

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical

Marcelo Alves Maia

**VALOR INCREMENTAL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL NA  
PREDIÇÃO DE MORTE EM INDIVÍDUOS COM CARDIOMIOPATIA  
CHAGÁSICA EM ÁREA ENDÊMICA**

**Belo Horizonte**

**2021**

Marcelo Alves Maia

**VALOR INCREMENTAL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL NA  
PREDIÇÃO DE MORTE EM INDIVÍDUOS COM CARDIOMIOPATIA  
CHAGÁSICA EM ÁREA ENDÊMICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina

Orientação: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientação: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

**Belo Horizonte**

**2021**

Maia, Marcelo Alves.  
M217v Valor incremental do Peptídeo Natriurético Cerebral na predição de morte em indivíduos com Cardiomiopatia Chagásica em área endêmica [manuscrito]. / Marcelo Alves Maia. - - Belo Horizonte: 2021.  
138f.: il.  
Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.  
Coorientador (a): Antônio Luiz Pinho Ribeiro.  
Área de concentração: Medicina Tropical.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Insuficiência Cardíaca. 4. Ecocardiografia. 5. Arritmias Cardíacas. 6. Mortalidade. 7. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2897

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Infectologia e Medicina Tropical

**Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Fábio Alves da Silva Júnior

**Pró-Reitora de Pesquisa**

Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

**Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Humberto José Alves

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

Profa. 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

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e  
Medicina Tropical**

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e  
Medicina Tropical**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

### **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**"VALOR INCREMENTAL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL NA PREDIÇÃO DE MORTE EM INDIVÍDUOS COM CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA EM ÁREA ENDÊMICA"**

**MARCELO ALVES MAIA**

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 31 de maio de 2021, pela 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, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

**PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES** - Orientadora

UFMG

**PROF. ANTÔNIO LUIZ PINHO RIBEIRO** - Coorientador

UFMG

**PROFA. MARIÂNGELA CARNEIRO**

UFMG

**PROF. VINÍCIUS TOSTES CARVALHO**

UFMG

**PROFA. DESIRÉE SANT'ANA HAIKAL**

UNIMONTES

**PROF. ISRAEL MOLINA ROMERO**

FIOCRUZ-CPQRR-MG

Belo Horizonte, 25 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Désirée Sant Ana Haikal, Usuário Externo**, em 31/05/2021, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Israel Molina Romero, Usuário Externo**, em 31/05/2021, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariângela Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 01/06/2021, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinicius Tostes Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 01/06/2021, às 14:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 01/06/2021, às 19:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Chefe de setor**, em 06/06/2021, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0740020** e o código CRC **6E498631**.

*Tarde Vos amei,*

*Ó Beleza tão antiga e tão nova, tarde Vos amei!*

*Eis que habitáveis dentro de mim, e eu, lá fora, a procurar-Vos!*

*Disforme, lançava-me sobre estas formosuras que criastes.*

*Estáveis comigo e eu não estava Convosco!*

*Retinha-me longe de Vós aquilo que não existiria, se não existisse em Vós.*

*Porém, chamastes-me, com uma voz tão forte, que rompestes a minha surdez!*

*Brilhastes, cintilastes, e logo afugentastes a minha cegueira!*

*Exalastes perfume: respirei-o a plenos pulmões, suspirando por Vós.*

*Saboreei-Vos e, agora, tenho fome e sede de Vós.*

*Tocastes-me e ardi, no desejo de Vossa Paz!*

*Santo Agostinho (354 – 430 d.C.)*

## AGRADECIMENTOS

*Ao final de uma jornada é chegado o momento para reflexões. Tempo para agradecer, tempo para recordar todos os momentos difíceis, toda a energia dispendida em prol de um projeto grandioso, mas laborioso. Quantas foram as vezes que nos sentimos cansados, depois de dias exaustivos de trabalho, mas que ainda era necessário estender um pouco mais o esforço naquele dia. Muitos dias foram necessários em viagens semanais fora do domicílio para que se fossem cumpridas etapas de parte do processo. Dois anos foram necessários nesse tempo. Vieram tribulações! Doença, cirurgia, medo, insegurança. Medo da fragilidade do ser humano! Seria mesmo necessário todo esse esforço? Tudo conspirava para que não se desse importância à essa busca do conhecimento. Mas a busca do conhecimento não se mede em números. Por que buscá-lo? Não sei. A nossa vida deve ser pautada em ter “fé em assinar uma folha em branco e deixar que Deus nela escreva o que quiser” (Santo Agostinho). Ter fé em que as coisas não acontecem sem um propósito. A vida deve ser vivida e fazer girar o mundo à nossa volta, “o primeiro passo será mover a si mesmo” (Platão). Agradeço então a presença de Deus em minha vida, que me carregou nos momentos difíceis, e que tornou possível para que fosse chegado esse momento. Agradeço a minha esposa, Silmara, que sempre esteve ao meu lado em todas as tribulações, nas alegrias e tristezas, saúde e doença, e que me ajudou a tornar possível esse momento de vitória. Agradeço aos meus filhos, Pedro Henrique e Ana Isabel que também foram importantes na constituição de todo o processo, ele pela acolhida em sua casa em BH em todas as vezes em que por lá estar foram necessárias; ela no auxílio à coleta dos dados e avaliação dos pacientes. Agradeço à Fellipe, meu genro que também proporcionou esse auxílio. Agradeço aos meus irmãos às palavras de apoio para que esse projeto fosse cumprido. Agradeço aos meus pais, que apesar de não estarem mais aqui entre nós, souberam plantar a semente da sede do conhecimento. Tenho absoluta certeza de que*



*estariam muito felizes nesse momento. Agradeço à nossa funcionária Lau, pelo seu zelo e carinho, sempre disposta a ajudar. Agradeço aos meus orientadores, Maria do Carmo e Antônio Luiz pelo imenso suporte que me foi oferecido. Muito obrigado, de coração!*

*Encerro com uma reflexão: “Felicidade é como uma borboleta: quanto mais você tenta apanhá-la, mais ela se afasta de você. Mas se você dirigir sua atenção para outras coisas, ela virá e pousará suavemente em seu ombro” (Henry Thoreau)!*

*Sejamos então felizes; felicidade essa que nos é oferecida nas coisas simples da vida. Saibamos então desfrutá-la! Deus abençoe a todos nós!*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença de Chagas é uma importante causa de insuficiência cardíaca em áreas endêmicas e a avaliação da função cardíaca pelo ecocardiograma é essencial para definir o prognóstico. A dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral (BNP) está bem estabelecida no diagnóstico da insuficiência cardíaca, mas o seu valor prognóstico adicional aos parâmetros ecocardiográficos não se encontra definido, especialmente no contexto da cardiomiopatia chagásica. **OBJETIVOS:** Determinar o valor incremental do peptídeo natriurético cerebral (fragmento N-terminal, NT-ProBNP) sobre os parâmetros ecocardiográficos na predição de morte em pacientes com cardiomiopatia chagásica. **MÉTODOS:** Estudo de coorte em pacientes com doença de Chagas residentes em áreas endêmicas no norte de Minas Gerais que apresentavam insuficiência cardíaca, definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50% e/ou NT-ProBNP > 300 pg/ml foram elegíveis para o estudo, sendo acompanhados por 31 meses. Os dados clínicos foram obtidos por meio de um questionário padronizado, destacando-se os sintomas relacionados à insuficiência cardíaca. Os eletrocardiogramas (ECGs) foram registrados, enviados através do programa de telemedicina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com laudos à distância. Medidas ecocardiográficas obtidas por equipamentos portáteis foram coletadas em centros primários de saúde pública. O desfecho avaliado foi a mortalidade por todas as causas. Dois modelos de regressão de Cox testaram o valor incremental do NT-ProBNP sobre as variáveis ecocardiográficas convencionais preditivas independentes de mortalidade. No primeiro modelo, variáveis ecocardiográficas de impacto prognóstico foram incluídas, ajustadas para idade, sexo, classe funcional da NYHA, frequência cardíaca, duração do QRS, fibrilação atrial e marcapasso. No segundo modelo, comparamos o NT-ProBNP adicionado às variáveis ecocardiográficas, utilizando o “Akaike Information Criterion” (AIC), “Bayesian Information Criterion” (BIC) e “Net Reclassification Improvement” (NRI). A acurácia foi avaliada pelo teste razão de probabilidade. Curvas de Kaplan-Meier avaliaram a taxa de sobrevida usando o teste de log-rank. **RESULTADOS:** Foram incluídos 370 pacientes com idade de  $66 \pm 13$  anos, 210 (57%) mulheres. A maioria dos pacientes estava em classe funcional II e III da NYHA com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE =  $41 \pm 12\%$ ). Durante o seguimento de 31 meses, 133 pacientes morreram (36%) com taxa de incidência de mortalidade geral de 39,6 mortes por 100 pacientes-ano. Quatro parâmetros ecocardiográficos principais foram preditores de mortalidade, incluindo FEVE (*hazard ratio* [HR] 0,97; intervalo de confiança [IC] 95% 0,95 -

0,98), área diastólica final do ventrículo direito (VD) (HR 1,06; IC 95% 1,03 - 1,09), razão E/e' (HR 1,03; IC 95% 1,01 - 1,05) e volume do átrio esquerdo (AE) (HR 1,01; IC 95%; 1,00 a 1,01). A inclusão de NT-ProBNP no modelo com os parâmetros ecocardiográficos resultou em melhora significativa no desempenho do modelo (HR 1,80; IC% 1,19 – 2,73;  $p < 0,005$ ).

**CONCLUSÕES:** Em uma coorte contemporânea de pacientes com cardiomiopatia chagásica, variáveis ecocardiográficas que expressam a gravidade da disfunção ventricular esquerda e direita foram importantes preditores de mortalidade. O NT-ProBNP foi um forte preditor de morte, melhorando a estratificação de risco além daquela fornecida pelas medidas ecocardiográficas. A dosagem do NT-ProBNP pode ser realizada na prática clínica para estratificação de risco dos pacientes com cardiomiopatia chagásica residentes em áreas endêmicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia. Insuficiência cardíaca. Ecocardiografia. Arritmia cardíaca. Mortalidade.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chagas cardiomyopathy is an important cause of heart failure in endemic areas and assessment of cardiac function by echocardiogram is essential to define prognosis. Natriuretic peptides are well established in the diagnostic of heart failure, but its prognostic value additional to echocardiographic parameters is not well defined, especially in community-based Chagas patients. **OBJECTIVES:** This study aims to assess the incremental value of N-terminal Pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) over echocardiographic parameters in predicting mortality in patients with Chagas cardiomyopathy from remote areas. **METHODS:** Patients with Chagas disease from endemic areas in Brazil who had heart failure defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% and/or NT-ProBNP >300 pg/ml were eligible for the study. Clinical data were obtained using a standardized questionnaire. A resting 12-lead ECG was recorded at baseline and read by trained cardiologists. A range of readily obtained echocardiographic measures were collected using portable equipment at public health primary centers. The end point was all-cause mortality. Two Cox regression models were performed to test the incremental value of NT-Pro-BNP over conventional echocardiographic variables that were independently predictive of mortality. In the first multivariable model, prespecified echocardiographic variables of prognostic impact were included, adjusted for age, sex, NYHA functional class, and ECG parameters, including heart rate, QRS duration, atrial fibrillation, and pacemaker. In the second model, NT-Pro-BNP was added to these echocardiographic variables, and a head-to-head comparison of both models was performed. The Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian Information Criterion (BIC) were calculated for each model. Net Reclassification Improvement (NRI) was calculated comparing the model including echocardiographic variables to the model including these and NT-Pro-BNP. The global goodness of fit of the models was evaluated by Likelihood ratio tests. Kaplan-Meier curves were presented to display survival rate using the log-rank test. **RESULTS:** The mean age was  $66 \pm 13$  years and 210 (57%) were women. Most of the patients were in functional class II and III, with left ventricular (LV) systolic dysfunction (LVEF =  $41 \pm 12\%$ ). During a mean follow-up of 31 months, 133 patients died (36%) with overall mortality incidence rate of 39.6 deaths per 100 patient-years. Four key echocardiographic parameters were predictors of mortality, including LVEF (hazard ratio [HR] 0.97; 95% confidence interval [CI] 0.95 - 0.98), right ventricular (RV) end-diastolic area (HR 1.06; 95% CI 1.03 - 1.09), E/e' ratio (HR 1.03; 95% CI 1.01 - 1.05), and left atrial (LA) volume (HR 1.01; 95% CI 1.00 - 1.01). The inclusion of NT-ProBNP on top of echocardiographic parameters resulted in significant improvement in

model performance (HR 1,80; IC% 1,19 – 2,73;  $p < 0,005$ ). **CONCLUSIONS:** In a contemporary cohort of patients with Chagas cardiomyopathy, echocardiographic variables that express the severity of left and right ventricular dysfunction were important predictors of mortality. NT-ProBNP was a strong predictor of death, improving risk stratification beyond that provided by echocardiographic measurements. NT-ProBNP assessment may be used in a clinical setting to improve the risk stratification of patients with Chagas cardiomyopathy living in endemic areas.

**KEYWORDS:** Chagas disease. Cardiomyopathy. Heart failure. Echocardiography. Cardiac arrhythmia. Mortality.

## LISTA DE QUADROS

<i>Quadro 1 – Classificação da doença de Chagas de acordo com a alteração estrutural cardíaca e manifestação de sintomas</i>	28
<i>Quadro 2 – Manifestações clínicas na fase crônica da Cardiomiopatia Chagásica</i>	28
<i>Quadro 3 – Classificação da New York Heart Association (NYHA)</i>	30
<i>Quadro 4 – Alterações mais comuns dos métodos propedêuticos na forma cardíaca da Cardiomiopatia Chagásica Crônica</i>	39
<i>Quadro 5 – Preditores Prognósticos na Cardiomiopatia Chagásica</i>	44
<i>Quadro 6 – Variáveis ecocardiográficas como preditores prognósticos na doença de Chagas</i>	59

## LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 – Escores de Estratificação de Risco na Doença de Chagas</i>	43
<i>Tabela 2 – Distribuição dos pacientes incluídos no projeto São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center (SamiTrop)</i>	100
<i>Tabela 3 – Características dos pacientes com dados antropométricos e renda familiar</i>	101
<i>Tabela 4 – Características sociais e clínicas da população estudada</i>	102
<i>Tabela 5 – Variáveis clínicas descritivas</i>	104
<i>Tabela 6 – Parâmetros descritivos da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas)</i>	105
<i>Tabela 7 – Medidas ecocardiográficas bidimensionais</i>	107
<i>Tabela 8 – Parâmetros do Holter associados com a mortalidade</i>	109
<i>Tabela 9 – Parâmetros associados à disfunção sistólica</i>	111

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Imagem ecocardiográfica apical 2 câmaras de paciente com doença de Chagas, mostrando trombo apical em ápice do ventrículo esquerdo.* 32
- Figura 2 – Imagem ecocardiográfica na incidência 4 câmaras de paciente com CCC, mostrando trombo apical em ápice do ventrículo esquerdo (seta) e eletrodo de marcapasso em átrio direito.* 32
- Figura 3 – Imagens de tomografia computadorizada mostrando acidente vascular encefálico isquêmico com transformação hemorrágica em paciente com cardiomiopatia chagásica.* 33
- Figura 4 – Eletrocardiograma com padrão de bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, típico de cardiopatia chagásica crônica.* 37
- Figura 5 (A) – Holter 24 horas demonstrando episódio de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS).* 37
- Figura 5 (B) – Holter 24 horas demonstrando bigeminismo ventricular.* 38
- Figura 5 (C) – Holter 24 horas demonstrando extrassístole ventricular pareada.* 38
- Figura 5(D) – Holter 24 horas demonstrando fibrilação atrial com bradicardia.* 38
- Figura 5(E) – Holter 24 horas demonstrando ritmo idioventricular acelerado (RIVA).* 39
- Figura 6 – Alterações segmentares clássicas de parede ventricular em paciente com cardiomiopatia Chagásica.* 46
- Figura 7 – (A) Ecocardiograma em corte 2 câmaras e (B) ventriculografia com contraste mostrando aneurismas em segmento basal da parede ínfero-* 46



*lateral e porção apical do ventrículo esquerdo. (C) Coronariografia sem lesões em vasos que irrigam as regiões aneurismáticas.*

*Figura 8 – Imagens mostrando aneurisma apical dos ventrículos esquerdo e direito; dilatação de câmaras e com regurgitação tricúspide (TR) e mitral (MR); padrão de fluxo mitral com ondas E / A; imagem de Doppler tecidual do anel do septo mitral para o cálculo da relação (E/e<sup>2</sup>) da velocidade de fluxo diastólico transmitral inicial (onda E) e a velocidade diastólica inicial do anel mitral (e<sup>2</sup>).* 48

*Figura 9 – Método de strain rate em corte apical 4 câmaras demonstrando uma grave redução na função sistólica ventricular esquerda.* 48

*Figura 10 – Radiografia de tórax de indivíduo portador de cardiomiopatia chagásica crônica grave.* 49

*Figura 11 – Imagens ecocardiográficas apical 2 e 4 câmaras de pacientes com doença de Chagas, mostrando aneurismas apicais do ventrículo esquerdo.* 50

*Figura 12 – Regurgitação mitral. Imagem color-Doppler adquirida de corte apical 4 e 3 câmaras, mostrando jatos excêntricos, direcionado para veias pulmonares esquerdas e alcançando o assoalho do átrio esquerdo.* 51

*Figura 13 – Imagens de ressonância magnética mostrando aneurismas apicais típicos da Cardiomiopatia Chagásica.* 53

*Figura 14 – Imagens de RMC demonstrando três padrões de LGE em plano eixo-curto cardíaco.* 53

*Figura 15 – Ressonância magnética na cardiomiopatia chagásica com detecção e quantificação de fibrose miocárdica.* 54

*Figura 16 – Imagem de ressonância magnética em cortes 4 e 3 câmaras por técnica de realce tardio por gadolínio.* 54

*Figura 17 – Imagem de ressonância magnética em corte 4 câmaras com mapeamento T1 nativo codificado por cores.* 55

<i>Figura 18 – Imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso e durante o exercício.</i>	56
<i>Figura 19 – Cintilografia miocárdica planar com <sup>123</sup>I-MIBG em visão anterior para avaliar a inervação simpática em paciente com CCC e arritmia ventricular.</i>	57
<i>Figura 20 – Imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso (<sup>99m</sup>TcMIBI) e inervação simpática miocárdica utilizando <sup>123</sup>I-MIBG com cortes tomográficos de planos ortogonais em eixos longo e curto.</i>	57
<i>Figura 21 – Volume cardíaco aumentado em paciente com CMC, com captação de <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) e do rádio traçador gallium 68 (68Ga-DOTATOC).</i>	58
<i>Figura 22 – Protocolo do método de diagnóstico da doença de Chagas e dosagem do BNP – Banco de Dados SMS Projeto SamiTrop.</i>	62
<i>Figura 23 – Análise de dados ecocardiográficos através do programa de software Echopac® da marca GE.</i>	63
<i>Figuras 24 – Coleta de dados. A – Realização de ecocardiograma pelo autor; B – monitorização com Holter; C – internação em CTI em acompanhamento de paciente do estudo.</i>	65
<i>Figura 25 - Imagens colhidas através de um equipamento de ecocardiograma com sistema de ultrassom Vivid Q, marca GE Healthcare através do software Echopac®.</i>	65
<i>Figura 26 – Mapa geográfico das mesorregiões do Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha.</i>	99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

*<sup>123</sup>I MIBG – iodine-123-metaiodobenzylguanidine;*

*<sup>18</sup>F-FDG – <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose*

*2D - ecocardiograma bidimensional*

*AE – átrio esquerdo*

*AO – aorta*

*AVE - acidente vascular encefálico*

*BNP – brain natriuretic peptide*

*bpm – batimentos por minuto*

*BRD – bloqueio do ramo direito*

*BRE – bloqueio do ramo esquerdo*

*CCC – cardiomiopatia chagásica crônica*

*CDI – cardiodesfibrilador implantável*

*CF – classe funcional*

*DAC – doença arterial coronariana*

*DAVE – dispositivo de assistência ventricular esquerda*

*ECA – enzima conversora de angiotensina*

*ECG – eletrocardiograma*

*ECV - extracelular volume*

*ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay*

*ESVs – extrassístoles ventriculares*

*FA – fibrilação atrial*

*FAC – fractional area change*

*FC – frequência cardíaca*

*FE – fração de ejeção*

*FEVD – fração de ejeção do ventrículo direito*

*FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo*

*HBAE – hemibloqueio anterior esquerdo*

*IC – insuficiência cardíaca*

*IC – intervalo de confiança*

*IFI – immunofluorescence indirect test*

*IM – insuficiência mitral*

*Intervalo QT – intervalo ondas Q e T do eletrocardiograma*

*IT – insuficiência tricúspide*

*LA – left atrium*

*LGE – late gadolinium enhancement*

*LV – left ventricle*

*MP – marcapasso*

*NIH (USA) – National Institute of Health of United States of America*

*NT-pro-BNP – N-terminal pro type B natriuretic peptide*

*NYHA – New York Heart Association*

*Onda A – onda telediastólica fluxo mitral*

*Onda E – onda protodiastólica fluxo mitral*

*PET-CT – positron emission tomography-computed tomography*

*PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar*

*QRS – ondas Q, R e S do eletrocardiograma*

*RA – right atrium*

*RIVA – ritmo idioventricular acelerado*

*RMC – ressonância magnética cardiovascular*

*RT – regurgitação tricúspide*

*RV – right ventricle*

*SamiTrop – São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center*

*SPECT – single photon emission computed tomography*

*TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion*

*TD – tempo de desaceleração*

*TRC – terapia de ressincronização cardíaca*

*TV – taquicardia ventricular*

*TVNS – taquicardia ventricular não sustentada*

*TVS – taquicardia ventricular sustentada*

*TxC – transplante cardíaco*

*VD – ventrículo direito*

*VDF – volume diastólico final*

*VE – ventrículo esquerdo*

*VED – ventrículo esquerdo em diástole*

*VES – ventrículo esquerdo em sístole*

*Vmáx – velocidade máxima*

*VPN – valor preditivo negativo*

*VSF – volume sistólico final*

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	24
1.1 Justificativa e relevância	24
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	26
2.1 Epidemiologia, fisiopatogenia e manifestações clínicas	26
2.2 O uso do peptídeo natriurético cerebral na cardiomiopatia chagásica	33
2.3 Arritmias cardíacas na cardiomiopatia chagásica	34
2.4 Fatores prognósticos na cardiomiopatia chagásica	41
2.5 Métodos propedêuticos na cardiomiopatia chagásica	44
2.5.1 Ecocardiograma	44
2.5.2 Tomografia computadorizada	52
2.5.3 Ressonância magnética cardiovascular	52
2.5.4 Ventriculografia por radionúcleos	55
<b>3. OBJETIVOS</b>	60
3.1 Objetivo principal	60
3.2 Objetivos específicos	60
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA</b>	<b>61</b>
4.1 Desenho do estudo	61
4.2 População estudada	61
4.3 Procedimentos	66
4.3.1 Caracterização da população	66
4.3.2 Avaliação clínica	67
4.4 Métodos propedêuticos	67
4.4.1 Parâmetros eletrocardiográficos	67
4.4.2 Parâmetros de eletrocardiografia dinâmica – Holter 24 horas	68
4.4.3 Parâmetros ecocardiográficos	69
4.5 Cálculo amostral	72
4.6 Definições dos desfechos clínicos	73
4.7 Análise estatística	74
4.8 Questões éticas	75
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>76</b>
5.1 Artigo	76
<b>MATERIAL SUPLEMENTAR / RESULTADOS</b>	<b>99</b>
5.2 Análise descritiva das características gerais da amostra da população	99

5.3	Análise descritiva dos parâmetros clínicos.....	103
5.4	Análise descritiva de parâmetros da eletrocardiografia dinâmica - Holter 24 horas.....	103
5.5	Análise de mortalidade com parâmetros de eletrocardiografia dinâmica.....	107
5.6	Disfunção sistólica e arritmia cardíaca.....	109
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO DO MATERIAL SUPLEMENTAR.....</b>	<b>112</b>
6.1	Fatores epidemiológicos.....	112
6.2	Arritmias cardíacas.....	116
6.3	Disfunção sistólica do VE e classe funcional.....	121
6.4	Alterações segmentares e aneurisma ventricular.....	124
6.5	Insuficiência valvar.....	128
6.6	Disfunção diastólica do VE.....	130
6.7	Disfunção sistólica do VD.....	132
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	137
	Referências.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
	Anexo A.....	147
	Anexo B.....	149
	Apêndice A.....	153
	Apêndice B.....	154
	Apêndice C.....	155



## **1. INTRODUÇÃO**

Apesar de substanciais avanços no tratamento, as doenças cardiovasculares permanecem como principal causa de mortalidade em todo o mundo. A doença coronariana aterosclerótica e as cardiomiopatias podem ser enumeradas como as principais causadoras de redução na expectativa de vida desses pacientes. Dentre as cardiomiopatias, aquelas causadas por doenças infecciosas e parasitárias continuam a ter um importante papel na etiologia dessas afecções cardíacas. Nesse contexto, a doença de Chagas permanece como a mais importante doença parasitária no hemisfério ocidental, com grande impacto nas condições de saúde de populações de áreas endêmicas (BENZIGER, 2016).

### **1.1 Justificativa e relevância**

A doença de Chagas produz uma miocardite crônica fibrosante, de baixa intensidade e contínua, responsável por lesão miocárdica de caráter progressivo e que resulta na cardiomiopatia chagásica crônica (NETO; ISSA; D, 2017). Apesar do atual controle na sua transmissão, a doença de Chagas permanece como um grave problema de saúde pública, com elevadas taxas de mortalidade e de incapacidade produtiva.

A cardiomiopatia chagásica crônica ainda é muito prevalente em cidades do interior brasileiro, principalmente em indivíduos que foram infectados antes da década de 1980 no Brasil. Diante disso, a taxa de mortalidade no país por essa doença ainda é elevada, permanecendo como uma das quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias.(CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O presente estudo incluiu pacientes com cardiomiopatia chagásica de área endêmica, mais precisamente em cidades do Norte de Minas Gerais e Vale do Jequitinhonha, onde

possuem acesso limitado aos serviços de saúde especializados. O ecocardiograma, por sua capacidade de quantificar de forma objetiva a lesão estrutural miocárdica, é o exame padrão-ouro recomendado na avaliação inicial de todos os pacientes com doença de Chagas, definindo a gravidade do acometimento cardíaco e o prognóstico. As variáveis ecocardiográficas estudadas são de fácil obtenção em aparelhos portáteis convencionais, desprovidos de recursos tecnológicos avançados, o que possibilitaria avaliar a combinação de variáveis que teriam a melhor predição de desfechos.

O modelo de predição de eventos adversos visa à melhor estratificação de risco dos pacientes com acesso limitado à assistência médica especializada, com impacto na estratégia terapêutica, podendo permitir encaminhamento mais precoce para tratamentos especializados, incluindo tratamento clínico otimizado, implante de dispositivos cardíacos ou transplante cardíaco, no sentido de melhorar o prognóstico dessa população. Esse estudo se propôs a determinar um modelo preditor de mortalidade na cardiomiopatia chagásica, utilizando dados clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos e a identificar o valor incremental do peptídeo natriurético cerebral (fragmento N-terminal, NT-ProBNP) nesse modelo, dentre os fatores que influenciaram o desfecho de mortalidade. As variáveis clínicas foram obtidas através de questionários; as variáveis ecocardiográficas obtidas por meio do ecocardiograma portátil, os parâmetros eletrocardiográficos analisados remotamente por cardiologistas experientes do Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG e a dosagem do peptídeo natriurético cerebral. Dessa forma, o presente estudo permitiu identificar os pacientes residentes em áreas endêmicas de alto risco para morte, com impacto direto no tratamento desses pacientes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

São apresentados neste capítulo conceitos teóricos utilizados no trabalho. Na seção 2.1 são apresentados dados epidemiológicos, fisiopatogenia e manifestações clínicas. A seção 2.2 analisa o uso do biomarcador peptídeo natriurético cerebral na cardiomiopatia chagásica. A seção 2.3 analisa as arritmias cardíacas na cardiomiopatia chagásica. A seção 2.4 aborda os fatores prognósticos na doença de Chagas. A seção 2.5 discorre sobre os métodos propedêuticos utilizados na cardiomiopatia chagásica crônica.

### 2.1 Epidemiologia, fisiopatogenia e manifestações clínicas

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, foi descrita por Carlos Chagas em 1909 durante um surto de malária na cidade de Lassance, norte de Minas Gerais. Em seu primeiro relatório, ele identificou o agente etiológico (o parasita *Trypanosoma cruzi*), o inseto vetor triatomíneo hematófago, a forma de transmissão e todo o ciclo da doença (CHAGAS, 1909). O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário flagelado da família *Trypanosomatidae*, caracterizado pela presença de um flagelo e uma única mitocôndria, encontrada no sangue dos vertebrados, na forma de tripomastigota e nos tecidos, como amastigota (BERN, 2011). A descoberta de todo o ciclo da doença por somente um indivíduo é uma experiência única em toda a história da medicina. Embora seja considerada uma doença de áreas rurais e remotas de países da América Latina, devido ao fenômeno de migração a doença de Chagas disseminou por vários países do mundo, incluindo Estados Unidos, países da Europa e Japão. Modos alternativos de contágio através de transmissão congênita, transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos ajudaram a disseminar a doença. É estimado haver cerca de 6 milhões de portadores da forma crônica da doença de Chagas nas Américas, e no Brasil as estimativas atuais variam de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, ou

provavelmente cerca de 1,0 a 2,4% da população (CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), e em torno de 10 milhões de pessoas infectadas ao redor do mundo. É considerada como uma das doenças negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde devido ao contexto social, humano e econômico da doença (VISONI; WESTPHALEN, 2012).

A fisiopatogenia da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é complexa e multifatorial com processo inflamatório crônico e progressivo, envolvendo resposta imune deletéria com necrose dos cardiomiócitos, lesão ao sistema de condução e consequentes alterações arrítmicas. As arritmias são variadas incluindo disfunção do nó sinusal, bloqueios atrioventriculares e intraventriculares, arritmias ventriculares e risco de morte súbita. A inflamação miocárdica crônica que leva à fibrose e necrose tecidual resulta em alterações segmentares das paredes do ventrículo esquerdo, com consequente disfunção ventricular global e insuficiência cardíaca. A inflamação crônica pode gerar um processo de automaticidade nas áreas afetadas, desencadeando um mecanismo de reentrada nas áreas de fibrose. A microcirculação coronariana também se torna comprometida, podendo causar sintomas de dor precordial, defeitos de perfusão, com áreas de inatividade elétrica ao eletrocardiograma (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020). A CCC pode se apresentar com ou sem falência ventricular. A nomenclatura previamente utilizada como forma arritmogênica e forma congestiva não é mais usada, sendo atualmente classificada de acordo com recomendações internacionais e é baseada na presença de disfunção ventricular esquerda (Quadro 1) (ANDRADE J.P *et al.*, 2010), (ANDRADE *et al.*, 2011).

Devido à parasitemia escassa na fase crônica, o diagnóstico nesta fase é feito por métodos de detecção por anticorpos, mais comumente o *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e o teste de imunofluorescência indireta (IFI) (CARDOSO, RHANDERSON *et al.*, 2016).

*Quadro 1 – Classificação da doença de Chagas de acordo com a alteração estrutural cardíaca e presença de sintomas*

<i>Forma</i>	<i>Estágios</i>	<i>Alterações encontradas</i>
<i>Indeterminada</i>	A	Sorologia (+) Chagas, sem doença cardíaca estrutural (ECG e radiografia normais) e não apresenta sintomas de IC.
<i>Forma cardíaca sem IC</i>	B1	Cardiopatia estrutural com alterações no ECG (arritmias ou distúrbios de condução) e/ou alterações segmentares ao ecocardiograma, mas com função do VE preservada, sem sinais ou sintomas, atuais ou anteriores de IC.
<i>Forma cardíaca com IC</i>	B2	Doença cardíaca estrutural com fração de ejeção ventricular reduzida, sem sinais ou sintomas atuais ou anteriores de IC.
	C	Disfunção ventricular com sinais ou sintomas atuais ou anteriores de IC.
	D	Falência cardíaca refratária mesmo em repouso, não responsiva ao máximo tratamento medicamentoso (CF IV NYHA), com necessidade de intervenções especializadas (CDI, DAVE, TRC, TxC).

*ECG – eletrocardiograma; VE – ventrículo esquerdo; IC – Insuficiência Cardíaca; CF – classe funcional; NYHA – New York Heart Association; CDI – cardiodesfibrilador implantável; DAVE – dispositivo de assistência ventricular esquerda; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; TxC – transplante cardíaco. Elaborado pelo autor com base em (ANDRADE J.P, BACAL F et al, 2011)*

Outras manifestações da forma crônica da doença de Chagas estão listadas no Quadro 2.

*Quadro 2 – Manifestações clínicas na fase crônica da doença de Chagas*

<i>Cardíaca (cardiomiopatia)</i>
A falência ventricular esquerda é com frequência a primeira manifestação clínica com dispneia aos esforços, sendo pouco comuns os sintomas iniciais de congestão sistêmica. Com a progressão da doença, associam-se os sinais de congestão venosa sistêmica (turgência jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores e ascite), anasarca e caquexia cardíaca. Pode ocorrer tromboembolismo (sistêmico e pulmonar), síndrome de dor torácica anginosa (NUNES, MCP <i>et al.</i> , 2013), acidente vascular encefálico, ou arritmia cardíaca, inclusive a morte súbita ser a manifestação clínica inicial da doença de Chagas (ANDRADE J.P, BACAL F, <i>et al</i> 2011); (BOTONI <i>et al.</i> , 2013).
<i>Gastrointestinal</i>
Disfagia, odinofagia, megaesôfago, constipação intestinal, megacólon

*Quadro 2 – Manifestações clínicas na fase crônica da doença de Chagas (continua)*

*Neurológica*

Neurite periférica, demência, confusão, encefalopatia crônica, acidente vascular encefálico com déficit sensorial ou motor envolvendo face, braço e perna, afasia ou déficit espacial visual (CAROD-ARTAL *et al.*, 2005), rebaixamento do nível de consciência, hemiparesia, déficits corticais focais (afasia, déficit de campo visual), cefaleia, tonteira (CAROD-ARTAL, 2007b).

*Elaborado pelo autor com base em (NETO; ISSA; D, 2017)*

A avaliação funcional das manifestações clínicas na insuficiência cardíaca é realizada através da classificação da *New York Heart Association (NYHA)*. Essa classificação foi originalmente descrita em 1928 e atualizada em 1994 como um método padronizado de avaliação funcional na insuficiência cardíaca e amplamente utilizado em estudos clínicos (BENNETT *et al.*, 2002). Esse sistema de classificação funcional ajuda os médicos a avaliarem os efeitos dos sintomas cardíacos apresentados pelos pacientes em suas atividades diárias.

A descrição dos sintomas apresentados pelos pacientes na classificação da NYHA revisadas em 1994 e apresentada no Quadro 3, ordena os pacientes em classes funcionais I, II, III e IV, baseado em suas limitações para atividades físicas, proporcionando uma maneira simples, porém subjetiva de classificar a presença da insuficiência cardíaca em categorias diferentes. Entretanto, a capacidade funcional não está diretamente relacionada à fração de ejeção mensurada pelo ecocardiograma. Para aumentar o caráter objetivo da classificação da NYHA, foram incluídas avaliações objetivas, ordenadas em classes A, B, C e D, que foram adicionadas às classes funcionais da NYHA em 1994, de acordo com o Quadro 3. Estas avaliações foram baseadas em avaliações com o uso de métodos propedêuticos como o eletrocardiograma, testes de esforço, ecocardiograma e imagens radiológicas (BENNETT *et al.*, 2002), (RUSSELL *et al.*, 2009).

As classes funcionais são úteis para informar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes de acordo com a capacidade de realização de suas atividades diárias. É importante

ressaltar que a classificação da *NYHA* possui caráter subjetivo e pouco reprodutível, uma vez que a interpretação do grau de esforço físico de cada paciente pode ser variável entre observadores diferentes. Além disso, o conceito de atividade física varia de acordo com a idade, sexo, condicionamento físico, capacidade funcional e desempenho funcional dos pacientes.

Capacidade funcional representa a função fisiológica máxima em que o indivíduo é capaz de realizar, ao passo que o desempenho funcional representa a quantidade de esforço que a pessoa escolhe realizar, mesmo não havendo limitação para aquele esforço. Apesar de possuir uma alta capacidade funcional, a pessoa escolhe realizar um menor esforço por razões variadas, como motivação ou fadiga (BENNETT *et al.*, 2002).

*Quadro 3 – Classificação da New York Heart Association (NYHA)*

<i>Capacidade funcional</i>		<i>Avaliação funcional</i>	
<i>Classe I</i>	Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitação resultante de atividade física. Atividades físicas ordinárias não causam fadiga, palpitações, dispnéia ou dor anginosa. <sup>4</sup>	A	Não há evidência objetiva de doença cardiovascular.
<i>Classe II</i>	Pacientes com doença cardíaca com leve limitação para atividade física. São confortáveis em repouso. Atividade física ordinária resulta em fadiga, palpitações, dispnéia ou dor anginosa.	B	Há evidência objetiva de doença cardiovascular mínima.
<i>Classe III</i>	Pacientes com doença cardíaca apresentando importante limitação para atividade física. São confortáveis em repouso. Atividades físicas menores que as ordinárias produzem fadiga, palpitações, dispnéia ou dor anginosa.	C	Há evidência objetiva de doença cardiovascular moderadamente grave.
<i>Classe IV</i>	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem haver desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto é aumentado.	D	Há evidência objetiva de doença cardiovascular grave.

*Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels, 9th ed. Boston (MA): Little Brown & Co; 1994: 253-6. Fonte: (BENNETT et al., 2002).*

Dentre as manifestações clínicas da cardiomiopatia chagásica, destacam-se os acidentes vasculares encefálicos secundários a embolias sistêmicas e o tromboembolismo pulmonar. Essas manifestações comuns em indivíduos com CCC, são decorrentes de trombos murais ventriculares em câmaras cardíacas dilatadas, particularmente em aneurismas apicais do ventrículo esquerdo. A CCC possui uma associação independente com acidente vascular encefálico isquêmico (ROMANO *et al.*, 2017). A doença de Chagas tem uma taxa de risco de acidente vascular encefálico entre 0,6 a 2,7% por ano e parece ser um fator de risco independente de risco, com taxas maiores do que outras cardiomiopatias (RASSI *et al.*, 2006), (RASSI *et al.*, 2007).

Além dos aneurismas apicais e dos trombos murais, as arritmias cardíacas e a insuficiência cardíaca são fatores de risco para eventos cerebrais isquêmicos (CAROD-ARTAL, 2007b), (CARDOSO, RN *et al.*, 2014), (NUNES, MCP *et al.*, 2015). O evento embólico pode ser a primeira manifestação da doença em muitos casos, podendo ocorrer em estágios iniciais, ainda sem disfunção ventricular. Entretanto, parece ser mais comum nas dilatações de câmaras e com insuficiência cardíaca (ROMANO *et al.*, 2017). As discinesias ventriculares regionais, em especial o aneurisma apical do ventrículo esquerdo (mais comum), tem uma propensão maior à formação de trombos murais, com eventos embólicos sistêmicos (Figura 1).



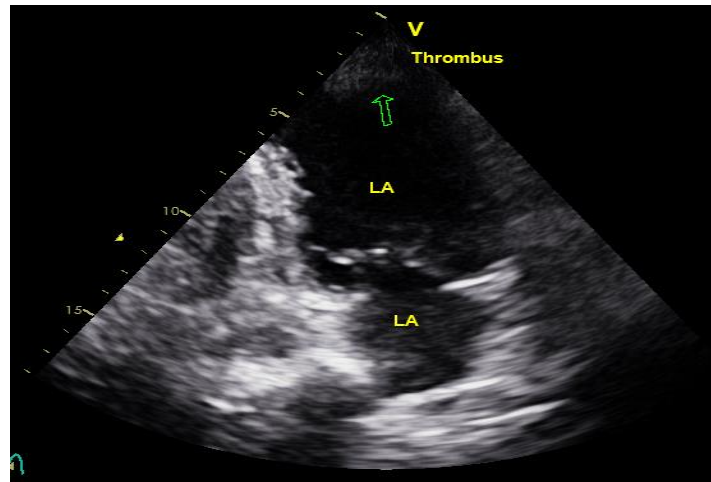


Figura 1 – Imagem ecocardiográfica na incidência apical 2 câmaras de paciente com CCC, mostrando trombo apical (thrombus) em ápice do ventrículo esquerdo (seta). LV – left ventricle, LA – left atrium.

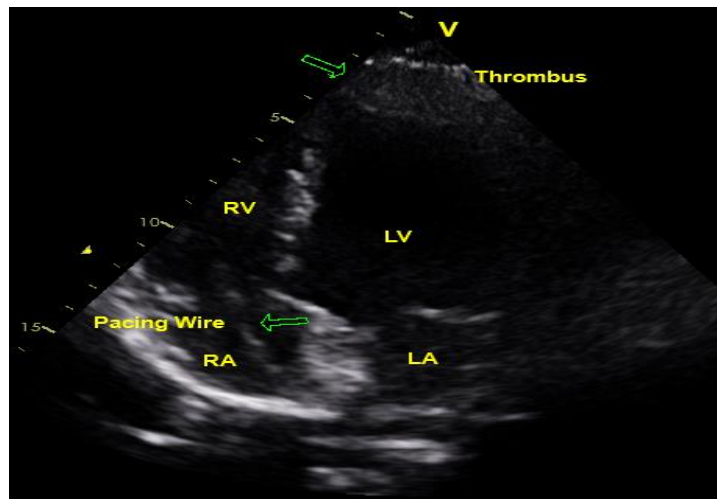


Figura 2 – Imagem ecocardiográfica na incidência 4 câmaras de paciente com CCC, mostrando trombo apical (thrombus) em ápice do ventrículo esquerdo (seta) e eletrodo de marcapasso (pacing wire) em átrio direito. LV – left ventricle; RV – right ventricle; LA – left atrium; RA – right atrium. Fonte: arquivo do próprio autor.

Outros fatores de risco para os acidentes vasculares encefálicos incluem dilatação atrial grave, idade avançada e fibrilação atrial (RASSI J *et al*, 2001).

O embolismo cerebral deve ser suspeitado em casos de múltiplos eventos encefálicos isquêmicos e na oclusão da artéria cerebral média ou um de seus ramos em indivíduos com doença de Chagas (Figura 2). Indivíduos com cardiomiopatia chagásica sem fatores de risco vasculares associados e sem evidência clínica de insuficiência cardíaca ou arritmias graves,

também estão em risco de acidente vascular encefálico (CAROD-ARTAL *et al.*, 2005), (CARDOSO, RN *et al.*, 2014), (NUNES, MCP *et al.*, 2015).

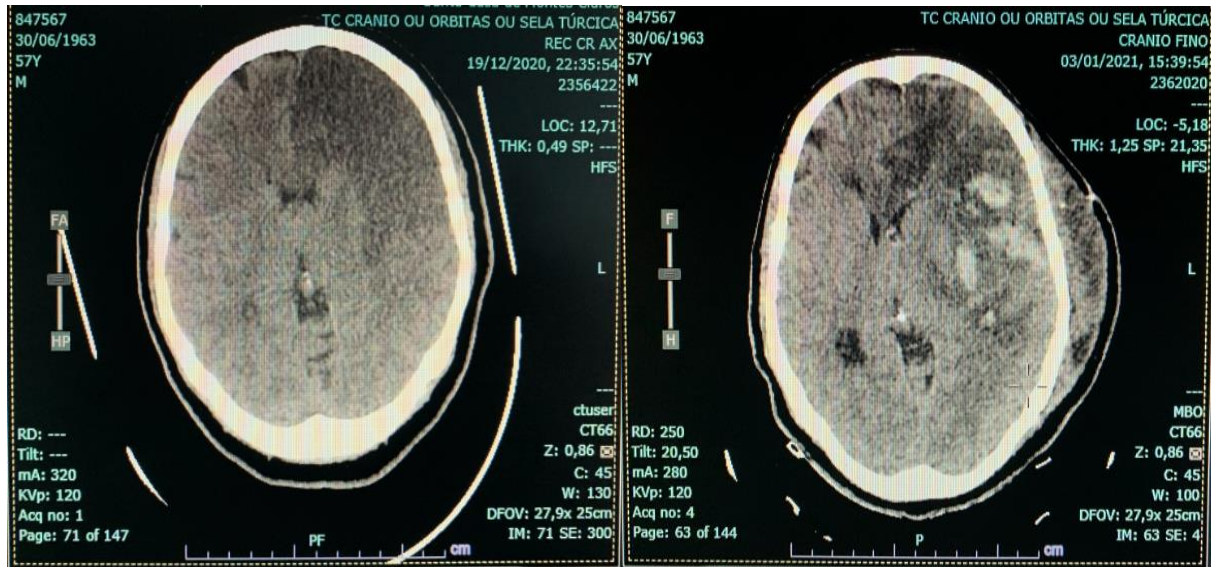


Figura 3 – Imagens de tomografia computadoriza mostrando acidente vascular encefálico isquêmico com transformação hemorrágica em paciente com cardiomiopatia chagásica. Fonte: arquivo do próprio autor.

## 2.2 O uso do peptídeo natriurético cerebral na cardiomiopatia chagásica

O hormônio natriurético cerebral (BNP do inglês, *brain natriuretic peptide*) é um neuro-hormônio peptídico sintetizado e armazenado nos miócitos cardíacos, e liberado em decorrência de aumento das pressões intracavitárias dos ventrículos esquerdo e direito. Ele é descrito como um marcador diagnóstico e prognóstico para pacientes com insuficiência cardíaca (TALVANI *et al.*, 2005). A síntese aumentada e a liberação do BNP ocorrem em situações de sobrecarga volumétrica nos ventrículos, levando a um aumento de pressão (RIBEIRO PAL, TEIXEIRA *et al.*, 2006, MCV MOREIRA *et al.*, 2009). O hormônio natriurético é secretado na forma de pro-BNP, em resposta à distensão dos cardiomiócitos, sendo rapidamente clivado em dois fragmentos circulantes, a forma biologicamente ativa BNP (32 aminoácidos C-terminal) e a forma inerte NT-Pro-BNP (76 aminoácidos N-terminal) (RØRTH *et al.*, 2020).

A sua liberação promove diurese, natriurese, vasodilatação periférica, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, melhorando algumas manifestações clínicas causadas pela insuficiência cardíaca independente de sua origem (TALVANI *et al.*, 2005). A elevação da concentração do BNP no sangue mostrou ser um indicador confiável da disfunção sistólica ventricular esquerda, uma vez que apresenta valor preditivo positivo de 80% e preditivo negativo de 97%, para o diagnóstico de insuficiência ventricular em pacientes com eletrocardiograma anormal e/ou radiografia de tórax alterada (BARBOSA, MM *et al.*, 2007, RIBEIRO, AL *et al.*, 2002).

### **2.3 Arritmias cardíacas na cardiomiopatia chagásica**

A CCC é altamente arritmogênica em sua essência, com base fisiopatológica distinta de outras cardiomiopatias. É caracterizada por arritmias atriais e ventriculares e uma ampla variedade de distúrbios do sistema de condução (Quadro 4). Alterações do ritmo são preditores da gravidade da doença e do desfecho (BARBOSA, MPT *et al.*, 2015). Ocorrem de forma assintomática ou com palpitações inespecíficas, de início súbito em repouso, ou desencadeado por esforço. Pode haver sintomas como pré-síncope, lipotímia ou síncope, que podem corresponder à taquicardia ventricular, de forma sustentada ou não, ou à bradicardia por bloqueio atrioventricular (BARBOSA, MPT *et al.*, 2015).

A presença da arritmia pode se correlacionar com a disfunção ventricular, porém pode ocorrer com função ventricular preservada, constituindo a forma arritmogênica isolada. Isso difere da disfunção ventricular secundária à doença coronariana ou outras cardiomiopatias, proporcionando um risco maior de morte súbita na doença de Chagas. O mecanismo da arritmia ventricular grave na CCC é devido à presença de fibrose segmentar, em especial na região póstero-lateral do ventrículo esquerdo, com formação de circuitos de macroreentrada (VALENTIM *et al.*, 2005).

A doença do nó sinusal se manifesta com bradicardia, pausas sinusais, bloqueios sinoatriais e em casos graves com síndrome bradicardia-taquicardia. A duração do QRS é diretamente relacionada com o tamanho do ventrículo esquerdo e inversamente com a fração de ejeção ventricular (BARBOSA, MPT *et al* 2015). A presença da fibrilação atrial (FA) está relacionada com CCC, entretanto em meta-análise de (CARDOSO R. *et al*, 2016) não houve diferença significativa na prevalência de FA entre os pacientes com cardiomiopatia chagásica em relação à cardiomiopatia de outras etiologias. Nos pacientes com CCC que evoluem com insuficiência cardíaca, a FA também não é significativamente mais prevalente em relação às cardiomiopatias de outras etiologias. É importante ressaltar que as cardiomiopatias de etiologia chagásica e não chagásica apresentam características semelhantes nos mecanismos desencadeadores da FA. Independente da etiologia, a disfunção sistólica e insuficiência cardíaca estão fortemente associadas com a FA, uma vez que 50% dos pacientes em classe funcional IV da *NYHA* evoluem com essa arritmia. As características de remodelamento estrutural e elétrico, fibrose miocárdica, sobrecarga pressórica e volumétrica e a desregulação neural autonômica, que são comuns nas cardiomiopatias chagásicas e não chagásicas desempenham um importante papel na fisiopatologia da FA (CARDOSO, RHANDERSON *et al.*, 2016). Existe ainda maior prevalência do bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional anterior esquerdo, de forma isolada ou combinada na CCC, e com prevalência do bloqueio do ramo esquerdo entre as cardiomiopatias não chagásicas. Desta forma, conclui-se que o encontro desse padrão de bloqueio de ramo em paciente com insuficiência cardíaca de cardiomiopatia de etiologia desconhecida, a doença de Chagas deve ser considerada (CARDOSO, RHANDERSON *et al.*, 2016).

O eletrocardiograma (EGG) de repouso pode demonstrar alterações difusas das ondas T e segmento ST, ondas Q patológicas, prolongamento do intervalo QT e aumento da dispersão do QT (ACQUATELLA *et al.*, 2017). Embora a sensibilidade do ECG seja baixa para a

detecção de injúria miocárdica, ele é importante para o diagnóstico e prognóstico da doença de Chagas (Figura 4). A ausência de alterações no ECG não é um indicador confiável para se descartar comprometimento cardíaco (BARBOSA, MPT *et al.*, 2015, MARCOLINO *et al.*, 2015). Entretanto, estudos mostraram que os pacientes que apresentam ECG normal após o diagnóstico sorológico têm um excelente prognóstico após 5 – 10 anos de acompanhamento clínico e raramente desenvolvem disfunção ventricular esquerda grave (LUIZ; RIBEIRO; ROCHA, 1998, MAGUIRE *et al.*, 1981). Entretanto, o início de novas alterações ao ECG pode ajudar a identificar pacientes que evoluem com redução de mais de 5% na fração de ejeção ventricular esquerda (NASCIMENTO, BR *et al.*, 2012).

A monitorização do ritmo cardíaco com o Holter é importante para o diagnóstico e prognóstico da doença de Chagas (Quadro 4). Os pacientes com doença de Chagas com ECG em repouso alterado e na vigência de insuficiência cardíaca que são estudados por eletrocardiografia dinâmica, em torno de 99% deles apresentam batimentos ectópicos e 87% têm batimentos ectópicos multiformes ou formas repetitivas, como taquicardia ventricular não sustentada (NASCIMENTO, BR *et al.*, 2012).

Embora um batimento ectópico ventricular possa ocorrer em uma pessoa normal, quando presente em um indivíduo com CCC torna-se parte de sua síndrome, evidenciando uma forte conotação prognóstica (JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010), mas podem passar despercebidas sem uma monitorização ambulatorial pelo Holter (Figura 5). A presença e complexidade das arritmias ventriculares se correlacionam com a gravidade das alterações contráteis segmentares, mas também são vistas em pacientes com função ventricular global normal (NASCIMENTO, BR *et al.*, 2012).

O relato de dor precordial em pacientes com doença de Chagas é uma queixa comum, com características atípicas para isquemia miocárdica, relacionadas aos distúrbios da microcirculação (MARIN-NETO, *et al.* 2013). Os testes de estresse cardíaco podem ser úteis

para diferenciar a síndrome da dor torácica chagásica da doença arterial coronariana epicárdica. Com frequência, as alterações basais do eletrocardiograma na CCC tornam essa diferenciação mais difícil. Os testes de imagem com perfusão por radionúcleos ou imagem por ecocardiograma podem ser úteis nesta diferenciação (Figura 9). O cateterismo cardíaco permanece como método principal no diagnóstico da doença arterial coronariana, naqueles pacientes com sintomas isquêmicos instáveis ou com muitos fatores de risco para doença coronariana (BENZIGER, 2016). As Figuras 4 e 5 ilustram alterações típicas no eletrocardiograma e Holter 24 horas na CCC.

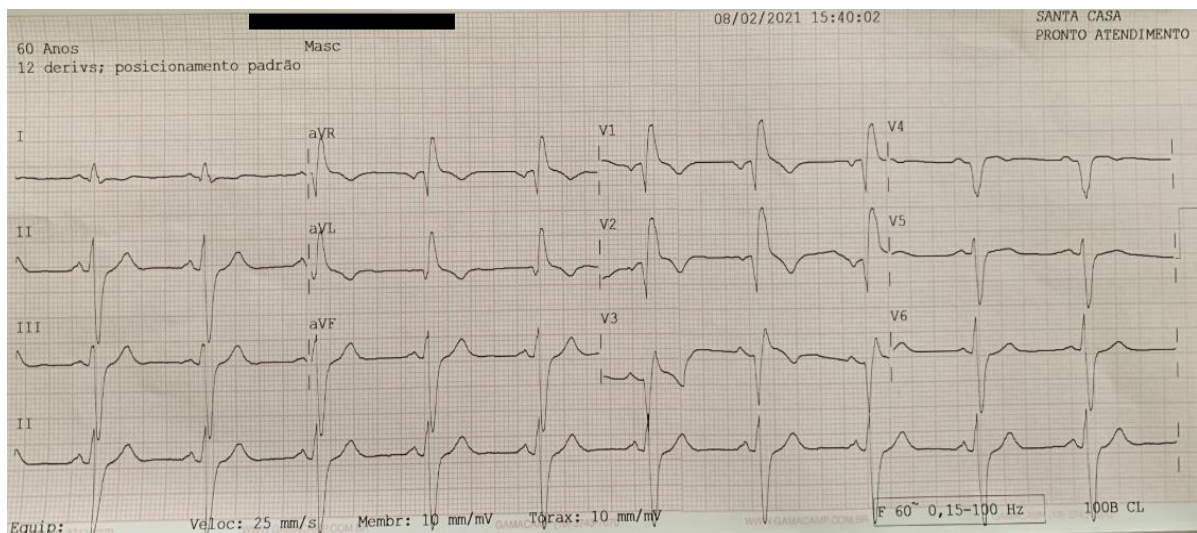


Figura 4 – Eletrocardiograma com padrão de bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, típico de cardiopatia chagásica crônica. Fonte: arquivo do próprio autor.



Figura 5 (A) – Holter 24 horas demonstrando episódio de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Fonte: arquivo do próprio autor



Figura 5 (B) – Holter 24 horas demonstrando bigeminismo ventricular. Fonte: arquivo do próprio autor



Figura 5 (C) – Holter 24 horas demonstrando extrassístole ventricular pareada. Fonte: arquivo do próprio autor

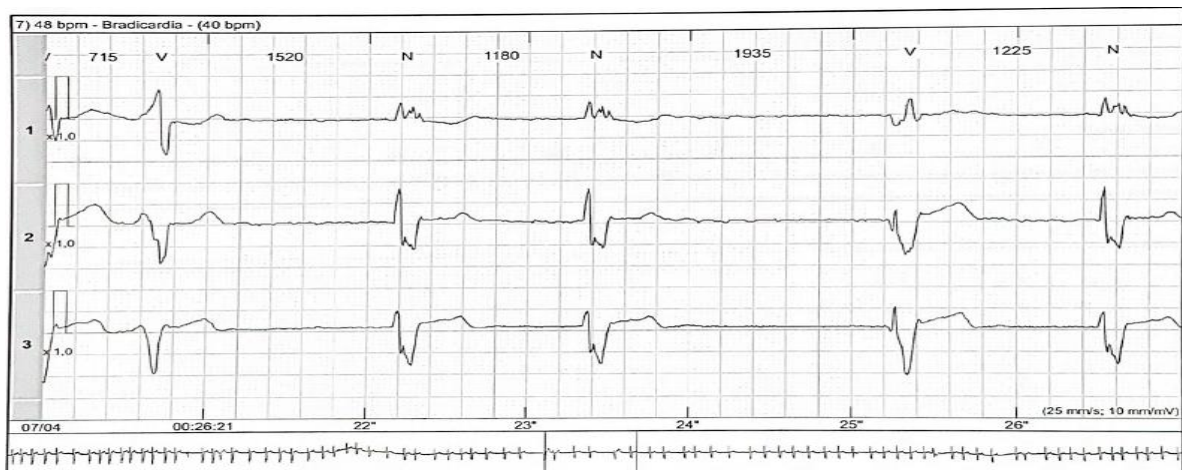


Figura 5 (D) – Holter 24 horas demonstrando fibrilação atrial com bradicardia. Fonte: arquivo do próprio autor



Figura 5(E) – Holter 24 horas demonstrando ritmo idioventricular acelerado (RIVA). Fonte: arquivo do próprio autor

Os métodos propedêuticos mais comuns na investigação da CCC e suas respectivas alterações estão demonstradas no Quadro 4.

Quadro 4 – Alterações mais comuns dos métodos propedêuticos na cardiomiopatia chagásica crônica

<b><i>Eletrocardiograma</i></b>
<b>Achados mais comuns</b>
BRD ± HBAE; BAV de 1°, 2° e 3° graus; bradicardia sinusal com FC > 40 bpm. Fibrilação atrial; ESVs frequentes, maioria polimórficas; TVNS; alterações segmento ST e ondas T; ondas Q patológicas ou áreas elétricas inativas.
<b>Achados menos comuns</b>
BRD incompleto; BRE; HBAE isolado; bradicardia sinusal com FC ≤ 40 bpm Disfunção do nó sinusal; ESVs monomórficas isoladas; alterações inespecíficas segmento ST e ondas T; derivações periféricas com baixa voltagem.
<b><i>Radiografia de tórax</i></b>
Em fases avançadas caracteriza-se pela cardiomegalia (índice cardiotorácico > 0,5), com aumento do VE e VD e ambos os átrios. É comum a ocorrência de discreto padrão de congestão pulmonar desproporcional à cardiomegalia, ao contrário de outras cardiomiopatias
<b><i>Teste de esforço</i></b>
Arritmias ventriculares dependentes de esforço; resposta cronotrópica e frequência cardíaca no 1º minuto de recuperação (função autonômica simpática e parassimpática); pico de captura de oxigênio ≤ 10 mL/kg/min na falência cardíaca avançada; alterações do segmento ST no diagnóstico de dor torácica clássica para exclusão de DAC.



*Quadro 4 – Alterações mais comuns dos métodos propedêuticos na cardiomiopatia chagásica crônica (continua)*

<b><i>Ecocardiograma</i></b>
Alterações segmentares (comuns em segmentos basais das paredes inferior, ínfero-lateral e ápice do VE); contração septal preservada; aneurisma do VE; dilatação ventricular com diâmetro diastólico final do VE > 55 mm; disfunção sistólica do VE e VD; disfunção diastólica do VE; trombos murais e apicais do VE; regurgitação mitral e tricúspide.
Doppler tecidual: onda e' do VE; relação E/e'; onda S do VD
<i>Speckle tracking</i> : quantificação da função miocárdica regional
Eco tridimensional (3D): volume e geometria do VE, fração de ejeção, alterações segmentares, aneurisma apical e detecção de trombos.
Contraste: definição das bordas endocárdicas, aneurismas ventriculares e trombos
<b><i>Holter 24 horas</i></b>
Extrassístoles ventriculares frequentes, predomínio nas formas polimórficas.
TVNS; fibrilação atrial; disfunção do nó sinusal; bloqueios atrioventriculares
<b><i>Ressonância magnética</i></b>
Remodelamento ventricular reverso em VE e VD; fração de ejeção do VE reduzida
Presença de fibrose e/ou edema miocárdico por técnica de realce tardio
Alterações segmentares de paredes, formação de aneurismas, trombos intracardíacos
<b><i>Tomografia computadorizada</i></b>
VPN elevado para excluir DAC; avaliação morfologia do VE; alterações segmentares de paredes; aneurismas apicais; trombos intracardíacos; fração de ejeção ventricular
<b><i>Ventriculografia por radionúcleos</i></b>
Função ventricular do VE e VD, alterações segmentares de paredes do VE
Defeitos reversíveis de perfusão miocárdica ao nível microvascular, denervação simpática miocárdica utilizando <sup>123</sup> I-MIBG, presença de inflamação utilizando a captação de ( <sup>18</sup> F-FDG) e gallium 68 (68Ga-DOTATOC) em imagens de PET-CT

*BRD – bloqueio do ramo direito; BRE – bloqueio do ramo esquerdo; HBAE – hemibloqueio anterior esquerdo; FC – frequência cardíaca; bpm – batimentos por minuto; ESVs – extrassístoles; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; VE – ventrículo esquerdo; VD – ventrículo direito; VPN – valor preditivo negativo; DAC – doença arterial coronariana; <sup>123</sup>I-MIBG – iodine-123-metiodobenzylguanidine; <sup>18</sup>F-FDG – <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose; 68Ga-DOTATOC – radiofármaco que se liga aos receptores de somatostatina através do ácido DOTA, uma molécula quelante, e ao gallium 68, PET-CT – positron emission tomography. Elaborado pelo autor com base em (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, et al 2018, SENRA et al., 2018, NUNES, MCP et al., 2017, MOLL-BERNARDES et al., 2020).*

## 2.4 Fatores prognósticos na cardiomiopatia chagásica

A CCC possui um pior prognóstico quando comparado com outras formas de cardiomiopatia, como a doença cardíaca hipertensiva, cardiomiopatia dilatada idiopática e cardiomiopatia isquêmica (RASSI; MARIN-NETO, *et al* 2010). Quando a gravidade da disfunção ventricular e outras covariáveis são controladas, a doença de Chagas surge como um preditor independente de mortalidade. Os piores resultados são atribuídos ao remodelamento ventricular agressivo observado nos pacientes com doença de Chagas, produzindo um risco maior de arritmias fatais e outros eventos adversos (RASSI, *et al* 2012, RASSI; MARIN-NETO, *et al* 2010, SENRA *et al.*, 2018).

O prognóstico da CCC depende de vários fatores, assim como do estágio da doença. A morte súbita responde por em torno de 55% a 65% dos óbitos em pacientes chagásicos crônicos (ANDRADE J.P, BACAL F, *et al* 2011). É mais comum naqueles com doença cardíaca grave e precipitada por exercício intenso. As causas principais são taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular completo ou assistolia (ROCHA, C *et al.*, 2013). A insuficiência cardíaca progressiva responde por 25% a 30% das mortes e acidente vascular encefálico por 10% a 15% (RASSI, *et al* 2007).

Na fase crônica, pacientes que apresentam redução da função ventricular apresentam pior prognóstico do que na IC secundária a cardiomiopatias de outras etiologias (ACQUATELLA, 2007). Alguns marcadores prognósticos foram definidos como preditores independentes, como a disfunção contrátil do VE, avaliada pela ecocardiografia ou pela cardiomegalia à radiografia de tórax, sexo masculino, classe funcional, e arritmia ventricular (RASSI, *et al* 2006).

O desenvolvimento da dilatação das câmaras cardíacas (átrios, ventrículos esquerdo e direito), assim como a redução da função do VE e VD, são características da fase avançada da cardiomiopatia chagásica (MARIN-NETO *et al.*, 2007). A dilatação ventricular esquerda na doença de Chagas é maior do que na cardiomiopatia isquêmica, mas semelhante a cardiomiopatia dilatada idiopática.

Na cardiomiopatia dilatada não isquêmica com disfunção ventricular, a presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) na monitorização por Holter é um fator prognóstico para mortalidade geral e morte súbita cardíaca, sendo que a ausência de TVNS indica uma baixa probabilidade de morte súbita nesses pacientes (SOUSA *et al.*, 2008). Nesta meta-análise de SOUSA *et al.*, foi identificado que 50% das mortes súbitas cardíacas ocorreram em pacientes com FEVE >30% e 20% em pacientes com FEVE >50%, tornando a fração de ejeção como uma variável isolada, como um fator de risco relativamente pouco sensível e inespecífico como fator de risco para morte súbita em pacientes não chagásicos. Entretanto, na CCC as arritmias ventriculares complexas com batimentos ectópicos frequentes ou polimórficos, em pares, taquicardias ventriculares sustentadas e não sustentadas, são frequentes e estão associados com alto risco de morte súbita cardíaca (RIBEIRO, ALP; NUNES MC *et al.*, 2008, RASSI, A *et al.*, 2007), sendo preditores independentes de desfechos fatais com função ventricular reduzida ao ecocardiograma (RIBEIRO, ALP; NUNES MC *et al.*, 2008). Em estudo de SALLES, em seguimento de 58 meses, a dispersão do intervalo QT e o aumento das dimensões sistólica final do VE foram fortes preditores independentes de mortalidade (SALLES *et al.*, 2003).

Diversos estudos buscam determinar fatores de risco na predição de morte na doença de Chagas. Alguns deles estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Escores de Estratificação de Risco na Doença de Chagas

<i>Fatores de risco para progressão da doença cardíaca</i>		
(VIOTTI, RODOLFO <i>et al.</i> , 2005)	Pontos	Risco de progressão
<i>Idade &gt; 50 anos</i>	2	0 ponto: 3.6%
<i>Diâmetro sistólico &gt; 40 mm</i>	3	1 – 3 pontos: 6.9%
<i>Distúrbios de condução intraventricular</i>	2	4 – 6 pontos: 16.0%
<i>Taquicardia ventricular sustentada</i>	3	7 – 10 pontos: 52.5%
<i>Tratamento com Benzonidazol</i>	-2	
(ANIS RASSI, 2006)	Pontos	Risco Mortalidade
<i>Classe funcional NYHA III ou IV</i>	5	Baixo Risco (0 – 6 pontos)
<i>Cardiomegalia na radiografia de tórax</i>	5	2% - 5 anos / 10% - 10 anos
<i>Alteração na movimentação segmentar ou global ao ecocardiograma</i>	3	Intermediário (7 – 11 pontos)
<i>TV não sustentada em Holter 24 horas</i>	3	18% - 5 anos / 44% - 10 anos
<i>QRS de baixa voltagem (&lt; 0,5 mV) no ECG</i>	2	Alto Risco (12 – 20 pontos)
<i>Sexo masculino</i>	2	63% - 5 anos / 84% - 10 anos
(RIBEIRO, ALP; MC NUNES <i>et al.</i> , 2008)	Pontos	Mortalidade 5 anos
<i>Fração de ejeção do VE &lt; 50%</i>	1	0 – 1 ponto: 1%
<i>TV (teste de stress ou holter 24 hs)</i>	1	2 pontos: 20%
<i>QRS filtrado &gt; 150 ms no SAEKG</i> <i>(ou QRS &gt; 133 ms no ECG)</i>	1	3 pontos: 50%

NYHA – New York Heart Association; SAEKG – eletrocardiograma com média de sinais; TV – taquicardia ventricular. Adaptado de (PEREIRA, MC; ASSIS, 2012).

A disfunção sistólica ventricular esquerda global é o fator preditor mais forte na morbidade e mortalidade na cardiomiopatia chagásica (RIBEIRO, AL *et al.*, 2012). Sendo o ecocardiograma o método não invasivo mais utilizado na avaliação da cardiomiopatia chagásica (RIBEIRO, AL *et al.*, 2012), o diagnóstico precoce da disfunção sistólica com o uso desse método propedêutico, ajudaria a identificar os pacientes que se beneficiariam de uma terapia mais agressiva. A CCC com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na presença de TVNS apresenta risco ainda mais elevado (aumento de 15 vezes o risco de morte súbita) (BENZIGER,

2016). A presença de TVNS, independente da função ventricular esquerda, aumenta em duas vezes o risco de morte súbita (BENZIGER, 2016). Outros preditores prognósticos atribuídos à doença de Chagas estão descritos no Quadro 5.

*Quadro 5 – Preditores Prognósticos na Cardiomiopatia Chagásica*

**Características dos pacientes:** Idade, sexo masculino, etnia negra, baixa renda.

**Status clínico:** Classe funcional NYHA, piora na classe funcional, necessidade de suporte inotrópico, capacidade ao exercício, frequência cardíaca basal, hiponatremia

**Desempenho ao exercício:** Pico VO<sub>2</sub> < 10 ml/kg/min, arritmia ventricular no exercício

**Monitorização ECG/Holter:** Distúrbios de condução intraventricular, duração do QRS > 133 ms, BRE, HBAE, ondas Q, dispersão do QT, duração do QRS filtrado prolongado, ESVs simples ou complexas, TVNS, TVS, alterações maiores ao ECG (critérios de Minnesota‡).

**Imagens cardíacas e/ou função cardíaca:** Cardiomegalia, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, volume atrial esquerdo, aneurisma apical, alteração segmentar em parede ventricular, FEVE e FEVD, relação E/e`.

**Tratamento:** Não uso de β-bloqueador, uso de digoxina, Benzimidazol, número de choques com cardiodesfibrilador.

**Testes parasitológicos:** Machado-Guerreiro (+) com alterações clínicas e/ou ECG; PCR (+)

*BRE – bloqueio do ramo esquerdo; HBAE – hemibloqueio anterior esquerdo; ESVs – extrassístoles ventriculares; TVNS – ventricular não sustentada; TVS – taquicardia ventricular sustentada. FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD – fração de ejeção do ventrículo direito. Adaptado de (NETO; ISSA; D, 2017); ‡ The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: DOI: [10.1007/978-1-84882-778-3](https://doi.org/10.1007/978-1-84882-778-3)*

## 2.5 Métodos propedêuticos na cardiomiopatia chagásica

### 2.5.1 Ecocardiograma

A ecocardiografia constitui um dos métodos complementares mais importantes na avaliação da cardiomiopatia chagásica. O exame pode estar normal, ou se apresentar com alterações segmentares localizadas nos ventrículos (movimento de paredes, afinamento,

aneurismas etc), ou demonstrar uma cardiomiopatia globalmente dilatada, com doença valvular associada (regurgitação tricúspide e mitral principalmente funcional) (ACQUATELLA *et al.*, 2017). A determinação da gravidade do comprometimento cardíaco representa uma das principais indicações do método, fornecendo dados fundamentais para a orientação terapêutica e prognóstica. A função sistólica do ventrículo esquerdo, mensurada pela fração de ejeção, permanece como forte marcador prognóstico na doença de Chagas, independente do estágio clínico do paciente (ANIS RASSI, 2006, RASSI *et al.*, 2007, PEREIRA, MC; ASSIS, 2012). A avaliação ecocardiográfica na cardiopatia chagásica subclínica permite detectar precocemente alteração segmentar da contratilidade miocárdica, que constitui marcador de risco de progressão da cardiopatia e de morte súbita (BARROS; *et al.*, 2014). As alterações segmentares são mais comuns nas paredes apical e ínfero-lateral e tipicamente antecedem mudanças globais na função sistólica (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, 2018) (Figuras 6 e 7). Alterações funcionais regionais são importantes porque predizem o risco de progressão de disfunção sistólica global, podendo estar associados às arritmias ventriculares até mesmo em estágios iniciais da doença. Em estágios avançados, pode haver uma dilatação significativa do ventrículo esquerdo, com redução da função sistólica global, sendo a gravidade diretamente correlacionada com o risco de morte (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, 2018).

As anormalidades da função diastólica também exercem papel importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas (LIMA MMO; *et al.*, 2010). Como em outras cardiomiopatias, a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica (ACQUATELLA *et al.*, 2017). O uso da relação da velocidade de pico da onda E do fluxo mitral e onda e' do Doppler tecidual (relação E/e') é um bom parâmetro na estimativa da pressão de enchimento diastólico-final do VE ( $E/e' < 8$  reflete uma pressão normal;  $E/e' > 15$  indica pressão elevada) (NAGUEH *et al.*, 2016).

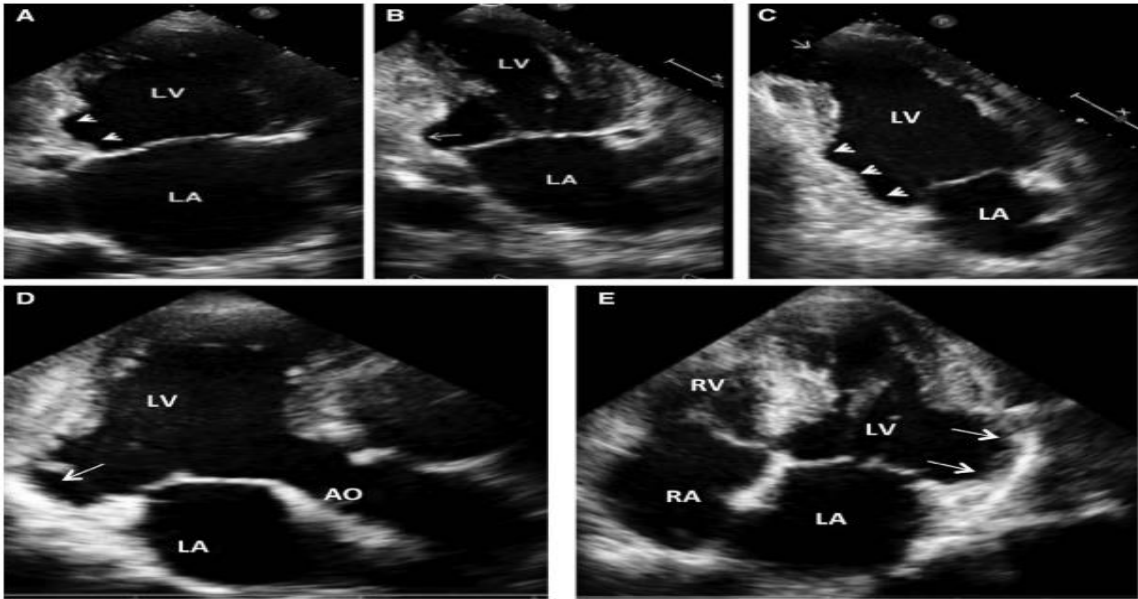


Figura 6 – Alterações segmentares clássicas de movimento das paredes em paciente com cardiomiopatia Chagásica. Mais comum nas paredes inferior e ínfero-lateral basal do ventrículo esquerdo (LV). AO indica aorta; LA, átrio esquerdo; RA, átrio direito; e RV, ventrículo direito. Adaptado de (PEREIRA, MC; MARINETO, 2018).

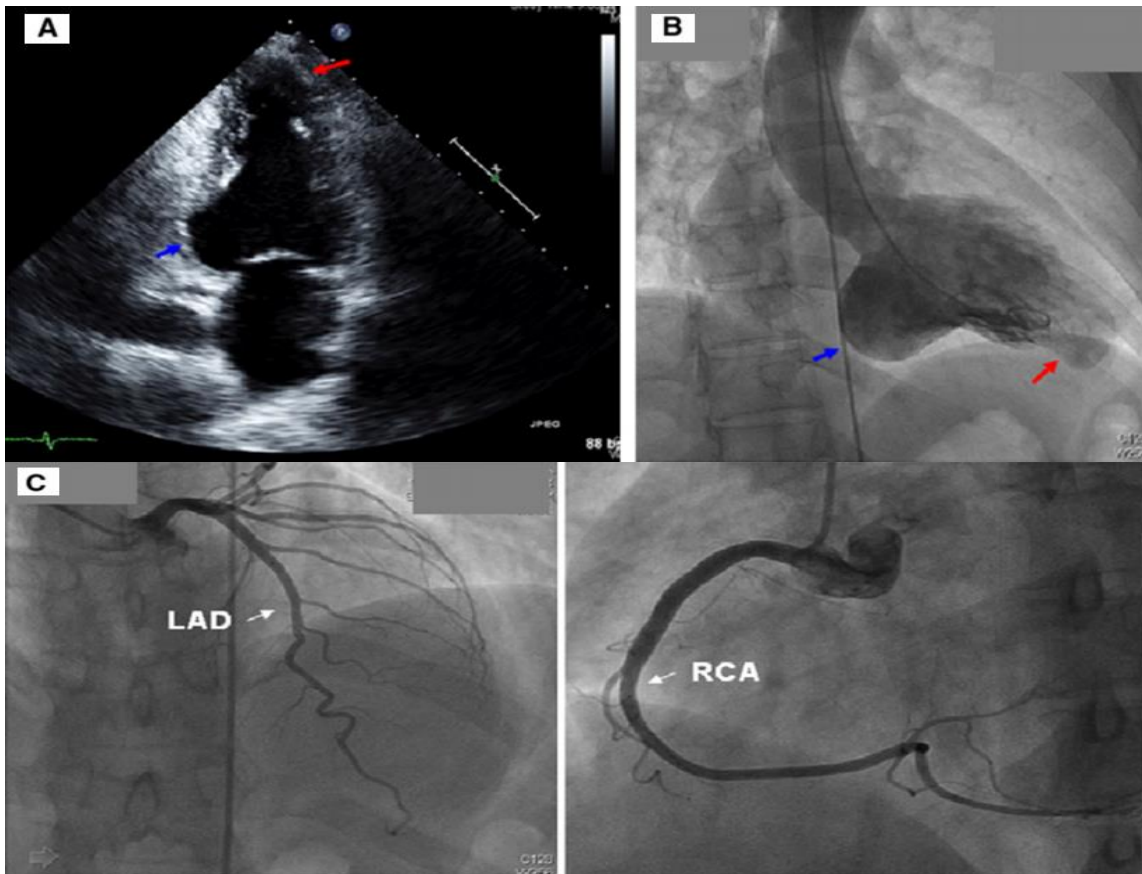


Figura 7 – (A) Ecocardiograma em corte 2 câmaras e (B) ventriculografia com contraste mostrando aneurismas em segmento basal da parede ínfero-lateral (setas azuis) e porção apical (setas vermelhas) do ventrículo esquerdo. (C) Coronariografia sem lesões em vasos que irrigam as regiões aneurismáticas. LAD – left anterior descending coronary artery (artéria descendente anterior); RCA – right coronary artery (artéria coronária direita). Fonte: (GARG; COHEN; NECHES, 2015).

Uma relação  $E/e' > 15$  é um forte preditor de resultados adversos em pacientes com disfunção do VE leve a moderada na doença de Chagas, e se correlaciona com a classe funcional, nível de BNP e detecção de fibrose pela técnica de realce tardio pela ressonância magnética, (NUNES, MCP *et al.*, 2012, TORREÃO *et al.*, 2015, MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020) sendo determinantes da capacidade funcional em pacientes com CCC, independentemente da função sistólica, estando associado à mortalidade (Figura 8). Entretanto, pacientes com fibrilação atrial ou estímulo de marcapasso em VD, pode limitar a acurácia das velocidades do anel mitral e a relação da  $E/e'$  na avaliação da função diastólica.

A disfunção ventricular direita é considerada uma característica peculiar da doença de Chagas, determinante da capacidade funcional e de sobrevida. No entanto, a avaliação da função do ventrículo direito permanece desafiadora e amplamente qualitativa. O ventrículo direito é composto de três partes: via de entrada, cavidade principal e via de saída (infundíbulo), levando a uma geometria complexa que dificulta sua análise por uma visão única biplanar, tornando impossível o cálculo volumétrico pelo uso de suposições geométricas biplanares. Além disso, as paredes finas, trabeculações proeminentes e presença da banda moderadora, tornam mais difíceis à tarefa de definir as bordas endocárdicas do VD, não sendo recomendado o cálculo da fração de ejeção do VD (FEVD) pelo ecocardiograma bidimensional (2D) (RUDSKI *et al.*, 2010).

Embora os índices excursão do anel tricúspide e onda S expressem a contratilidade longitudinal basal, eles têm uma boa correlação com a função sistólica global do VD e podem ser úteis na avaliação da função do VD. Mais recentemente, o método de *strain* tem sido usado na avaliação mecânica dos ventrículos, permitindo a detecção de disfunção subclínica (LIMA *et al.*, 2016) (Figura 9). O *strain* da parede livre do VD é uma nova técnica na avaliação da função sistólica na doença de Chagas (ACQUATELLA *et al.*, 2017).



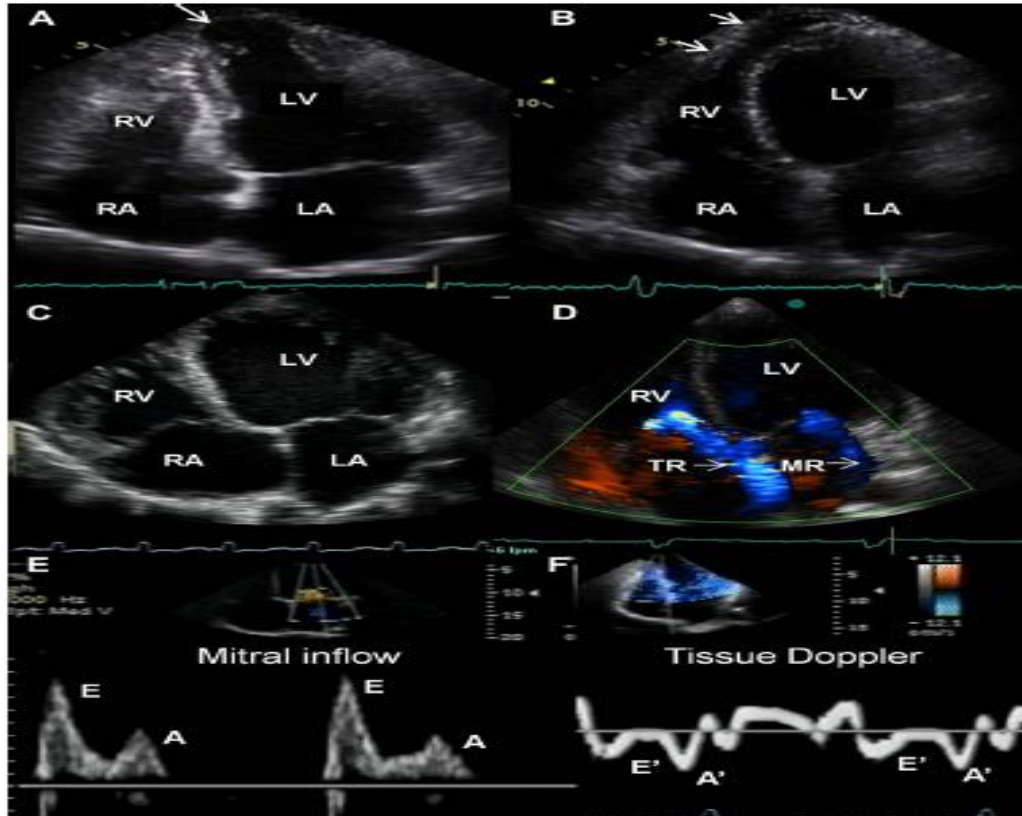


Figura 8 – Imagens mostrando em (A) aneurisma apical do ventrículo esquerdo e (B) do ventrículo direito (setas); (C) dilatação de câmaras e (D) com regurgitação tricúspide (TR) e mitral (MR); (E) padrão de fluxo mitral com ondas E e A; e (F) imagem de Doppler tecidual do anel do septo mitral para o cálculo da relação  $(E/e')$  da velocidade de fluxo diastólico transmitral inicial (onda E) e a velocidade diastólica inicial do anel mitral ( $e'$ ). RV – ventrículo direito; LV – ventrículo esquerdo; RA – átrio direito; LA – átrio esquerdo. Adaptado de (NUNES, MCP et al., 2013)

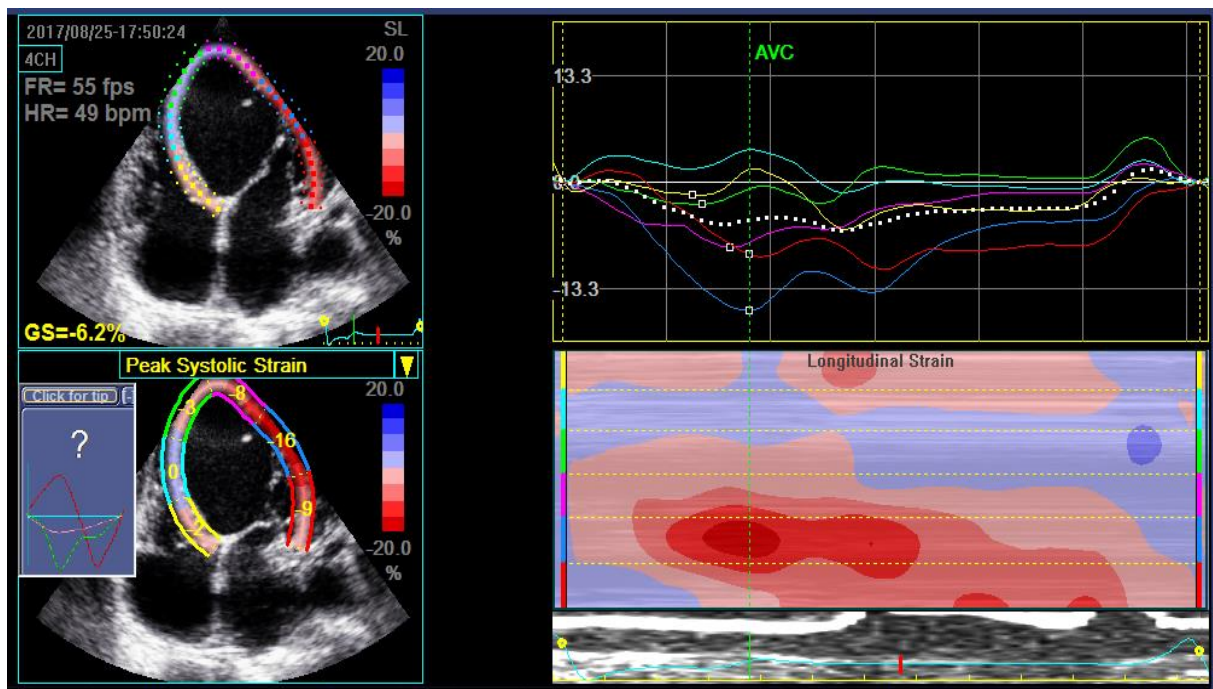


Figura 9 – Método de strain rate em corte apical 4 câmaras demonstrando uma grave redução na função sistólica ventricular esquerda. Fonte: arquivo do próprio autor.

A disfunção do VD na doença de Chagas parece ser multifatorial, podendo ser ocasionado pela hipertensão pulmonar crônica secundária à disfunção sistólica do VE, ou por dano direto ao miocárdio do VD devido à miocardite crônica com fibrose progressiva que afeta o miocárdio de ambos os ventrículos (PEREIRA, MC *et al.*, 2010, BARBOSA, DE MELO *et al.*, 2004). Pacientes chagásicos com disfunção de VD podem ter baixo débito cardíaco sem evidência clínica de pressão de enchimento elevada do VE ou congestão pulmonar (Figura 10), de modo que podem estar clinicamente estáveis sem sintomas agudos de dispneia, mas associado a um prognóstico sombrio (NUNES, MCP *et al.*, 2008). Alterações precoces foram descritas mesmo na forma indeterminada, como o encurtamento do tempo de contração isovolumétrica do VD ou baixa onda S no Doppler tecidual. Além disso, o índice de Tei (TEI, C. *et al.*, 1996) (LAKOUMENTAS, JA. *et al.*, 2005, SALGADO, AA *et al.*, 2004) do VD fornece informação prognóstica adicional aos fatores de risco tradicionais, como a classe funcional da NYHA e função sistólica do ventrículo esquerdo (ACQUATELLA *et al.*, 2017).



*Figura 10 – Radiografia de tórax de indivíduo portador de cardiomiopatia chagásica crônica grave. Observa-se cardiomegalia importante e pouco sinal de congestão pulmonar à esquerda e com melhora após o uso de diurético de alça, à direita. Fonte: arquivo do próprio autor.*

Além da predição de evolução desfavorável da cardiopatia, o ecocardiograma é o método de escolha para detecção de trombo mural e aneurisma apical. Os aneurismas

ventriculares de predomínio apical representam uma lesão característica na doença de Chagas e constitui fator de risco independente para eventos embólicos sistêmicos, especialmente acidente vascular cerebral isquêmico (Figura 11). O tamanho do aneurisma varia desde pequenas lesões em “dedo de luva” aos grandes aneurismas, por vezes de difícil distinção de áreas de fibrose devido a infarto miocárdico. A presença de aneurismas ventriculares aumenta a possibilidade de desenvolvimento de trombos intracavitários com risco elevado de complicações embólicas, influenciando a decisão terapêutica de anticoagulação (NUNES, MCP *et al.*, 2009). Contribui ainda como substrato de arritmias ventriculares, mas não se apresenta como preditor independente de mortalidade isolado da função sistólica do ventrículo esquerdo (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al.*, 2018).

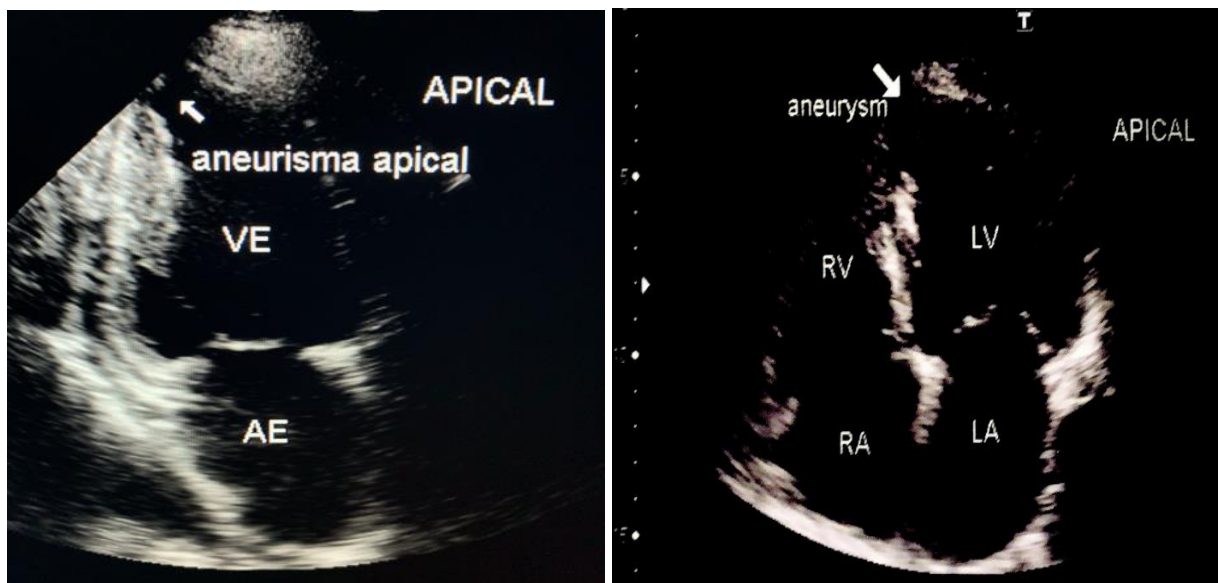


Figura 11 – Imagens ecocardiográficas apical 2 e 4 câmaras de pacientes com doença de Chagas, mostrando aneurismas apicais do ventrículo esquerdo (seta). VE – ventrículo esquerdo; AE – átrio esquerdo; LV – left ventricle; RV – right ventricle; RA – right atrium; LA – left atrium. Fonte: arquivo do próprio autor.

A piora da função diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento do átrio esquerdo, a redução da contratilidade atrial esquerda e a disfunção do ventrículo direito são também preditores independentes de mortalidade e eventos adversos. Sendo assim, a avaliação de múltiplos parâmetros pode aumentar a predição de risco além da avaliação isolada da função

sistólica do ventrículo esquerdo (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al*, 2018). Estudos que avaliaram preditores ecocardiográficos de eventos adversos estão resumidos no Quadro 5.

A incompetência funcional das valvas mitral e tricúspide é comum na cardiomiopatia chagásica. O remodelamento ventricular com a progressiva disfunção, dissincronia, dilatação do anel valvar, fibrose e aumento dos átrios pode induzir à vários graus de disfunção valvar (ACQUATELLA *et al.*, 2017) (Figura 12).

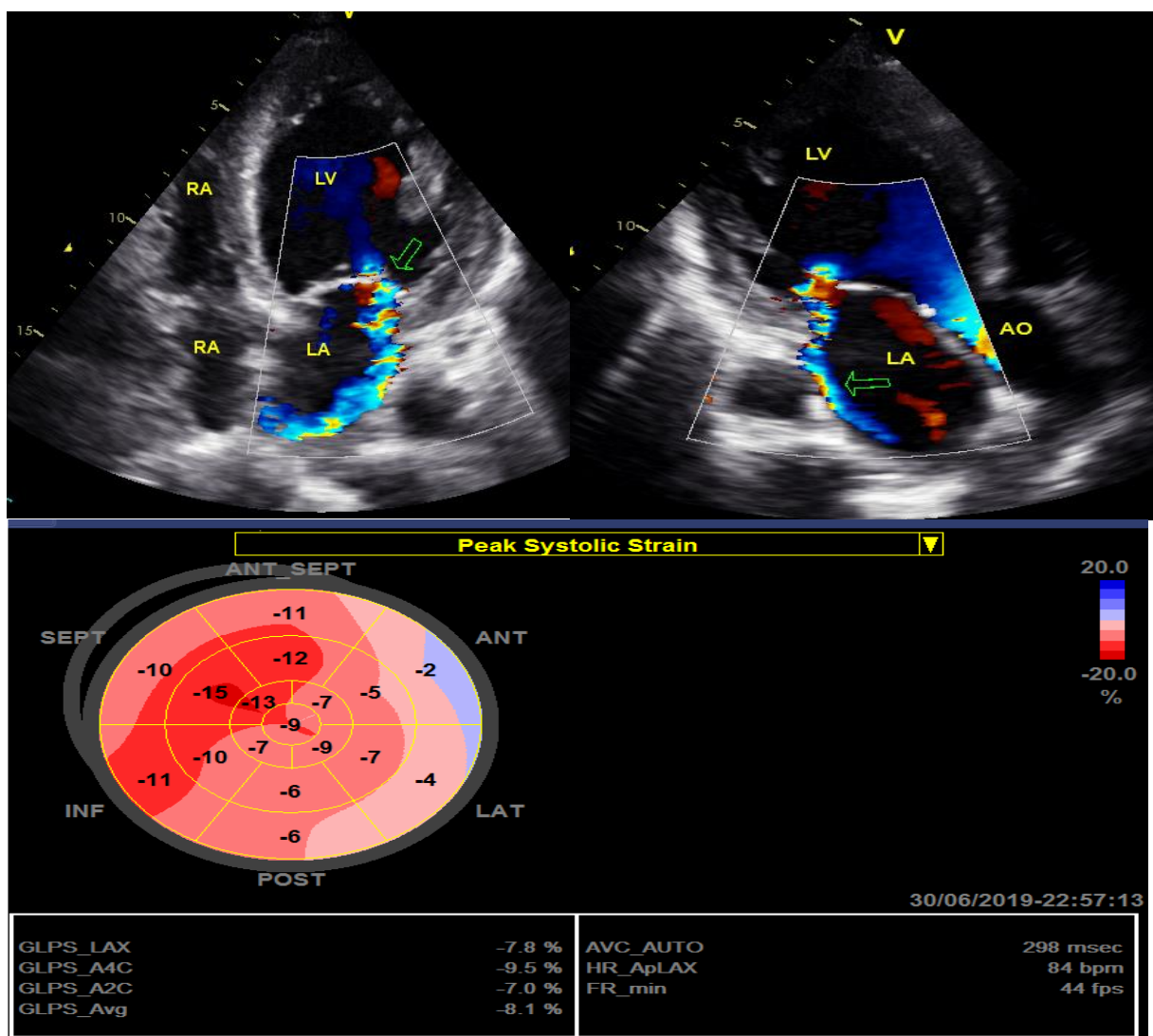


Figura 12 – Regurgitação mitral (setas). Imagem color-Doppler adquirida de corte apical 4 câmaras (esquerda) e 3 câmaras (direita), mostrando jatos excêntricos, direcionado para veias pulmonares esquerdas e alcançando o assoalho do átrio esquerdo (LA). VE gravemente hipocinético e dilatado (FEVE Simpson: 26%; GLPS – 8,1%). Fonte: arquivo do próprio autor.

### **2.5.2 Tomografia computadorizada**

A utilização da tomografia computadorizada na CCC possui a capacidade de avaliar a morfologia do ventrículo esquerdo, a detecção de alterações de contratilidade de segmentos das paredes ventriculares, a presença de trombos intracardíacos e aneurismas apicais, além do cálculo da fração de ejeção. Essas medições são realizadas em pacientes que possuem janelas ecocardiográficas inadequadas, assim como a impossibilidade de se submeterem à ressonância magnética, dentre elas a presença de dispositivos cardíacos implantados, como marcapasso ou desfibrilador. Além disso, com a tomografia computadorizada das artérias coronárias é possível excluir a presença de doença coronariana, como diagnóstico diferencial. Naqueles pacientes que apresentam sintomas de dor precordial em decorrência de doença microvascular, a tomografia computadorizada cardíaca possui um alto valor preditivo negativo, principalmente nas pacientes com probabilidade pré-teste baixa à intermediária (ACQUATELLA *et al.*, 2017, PEREIRA, MC *et al.*, 2018, MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

### **2.5.3 Ressonância magnética cardiovascular**

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é um exame propedêutico de alto padrão para avaliação funcional e anatômica das câmaras cardíacas, e permite a mensuração da fração de ejeção dos ventrículos direito e esquerdo. Apresenta ainda uma capacidade de detecção de alterações segmentares de movimentação das paredes ventriculares, trombos intracavitários e a presença de aneurismas (Figura 13).

A RMC possui uma técnica do contraste com realce tardio utilizando o gadolínio (*late gadolinium enhancement – LGE*), que é atualmente o melhor método não invasivo para avaliação da presença de lesões fibróticas miocárdicas em várias patologias cardíacas, dentre

elas a CCC. A fibrose miocárdica é parte do principal mecanismo fisiopatológico das taquiarritmias ventriculares, por estar associado aos circuitos de reentrada.

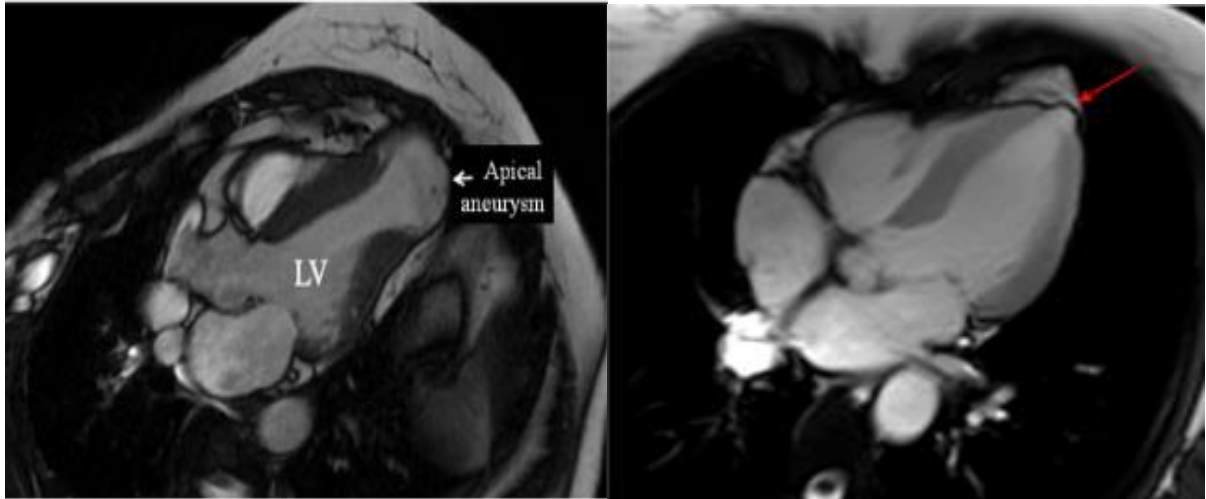


Figura 13 – Imagens de ressonância magnética mostrando aneurismas apicais típicos da Cardiomiopatia Chagásica. Adaptado de (NUNES, MCP *et al.*, 2017, MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

A confirmação da fibrose pela LGE é um forte preditor de morte súbita cardíaca (SENRA *et al.*, 2018, PAZIN-FILHO *et al.*, 2018). A presença de fibrose na CCC é predominante em regiões apical e ínfero-lateral, com uma distribuição de LGE em geral em porção meso-epicárdica ou transmural (Figura 14), diferente da cardiomiopatia isquêmica que tem um padrão subendocárdico (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

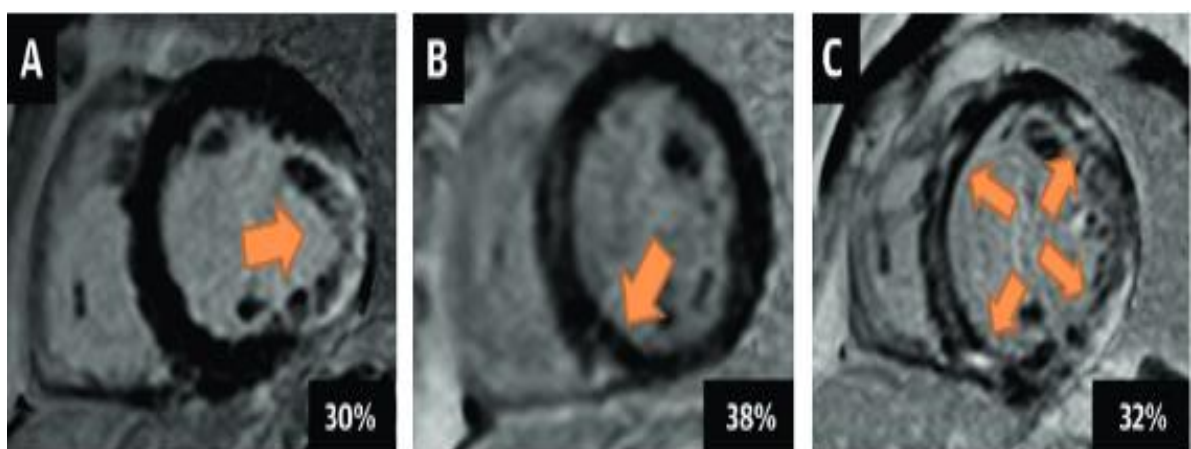


Figura 14 – Imagens de RMC demonstrando três padrões de LGE em plano eixo-curto cardíaco. (A) Transmural; (B) Focal; (C) Padrão difuso. As áreas de miocárdio normal estão em preto e as áreas de fibrose em branco (setas). Os percentuais no canto inferior direito refletem o percentual de participantes com esse padrão de LGE entre os casos do estudo de (PAZIN-FILHO *et al.*, 2018).

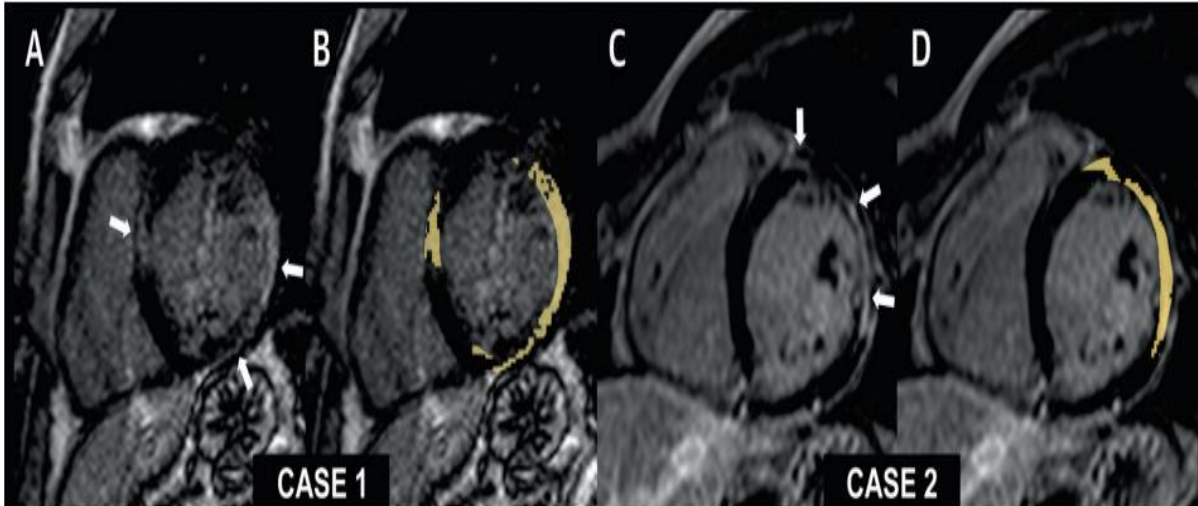


Figura 15 – Ressonância magnética na cardiomiopatia chagásica com detecção e quantificação de fibrose miocárdica. Imagens de realce tardio em eixo curto demonstrando a presença de fibrose miocárdica (setas) e a sua quantificação (áreas amarelas). O paciente do caso 1 (A, B) apresentou um total de 20 g de fibrose miocárdica e do caso 2 (C, D) apresentou 4,1 g de fibrose miocárdica. Adaptado de (SENRA *et al.*, 2018).

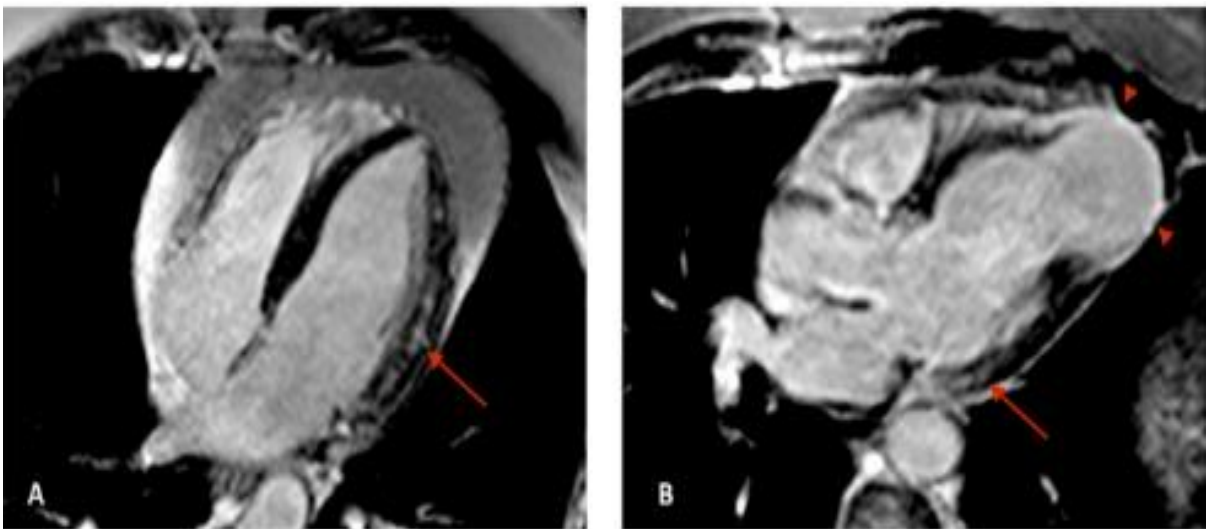


Figura 16 – Imagem de ressonância magnética em cortes 4 câmaras (A) e 3 câmaras (B) mostrando áreas de fibrose mesoepicárdicas (setas) e transmural em região apical (cabeças de seta) por técnica de realce tardio por gadolínio. Adaptado de (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020)

Recentemente, novas técnicas de RMC, como o mapeamento T1 nativo e o cálculo do volume extracelular (*extracellular volume – ECV*), permitem uma maior capacidade de detecção de edema miocárdico e fibrose intersticial, que é subestimado pela técnica de LGE, quantificando melhor a fibrose miocárdica com melhor correlação com estudos histológicos (Figura 17) (TORREÃO *et al.*, 2015, MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

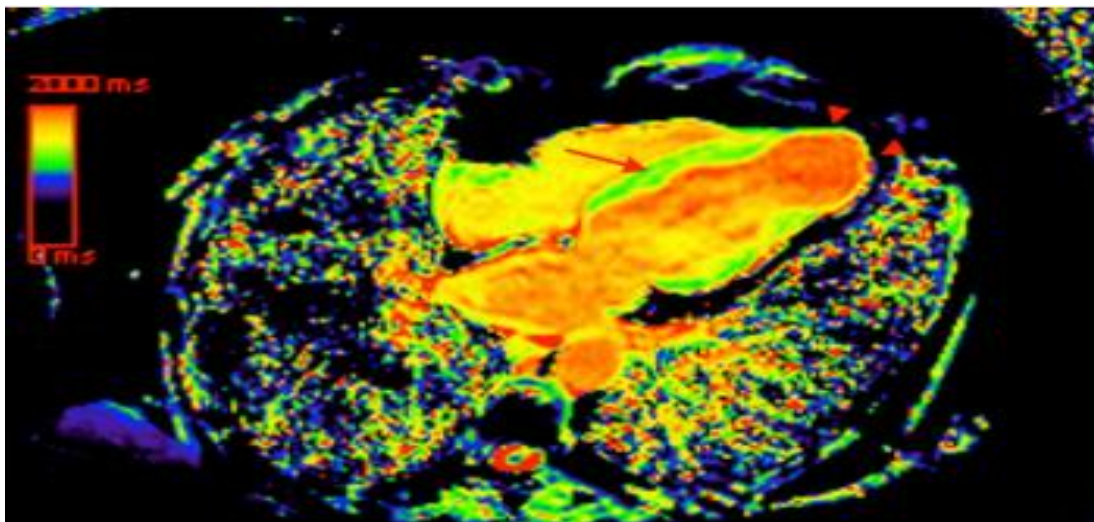


Figura 17 – Imagem de ressonância magnética em corte 4 câmaras com mapeamento T1 nativo codificado por cores, indicando a presença de fibrose septal mesocárdica (seta) e fibrose transmural apical (cabeças de seta). O T1 nativo aumentado é representado por áreas amarelas dentro do miocárdio. Adaptado de (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

#### 2.5.4 Ventriculografia por radionúcleos

Os métodos de imagens que utilizam a medicina nuclear com gama câmaras tomográficas com tecnologia como a *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)* ou *Positron Emission Tomography (PET)* utilizam radiofármacos marcados com Technetium-99 metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ), denominados Sestamibi-  $^{99m}\text{Tc}$  ou MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  e Tetrofosmin- $^{99m}\text{Tc}$  e convertidos em dados digitais após infusão e captação de sua emissão. (OLIVEIRA, P.C.M.; ROCHA, 2019, BOCCIA, D *et al.*, 2015). Esses radiotraçadores possuem melhores propriedades de formação de imagens e são ferramentas importantes que ajudam a identificar a presença de hipoperfusão, fibrose, inflamação do miocárdio e disautonomia manifestada por inervação simpática anormal (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020). Nessa técnica, é utilizada a infusão venosa de Sestamibi-  $^{99m}\text{Tc}$  ou Tetrofosmin- $^{99m}\text{Tc}$ , e posterior obtenção de imagens por gama-câmara tomográfica (SPECT-CT). Essas substâncias são extraídas do sangue pelo cardiomiócito, mantendo uma linear relação com o fluxo sanguíneo do miocárdio dentro de determinados limites. Esses cardiomiócitos viáveis passam a emitir fótons gama (radiação



ionizante) proporcional à concentração da dose injetada e à intensidade da perfusão coronariana. Esses fótons são então captados pela SPECT-CT (SPECT – *computerized tomography*) e convertidos em dados digitais que representam a quantificação dessa captura e a localização de sua emissão (BOCCIA, D *et al*, 2015). Distúrbios da perfusão miocárdica devido à isquemia microvascular podem ser causados por injúria miocárdica decorrente de processo de fibrose na CCC, sendo detectados por técnicas de SPECT-CT (Figura 18) (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

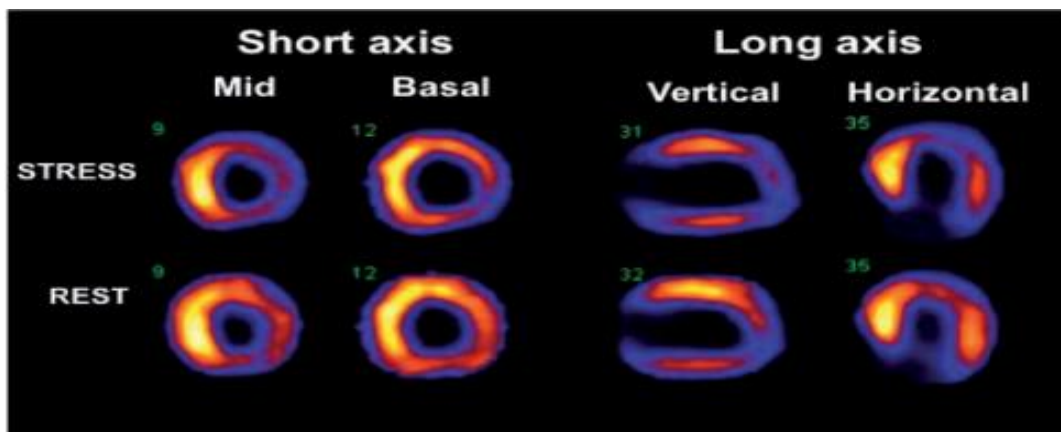


Figura 18 – Imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso e durante o exercício mostrando defeitos de perfusão miocárdica com predomínio de reversibilidade em segmentos das regiões apical e ínfero-lateral do ventrículo esquerdo. Adaptado de (NUNES, MARIA CARMO P *et al.*, 2017).

A denervação simpática miocárdica ocorre precocemente na CCC e pode ser detectada com a utilização da cintilografia com *Iodine-123 metaiodobenzylguanidine* ( $^{123}\text{I-MIBG}$ ). A extensão da denervação simpática está relacionada com a gravidade da disfunção do VE, podendo ser um marcador de arritmias ventriculares com potencial para se tornar um preditor de risco para morte súbita na doença de Chagas (Figuras 19 e 20). Em estudo de MIRANDA, foi demonstrada a associação com taquicardia ventricular na CCC, onde áreas do miocárdio desnervadas embora viáveis, estão associadas com o surgimento de focos de arritmia ventricular sustentada (MIRANDA C. *et al*, 2011).

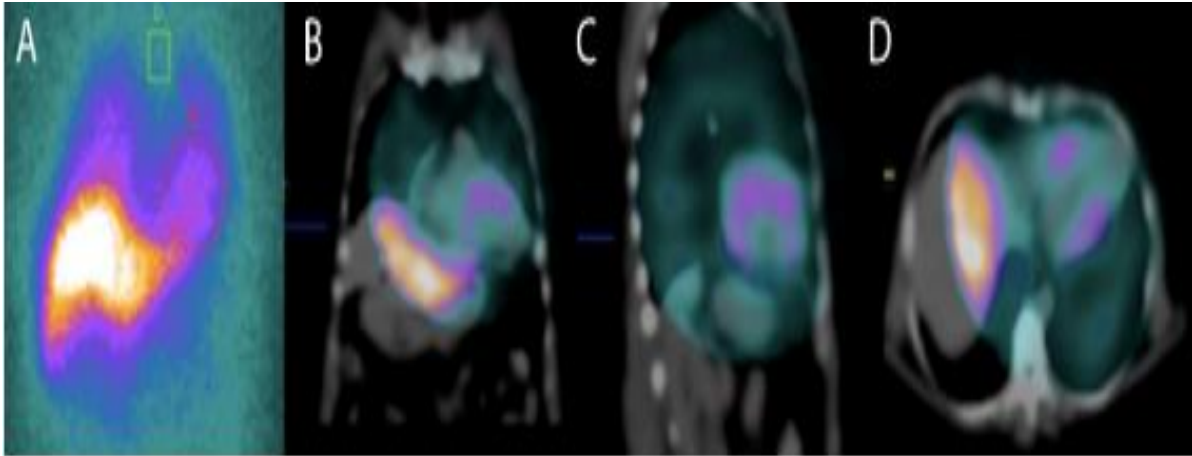


Figura 19 – Cintilografia miocárdica planar com  $^{123}\text{I}$ MIBG em visão anterior (A) para avaliar a inervação simpática em paciente com CCC e arritmia ventricular. Imagens de Single photon emission computed tomography (SPECT-CT)(tomografia computadorizada por emissão única de fótons) em planos coronal (B), sagital (C) e transversal (D) demonstrando uma captura reduzida de  $^{123}\text{I}$ MIBG nas regiões apical, inferior e lateral indicam denervação simpática nessas áreas e com um pior prognóstico (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

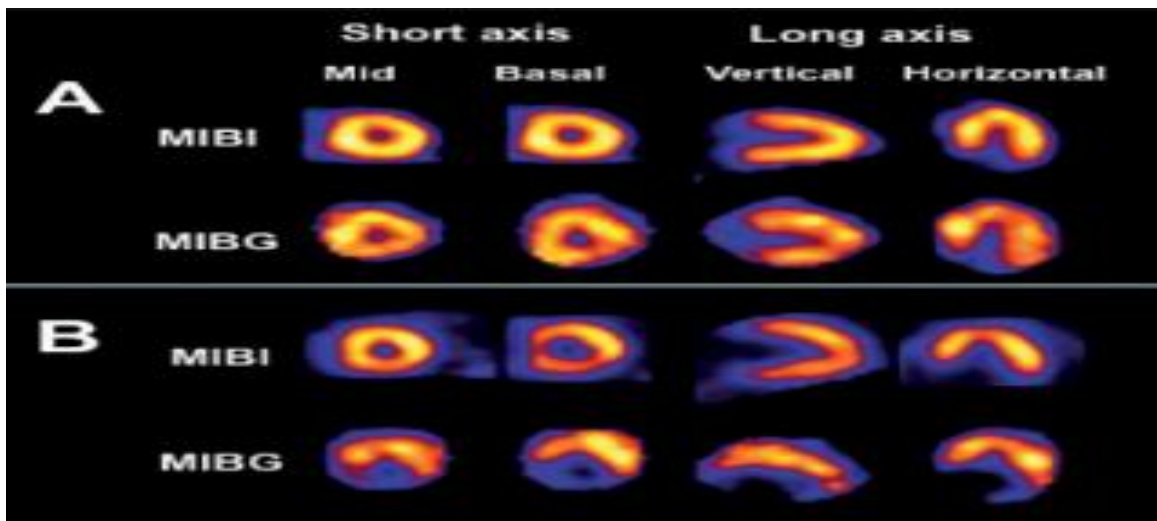


Figura 20 – Imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso ( $^{99\text{m}}\text{TcMIBI}$ ) e inervação simpática miocárdica utilizando  $^{123}\text{I}$ MIBG com cortes tomográficos de planos ortogonais em eixos longo e curto. A grave deficiência de captura do  $^{123}\text{I}$ MIBG com perfusão miocárdica normal são demonstradas com predomínio nas paredes inferior, póstero-lateral e apical do ventrículo esquerdo. (A) Controle; (B) Paciente com doença de Chagas. Adaptado de (NUNES, MCP *et al.*, 2017).

A inflamação miocárdica persistente em regiões próximas de áreas de fibrose pode atuar como mecanismos de reentrada para arritmias ventriculares por aumento da automaticidade dos potenciais de ação. As imagens por radionúcleos podem identificar essas áreas de inflamação miocárdica em cardiomiopatias não isquêmicas através do  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), um análogo da glicose que é fisiologicamente captado pelos cardiomiócitos. Esse efeito

biológico é aproveitado para se mensurar a captação aumentada do  $^{18}\text{F}$ -FDG pelos cardiomiócitos inflamados através da PET-CT (GARG G *et al.*, 2015, SHAPIRO *et al.*, 2017). O uso desta técnica em pacientes com sarcoidose, que possui similaridades com a doença de Chagas, como as alterações do sistema de condução, presença de fibrose meso-epicárdica e arritmias ventriculares complexas, demonstrou a presença de defeitos de perfusão focal e captação aumentada de  $^{18}\text{F}$ -FDG, identificando pacientes com maior risco de morte ou taquicardia ventricular (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

Recentemente, o uso de novos radiofármacos que se ligam aos receptores de somatostatina através do ácido DOTA, uma molécula quelante, e ao gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) em imagens de positron emission tomography (PET)-CT, pode sobrepor algumas limitações do  $^{18}\text{F}$ -FDG como ilustrado na Figura 21. O PET-CT tem a vantagem de possuir uma maior resolução espacial na comparação com a cintilografia e poder ser usada em portadores de dispositivos cardíacos implantáveis como CDI e marcapasso, ao contrário da RMC (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

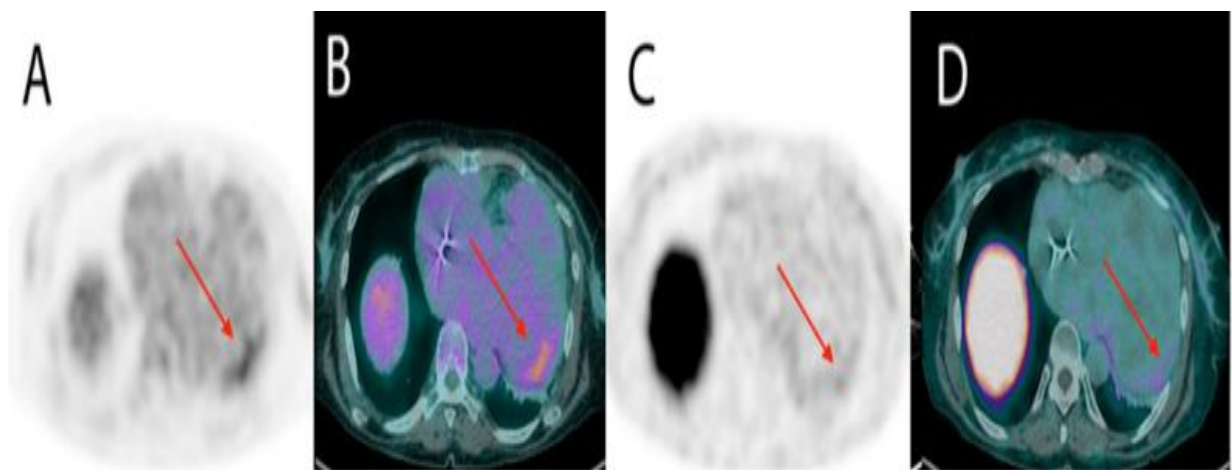


Figura 21 – Volume cardíaco aumentado em paciente com CCC. Um leve aumento na captação de  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)(A,B) e do novo radiotraçador que se ligam aos receptores de somatostatina através do ácido DOTA, uma molécula quelante, e ao gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) (C,D) em imagens de pósitron emission tomography (PET)-CT está restrito ao segmento basal ântero-lateral (setas), indicando a presença de inflamação (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020).

Quadro 6 – Variáveis ecocardiográficas como preditores prognósticos na doença de Chagas

Referência	(n)	População doença de Chagas	Duração seguimento	Desfechos	Variáveis ecocardiográficas*	Preditores de mortalidade
RODRIGUEZ-SALAS <i>et al.</i> , 1998	283	Forma indeterminada e doença cardíaca	48 ± 36 meses	Todas as causas de mortalidade	Distância ponto E (modo M) ≥ 22 mm	Idade ≥ 56 anos, BCRD, BAV 1° e 2° grau, elevação ST em precordiais e ICT ≥ 0.55
VIOTTI, RODOLFO <i>et al.</i> , 2005	856	Forma indeterminada e doença cardíaca s/IC	8 anos	Progressão da doença e morte cardiovascular	Diâmetro sistólico final do VE	Idade, DSVE, distúrbios de condução intraventricular, TVS, tratamento patogênico
ANIS RASSI, 2006	424	Doença cardíaca	7,9 ± 3,2 anos	Todas as causas de mortalidade	Disfunção sistólica do VE com estimativa subjetiva	CF III/IV NYHA, IC>0,55, alterações segmentares, TVNS, baixa voltagem QRS, sexo masculino
BARBOSA, P R BENCHIMOL, 2007	50	Forma indeterminada e doença cardíaca	84,2 ± 39 meses	Morte cardíaca ou TV documentada	Aneurisma apical e FEVE < 62%	Ectopias ventriculares > 614/24 hs foram preditores independentes do desfecho final
THEODOROPOULOS <i>et al.</i> , 2008	127	Cardiomiopatia dilatada	25 ± 19 meses	Todas as causas de mortalidade	FEVE	Ausência de β-bloqueio, tratamento digoxina e nível sérico baixo de sódio
ISSA <i>et al.</i> , 2010	68	IC crônica irreversível	1326 ± 39 dias	Todas as causas de mortalidade ou TX cardíaco	Diâmetro diastólico final do VE	β-bloqueadores foram associados com melhor sobrevida
VALENTIM; SARABANDA, [S.d.]	56	Cardiomiopatia com TVS ou TVNS	38 ± 16 meses	Todas as causas de mortalidade e morte súbita	FEVE < 40%	TVS ou TVNS é fator de risco na presença de disfunção sistólica do VE moderada ou grave.
BESTETTI <i>et al.</i> , 2011	231	IC crônica	19 meses	Todas as causas de mortalidade ou TX cardíaco	Diâmetro sistólico final do VE	Mortalidade foi significativamente menor em pacientes em uso de β-bloqueadores
NUNES, MARIA PEREIRA <i>et al.</i> , 2012	232	Cardiomiopatia dilatada	3,4 anos	Morte ou TX cardíaco	FEVE, IPMVD, volume AE e relação E/e`	Há uma interação entre FEVE e relação E/e` na predição do prognóstico
NASCIMENTO, CA <i>et al.</i> , 2013	251	Forma indeterminada e doença cardíaca	842 ± 245 dias	Todas as causas, AVE, TX cardíaco, piora IC, arritmias	Veloc. E` e pico negativo do strain global do AE	Função diastólica do VE e função contrátil do AE foram preditores independentes de eventos clínicos
COSTA <i>et al.</i> , 2017	60	IC grave do VE	24,5 meses	Morte cardiovascular	Volume indexado do AE	Volume do AE ≥ 72 ml/m <sup>2</sup> e TV não sustentada

IC – insuficiência cardíaca; AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA – New York Heart Association; BCRD – bloqueio completo do ramo direito; IPMVD – índice de performance miocárdica do ventrículo direito; TVS – taquicardia ventricular sustentada; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; DSVE – diâmetro sistólico do VE.\*Análise multivariada; E/e` – relação da velocidade do fluxo transmitral diastólico inicial e a velocidade do anel mitral diastólico inicial obtido pelo Doppler tecidual. *Adaptado de (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, 2018)*

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo principal**

O presente estudo visa determinar um modelo preditor de mortalidade a partir de dados clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos e identificar o valor prognóstico adicional do peptídeo natriurético cerebral na predição de morte por todas as causas em pacientes com cardiomiopatia chagásica residentes em área endêmica no norte de Minas Gerais.

### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Caracterizar a população estudada em termos demográficos.
- b) Identificar as variáveis ecocardiográficas que contribuem para o modelo de predição de morte por todas as causas em pacientes com cardiomiopatia chagásica
- c) Descrever as variáveis clínicas no modelo de predição da mortalidade nessa população.
- d) Descrever as principais alterações eletrocardiográficas na população estudada e verificar a associação com desfechos clínicos.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, prospectivo, conduzido através de uma coorte.

### 4.2 População estudada

Esse estudo constituiu um subgrupo de um projeto de pesquisa denominado São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center (SaMi-Trop) (CARDOSO, CS *et al.*, 2016), que se encontra em andamento em área endêmica de doença de Chagas no norte de Minas Gerais e Vale do Jequitinhonha, patrocinado pelo *National Institute of Health (NIH – USA)*. A seleção inicial dos pacientes foi no período entre junho de 2013 a agosto de 2014, com coleta de amostras de sangue e realização de exames sorológicos. Para a busca ativa e confirmação da doença de Chagas, foi utilizado o kit Architect Chagas, marca Abbott, equipamento Architect, pelo método Quimioluminescência, onde o valor de referência era negativo. A interpretação dos resultados era negativo quando a relação absorbância / cut off < 1,0; inconclusivo quando a relação absorbância / cut off = 1,0 e positivo quando a relação absorbância / cut off > 1,0 (Figura 22).

No projeto SamiTrop foram incluídos 1959 pacientes (Tabela 3) nas cidades de Berilo, Brasília de Minas, Claros dos Poções, Francisco Sá, Fruta de Leite, São Francisco, Januária, Rio Pardo de Minas, Bocaiúva, Carbonita, Turmalina, Minas Novas, Chapada do Norte, Janaúba, Porteirinha, Jenipapo de Minas, Leme do Prado, Verdelândia, Ubaí, Pai Pedro, Francisco Badaró, Monte Azul.

Na segunda fase do estudo, de junho de 2015 a setembro de 2016, 1713 pacientes dessa população inicial foram submetidos ao exame ecocardiográfico. Para a coleta de imagens foi utilizado um equipamento de ecocardiograma com sistema de ultrassom Vivid Q, marca GE Healthcare. Nessa fase, também foi realizada nova coleta de sangue para pesquisas de biomarcadores como o hormônio natriurético tipo B (BNP), além do eletrocardiograma. Para a dosagem do BNP foi utilizado o kit NT-Pro-BNP, marca Roche; equipamento Elecsys, pelo método Eletroquimioluminescência, onde o valor de referência era até 125 pg/mL, em laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Figura 22). A coleta foi realizada nas Unidades Básicas de Saúde e no próprio domicílio do paciente, no esquema de "mutirões", por técnicos de enfermagem. Os registros de eletrocardiograma foram enviados através do programa de telemedicina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com laudos à distância.

Nome exame	Descrição exame	Valor
Nome exame <b>BNP (pg/mL)</b>	Descrição exame kit: NTproBNP; marca: Roche; equipamento: Elecsys; local: DLC -HCFMUSP; valor de Referência: até 125 pg/mL; metodologia: Eletroquimioluminescência	Valor <b>7577</b>
Nome exame <b>CHAGAS EIA - ABBOTT (ABS/CO)</b>	Descrição exame	Valor <b>13.74</b>
Nome exame <b>res EIA Chagas -ABBOTT</b>	Descrição exame kit: Architect Chagas marca: Abbott; equipamento: Architect; local: FPS; valor de Referência: negativo; metodologia: Quimioluminescência; interpretação resultados: negativo: relação absorbancia/cut off < 1,0. inconclusivo: relação absorbancia/cut off = 1,0; positivo: relação absorbancia/cut off > 1,0	Valor <b>positivo</b>

3 Encontrado(s)

Figura 22 – Protocolo do método de diagnóstico da doença de Chagas e dosagem do BNP (Banco de Dados SMS Projeto SamiTrop).

Dessa amostra populacional incluída, aqueles que foram considerados elegíveis para o presente estudo, apresentaram pelo menos um dos dois critérios de inclusão a seguir, não sendo necessária a presença de ambos:

1. Níveis séricos do NT-pro-BNP superiores a 300 pg/ml ou;
2. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, definida por fração de ejeção inferior a 50%.

Foram excluídos todos aqueles que apresentaram diagnóstico prévio de infarto miocárdico, pacientes com idades inferiores a 18 anos, pacientes que não possuíam estudo ecocardiográfico e aqueles pacientes que apresentaram limitação técnica das imagens.

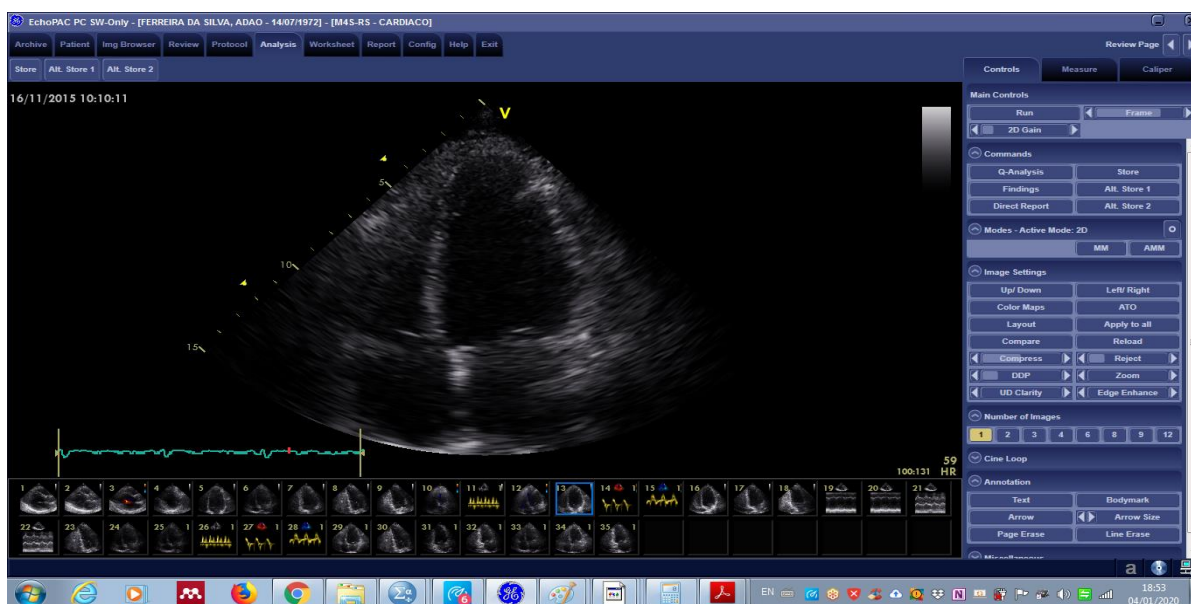


Figura 23 – Análise de dados ecocardiográficos através do programa de software Echopac® da marca GE.

Da amostra populacional total, 433 indivíduos apresentaram critérios de inclusão, após revisão do banco de dados. Dentre esses, foram excluídos 63 indivíduos que não realizaram o ecocardiograma na primeira fase ou havia limitação técnica nas imagens obtidas que impossibilitaram uma adequada análise. Dentre os 370 pacientes incluídos no estudo, 173 foram reavaliados através de um segundo ecocardiograma por esse autor. Para os demais 197



indivíduos que não compareceram ao novo estudo ecocardiográfico, as imagens anteriores realizadas na 1ª fase do projeto obtidas por profissionais treinados para esse fim, também foram revisadas por esse autor utilizando o programa de software (Echopac®) (Figuras 23 e 25). A data da realização do ecocardiograma definiu a data de entrada do paciente no acompanhamento do estudo.

Os 173 pacientes encaminhados à cidade de Montes Claros, foram acolhidos em estrutura física adequada para atendimento dos mesmos, onde foram realizados a avaliação clínica e novo estudo com ecocardiograma, de acordo com o protocolo proposto (Figura 24), assim como a monitorização do ritmo cardíaco através da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas). Nos pacientes que não compareceram à consulta, não foram realizados estudos com Holter. Nesses pacientes, a relação dos medicamentos utilizados e a determinação da classe funcional da NYHA, foram obtidas através da avaliação clínica. Os dados clínicos com a determinação da classe funcional dos pacientes avaliados, assim como o uso de medicamentos, foram considerados para inclusão nesse estudo.

A avaliação clínica realizada para se determinar a classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* (Quadro 3) foi obtida com exame físico visando mensurar frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, bulhas acessórias (3ª bulha, 4ª bulha ou ambas) e quantificação de distúrbio rítmico em número de extrassístoles em dois minutos. Diante da avaliação clínica desses indivíduos, foram identificados pacientes que necessitaram de intervenção médica com adequação e ajuste de medicamentos, inclusive com necessidade de internação hospitalar, naqueles que apresentavam descompensação cardíaca. Eles foram tratados seguindo as recomendações das diretrizes mais recentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. O tratamento clínico da IC foi otimizado e os exames necessários para assistência ao paciente foram solicitados e encaminhados para acompanhamento na rede de saúde do

município. Entretanto, essa abordagem foi realizada de acordo com critérios éticos, diante de uma possível omissão diante de uma necessidade clínica, mas não foi considerada como desfecho, uma vez que o presente estudo não abordava intervenção terapêutica.



Figuras 24 – Coleta de dados. A – realização de ecocardiograma pelo autor; B – monitorização com Holter; C – paciente do estudo internado em UTI.

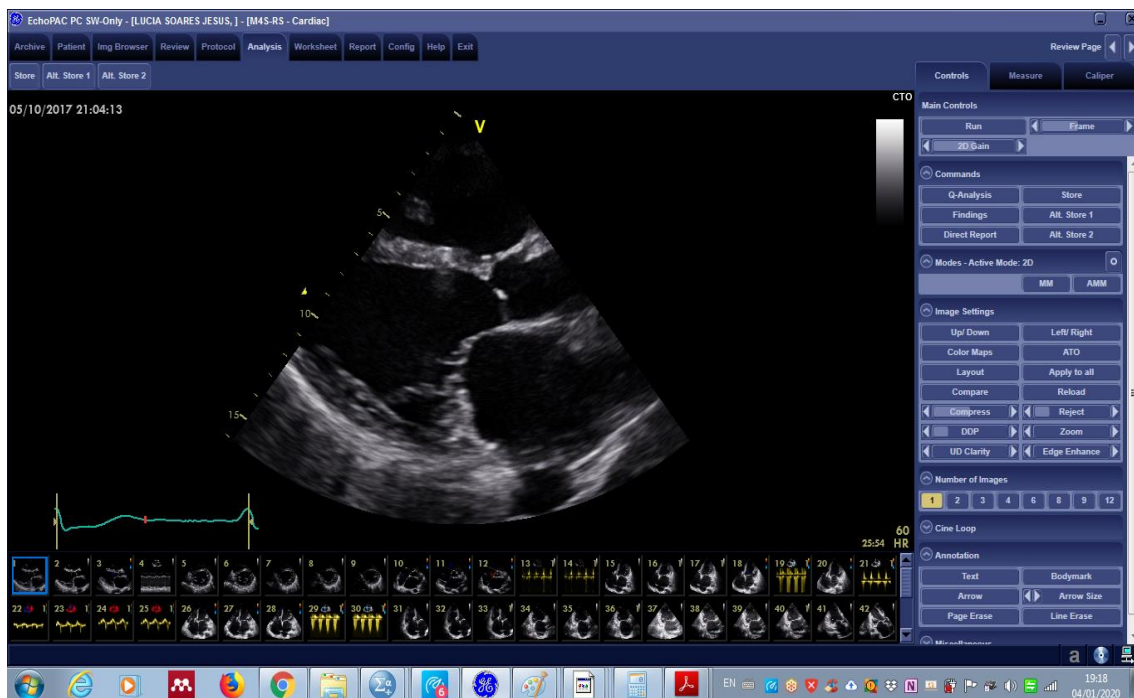


Figura 25 - Imagens colhidas pelo próprio autor (2ª fase), através de um equipamento de ecocardiograma com sistema de ultrassom Vivid Q, marca GE Healthcare (visualizada nesta figura através do software Echopac®).

### **4.3 Procedimentos**

Para a coleta de imagens foi utilizado um equipamento de ecocardiograma com sistema de ultrassom Vivid Q, marca GE Healthcare, de propriedade do Centro de Telessaúde/HC/UFMG, patrimônio número 001251339-3.

O fluxograma de atendimento foi determinado com a recepção dos pacientes em estrutura adequada, realizado atendimento inicial com avaliação clínica, questionamento quanto ao uso prévio de medicamentos, exame físico cuidadoso e com medição da altura e peso corporal. Analisado eletrocardiograma previamente enviado pelo programa de telemedicina da UFMG e em seguida foi feita a prescrição médica com otimização dos medicamentos, ou até mesmo encaminhamento para internação hospitalar quando necessário. Em seguida foram encaminhados para a realização do ecocardiograma e monitorização com Holter 24 horas. O período de coleta dos dados com realização da consulta clínica, realização do segundo ecocardiograma e monitorização com Holter 24 horas foi entre 06/04/2017 e 02/03/2018.

Para a coleta de dados foram utilizados questionários para as coletas de dados clínicos, dados eletrocardiográficos (apêndice A), parâmetros da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas) disponível no apêndice B, parâmetros ecocardiográficos (apêndice C). Os dados referentes à dosagem do NT-Pro-BNP foram obtidos do banco de dados do projeto SamiTrop.

#### **4.3.1 Caracterização da população**

Foram incluídas no perfil da população as variáveis: idade; sexo, peso e altura com definição da área de superfície corpórea segundo fórmula de Dubois (DUBOIS D, 1916), coletados no momento da avaliação clínica pelo autor do estudo; assim como a cidade de procedência; renda familiar; nível de instrução; percentual de tabagismo e etilismo e

comorbidades associadas, coletados pelos auxiliares de enfermagem durante a 1ª fase do projeto de estudo SamiTrop.

### **4.3.2 Avaliação clínica**

Os pacientes foram chamados para avaliação clínica, com os seguintes objetivos:

- a) Determinação da classe funcional de acordo com a *NYHA*, baseado em parâmetros clínicos e em número de internações ao longo de um ano.
- b) Classes terapêuticas farmacológicas no tratamento de insuficiência cardíaca (IC).
- c) Necessidade de transplante cardíaco em classes funcionais avançadas.
- d) Necessidade de marcapasso ou cardiodesfibrilador na presença de síncope.
- e) Fenômenos tromboembólicos em nível pulmonar, cerebrovascular e sistêmico.
- f) Parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica), bulhas acessórias (3ª bulha, 4ª bulha ou ambas), na entrada do estudo.
- g) Avaliação da presença de arritmia cardíaca ao exame clínico.

## **4.4 Métodos propedêuticos**

### **4.4.1 Parâmetros eletrocardiográficos**

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pelo eletrocardiograma quanto à presença de extrassístoles ventriculares, nas formas monomórficas, polimórficas, episódios de taquicardia ventricular não sustentada, presença de extrassístoles supraventriculares isoladas, avaliação do ritmo cardíaco, presença de fibrilação ou flutter atrial. Foram avaliados ainda

quanto à presença de transtornos de condução intraventricular (bloqueio completo ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, bloqueio do ramo esquerdo, bloqueio divisional posterior esquerdo), presença distúrbios de condução atrioventricular (bloqueio atrioventricular de 1º grau; 2º grau Mobitz I; 2º grau Mobitz II; bloqueio atrioventricular total) e a presença de áreas de inatividade elétrica ou estimulação por marcapasso.

#### **4.4.2 Parâmetros de eletrocardiografia dinâmica – Holter 24 horas**

Através da eletrocardiografia dinâmica do Holter 24 horas foram avaliadas a frequência cardíaca média, mínima e máxima, o total de extrassístoles ventriculares em focos monomórficos ou polimórficos, nas formas de apresentação isoladas, pares, bigeminadas, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e sustentada (TVS). A taquicardia ventricular foi definida com a frequência cardíaca acima de 180 bpm. A taquicardia ventricular lenta foi definida com frequência cardíaca acima de 120 bpm em sequência acima de 10 bpm. A presença de extrassístoles ventriculares frequentes na presença de TVNS, acima de 10% do total de batimentos em 24 horas, foi definida como uma variável. A presença de extrassístoles ventriculares frequentes acima de 15% do total de batimentos em 24 horas, na ausência de TVNS também foi definida como uma variável. O total de extrassístoles supraventriculares nas formas de apresentação isoladas, pares, bigeminadas, taquicardia não sustentada e sustentada foram incluídas com variáveis. A presença distúrbios de condução atrioventricular (bloqueio atrioventricular de 1º grau; 2º grau Mobitz I; 2º grau Mobitz II; bloqueio de 2º grau avançado e bloqueio atrioventricular total), assim como os distúrbios de condução intraventricular nas morfologias de bloqueio de ramo esquerdo ou direito foram incluídas como variáveis. A presença de pausas acima de 2 segundos e sua quantidade, as alterações do ritmo cardíaco (fibrilação atrial persistente ou intermitente, flutter atrial, ritmo juncional, atrial multifocal,

atrial ectópico ou de marcapasso) e a presença de depressão do segmento ST foram incluídas como variáveis.

#### 4.4.3 Parâmetros ecocardiográficos

##### a) Dimensões cavitárias

1. Dimensões do VE em sístole e diástole (mm) e do VD em diástole (mm)
2. Dimensões do septo interventricular e parede posterior do VE (mm)
3. Determinação da fração de ejeção do VE (%) (método Teichholz)
4. Dimensões da aorta ascendente e do átrio esquerdo (mm)

##### b) Análise pelo Doppler pulsado

1. Velocidade das ondas E (cm/s) e A (cm/s) do fluxo diastólico mitral
2. Relação das ondas E/A
3. Tempo de desaceleração da onda E (ms)
4. Velocidade máxima da insuficiência tricúspide (cm/s)
5. Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)

##### c) Quantificação das regurgitações valvares atrioventriculares e semilunares

##### d) Medidas bidimensionais

1. Volume diastólico e sistólico final (ml) do VE
2. Fração de ejeção de Simpson (%) e disfunção sistólica
3. Volume átrio esquerdo (ml) e indexado à área de superfície corporal ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )
4. Deficiência da contratilidade segmentar

##### e) Doppler tecidual do VE:

Ondas diastólicas e' / a' (cm/s) e sistólica S (cm/s) das paredes septal e lateral.

f) Presença de aneurisma e trombo apical do VE

g) Avaliação do ventrículo direito

1. Presença de dilatação, aneurisma, trombo apical e hipocontratilidade do VD
2. Área do ventrículo direito em diástole ( $\text{cm}^2$ ) e em sístole ( $\text{cm}^2$ )
3. Determinação da área da fração de encurtamento do VD (FAC)
4. Índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) do VD: relação do fluxo tricúspide e o tempo de ejeção do fluxo na artéria pulmonar
5. Doppler tecidual do VD: ondas diastólicas  $e' / a'$  ( $\text{cm/s}$ ) e sistólica S ( $\text{cm/s}$ )

A função sistólica do VE foi calculada através dos métodos Teichholz e Simpson. O método de discos biplanares (regra de Simpson), foi obtido pelo tracejamento das bordas endocárdicas junto à interface do miocárdio compactado e a cavidade do VE no final da diástole e da sístole, nos cortes apicais duas e quatro câmaras (LANG *et al.*, 2015). O método Teichholz foi obtido através da relação linear e perpendicular dos diâmetros diastólico e sistólico final da cavidade ventricular esquerda no seu eixo paraesternal longitudinal (LANG *et al.*, 2015).

A análise pelo Doppler pulsado, através da medição das velocidades das ondas E ( $\text{cm/s}$ ), A ( $\text{cm/s}$ ) do fluxo diastólico mitral, a relação das ondas E/A, assim como o tempo de desaceleração da onda E (ms), foram obtidos através do posicionamento do cursor do volume amostral do Doppler pulsado, junto à borda dos folhetos da valva mitral durante a diástole ventricular, podendo ser vistos na Figura 8.

O Doppler tecidual do VE foi obtido através da medição das velocidades das ondas diastólicas  $e' / a'$  ( $\text{cm/s}$ ) e sistólica S ( $\text{cm/s}$ ) das paredes septal e lateral do ventrículo esquerdo, com o posicionamento do cursor do volume amostral do Doppler tecidual, junto as bordas septal e lateral da válvula mitral. O Doppler tecidual do VD foi obtido pela medição das velocidades

das ondas diastólicas e'/'a' (cm/s) e sistólica S (cm/s) da parede lateral do ventrículo direito, através do posicionamento do cursor do volume amostral do Doppler tecidual, junto a borda lateral da válvula tricúspide (ou segmento basal da parede livre do VD) (NAGUEH *et al.*, 2016). A imagem do Doppler tecidual do VE pode ser vista na Figura 8.

A fração de encurtamento do VD ou variação fracional da área (FAC na sigla em inglês) é um índice de estimativa da função ventricular direita (RUDSKI *et al.*, 2010), e consiste na soma da área diastólica final e da área sistólica final do ventrículo direito, dividido pela área diastólica final do VD e por fim, multiplicado por 100, ou seja,  $[(A - B) / A] \times 100$ . A FAC foi obtida pelo tracejamento das bordas endocárdicas do VD na sístole e na diástole a partir do anel, ao longo da parede livre até o ápice, e então de volta ao anel, ao longo do septo ventricular, no corte apical quatro câmaras. As trabeculações, cúspides da valva tricúspide e cordoalhas são incluídas na cavidade. Valores de FAC acima de 35% são considerados normais (IC de 95% varia entre 32 – 38). Os valores normais de referência para área diastólica média do VD é de 18 cm<sup>2</sup> (IC 95%, entre 16 – 19 cm<sup>2</sup>) e para área sistólica média é de 9 cm<sup>2</sup> (IC de 95%, entre 8 – 10 cm<sup>2</sup>) (RUDSKI *et al.*, 2010).

O índice de desempenho miocárdico do VD (Índice de Tei) (LAKOUMENTAS, J; AGGELI, *et al.*, 2005), (TEI, SEWARD, *et al.*, 1996), (SALGADO, AA; *et al.*, 2004), consiste na soma do tempo de relaxamento isovolumétrico e do tempo de contração isolumétrica, dividido pelo tempo de ejeção do ventrículo direito, ou seja,  $[(A - B) / B]$ . Valores acima de 0,40 são considerados como elevados (IC de 95% varia entre 0,35 e 0,45). Índice < 0,40 é considerado normal, indicando uma fração de ejeção > 50%. Índice de Tei entre 0,40 e 1, a fração de ejeção está entre 30% e 50% e quando o índice está acima de 1, a fração de ejeção é inferior à 30%.



A análise pelo Doppler tecidual da função sistólica do VD foi feita através do posicionamento do volume amostral no plano do anel tricúspide e segmento basal da parede livre, que são regiões com boa visualização em geral, e com imagens reprodutíveis do ventrículo direito. Estes segmentos podem ser avaliados pelo Doppler tecidual para medir a velocidade de excursão longitudinal, produzindo uma onda chamada de “S” do VD ou velocidade de excursão sistólica (RUDSKI *et al.*, 2010). Para realizar esta medida, através da janela apical quatro câmaras, o volume da amostra do Doppler tecidual é posicionado na parede livre do VD. O volume da amostra do Doppler tecidual deve ser posicionado ou no anel tricúspide ou no meio da região basal da parede livre do VD. O valor de referência inferior da velocidade do Doppler tecidual pulsátil (onda S) no anel tricúspide é de 10 cm/s (IC 95% varia entre 9 – 11) (RUDSKI *et al.*, 2010).

A PSAP é uma estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar, onde na presença de fluxo de regurgitação tricúspide, em um primeiro momento, é feito a medição da velocidade do fluxo regurgitante (m/s). Baseada na equação de Bernoulli ( $\Delta = 4 \times V^2$ ), este valor obtido é somado com a pressão estimada do átrio direito (PAD), nos valores de 3, 8 ou 15 mmHg, conforme o diâmetro e percentual do colapso inspiratório da veia cava inferior, sendo então obtido a estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar, de modo que  $PSAP = \Delta + PAD$  (RUDSKI *et al.*, 2010).

#### **4.5 Cálculo amostral**

Para se determinar a associação entre as variáveis ecocardiográficas, clínicas, eletrocardiográficas de repouso e dinâmicas com os desfechos adversos, foi realizado o cálculo amostral utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05,

poder estatístico de 95%. Para se ajustar um modelo multivariado de regressão com covariáveis estabelecidas de valor prognóstico na cardiopatia chagásica, obteve-se uma amostra de 334 pacientes. Considerando uma possível perda de follow-up de até 5%, pensou-se acrescentar mais 17 pacientes na amostra, com o total de 351 indivíduos. Entretanto, na coleta dos dados ultrapassamos esse número, encerrando o estudo com uma amostra total de 370 pacientes.

#### **4.6 Definições dos desfechos clínicos**

O desfecho primário foi a mortalidade geral por todas as causas. Os dados de seguimento do desfecho clínico foram coletados no período entre setembro de 2019 e maio de 2020. Os desfechos clínicos de morte foram obtidos pelo Cartório de Registro Civil de Minas Gerais através do site <https://registrocivilminas.org.br/>, onde foram feitas as buscas pelos nomes dos pacientes, em suas cidades de origem e em cidades próximas de referência de atendimento médico, de acordo com os Consórcios Intermunicipais de Saúde, que são ações entre municípios próximos para a organização regional de serviços de saúde previstos na lei orgânica do SUS (Lei 8.080/1990). As pesquisas foram feitas em anos crescentes desde 2015 até o ano de 2020. Uma vez encontrado o nome do indivíduo com a respectiva data do falecimento, foram excluídos os homônimos através da confirmação do nome da mãe. Os pacientes não falecidos foram confirmados através de visita domiciliar pelos agentes de saúde do projeto SamiTrop na terceira fase do estudo, por contato telefônico por esse autor, ou por confirmação dos agentes de saúde da Estratégia de Saúde de Família da região de moradia do paciente, confirmando o seu estado de saúde atual e com a respectiva data do último contato.

## 4.7 Análise estatística

As avaliações estatísticas foram feitas através do software SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e R (*Statistical Computing*) versão 2.15.1 (R Foundation, Vienna, Áustria). As variáveis categóricas foram apresentadas em números e percentagens e as variáveis contínuas foram apresentadas com valores médios e desvios padrões. A significância estatística das diferenças nos desfechos de sobrevivência foi determinada pelo teste Qui-quadrado ou teste T de *Student* de amostras independentes, quando apropriado para as variáveis categóricas e contínuas respectivamente. Um valor p bi-caldal menor que 0,05 e intervalo de confiança de 95% foram considerados para indicar significância estatística.

Foram realizados modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox para identificar preditores independentes de mortalidade por todas as causas. Para testar o valor incremental do NT-Pro-BNP sobre variáveis ecocardiográficas convencionais que eram independentemente preditivas da mortalidade, foram realizados dois modelos de regressão de Cox. No primeiro modelo multivariado, foram incluídas variáveis ecocardiográficas pré-especificadas de impacto prognóstico, ajustadas para idade, sexo, classe funcional NYHA e parâmetros de ECG, incluindo frequência cardíaca, duração do QRS, fibrilação atrial e marcapasso. No segundo modelo de regressão de Cox, o NT-Pro-BNP foi adicionado ao modelo com essas variáveis ecocardiográficas. Posteriormente, realizamos uma comparação do desempenho de ambos os modelos. O critério de informação de Akaike (“*Akaike information criterion*” – *AIC*) e o critério de informação bayesiana (“*Bayesian information criterion*” – *BIC*), foram calculados para cada modelo, onde valores mais baixos indicam um modelo melhor. O método de melhora da reclassificação líquida (“*Net reclassification improvement*” – *NRI*) foi calculado comparando o modelo que incluiu as variáveis ecocardiográficas isoladamente, com o modelo das variáveis

ecocardiográficas incluindo o NT-Pro-BNP, categorizado de acordo com pontos de corte específicos para idade para insuficiência cardíaca. A acurácia global do ajuste dos modelos foi avaliada por testes de razão de probabilidade (*likelihood ratio tests*). Um valor p significativo neste teste significa que adicionar uma nova variável ao modelo melhora significativamente a precisão do modelo. As curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas para exibir taxa de sobrevivência de acordo com tercis de variáveis ecocardiográficas ao longo do tempo comparadas com o teste log-rank.

#### **4.8 Questões éticas**

Os pacientes e seus familiares foram orientados que estariam participando de uma pesquisa acadêmica com o objetivo de se identificar eventuais fatores que estivessem influenciando para desfechos desfavoráveis na evolução clínica da cardiomiopatia chagásica. Pacientes que necessitaram de intervenção médica com adequação e ajuste de medicamentos naqueles que apresentavam descompensação cardíaca foram tratados, otimizando o tratamento e encaminhando para acompanhamento na rede de saúde do município, de acordo com critérios éticos, diante de uma possível omissão diante da constatação de uma necessidade clínica dos pacientes. Foi solicitada a assinatura dos pacientes no termo de consentimento livre e esclarecido, sendo este anexado às planilhas de coletas de dados. O termo de consentimento encontra-se disponível no anexo B ao final deste trabalho. Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAEE 70368617.7.0000.5149) sob o número 2.315.964 em 05 de outubro de 2017.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Artigo

#### *Incremental Prognostic value of Echocardiography to Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chagas Cardiomyopathy from endemic areas*

Marcelo Alves Maia, MD<sup>1</sup>; Ester Cerdeira Sabino, MD, PhD<sup>2</sup>; Lea Campos de Oliveira, MD, PhD<sup>2</sup>, Claudia Di Lorenzo Oliveira, MD, PhD<sup>3</sup>; Clareci S Cardoso, MD, PhD<sup>4</sup>; Ana Isabel Nobre Maia, MD<sup>5</sup>; Fellipe Colares P G Versiani, MD<sup>6</sup>; Jose Luiz Padilha da Silva, PhD<sup>7</sup>; Antonio Luiz P Ribeiro, MD, PhD<sup>1</sup>; Maria Carmo P Nunes, MD, PhD<sup>1</sup>.

1. Post Graduation Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
2. Tropical Medicine Institute and Infectious and Parasitic Diseases Department of Medical School of São Paulo University, São Paulo, Brazil.
3. Medical Investigation Laboratory (LIM03), Hospital das Clínicas of Medical School of São Paulo University, São Paulo, Brazil.
4. Federal University of São João del-Rei, Divinópolis, Brazil
5. Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
6. State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.
7. Department of Statistics, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

**Running title:** Mortality Prediction in Chagas Cardiomyopathy

**Address for correspondence:** Prof. Maria Carmo P. 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)

## **ABSTRACT**

**Background:** Chagas cardiomyopathy is an important cause of heart failure in endemic areas and assessment of cardiac function by echocardiogram is essential to define prognosis. Natriuretic peptides are well established in the diagnostic of heart failure, but its prognostic value additional to echocardiographic parameters is not well defined, especially in community-based Chagas patients. This study aims to assess the incremental value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) over echocardiographic parameters in predicting mortality in patients with Chagas cardiomyopathy from remote areas.

**Methods:** The number of 370 patients with Chagas disease from endemic areas in Brazil who had heart failure defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% and/or NT-ProBNP >300 pg/ml were follow up in this study. Clinical data were obtained using a standardized questionnaire. A resting 12-lead ECG was recorded at baseline. A range of readily obtained echocardiographic measures were collected using portable equipment at public health primary centers. The end point was all-cause mortality.

**Results:** The mean age was  $66 \pm 13$  years and 210 (57%) were women. Most of the patients had left ventricular (LV) systolic dysfunction with mean ejection fraction of  $41 \pm 12\%$ . During a mean follow-up of 31 months, 133 patients died (36%) with overall mortality incidence rate of 39.6 deaths per 100 patient-years. Four key echocardiographic parameters were predictors of mortality, including LVEF (HR 0.97, 95%CI 0.95 to 0.98), right ventricular (RV) end-diastolic area (HR 1.06, 95% CI 1.03 to 1.09), E/e' ratio (HR 1.03, 95% CI: 1.01 to 1.05), and left atrial (LA) volume (HR 1.01, 95% CI: 1.00 to 1.01). The inclusion of NT-ProBNP on top of echocardiographic parameters resulted in significant improvement in model performance with net reclassification improvement of 0.297 (p=0.013).

**Conclusions:** In a contemporary cohort of patients with Chagas cardiomyopathy, echocardiographic variables that express the severity of left and right ventricular dysfunction were important predictors of mortality. NT-ProBNP was a strong predictor of death, improving risk stratification beyond that provided by echocardiographic measurements. NT-ProBNP assessment may be used in a clinical setting to improve the risk prediction model for mortality in patients with Chagas cardiomyopathy.

## INTRODUCTION

Chagas disease is a major public health burden in Latin America and a potentially serious emerging threat to a number of countries throughout the world<sup>1</sup>. Although public health programs have significantly reduced its transmission in recent decades, millions of people are still chronically infected<sup>2</sup>. Cardiomyopathy is the most severe manifestation of the disease, being a main cause of cardiovascular-related deaths in endemic regions<sup>3,4</sup>. This is an infectious cardiomyopathy caused by pathologic processes, including inflammation, necrosis, and fibrosis<sup>5</sup>. *Trypanosoma cruzi* driven adverse immune response plays a central role in the pathogenesis of Chagas cardiomyopathy.

Heart failure is a frequent clinical presentation of Chagas cardiomyopathy, which carries a poor prognosis compared with other etiologies<sup>6,7</sup>. Specific pattern of segmental myocardial contractility abnormalities mainly localized in left ventricular apex and inferolateral walls are common<sup>8</sup>. Hence, diagnosis of Chagas cardiomyopathy requires specialized clinical expertise to recognize the unique features of this disease<sup>9,10</sup>.

Echocardiography is the most common imaging modality for assessment of cardiac function, risk stratification and therapeutic management in patients with Chagas disease<sup>8,10</sup>. Even in asymptomatic patients with normal electrocardiographic findings, further evaluation with echocardiography may be recommended to classify the presence and severity of myocardial damage<sup>8</sup>. However, most patients live in regions with limited access to imaging methods and simplified echocardiographic protocols may provide information on prognosis of these remote populations.

Natriuretic peptides are well established in the diagnostic process of chronic heart failure, and normal levels that are helpful in excluding heart failure in the outpatient setting<sup>11</sup>. Additionally, these peptides are also prognostic markers of chronic heart failure, useful in guiding medical therapy. In the setting of Chagas disease, brain natriuretic peptide (BNP) levels were associated with left ventricular dysfunction and death<sup>12,13</sup>. We previously showed that N-terminal ProBNP (NT-ProBNP) was a strong predictor of mortality in patients with Chagas cardiomyopathy from remote endemic areas<sup>14</sup>.

Therefore, BNP levels and echocardiographic parameters both predict mortality in patients with Chagas cardiomyopathy. However, it is unknown whether assessment of NT-ProBNP levels will provide additional predictive information over the echocardiographic parameters. The present study was design to analyze the incremental value of using NT-ProBNP with echocardiographic parameters for mortality risk prediction in a contemporary cohort of patients with Chagas cardiomyopathy from low-resources setting.

## **METHODS**

### **Study population**

The patients selected in this study come from the SaMi-Trop cohort study encompassing the population of 21 municipalities in the north of Minas Gerais State, Brazil<sup>15</sup>. Initially, 1,713 patients with confirmed Chagas disease who underwent an echocardiographic evaluation between 2015 and 2016 were eligible for the study. Inclusion criteria were the diagnosis of Chagas cardiomyopathy defined by LV ejection fraction below 50% and/or NT-ProBNP >300 pg/ml<sup>16</sup>. Based on these exclusion criteria, 433 fulfilled the inclusion criteria and were included (Figure 1). Sixty-three patients were excluded due to no echocardiographic images available, and 370 patients were enrolled. The date of enrollment in the study was defined as the date on which echocardiography was performed.

Patients were evaluated at public health primary care units by previously trained staff. A standardized questionnaire with sociodemographic information, comorbidities, pharmacological therapy, and heart failure symptoms was obtained. Functional class was assessed by the New York Heart Association (NYHA) classification. Additionally, N-terminal of the prohormone B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP) test was obtained. NT-ProBNP (Roche diagnostics) was categorized according to age-specific cut-points for heart failure<sup>17</sup>.

A resting 12-lead ECG was recorded at baseline using a PC-based ECG machine (TEB, São Paulo, Brazil). The ECG recordings were sent electronically via the Telehealth system and read by a trained cardiologist using the Minnesota Code criteria<sup>18</sup>.

### **Echocardiographic Examination**



Echocardiography examinations were performed at enrollment using a commercially available ultrasound system (Vivid Q, GE). All images were stored digitally and analyzed off-line with EchoPac software (GE Medical). A simplified echocardiographic protocol was used for quantification of cardiac chamber size and function in accordance with ASE guidelines<sup>19</sup>. A comprehensive examination from multiple windows was performed to detect wall motion abnormalities, aneurysms, and thrombus<sup>8,10</sup>.

LV diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow, and by tissue Doppler imaging. Early diastolic velocity ( $e'$ ) at septal and lateral mitral annulus was obtained and the ratio between peak mitral E and  $e'$  ( $E/e'$ ) was calculated<sup>19</sup>. Left atrial volume was assessed by the biplane area-length method from the apical 4- and 2-chamber views.

Quantification of RV function was performed using a combination of different measures, including tissue Doppler systolic velocity of the tricuspid annulus, tricuspid annular plane systolic, RV end-diastolic, end-systolic areas, and fractional area change. RV function was evaluated qualitatively by multiple echocardiographic views and considered normal or reduced compared to the LV function<sup>19</sup>. Continuous-wave Doppler-measured tricuspid regurgitant velocity was used to calculate of systolic pulmonary artery pressure (SPAP). Right atrial pressure was estimated using inferior vena cava size and response to respiration.

The study was approved by the Ethical Committee Research of Minas Gerais Federal University (CAEE 70368617.7.0000.5149), number 2.315.964. In this investigation, all human subjects were adult who have given written informed consent.

### **Endpoint definition**

The endpoint was all-cause mortality during the follow-up. The date and occurrence of death was determined by direct interview with participants' relatives when contact was possible. In some cases, deaths were identified using death certificates obtained from the Health Department of Minas Gerais or the local municipality authorities.

## **Statistical analysis**

Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR), and categorical variables are presented as absolute values and percentages.

Cox proportional hazards regression models were performed to identify independent predictors of all-cause mortality. To test the incremental value of NT-ProBNP over conventional echocardiographic variables that were independently predictive of mortality, two Cox regression models were performed. In the first multivariable model, prespecified echocardiographic variables of prognostic impact were included, adjusted for age, sex, NYHA functional class, and ECG parameters, including heart rate, QRS duration, atrial fibrillation, and pacemaker.

In the second Cox regression model, NT-ProBNP was added to the model with these echocardiographic variables. Subsequently, we performed a head-to-head comparison of both model performances. The Akaike information criterion (AIC), and the Bayesian information criterion (BIC) were calculated for each model, where lower values indicate a better model. Net reclassification improvement (NRI) was calculated comparing the model including echocardiographic variables to the model including these and NT-ProBNP, which was categorized according to age-specific cut-points for heart failure<sup>17</sup>.

The global goodness of fit of the models was evaluated by likelihood ratio tests. A significant p value in this test means that adding a new variable to the model significantly improves the accuracy of the model. Cubic splines were used to explore the relationship between continuous echocardiographic variables and all-cause mortality.

Kaplan-Meier curves were presented to display survival rate according to tertiles of continuous echocardiography variables and compared using the log-rank test. Statistical analysis was performed in the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and R for Statistical Computing version 2.15.1 (R Foundation, Vienna, Austria) using the packages `gamlss` for model fitting, `pROC` for ROC analysis and `PredictABEL` for risk reclassification analysis.

## **RESULTS**

### **Baseline characteristics**

The study cohort consisted of 370 patients with a mean age of  $66.2 \pm 12.7$  years, ranging from 33 to 95, and 210 patients (57%) were women. Baseline characteristics of patients stratified according to mortality are compared in Table 1. At the time of enrollment, most patients were classified as having New York Heart Association II and III whereas 15% were asymptomatic. Median NT-ProBNP values (IQR 25% to 75%) at entry were 848 pg/mL (IQR 385 to 1724). Fourteen patients (3.8%) were treated with benznidazole.

At baseline, atrial fibrillation was present in 57 patients (15%), 24% were taking aspirin, only 1.2% an oral anticoagulant. Most patients received amiodarone whereas 33% were taking beta-blockers. The echocardiographic variables are shown in Table 2. The mean LV ejection fraction was  $41 \pm 12\%$ , and 87 patients (23.5%) had preserved LV ejection fraction ( $EF > 50\%$ ). Wall motion abnormalities were present in 68.3% of the cases, especially at basal segment of the inferior wall, which was more frequently found, followed by inferior lateral (56.4%), inferior septal (46.9%), anterior (37.9%), apical (32.1%), anteroseptal (19.0%) and anterolateral walls (18.2%). Left ventricular and RV apical aneurysms were seen in 39.2% and 8.4% respectively. Thrombi in LV were seen in 10.8% and 1.1% of the RV apical aneurysms. Moderate to severe mitral and tricuspid valve regurgitation was seen 62 patients (16.9%) and 34 patients (9.2%) respectively.

### **Unadjusted analyses of predictