and flow obtained using volume-time curve by 3D echocardiography.



## METHODS

Twenty patients with Chagas cardiomyopathy (CC) and 15 healthy subjects were consecutively studied. Patients with arterial hypertension, atrial fibrillation, valve heart disease, congenital heart disease, pericardiomyopathy and who had pacemakers were excluded. Patients in the control group were defined by the absence of heart disease and normal transthoracic echocardiography.

The echocardiographic study was performed by a single examiner, using the IE 33 Philips echocardiograph according to the protocol of the American Society of Echocardiography (4). Three-dimensional echocardiography was performed in all subjects using the X3-1 transducer.

The volume over time curves of the left ventricle was generated by proprietary software Qlab (Figure 1, A), at a frequency of 188 frames/s. This curve yielded left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume and stroke volume. The software MATLAB version R2017a generated a polynomial adjusted to the left ventricular volume curve (figure 1, B). The correlation between the volume curves generated by Qlab and the polynomial obtained by Matlab software presented  $r \geq 0.9900$  in all patients

The flow values during cardiac cycle (Figure 1, C) was obtained by the first derivative of the representative polynomial of the volume curve.

We used for our analysis the maximum flow during systole, early filling and atrial contraction (Figure 1, C). In addition, we calculated the maximum flow systole divided by left ventricular end-diastolic volume ( $Q_s/LVEDV$ ).

Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare the groups for the discrete variables. The continuous variables with normal distribution were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or were expressed as median and interquartile range if they presented a nonnormal distribution.

Student's t test was used to compare continuous variables with normal distribution or normalized after logarithmic transformation between groups. The Mann Whitney test was used to compare variables with non-normal distribution between groups.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE:48354315.8.3001.5091) and written informed consent was obtained from all patients.

## RESULTS

Twenty patients with CC, mean age of  $45 \pm 12$  years, 55% male, were compared with 15 gender and age matched healthy controls. The echocardiographic characteristics of the study population are shown in Table 1. The majority the patients (70%) had exertional dyspnea, on treatment for heart failure, mainly using inhibitor of angiotensin converting enzyme and betablockers.

The patients with CC had a greater LV end-diastolic and end-systolic volumes, and lower LV ejection fraction compared to the control group. However, the stroke volume and maximum ejection flow during systole,  $Q_s$ , were similar between groups. There was a strong correlation between flow and stroke volume,  $R_s=0.91$   $p<0.001$ .

The group of CC had a lower  $Q_s$  / LV end-diastolic volume ratio compared with the controls (Figure 1,D). The  $Q_s$ /LV end-diastolic volume ratio presented a strong correlation with the ejection fraction,  $R_s=0.89$ ,  $p<0.001$ .

The evaluation of mitral velocity through the Doppler did not show difference in E, A, E/A ratio and E wave deceleration time. As expected, the patients with CC showed an increase in preload compared with the control group, as demonstrated by an increased LV end-diastolic volume and E/e' ratio.

The maximum flow in the early and passive filling phase,  $Q_E$ , and during atrial contraction,  $Q_A$ , was similar between patients and controls.

## DISCUSSION

In our study, we evaluated the hemodynamic adaptations of the left ventricle in CC using volume and flow compared to a control group using 3D echocardiography. Hammersmeister et al. (5,6) validated a method for assessing left ventricular volume and flow in 1974, in several cardiovascular diseases, by cardiac catheterization. Left ventricular volume was calculated by ventriculography at a frequency of 60 frames/s, using the area-length method. The flow was obtained by the first derivative of the polynomial that approached the volume curve. However, this method is limited due to its invasive nature. On the other hand, in our study, we obtained the left ventricular volume curve during the cardiac cycle with a frequency three times greater compared with similar method described by Hammermeister et al, in a non-invasively manner.

In addition, we found a strong correlation between the polynomial and left ventricular volume curve, allowing the calculation of flow with great accuracy.

End-diastolic left ventricular volume is the best representation of preload, which expresses the degree of myocardial stretch before contraction. Limitations in evaluating accurately ventricular volume by standard echocardiographic methods lead to used ventricular filling pressures as a surrogate measurement of preload. However, the relationship between filling pressures and ventricular volume is not linear, depending on the compliance of left-sided cardiac chamber (3). Three-dimensional echocardiography allows a non-invasive pre-load measurement of preload with high accuracy.

Although the studied patients with CC had severe LV systolic function with ejection fraction  $<30\%$ , the stroke volumes were similar to controls. This discrepancy may be explained by the adaptive mechanisms that occur in chronic left ventricular systolic dysfunction (7,8). The ventricle with a low ejection fraction but with increased end-diastolic volume ejects the same amount of blood as a ventricle with normal end-diastolic volume and ejection fraction (9). This occurs due to preservation of the Frank-Starling mechanism in CC at rest, which is in agreement with the findings of Holubasch et al. (7).

The volume-time curve by 3D echocardiography also provides information for calculating the flow at any stage of the cardiac cycle. In our study, the flow was obtained by the first derivative of the volume-time curve. The instantaneous flow is a three-dimensional measure, representative of the studied phenomenon and demonstrates the variation of the left ventricular global volume in a time period tending to zero.

The maximal ejection flow, QS, was similar between groups, which did not reflect left ventricular systolic function. The strong correlation between the absolute value of the QS and stroke volume suggests that the same mechanism that normalized the SV competed for the normalization of QS. Therefore, the left ventricular QS/left ventricular end-diastolic volume withdraws the effect of left ventricular dilatation, which is increased preload, and derived a variable that allows assessing of left ventricular global systolic function. Indeed, in our study, absolute QS/left ventricular end-diastolic volume was lower in those patients who had CC than normal controls, in agreement with the findings of other authors (5,10,11).

Such an artifice is the same used in the calculation of the ejection fraction. By dividing SV by end-diastolic left ventricular volume, the result is more than a percentage of the final left ventricular volume that is ejected. The ratio represents the normalization of the stroke volume by the representative of the preload: the final volume of the left ventricle. Since preload is one

of the determinants of systolic function, this may explain the prognostic importance of ejection fraction in cardiomyopathies.

The absence of difference between diastolic flow values between groups was also observed by Hammermeister et al. (6). The "U" behavior of these variables in the face of diastolic function worsening explains these results, as observed by Ohno et al. in an experimental study (8).

## CONCLUSIONS

Our study shows that instantaneous systolic flow and stroke volume were similar between patients with severe ventricular dysfunction due to CC and healthy controls. Using a non-invasive tool for the first time in CC, we demonstrated that an increase in LV end-diastolic volume, which is a measure of ventricular preload, is the main adaptation mechanism that maintains the flow and stroke volumes in the setting of severe systolic dysfunction. The QS / LV end-diastolic volume, in this study, was shown to be representative of left ventricular global systolic function, whose usefulness and prognostic value should be studied in later studies.

## REFERENCES

1. Mehrotra R, Alagesan R, Srivastava S. Quantitative assessment of left ventricular systolic function using 3-dimensional echocardiography. *Indian Heart J.* 2013;65(5):620–8.
2. Velasco O, Beckett MQ, James AW, Loehr MN, Lewis TG, Hassan T, et al. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Characterization of Cardiac Anatomy and Function—Current Clinical Applications and Literature Review Update. *Biores Open Access.* 2017;6(1):15-18.
3. Bers DM, Borlaug BA. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition.* Eleventh E. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1024–82.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71.

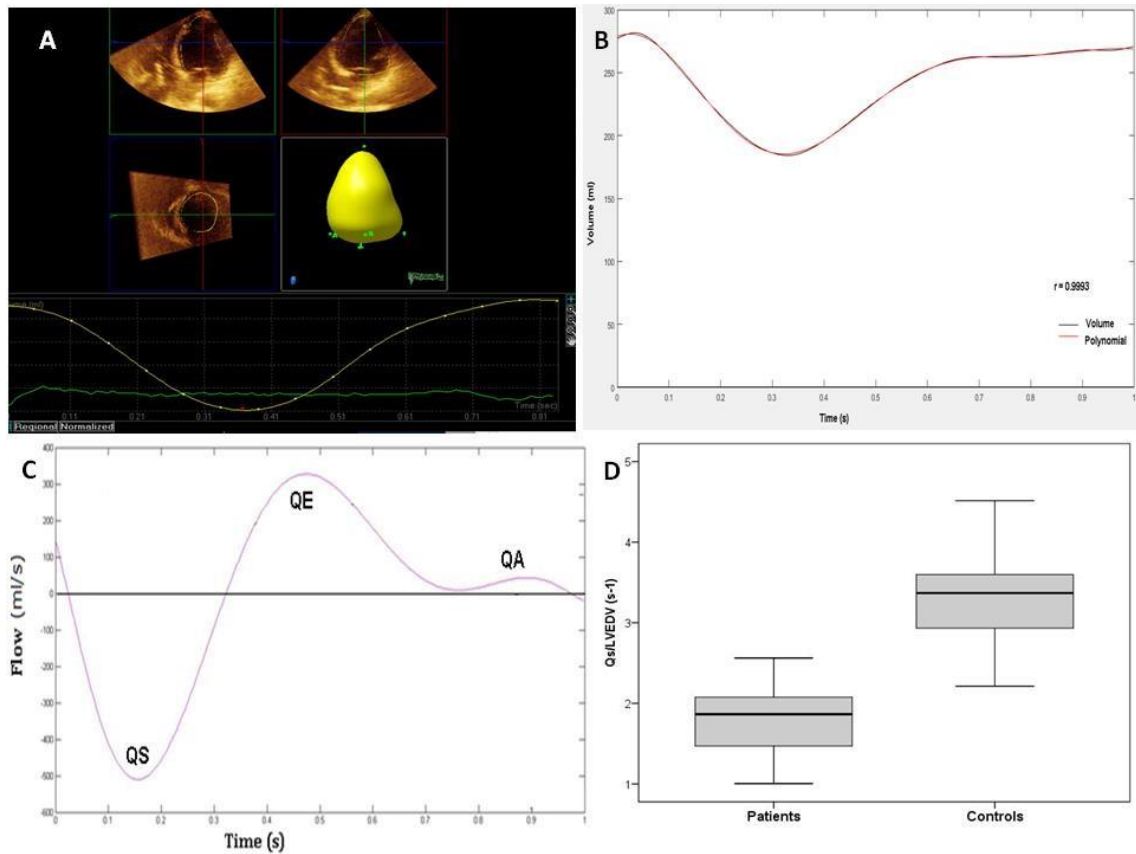
5. Hammermeister KE, Brooks RC, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. I. Validation and peak systolic ejection rate in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):729–38.
6. Hammermeister KE, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):739–47.
7. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling Mechanism in the Failing Human Heart: Investigations on the Organ, Tissue, and Sarcomere Levels. *Circulation*. 1996;94(4):683–9.
8. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(5):2241–50.
9. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Hear J*. 2012;33(14):1787–847.
10. Marshall RC, Berger HJ, Costin JC, Freedman GS, Wolberg J, Cohen LS, et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardigraphy: sequential left ventricular ejection fraction, normalized left ventricular ejection rate, and regional wall motion. *Circulation*. 1977;56(5):820–9.
11. Magorien DJ, Shaffer P, Bush C, Magorien RD, Kolibash AJ, Unverferth D V., et al. Hemodynamic correlates for timing intervals, ejection rate and filling rate derived from the radionuclide angiographic volume curve. *Am J Cardiol*. 1984;53(4):567-71

Table 1. Echocardiographic characteristics of the study population

<i>Variable *</i>	<i>Chagas cardiomyopathy (n=20)</i>	<i>Controls (n=15)</i>	<i>p value</i>
LV end-diastolic diameter (mm)	68.4 ± 9.2	46.6 ± 4.2	<0.001
LV end-systolic diameter (mm)	56.1 ± 10.8	30.1 ± 3.7	<0.001
LV end-diastolic volume (mL)	204.8 ± 79.4	93.0 ± 32.6	<0.001
LV end-systolic volume (mL)	143.3 ± 60.8	39.2 ± 13.6	<0.001
Stroke volume (mL)	61.5 ± 25.2	53.8 ± 21.0	0.364
3D LV ejection fraction (%)	29.8 ± 7.5	57.7 ± 6.1	<0.001
QS (mL/s)	- 360.3 ± 147.5	-305.6 ± 126.0	0.231
QS/ LV end-diastolic diameter (s <sup>-1</sup> )	1.80 ± 0.40	3.28 ± 0.64	<0.001
QE (mL/s)	270.4 ± 135.3	201.9 ± 61.5	0.104
QA (mL/s)	134.4 ± 88.1	109.1 ± 37.8	0.623
QE/QA	2.2 ± 1.3	1.8 ± 0.5	0.382
Mitral peak E velocity (m/s)	81.0 ± 30.2	81.9 ± 19.5	0.921
Deceleration time (ms)	166.5 ± 66.3	190.0 ± 30.3	0.273
Mitral peak A velocity (m/s)	51.2 ± 24.5	55.4 ± 15.6	0.583
Mitral E/A ratio	1.9 ± 1.1	1.6 ± 0.6	0.404
E/e' ratio	15.2 ± 9.3	7.6 ± 1.7	0.002

\* mean  $\pm$  standard deviation

LV= left ventricular; QS=peak instantaneous systolic flow; QE=peak flow during early left ventricular filling;  
QA= peak flow during atrial contraction



**Figure 1A.** Left ventricular volume curve generated by Qlab software in a patient with Chagas cardiomyopathy. **Figure 1B.** Representation of the ventricular volume curve, in black, generated by the Qlab Software and the interval of the polynomial generated by the MATLAB software, in red. **Figure.1C.** Flow curve obtained in a patient with Chagas cardiomyopathy during the cardiac cycle. Negative values during systole and positive values during diastole. QS= Absolute maximum systolic flow, QE= peak flow during early left ventricular filling. QA = peak flow during atrial contraction. **Figure 1D.** Boxplot of the absolute value of the QS / LV end-diastolic volume according to the study group.  $P < 0.001$ .

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, avaliamos as adaptações hemodinâmicas do ventrículo esquerdo em miocardiopatia chagásica em relação ao grupo controle, utilizando ecocardiografia tridimensional.

A ecocardiografia tridimensional gera dados para o cálculo do fluxo instantâneo em todo o ciclo cardíaco. O fluxo foi obtido pela primeira derivada da curva de volume. O fluxo instantâneo é uma medida tridimensional e demonstra a variação do volume global do ventrículo esquerdo em cada instante do ciclo cardíaco.

O grupo com miocardiopatia chagásica apresentou fluxo sistólico máximo absoluto e volume de ejeção semelhantes ao grupo controle, não refletindo, portanto, a disfunção sistólica global do VE. Os pacientes com miocardiopatia chagásica apresentaram disfunção sistólica grave do VE, sugerida pela média da fração de ejeção inferior a 30 %. Esta discrepância pode ser explicada pelos mecanismos adaptativos que ocorrem na disfunção sistólica crônica do ventrículo esquerdo (71,88,89). O ventrículo com menor fração de ejeção e aumento do volume diastólico final ejeta a mesma quantidade de sangue em cada sístole que um ventrículo com volume diastólico final e fração de ejeção normais (89). Este resultado sugere a preservação do mecanismo de Frank-Starling em miocardiopatia chagásica e está em conformidade com o trabalho de Holubarsch (71).

O volume diastólico final do ventrículo esquerdo é o melhor representante da pré-carga, ao qual expressa o grau de estiramento do miocárdio antes da contração. As limitações em avaliar acuradamente o volume ventricular pela ecocardiografia bidimensional levaram à utilização de medidas da pressão diastólica como variáveis substitutas da pré-carga. Entretanto, a relação entre pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e volume ventricular não é linear, sendo dependente da complacência das câmaras esquerdas (70). O ecocardiograma tridimensional gera uma medida não invasiva da pré-carga com grande acurácia.

A forte correlação entre o valor máximo absoluto do fluxo e volume de ejeção sugere que eles foram normalizados pelo mesmo mecanismo: aumento do volume diastólico final do VE. Deste modo, a razão fluxo sistólico máximo/volume diastólico final do ventrículo esquerdo retira o efeito da dilatação ventricular, aumento da pré-carga. Esta razão, fluxo corrigido, é uma ferramenta para avaliar a função sistólica global.

Em nosso trabalho, o fluxo corrigido foi menor nos pacientes com miocardiopatia chagásica que o grupo controle e apresentou correlação com a fração de ejeção. Tais resultados estão em conformidade com outros autores (77,79,90).

A correção para o volume diastólico do ventrículo esquerdo também é utilizada no cálculo da fração de ejeção. Ao dividir o volume de ejeção pelo volume diastólico final do VE, o resultado é mais que uma porcentagem do volume diastólico final que é ejetado. A razão representa a normalização do volume ejetado pelo representante da pré-carga: o volume final do VE. Desde que a pré-carga é um dos determinantes da função sistólica, isto pode explicar a importância prognóstica da fração de ejeção em diversas doenças.

A ausência de alteração do fluxo diastólico entre os grupos foi observada por Hammermeister e colaboradores (84). O comportamento em “U” dessas variáveis em face da progressão da disfunção diastólica explica estes resultados, como observado por Ohno e colaboradores em estudo experimental (88).

A ecocardiografia tridimensional permite o cálculo real do fluxo diastólico, médio e instantâneo, assim como o fluxo em qualquer outra fase do ciclo cardíaco. Utiliza o conceito de Poiseuille, mas não utiliza a sua fórmula. O fluxo é obtido pela primeira derivada da curva de volume. A curva de volume é construída sem levar em conta nenhum modelo matemático utilizado em ecocardiografia bidimensional e em estudos pioneiros pela cineangiocardiografia.

Em 1974, Hammermeister e colaboradores validaram um método para o estudo da curva de volume-tempo do VE, obtida pelo cateterismo cardíaco, em diversas doenças (77,84). O volume ventricular esquerdo foi calculado pela ventriculografia em uma frequência de 60 quadros/s pelo método de área-comprimento. O fluxo foi obtido pela primeira derivada de um polinômio que se aproximasse da curva de volume. Em nosso estudo, obtivemos a curva de volume-tempo, de forma não invasiva, com frequência três vezes maior comparado com o método descrito por Hammermeister.

O ecocardiograma tridimensional apresenta maior acurácia para o cálculo do volume do ventrículo esquerdo que o cateterismo cardíaco. Além disso, os recursos tecnológicos atuais nos permitiram gerar polinômios representativos da curva de volume cujo coeficiente de correlação entre eles foi de  $r=1$ . Isto é importante pois o fluxo é calculado através da primeira derivada do intervalo do polinômio representativo da curva de volume.

A medida do fluxo efetuada na década de 1970 de forma invasiva, ao longo do tempo, foi substituída pelo estudo fracionado de seus determinantes, velocidade e área valvar, com o advento da ecocardiografia bidimensional.



O fluxo sistólico obtido pela primeira derivada da curva volume-tempo é igual ao fluxo através da valva aórtica, na ausência de insuficiência mitral significativa. O ecocardiograma tridimensional poderá ser de grande utilidade para a caracterização de fluxo em estenose aórtica. Por outro lado, na presença de insuficiência mitral grave, o coração ejeta grande quantidade de sangue para o átrio esquerdo, ocasionando maior variação instantânea do volume, fluxo. Então, é possível determinar um valor de fluxo como ponto de corte para o diagnóstico de insuficiência mitral grave. Com o desenvolvimento de curva de volume do ventrículo direito, com acurácia, será possível o estudo de fluxo em hipertensão pulmonar e comunicação interatrial.

## 7 CONCLUSÃO

Nossos estudos demonstram que o fluxo sistólico máximo absoluto e volume de ejeção foram similares entre pacientes com grave disfunção ventricular devido miocardiopatia chagásica e indivíduos saudáveis. Usando uma ferramenta não invasiva, pela primeira vez em miocardiopatia chagásica, demonstramos que o aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, a qual é uma medida da pré-carga ventricular, é o principal mecanismo adaptativo que mantém o fluxo e volume de ejeção no cenário de grave disfunção sistólica. O fluxo sistólico/volume diastólico final do ventrículo esquerdo mostrou ser representativo da função global do ventrículo esquerdo, cuja utilidade e valor prognóstico deverão ser estudados posteriormente.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kosaraju A, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. [Updated 2020 Feb 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>.
2. Davila JC, Sanmargo ME. An analysis of the fit of mathematical models applicable to the measurement of left ventricular volume. *Am J Cardiol.* 1966;18(1):31-42.
3. Teichholz LE, Kreulen T, Herman M V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7-11.
4. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1799-808.
5. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-Year incidence of chagas cardiomyopathy among asymptomatic trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;128(9):e137-8.
6. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(5):603-12.
7. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(2):e3540.
8. Coura JR, Vias PA. Chagas disease: A new worldwide challenge. *Nature.* 2010;465(7301):S6-7.
9. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):459-460.
10. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):22-7.
11. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas Disease in Spain: Need for Further Public Health Measures. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1962.
12. Rocha MO da C, Moura VTL de, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Doença de Chagas. In: Rocha MO da C, Enio Roberto Pietra Pedroso, editors. *Fundamentos em Infectologia.* Rio de Janeiro: RUBIO; 2009. p. 767–92.

13. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infectious Diseases*. 2001;1(2):92-100.
14. Ribeiro ALP, Rocha MO da C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(3):301-314.
15. Dias JCP. Historia natural. In: Cançado J., Churster M, editors. *Cardiopatia chagásca*. Belo Horizonte: Fund. Carlos Chagas; 1985. p. 99.
16. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: A clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60(1):49-54
17. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(3-4):162-3.
18. Pinto AY das N, Valente SA da S, Valente V da C. Emerging acute Chagas Disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Brazilian J Infect Dis*. 2004;8(6):454-60.
19. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida H de O, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1975;9(6):269-82.
20. Andrade ZA, Andrade SG. A patologia da doença de Chagas experimental no cão. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1980;75(3-4):77-95.
21. Mady C, Décourt L. A forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1981;36:143-5.
22. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas Disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94 Suppl 1:71-80.
23. Bellini AJ, Santos RC, Bilac A. Prova de esforço na forma sub-clínica da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1977;30:261.
24. Mady C, Yazbek PJ, Barreto ACP, Saraiva JF, Vianna CB, Serro-Azul LG, et al. Estudo da capacidade Funcional Máxima pela Ergoespirometria em Pacientes portadores da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1986;47:201-5.
25. Marins N, Flores A, Seixas T, Da Costa J, Ostrowsky M, De Marco Martins A, et al. Estudo da forma indeterminada da doença de Chagas através da eletrocardiografia dinâmica. *Arq Bras Cardiol*. 1982;39:303-7.

26. Giorgi MCP, Meneguetti JC, Hironaka, Haruki F. Quantificação da captação miocárdica de galio-67 em pacientes portadores de doença de chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1985;45:132.
27. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001;141:260-5.
28. Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. *Br Heart J.* 1985;53(3):298-309.
29. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001;18(2):131-6.
30. De Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):610-6.
31. Pinto A de S, Oliveira BMR de, Botoni FA, Ribeiro ALP, Rocha MO da C. Disfunção miocárdica em pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):385-390.
32. Coura JR, Anunziato N, Willcox HP. Morbidade da doença de chagas. I - Estudo de casos procedentes de vários estados do Brasil, observados no Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1983;78(3):363-72.
33. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal, de seis anos, em Virgem da Lapa, MG, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985;80(1):63-71.
34. Ianni BM, Arteaga E, Frimm C de C, Barretto ACP, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62.
35. Pinto Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1989;22(3):147-56.
36. Kloetzel K, Dias J. Mortality in Chagas disease: life table for the period 1949-1967 in an unselected population. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(1):5-8.
37. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões M V., Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9.

38. Pinto AS. Índice de Tei na Avaliação da Função Ventricular na Doença de Chagas. Universidade Federal de Minas Gerais; 2003.
39. Barbosa MM, Rocha MOC, Vidigal DF, De Carvalho Bicalho Carneiro R, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by twodimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):623-30.
40. Gomes VAM, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CRF, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):67988.
41. Silva CES, Ferreira LDC, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J, et al. Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial strain) obtained through tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(4):285-291.
42. Coura JR. Determinantes epidemiológicos da doença de Chagas no Brasil: a infecção, a doença e sua morbi-mortalidade. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1988;83:392-402.
43. Andrade JP de, Marin Neto JA, Paola AAV de, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42.
44. Andrade Z, Mizziara HL. Changes in the genesis and heart conduction systems in the acute phase of human Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 1983;40:233-7.
45. Ribeiro ALP, Rocha MODC, Barros MVL, Rodrigues ARV, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11):2014-7.
46. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.
47. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(10):576-89.
48. Oliveira BMR, Botoni FA, Ribeiro ALP, Pinto AS, Reis AM, Nunes MDCP, et al. Correlation between BNP levels and doppler echocardiographic parameters of left ventricle filling pressure in patients with chagasic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2009;26(5):521-7.
49. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left Atrial Volume Provides Independent Prognostic Value in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1)82-88.

50. Nascimento CAS, Gomes VAM, Silva SK, Santos CRF, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(12):1424-33.
51. Barbosa M, Carmo A, Rocha M, Ribeiro A. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):4-10.
52. Rassi A, Lorga A., Rassi SG. Diagnóstico e tratamento das arritmias na cardiopatia chagásica crônica. In: Cançado JR, Chuster M, editors. *Cardiopatia chagásica.* Belo Horizonte; 1985. p. 274-88.
53. Jr Rassi A, Rassi A, Rassi GS, Jr Rassi L, Rassi A. Arritmias Ventriculares na Doença de Chagas. Particularidades Diagnósticas, Prognósticas e Terapêuticas. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):377-87.
54. Nunes MC. Estudos de marcadores prognósticos clínicos e Doppler ecocardiográficos em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. Universidade Federal de Minas Gerais; 2003.
55. Andrade Z. A lesão apical do coração na miocardite crônica chagásica. *o Hosp.* 1956;50:59-72.
56. Camara E. Alterações Segmentares da Contratilidade do Ventrículo Esquerdo na Cardiopatia Chagásica Com e Sem Dilatação Ventricular. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(3):151-5.
57. Albanese FM, Gomes JB. Acometimento da ponta do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica: aspectos clínicos e ventriculográficos. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(3):115-20.
58. Fernandes SO, Oliveira M, Teixeira V, Almeida HO. Trombose endocárdica e tipo de lesão vorticilar esquerda em chagásicos crônicos / Endocardial thrombosis and left vorticilar lesion in chronic Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1987;48(1):17-9.
59. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation.* 1980;62(4):787-99.
60. Viotti RJ. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60.
61. Nunes MDCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(7):761-7.
62. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Rocha MOC. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: A prospective followup study. *J Neurol Sci.* 2009;278(1-2):96-101.

63. Nunes MCP, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and Risk Factors of Embolic Cerebrovascular Events Associated with Chagas Heart Disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7.
64. Sousa AS de, Xavier SS, Freitas GR de, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):30610.
65. Nunes MCP, Reis RCP, Colosimo EA, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Da Silva JLP, et al. Risk estimation approach in Chagas disease is still needed. *Int J Cardiol*. 2011;147(2):294-6.
66. Rassi A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.
67. Nunes M do CP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Fenelon LMA, Rocha MOC. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. *Rev Española Cardiol (English Ed.)*. 2010;63(7):788-97.
68. Monaghan MJ. Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle. *Heart*. 2006;92(1):131-6.
69. Maciel B, Almeida Filho, Oswaldo SA, Marin-Neto J. Ventricular function in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):814–20.
70. Bers DM, Borlaug BA. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Eleventh Edition. Eleventh E. Philadelphia.: Elsevier; 2019. p. 1024–82.
71. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling Mechanism in the Failing Human Heart: Investigations on the Organ, Tissue, and Sarcomere Levels. *Circulation*. 1996;94(4):683–9.
72. Walker J. *Fundamentals of Physics - Halliday & Resnick 10th*. Wiley. 2015.
73. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall Physiology Review*. Physiology. 2006.
74. Mehrotra R, Alagesan R, Srivastava S. Quantitative assessment of left ventricular systolic function using 3-dimensional echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(5):620–8.
75. Gopal AS, Keller AM, Rigling R, King DL. Left ventricular volume and endocardial surface area by three-dimensional echocardiography: comparison with two-dimensional echocardiography and nuclear magnetic resonance imaging in normal subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(1):258–70.



76. Duvall WL, Bander J, Korff-korn LI, Krasner A, Piu M, Usman W, et al. Validation of Real-Time 3d Echocardiography Left Ventricular Volume- Time Curves with Cardiac MRI and Clinical Utilization of Emptying and Filling Rates. *J Cardiovasc Dis Diagnosis*. 2013;1(3):1–7.
77. Hammermeister KE, Brooks RC, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. I. Validation and peak systolic ejection rate in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):729–38.
78. Marshall RC, Berger HJ, Costin JC, Freedman GS, Wolberg J, Cohen LS, et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: sequential left ventricular ejection fraction, normalized left ventricular ejection rate, and regional wall motion. *Circulation*. 1977;56(5):820–9.
79. Magorien DJ, Shaffer P, Bush C, Magorien RD, Kolibash AJ, Unverferth D V., et al. Hemodynamic correlates for timing intervals, ejection rate and filling rate derived from the radionuclide angiographic volume curve. *Am J Cardiol*. 1984;53(4):567-71.
80. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician’s Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):8-18.
81. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clinic Proceedings*. 1989;64(2):181-204.
82. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Cardiol*. 1998;32(4):865-75).
83. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. Vol. 22, *J Am Cardiol*. 1993;22(1):318-25.
84. Hammermeister KE, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):739–47.
85. Bonow RO, Bacharach SL, Green M V., Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation*. 1981;64(2):315-23.
86. Zeidan Z, Erbel R, Barkhausen J, Hunold P, Bartel T, Buck T. Analysis of global systolic and diastolic left ventricular performance using volume-time curves by realtime three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(1):29-37.
87. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: Validation by cine computed tomography. *Am Heart J*. 1991;121(3 Pt 1):864-71.

88. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(5):2241–50.
89. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Hear J*. 2012;33(14):1787–847.
90. Marshall RC, Berger HJ, Costin JC, Freedman GS, Wolberg J, Cohen LS, et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: sequential left ventricular ejection fraction, normalized left ventricular ejection rate, and regional wall motion. *Circulation*. 1977;56(5):820–29.

## **9 APÊNDICE**

### **9.1 APÊNDICE 1: RESULTADOS PRELIMINARES DA ANÁLISE DA CURVA DE VOLUME EM PACIENTES COM ESTENOSE MITRAL**

#### **Análise da curva de volume obtida pelo ecocardiograma tridimensional em pacientes com diagnóstico de estenose mitral**

Adicionalmente à análise da curva de volume em pacientes com miocardiopatia chagásica, fizemos a análise em 16 pacientes com estenose mitral, previamente à dilatação por balão e comparamos com o grupo controle.

#### **Aplicação da curva de volume obtida pelo ecocardiograma tridimensional no estudo da fisiopatologia da estenose mitral**

## **INTRODUÇÃO**

A estenose mitral tem grande impacto na morbidade e mortalidade em população de países não desenvolvidos(1).

A estenose mitral tem sido estudada e caracterizada pelo ecocardiograma transtorácico utilizando a medida da área valvar mitral, gradientes pressóricos através da valva mitral, pressão sistólica da artéria pulmonar e mais recentemente pela complacência atrioventricular(2–5). No entanto, a fisiopatologia da estenose mitral é caracterizada pelo grau de redução de fluxo através da valva mitral(6) que incorpora, em uma só medida, todos os aspectos estudados isoladamente.

Contudo, apesar de possível, o cálculo de fluxo instantâneo através da ecocardiografia bidimensional não é factível. Seria necessário multiplicar a medida de velocidade em cada instante da diástole pela área valvar correspondente.

O ecocardiograma tridimensional permite o cálculo do volume do ventrículo esquerdo sem utilizar nenhum modelo geométrico, provocando menor variabilidade inter e interobservador em sua medida quando comparado com o ecocardiograma bidimensional(7). Além disso, o volume ventricular é conhecido em intervalos em torno de 4 milissegundos, gerando uma curva de volume ao longo do ciclo cardíaco.

As medidas de fluxo instantâneo e taxa de variação de fluxo podem ser obtidas utilizando dados da curva de volume. Entretanto, até onde sabemos, o fluxo não tem sido estudado, de forma não invasiva, em pacientes com estenose mitral. O objetivo do nosso estudo é testar a hipótese que é possível estudar a redução do fluxo em estenose mitral pela ecocardiografia tridimensional.

## **MÉTODOS**

### **População do estudo**

Analisamos as curvas de volume x tempo do ventrículo esquerdo de 16 pacientes com diagnóstico de estenose mitral encaminhados para dilatação da valva mitral por balão e 15 indivíduos saudáveis. Foram excluídos pacientes com fibrilação atrial. Os indivíduos que constituíram o grupo controle foram definidos pela ausência de doença cardíaca e ecocardiograma transtorácico normal.

### **Ecocardiograma tridimensional**

O estudo ecocardiográfico tridimensional foi realizado por uma única examinadora experiente, coorientadora deste trabalho, em todos os pacientes, com transdutor X3-1 do ecocardiógrafo IE 33-Philips.

A curva de volume do ventrículo esquerdo foi gerada pelo software Qlab, figura 1. Através da leitura direta desta curva, obteve-se o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume ejetado, variação de volume do ventrículo esquerdo durante a diástole e tempo da diástole.

O software MATLAB version R2017a gerou polinômio ajustado à curva de volume do ventrículo esquerdo, figura 2.

### Cálculo de fluxo

Através da primeira derivada do polinômio representativo da curva de volume, foram obtidos dos valores de fluxo máximo durante o enchimento precoce e contração atrial. Figuras 3a e 3b.

Na verdade, o fluxo é a primeira derivada da curva de volume x tempo. Equação 1.

$$(1) Q = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

Q = fluxo, V = volume, t = tempo

O fluxo médio diastólico foi calculado pela razão entre a variação de volume durante a diástole e tempo diastólico.

### Cálculo da taxa de variação do fluxo durante o enchimento precoce

A fase de enchimento precoce do ventrículo esquerdo apresenta um intervalo de aceleração e outro de desaceleração. Calculamos a inclinação pela razão entre a variação de fluxo e a variação de tempo em cada intervalo, figura 4.

O cálculo da taxa de variação de fluxo pode ser uma importante ferramenta para o estudo da força resultante em cada intervalo do enchimento rápido, tendo em conta que é igual ao produto da aceleração do sangue pela área valvar. Dito de outra forma, por incorporar a medida de aceleração, a  $\Delta Q/\Delta t$  reflete a força resultante das forças que agem durante os intervalos do enchimento precoce, obtida de maneira não invasiva, equação 2.

$$(2) Q = v \cdot A, \Delta Q/\Delta t = (v_2 \pi r^2 - v_1 \pi r^2)/\Delta t, \Delta Q/\Delta t = (v_2 - v_1) \pi r^2 / \Delta t, \Delta Q/\Delta t = \Delta v \cdot \pi r^2 / \Delta t$$

$$\Delta Q/\Delta t = a \pi r^2. \quad Q = \text{fluxo}, \quad v =$$

velocidade, A=área valvar, t=tempo, a= aceleração.

### Análise estatística

As variáveis com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão ou foram expressas como mediana e intervalo interquartil caso apresentassem distribuição não normal.

O teste t de Student foi utilizado para comparar variáveis com distribuição normal ou normalizadas após transformação logarítmica entre os grupos. O teste de Mann Whitney foi usado para comparar as variáveis com distribuição não normal entre os grupos.

A correlação de Person (r) foi usada para avaliar a associação entre a curva de volume e o intervalo do polinômio representativo da curva de volume.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância menor que 5 % ( $p < 0.05$ ).

### **Considerações Éticas**

Este projeto de pesquisa obedeceu à Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Constitui parte integrante da linha de pesquisa intitulada: "FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL NA ESTENOSE MITRAL REUMÁTICA", coordenada pela Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes. Número de aprovação: 0210.0.203.000-11 Data de aprovação: 15/06/2011.

Todos os pacientes participaram do estudo de forma voluntária e assinaram o termo de consentimento. Os pacientes foram esclarecidos quanto aos objetivos do estudo e a natureza dos testes empregados, assim como seus riscos potenciais e benefícios.

### **RESULTADOS**

Os resultados, somente dados ecocardiográficos, são apresentados na tabela 1.

Estudamos 16 (51.61 %) pacientes com estenose mitral e 15 (48.38 %) pacientes do grupo controle.

Em todos os 31 indivíduos do estudo, o coeficiente de correlação entre o polinômio e a curva de volume do ventrículo esquerdo foi igual a 1,0.

O grupo com estenose mitral apresentou menor volume diastólico final do ventrículo esquerdo comparado ao grupo controle, além de menor volume de ejeção, e, tendência a menor volume sistólico final do ventrículo esquerdo. A fração de ejeção foi semelhante entre os grupos.

Os pacientes com estenose mitral apresentaram menor fluxo diastólico médio, assim como menor fluxo instantâneo nas fases de enchimento precoce e contração atrial comparado ao grupo controle.

A taxa de variação média de fluxo no intervalo de aceleração do enchimento precoce, inclinação positiva,  $\Delta Q/\Delta t E1$ , apresentou tendência para menor valor no grupo com estenose mitral que o grupo controle. No segundo intervalo, desaceleração,  $\Delta Q/\Delta t E2$ , o valor absoluto da taxa de variação média de fluxo foi menor no grupo com estenose mitral que no grupo controle.

## DISCUSSÃO

O grupo com estenose mitral apresentou redução do fluxo diastólico médio, além de redução do fluxo máximo durante o enchimento precoce e contração atrial. Tais resultados são compatíveis com a fisiopatologia da estenose mitral que é caracterizada pela redução do fluxo diastólico através da valva mitral(6).

A lei de Poiseuille descrita em 1844 pelo médico e físico francês Jean Louis Marie Poiseuille descreve a vazão (fluxo) em um cilindro de um líquido pouco compressível e de baixa viscosidade como a razão entre o gradiente de pressão e resistência ao fluxo presentes no cilindro, equação 3.

$$(3) Q = \frac{P\pi r^4}{8l\eta}$$

Q = fluxo, P = pressão, r= raio do cilindro, l= comprimento do cilindro e  $\eta$  =viscosidade do líquido.

Transportando esta equação para o estudo da estenose mitral, observamos que quanto maior o gradiente de pressão entre AE-VE e maior a área valvar, maior o fluxo. Quanto maior a resistência ao fluxo (menor área valvar e menor complacência A-V), menor o fluxo.

No entanto, não é possível aplicar a equação de Poiseuille para o cálculo do fluxo diastólico através da ecocardiografia bidimensional. A valva mitral não tem aspecto de cilindro, a sua área valvar, base, não é um círculo, não sendo possível calcular seu raio, assim como não é factível calcular o comprimento do aparelho valvar mitral, e, a complacência A-V não está incorporada nesta fórmula, apesar de ser fator importante na resistência ao fluxo mitral. Diante disto, a severidade da obstrução ao fluxo em estenose mitral é avaliada, atualmente, pelos seus componentes isoladamente: área valvar mitral, gradiente pressórico átrio esquerdo-ventrículo esquerdo, pressão sistólica em artéria pulmonar e mais recentemente pela complacência atrioventricular(2–5). Contudo, a área valvar é uma medida planar, não representa o grau de obstrução que está presente em vários níveis, inclusive no aparelho subvalvar, determinado pela

fusão de cordoalha(5,8). A medida de gradiente pressórico A-V, a medida da área valvar mitral através do método PHT e a pressão sistólica na artéria pulmonar são obtidas a partir de curvas de velocidades, utilizando a equação de Bernoulli modificada, equação 4.

$$(4) \Delta P = 4v^2$$

P=pressão, v=velocidade.

Apesar de ter sido validada por métodos invasivos, a equação de Bernoulli-modificada é muito diferente da equação de Bernoulli original, equação 5, que envolve variáveis relacionadas a aceleração convectiva, aceleração de fluxo e fricção viscosa.

$$(5) \Delta P = \frac{1}{2} \rho (v_2^2 - v_1^2) + \rho (dv/dt) dx + R$$

$\Delta P$  = Gradiente de pressão através da estenose,  $\rho$  = densidade do sangue,  $v_2$  = velocidade no sítio da estenose,  $v_1$  = velocidade proximal à estenose,  $(dv/dt) dx$  = velocidade instantânea, R = variável relacionada à viscosidade do sangue.

Frequentemente, o fluxo e a velocidade são utilizados como se fossem intercambiáveis. Kitabatake e colaboradores, em 1982, demonstraram que a velocidade do sangue obtida ao nível da valva mitral poderia ser uma variável substituta do fluxo, primeira derivada da curva de volume obtida pelo cateterismo cardíaco(9). A partir de então, a estenose mitral, assim como todas as outras cardiopatias, passou a ser estudada hemodinamicamente pela variação da velocidade através da ecocardiografia bidimensional e não mais de forma invasiva através de fluxo obtido pela curva de volume.

A velocidade instantânea representa a variação escalar, em um plano, de uma pequena amostra do sangue em um intervalo de tempo que tende a zero, enquanto o fluxo instantâneo é a variação no volume do ventrículo esquerdo em um intervalo de tempo que tende a zero, em um instante. O fluxo é uma medida tridimensional, representativa do fenômeno estudado. Em estenose mitral, há diminuição de fluxo e aumento da velocidade, portanto, comportamentos opostos.

A utilização da ecocardiografia tridimensional, no entanto, permite o cálculo real do fluxo diastólico, médio e instantâneo, assim como o fluxo em qualquer outra fase do ciclo cardíaco. Utiliza o conceito de Pouiseuille, mas não utiliza a sua fórmula. O fluxo é obtido pela primeira derivada da curva de volume. A curva de volume é construída pela ecocardiografia tridimensional sem levar em conta nenhum modelo matemático utilizados em ecocardiografia bidimensional e em estudos pioneiros pela cineangiocardiografia.

Nossos resultados, obtidos de forma não-invasiva, são similares àqueles de

Hammermeister e colaboradores que estudaram o fluxo através do cateterismo, na década de 1970, em várias doenças, e, observaram que o fluxo instantâneo é diminuído em estenose mitral em relação ao grupo controle(10). Eles fizeram medidas de volume ventricular esquerdo em cada “frame” da cineangiocardiografia durante o ciclo cardíaco, pelo método de área-comprimento, e, de forma similar, encontraram o polinômio representativo da curva de volume, tornando possível o cálculo de fluxo.

Além da melhor acurácia para o cálculo do volume ventricular esquerdo pela ecocardiografia tridimensional, os recursos tecnológicos atuais permitem gerar polinômios representativos da curva de volume com perfeição, em nosso trabalho o  $r=1$ . Isto é importante pois o fluxo é calculado através da primeira derivada do polinômio, em intervalo representativo da curva de volume.

Em nosso trabalho, a presença de menor volume diastólico final do ventrículo esquerdo, tendência a menor volume sistólico final do ventrículo esquerdo e conseqüentemente menor volume de ejeção no grupo com estenose mitral em relação ao grupo controle pode ser justificada pela lesão de barreira ao enchimento do ventrículo esquerdo presente no grupo com estenose mitral, caracterizando diminuição da pré-carga, na presença de frequência cardíaca semelhantes entre os grupos. A fração de ejeção foi semelhante entre os grupos, sugerindo ausência de disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo, com relevância clínica, em pacientes portadores de estenose mitral.

As taxas de variação de fluxo nos intervalos de aceleração e desaceleração do enchimento precoce,  $\Delta Q/\Delta tE1$  e  $\Delta Q/\Delta tE2$  trazem informação sobre os determinantes fisiológicos das forças resultantes em sua respectiva fase, pois incorporam em seu cálculo a medida da aceleração. De acordo a segunda lei de Newton, equação fundamental da dinâmica, “A força resultante que atua sobre um corpo é proporcional ao produto da massa pela aceleração por ele adquirida”, equação 6.

$$(6) Fr = m.a \quad Fr = \text{força resultante, } m = \text{massa, } a = \text{aceleração.}$$

Thomas and Weyman demonstraram que a fase de aceleração do enchimento rápido é influenciada positivamente pela pressão do átrio esquerdo e área valvar; e negativamente pela constante de relaxamento do ventrículo esquerdo,  $\tau$ . A fase de desaceleração, por sua vez, é influenciada positivamente pela área valvar mitral e pela complacência atrioventricular(11). Em nosso trabalho, houve tendência para um menor valor na taxa de aceleração do fluxo do



enchimento precoce no grupo de estenose mitral,  $p=0,052$ . Os efeitos da redução da área valvar sobre o fluxo tenderam a não ser completamente compensados pelo aumento da pressão do átrio esquerdo, o que é tipicamente observado nestes pacientes.

O menor valor absoluto da taxa de variação do fluxo na fase de desaceleração do enchimento precoce é justificado pela menor área valvar encontrada em estenose mitral. Não temos dados da área valvar, nem número suficiente de pacientes para o estudo da influência da complacência atrioventricular sobre esta fase.

A medida de fluxo, efetuada na década de 1970 de forma invasiva, foi substituída pelo estudo fracionado de seus determinantes com o advento da ecocardiografia bidimensional. Neste estudo, demonstramos que é possível retomar o estudo do fluxo em estenose mitral de forma não invasiva utilizando a ecocardiografia tridimensional, de maneira similar e com mais acurácia.

Limitações do estudo: 1) ausência de dados clínicos, 2) ausência de medida de área valvar.

No entanto, os pacientes com estenose mitral é um subgrupo de pacientes que se submeteram a valvoplastia mitral por balão, tinham estenose mitral grave. Além disso, o objetivo do trabalho foi somente estabelecer comparações, de forma direta, não invasiva, entre os dois grupos acerca do mecanismo fisiopatológico central da estenose mitral: redução de fluxo.

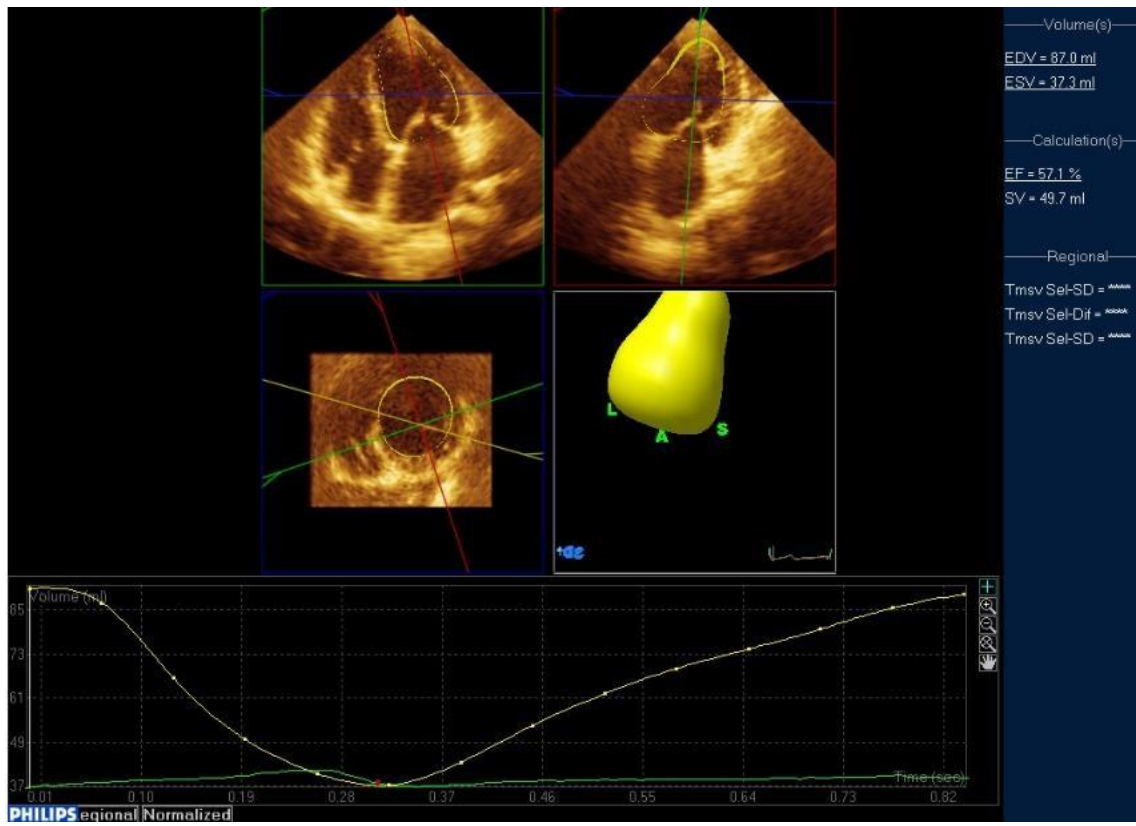
Concluindo, observou-se que o emprego da ecocardiografia tridimensional é capaz de demonstrar que os pacientes com estenose mitral apresentam redução de fluxo diastólico médio, redução de fluxo instantâneo durante o enchimento precoce e contração atrial, assim como redução da taxa de variação de fluxo durante o intervalo de desaceleração do enchimento precoce. A utilidade e valor prognóstico destes resultados devem ser estudados em trabalhos posteriores.

## REFERÊNCIAS

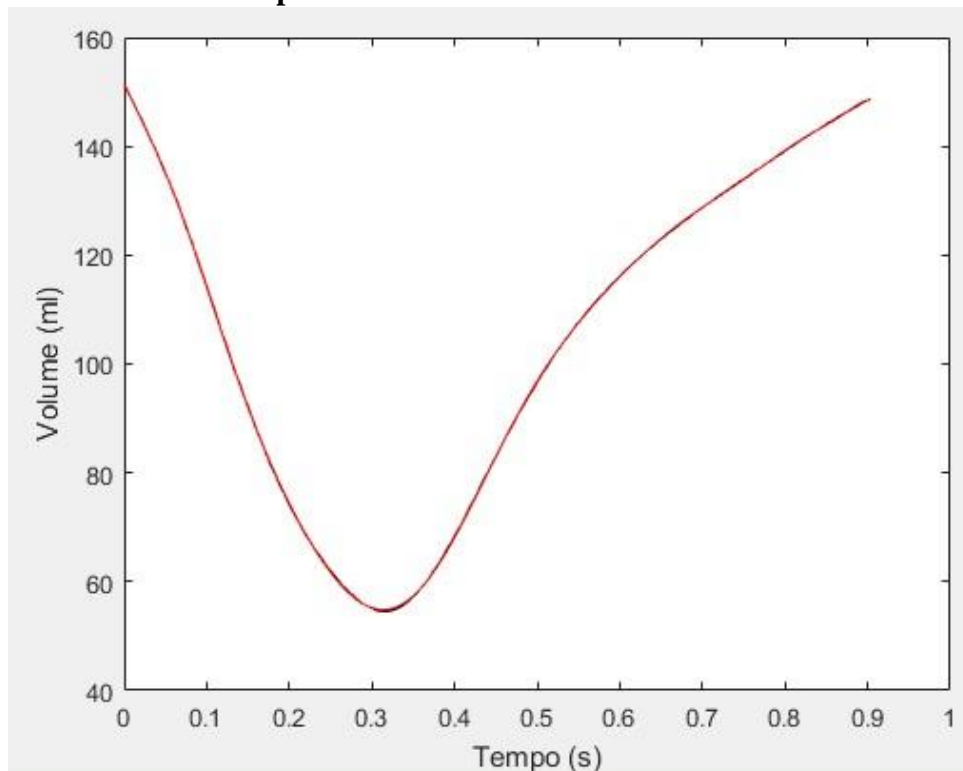
1. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*.2016;102(1):75–85.
2. Jain S, Mankad S V. Echocardiographic assessment of mitral stenosis. Echocardiographic features of rheumatic mitral stenosis. *Cardiology Clinics*. 2013;31(2):177-91.

3. Omran AS, Arifi AA, Mohamed AA. Echocardiography in mitral stenosis. *J Saudi Hear Assoc.* 2011;23(1):51–8.
4. Nunes MCP, Tan TC, Elmariah S, Lodi-Junqueira L, Nascimento BR, Do Lago R, et al. Net atrioventricular compliance is an independent predictor of cardiovascular death in mitral stenosis. *Heart.* 2017;103(23):1891-8.
5. Zeng X, Tan TC, Dudzinski DM, Hung J. Echocardiography of the Mitral Valve. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(1):55–73.
6. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet.* 2009;374:1271–83.
7. Monaghan MJ. Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle. *Heart.* 2006;92(1):131-6.
8. de Agustin JA, Nanda NC, Gill EA, de Isla LP, Zamorano JL. The Use of ThreeDimensional Echocardiography for the Evaluation of and Treatment of Mitral Stenosis. *Cardiology Clinics.* 2007;25(2):311–8.
9. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J.* 1982;46(1):92–102.
10. Hammermeister KE, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation.* 1974;49(4):739–47.
11. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation.* 1991;84(3):977–990.

**Figure 1. Curva de volume do ventrículo esquerdo gerada pelo Qlab em paciente com estenose mitral**

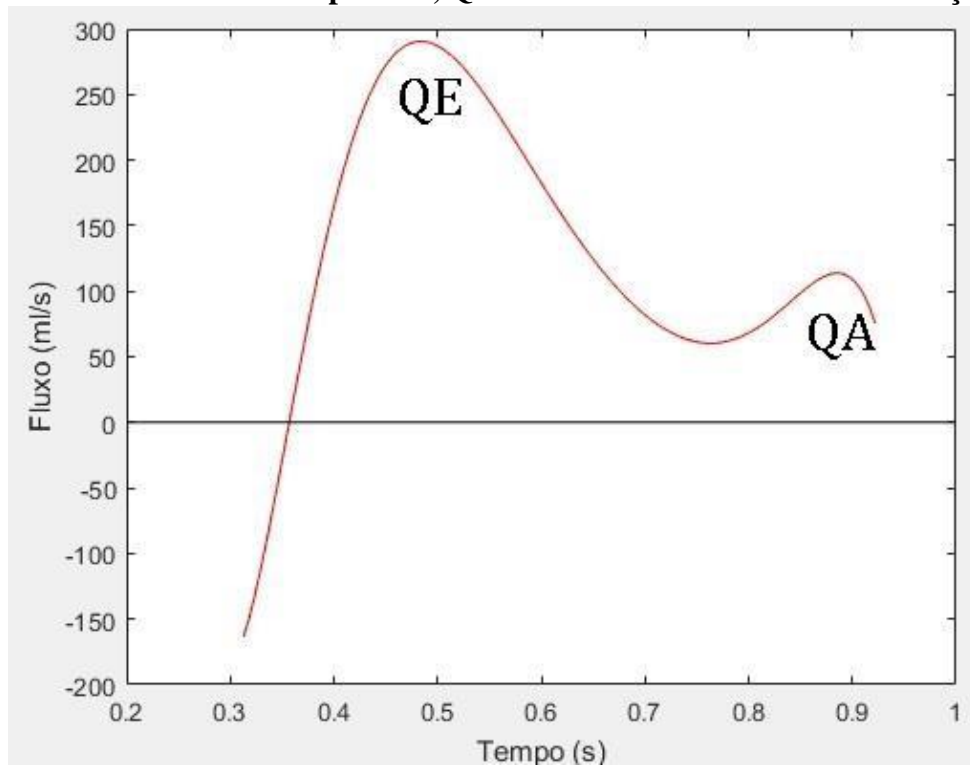


**Figure 2. Comparação da curva de volume do ventrículo esquerdo e o polinômio representativo da curva de volume.**



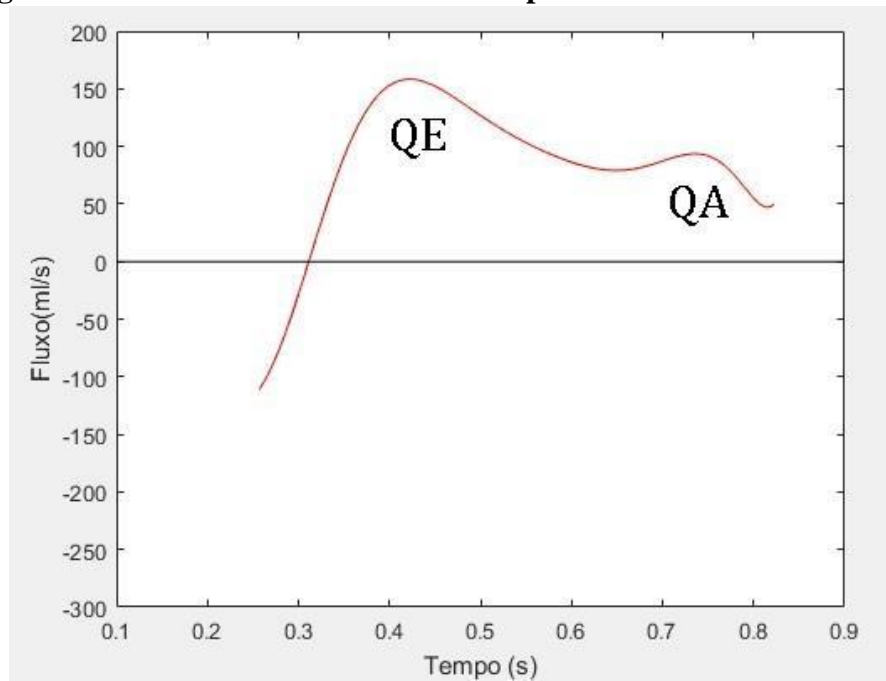
Curva de volume em preto e polinômio em vermelho... Comparação da curva de volume do ventrículo esquerdo e o intervalo do polinômio representativo da curva de volume.

**Figure 3a. Curva de fluxo obtida em um indivíduo do grupo controle. QE = fluxo máximo durante o enchimento precoce, QA= fluxo máximo durante a contração atrial**



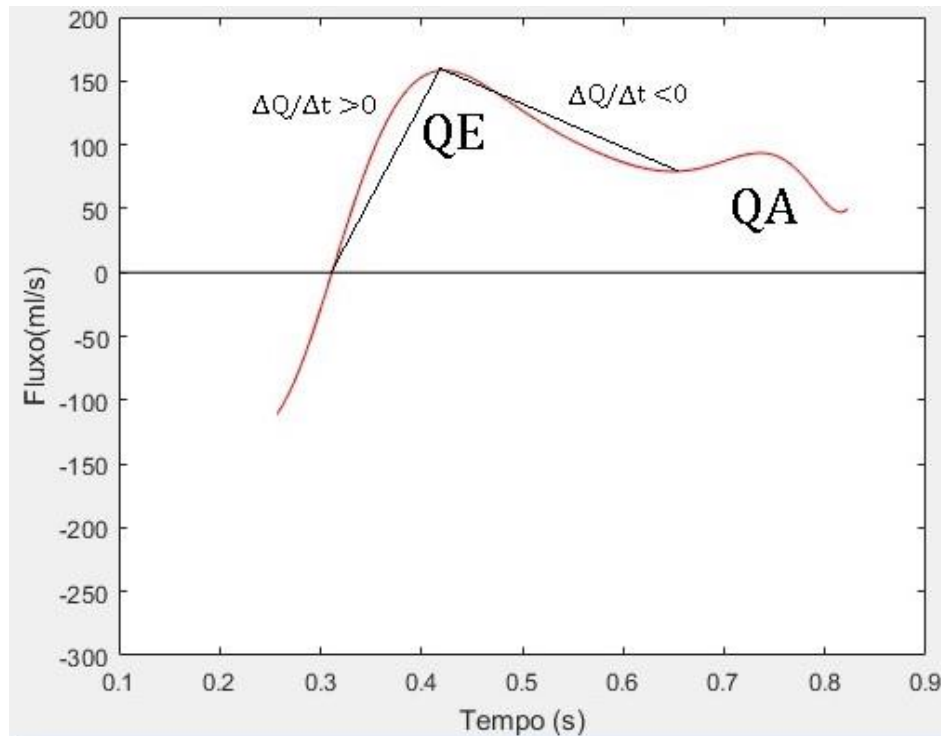
QE = fluxo máximo durante o enchimento precoce, QA= fluxo máximo durante a contração atrial

**Figure 3b. Curva de fluxo obtida em um paciente com estenose mitral.**



QE = fluxo máximo durante o enchimento precoce, QA= fluxo máximo durante a contração atrial.

**Figure 4. Representação do cálculo da taxa de variação de fluxo em um paciente com estenose mitral.**



$\Delta Q/\Delta t > 0$  = taxa de variação de fluxo durante a fase de aceleração,  $\Delta Q/\Delta t < 0$  = taxa de variação de fluxo durante a fase de desaceleração.

**Tabela 1: Parâmetros ecocardiográficos apresentados por 31 indivíduos distribuídos de acordo o grupo de estudo**

Variáveis	Group 1	Group 2	P
N	16	15	
FC (bpm)	74,0 ± 19,1	66,1 ± 11,0	0,19
Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml)	64,3 ± 13,6	93,0 ± 32,6	0,005
Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ml)	30,9 ± 9,5	39,2 ± 13,6	0,059
Volume de ejeção (ml)	34,1 ± 9,9	53,8 ± 21,0	< 0,001
Fração de ejeção (%)	53,1 ± 9,3	57,7 ± 6,1	0,113
QE (ml/s)	143,2 ± 44,84	201,9 ± 61,5	< 0,001
QA (ml/s)	77,4(29,8)	94,4(72,6)	0,036
$\Delta Q/\Delta t$ E1 (ml/s <sup>2</sup> )	1718,0 ± 870,3	2248,8 ± 890,6	0,052
$\Delta Q/\Delta t$ E2 (ml/s <sup>2</sup> )	-307,3 ± 180,8	-537,0 ± 180,0	0,002
Fluxo diastólico médio (ml/s)	76,3(52,8)	104,0(75,1)	0,027

FC= frequência cardíaca; QE= fluxo máximo durante o enchimento precoce; QA= fluxo máximo durante a contração atrial;  $\Delta Q/\Delta t E1$ = taxa de variação média do fluxo durante a fase acelerada do enchimento precoce;  $\Delta Q/\Delta t E2$ = taxa de variação média de fluxo durante a fase de desaceleração do enchimento precoce . Dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (intervalo interquartilico) ou número absoluto e porcentagem.

## 10 ANEXOS

### 10.1 ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES DETERMINANTES DE PROGNÓSTICO E MORBIDADE NA

CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA - FASE II

**Pesquisador:** Manoel Otávio da Costa Rocha **Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48354315.8.3001.5091

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Minas Gerais

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:**

1.498.183

#### Apresentação do Projeto:

A doença de Chagas é considerada uma doença tropical negligenciada. Decorridos cem anos de seu descobrimento, persiste ainda como um dos principais problemas de saúde pública na América Latina, estando intimamente associada ao subdesenvolvimento social e econômico. Estima-se que sete a oito milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (WHO,2013).Dentre as pessoas infectadas, cerca de 30% apresentam alguma manifestação clínica de acometimento cardíaco(MADY et al.,1994;ROCHA et al.2009;RIBEIRO et al.,2012. Regionalmente,a doença constitui a maior causa de incapacidade em adultos jovens.

Apesar de esforços para combater a transmissão vetorial e sanguínea em países endêmicos, a globalização tem levado a doença de Chagas a se tornar um problema de saúde em países que não estão preparados para diagnosticá-la ou tratá-la (SCHMUNIS & YADON,2010).

A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença de Chagas, sendo o elemento determinante da incapacidade laborativa e do prognóstico de seus portadores. Sua importância médico-social é

salientada pelo fato de acometer indivíduos em etapas produtivas de suas vidas, além de cursar com pior prognóstico, quando

comparadas com cardiopatias de outras etiologias(BESTETTI; MUCILLO,1997;FREITAS et al., 2005). Os mecanismos intrínsecos e peculiares a cada paciente que determinam seu padrão evolutivo

Página 01 de

ainda não foram completamente desvendados. A cardiopatia chagásica crônica tem como substrato morfológico fundamental uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio(BOGLIOLO, 1976).

Este projeto é constituído por dois subprojetos interdisciplinares.

O primeiro subprojeto tem como objetivos verificar se existe estabilidade na expressão da resposta imune observada em pacientes com doença de Chagas, se a expressão desta resposta se associa com a morbidade cardíaca e qual o comportamento da IL-17 em pacientes com formas clínicas polares da doença. O segundo subprojeto visa verificar se a frequência de arritmia ventricular e de choques desencadeados pelo CDI associa-se com deterioração da função ventricular, em pacientes com CDNI de etiologia chagásica e não chagásica, e se essas ocorrências podem ser previstas pela ressonância magnética e dosagens de citocinas e marcadores do metabolismo colágeno, antes da implantação do CDI.

Constatando-se haver estabilidade, individual ou coletiva, no padrão da resposta imune, obter-se-ia fundamentação para que se pudesse definir este padrão por meio da dosagem de citocinas e quimiocinas em uma ou poucas amostras de sangue periférico. Uma vez comprovada a associação entre o padrão de resposta imune e o grau de morbidade cardíaca, poder-se-ia determinar, precocemente, o risco evolutivo, além de bases teóricas para o melhor controle do processo de alteração da matriz extracelular e da remodelagem cardíaca observadas na cardiomiopatia chagásica.

É possível, ainda, que o maior grau de arritmogenicidade e de deterioração da função ventricular possa ser previsto pela dosagem de biomarcadores do metabolismo colágeno, pelo padrão de imagem à ressonância magnética, cintilografia de perfusão e inervação miocárdica, obtidos previamente ao implante do CDI. Os resultados destes estudos podem contribuir para o melhor conhecimento do papel da resposta imune na patogênese da cardiopatia chagásica, especialmente no que se refere à evolução clínica, remodelagem cardíaca e arritmogenicidade, assim como para o refinamento da estratificação de risco dos pacientes candidatos a implante de CDI e adoção de medidas terapêuticas visando à otimização do emprego desta importante, mas dispendiosa e complexa, forma de terapia.

Os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento das formas clínicas da doença são ainda pouco compreendidos, sendo que a forma de expressão da resposta imunológica, resultante da interação parasitohospedeiro, exerce papel fundamental neste contexto.

O cálculo amostral foi realizado utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. A população deste estudo será composta por 390

Página 02 de

pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do CTR-DIP e 80 pacientes do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.

Essa população é dividida da seguinte forma:

100 pacientes com FCI,  
250 com cardiomiopatia dilatada chagásica (CCC5),  
80 com cardiomiopatia dilatada  
idiopática(CMI), 40 indivíduos saudáveis,  
controles.

Desta população será utilizada uma amostra aleatória estratificada de 182 pacientes com margem de erro de  $\pm$  6,1%. As análises estatísticas e os gráficos serão realizados utilizando-se o pacote estatístico do software R 2.15.0.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Verificar a possível associação entre a expressão fenotípica da resposta imunológica e o grau de morbidade em pacientes com formas polares crônicas da doença de Chagas ou cardiomiopatia dilatada idiopática. Verificar o impacto da terapia antiarrítmica administradas pelo CDI no desempenho sistólico do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatias chagásica e não chagásica.

Objetivo Secundário:

Verificar a possível associação entre o perfil da resposta imune, expressa pelos níveis relativos de produção de citocinas e quimiocinas plasmáticas, e os seguintes aspectos:

- a morbidade cardíaca, caracterizada pelas formas polares: FCI e CCC5;
- o grau de comprometimento cardíaco, caracterizado pelas variáveis ecocardiográficas: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (VED); relação E/e' e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); - o grau de



comprometimento cardíaco, caracterizado pelo número de extrassístoles ventriculares em 24 horas à eletrocardiografia dinâmica;

- o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada chagásica ou idiopática. Verificar a ocorrência de estabilidade ou variabilidade no nível de produção de citocinas e quimiocinas plasmáticas e sua possível associação com a progressão clínica em pacientes chagásicos com FCI e CCC5 e

Página 03 de

indivíduos controles, saudáveis.

Correlacionar a produção ex vivo de IL-13/IL-13R 1/IL-13R alfa2 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) com fibrose em pacientes com diferentes formas de DC.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e níveis séricos de biomarcadores de disfunção ventricular.

Avaliar a associação entre a frequência de estimulação ventricular e de arritmias ventriculares e a evolução do desempenho ventricular.

Avaliar o impacto das terapias apropriadas e inapropriadas na evolução clínica e no desempenho ventricular.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e a expressão da resposta imune, estimada pela medida dos níveis séricos de citocinas inflamatórias e moduladoras.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e níveis séricos de marcadores de atividade fibrogênica.

Avaliar associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e a capacidade funcional estimada pelo TC6'.

Avaliar a qualidade de vida pelos questionários genérico (SF-36) e específico (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Verificar a possível correlação entre a arritmogenicidade cardíaca e o padrão perfusional miocárdico e denervação simpática, estimados respectivamente pela cintilografia de perfusão miocárdica estrese/repouso com sestamibiTc99m e cintilografia com

Metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (MIBG-I123) em pacientes portadores da DC. d

Verificar a possível associação entre número global e complexidade das extrassístoles ventriculares observadas ao Holter de 24h com: - Fração de Ejeção do VE, o diâmetro diastólico, relação E/e' com Presença de alterações segmentares e aneurisma apical a ecocardiografia - Presença e grau de alterações perfusionais a cintilografia miocárdica - Presença e grau do realce tardio no miocárdio à RNM - Dosagem de Peptídeo C terminal.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Serão realizados avaliação cardíaca por ressonância magnética, antes do implante do CDI, o que pode ocasionar desconforto em pessoas que não se sentem bem em ambientes fechados ou devido à punção de veia do braço e injeção de produto chamado gadolínio, necessária para

Página 04 de

realização do exame. Este procedimento não oferece maior risco à saúde dos pacientes e não oferece risco de radiação. O exame de cintilografia para pesquisa de inervação cardíaca com 123-Iodometaiodobenzilguanidina e a cintilografia de perfusão miocárdica

estresse/repouso serão realizados no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas do HC-UFGM por equipe de enfermagem e por Médicos Nucleares. Requer a administração de material radioativo por via venosa (não é contraste) e não tem efeitos colaterais e, em seguida, da aquisição de imagens em equipamento denominado gamacâmara. Este equipamento é aberto, não causando sensação de falta de ar. É possível permanecer com o seu acompanhante na sala de exame. A radiação que o paciente recebe ao se submeter a este estudo é aproximadamente a mesma recebida quando realiza um estudo radiológico contrastado (ex: urografia excretora). A introdução da agulha poderá causar uma discreta dor no local, podendo ou não formar um pequeno hematoma (inchaço e vermelhidão local).

Poderá ocorrer elevação da sua pressão arterial, para sua segurança a pressão arterial será mensurada (medida) antes e após a injeção do material e este será infundido lentamente conforme definido na literatura.

Todo procedimento será acompanhado por um médico. As medidas a serem tomadas para controle de seu tratamento serão as habituais incluindo a realização de exame laboratoriais periódicos para o que serão feitas punções de veia do braço por pessoa treinada para isso. As vezes o paciente poderá sentir um pouco de dor no local da punção ou apresentar um pequeno hematoma local, de desaparecimento espontâneo.

##### **Benefícios:**

Os resultados destes estudos podem contribuir para o melhor conhecimento do papel da resposta imune na patogênese da cardiopatia chagásica, especialmente no que se refere à evolução clínica, remodelagem cardíaca e arritmogenicidade, assim como para o refinamento da estratificação de risco dos pacientes candidatos a implante

de CDI e adoção de medidas terapêuticas visando à otimização do emprego desta importante, mas dispendiosa e complexa, forma de terapia.

Os pacientes chagásicos serão recrutados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP Orestes Diniz) do HC da Faculdade de Medicina da UFMG pelo seu coordenador, Manoel Otávio da Costa Rocha. Os pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática serão recrutados no Serviço de Cardiologia de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG por dois outros integrantes deste subprojeto (MCPN e FAB). Para fins de definição do grau de comprometimento cardíaco dos pacientes chagásicos, adotar-se-á classificação habitual no Ambulatório de Referência em

Página 05 de

Doenças de Chagas (ROCHA et al.,2003; 2007).

O sangue dos pacientes será coletado em tubo vacutainer estéril contendo heparina.

Critério de Inclusão:

Foram incluídos os pacientes ambulatoriais e internados, com indicação de CDI para profilaxia secundária, com implante autorizado pela comissão de alta complexidade do SUS segundo a Portaria do MS nº 152, de 08/03/2007(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Outros critérios foram: idade maior que 18 anos; sorologia positiva para doença de Chagas (grupo1) por dois métodos diferentes (Elisa,imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta); sorologia negativa para doença de Chagas(grupo 2) pelo método de Elisa ou imunofluorescência indireta; terapia farmacológica otimizada para insuficiência cardíaca e arritmia ventricular.

Critério de Exclusão:

- 1) impossibilidade ou indisponibilidade para a realização dos exames propostos;
- 2) hipertensão arterial sistêmica, definida operacionalmente como pressão arterial medida durante o examefísico (duas medidas) maior que 140/90 mmHg;
- 3) história compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese dirigida;
- 4) episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda;
- 5) diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose,conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e,se necessário, prova de tolerância oral à glicose ;
- 6) disfunção tireoidiana, manifestada por níveis anormais de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e datiroxina (T4) livre, associados ou não a quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo;

- 7) insuficiência renal, definida pelo aumento dos níveis de creatinina e uréia plasmáticas, associadas ou não às manifestações clássicas de uremia;
- 8) doença pulmonar obstrutiva crônica, conforme presença de história, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas;
- 9) distúrbios hidroeletrólíticos, especificamente, níveis séricos anormais de potássio e sódio;
- 10) anemia significativa, definida arbitrariamente como hemoglobina menor que 10 g/dL; 11) alcoolismo, definido como consumo médio semanal acima de 420 g de etanol - média diária acima de 60 g de etanol ; 12) qualquer outra doença cardiológica ou sistêmica significativa, crônica ou aguda, que possa interferir nos resultados das provas específicas;

Página 06 de

13) gravidez, definida por critérios laboratoriais.

A partir dos critérios expostos, serão selecionados os pacientes chagásicos e não chagásicos que constituirão as amostras utilizadas nos diversos estudos.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os estudos que integram este projeto constituem parte de linha de pesquisa do Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG, coordenada pelo professor Manoel Otávio da Costa Rocha. Todos os sujeitos da pesquisa serão atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias, convênio SUS/UFMG, sob responsabilidade do proponente, e no Serviço de Cardiologia e

Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, sob responsabilidade de integrantes do projeto. As investigações propostas são de natureza multidisciplinar, envolvendo diversos grupos e instituições de pesquisa com grande experiência no estudo da doença de Chagas.

Dois componentes principais estruturam o projeto: a) determinantes clínicos e morfofuncionais cardíacos da evolução e do prognóstico da cardiopatia chagásica crônica e b) determinantes imunopatológicos. Os pesquisadores participantes vêm trabalhando de maneira integrada e produtiva, com publicação de dezenas de artigos relacionados aos temas deste projeto.

A produção científica do grupo vem se realizando de forma regular e crescente com publicação em revistas de elevado impacto. Diversos alunos de iniciação científica, mestrados e doutorandos vêm sendo formados dentro da linha de pesquisa, que vem também contribuindo, significativamente, para renovação dos quadros docentes e de pesquisadores em Minas Gerais e no Brasil.

Nos últimos anos consolidaram-se as rotinas e protocolos adotados em ambos os serviços, incrementaram-se os projetos de pesquisa, e aperfeiçoaram-se os bancos de dados. Destaque especial tem sido dado a pacientes que necessitam de transplante cardíaco, anticoagulação e uso de dispositivos como marca-passo artificial e cardiodesfibrilador, assim como a estudos longitudinais para estabelecimento de fatores de risco e prognóstico para eventos diversos. A segunda fase deste projeto engloba parte significativa dessas novas contribuições, em fase de implementação ou consolidação.

A expectativa é que o conjunto destes estudos permita dar continuidade a essa linha de pesquisa, visando esclarecer aspectos importantes dos fatores e mecanismos determinantes da morbidade e prognóstico da cardiopatia chagásica crônica. A definição de marcadores não invasivos para pior

Página 07 de

prognóstico poderá possibilitar a identificação de subgrupos de pacientes que mereçam atenção médica especial, adotando-se condutas médico-trabalhistas e terapêuticas específicas, visando prevenir ou retardar a evolução clínica desfavorável desses pacientes.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O autor do projeto apresenta 3 TCLE, a saber:

- 1 -“Avaliação de pacientes com doença de chagas através da ressonância magnética cardíaca”.
- 2 - Participação no estudo chamado “Comportamento evolutivo da arritmogenicidade e do desempenho ventricular esquerdo em pacientes com cardiomiopatias chagásica e não chagásica submetidos a tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável”.
- 3 - Participação no estudo chamado:“AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO E INERVAÇÃO MIOCÁRDICA EMPACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA”.

#### **Recomendações:**

Sem Recomendações.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto encontra-se bem estruturado e envolve instituições e pesquisadores com experiência no objeto da pesquisa, que poderá trazer benefícios para os portadores da cardiopatia chagásica em nosso meio.

Não apresenta pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Colocado em discussão o parecer do relator, o Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ Minas, decidiu acompanhar o parecer de aprovação da Universidade Federal de Minas Gerais, como Instituição Co-participante.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	10/01/2016 23:31:51		Aceito
Declaração de	Documento3.pdf	10/01/2016	Manoel Otávio da	Aceito

Página 08 de

Instituição e Infraestrutura	Documento3.pdf	23:29:27	Costa Rocha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento2.pdf	10/01/2016 23:28:50	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Documento1.pdf	10/01/2016 23:26:49	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	12/08/2015 15:44:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ RM 12082015.doc	12/08/2015 15:39:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Cintilografia 12082015.doc	12/08/2015 15:38:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE projeto Produtividade 12082015.doc	12/08/2015 15:38:16		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	06/07/2015 17:02:38		Aceito

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.CNPq.2013.Final.doc	06/07/2015 17:01:51		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.jpg	06/07/2015 16:52:35		Aceito
Outros	Aprovação Dep Clínica Médica Proj. Chagas.pdf	06/05/2015 14:52:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Subprojeto 1.pdf	24/03/2015 15:21:45		Aceito
Parecer Anterior	Comitê de Ética em Pesquisa _ UFMG Subprojeto 1.pdf	24/03/2015 15:02:13		Aceito
Outros	Parecer Projeto Chagas _.jpg	23/03/2015 16:01:43		Aceito
Parecer Anterior	Aprovação COEP Subprojeto 1.doc	23/03/2015 15:57:30		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 13 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**
**Naftale Katz****(Coordenador)****10.2 ANEXO 2: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0210.0.203.000-11

**Interessado(a):** Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de junho de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Fatores determinantes da capacidade funcional na estenose mitral reumática**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG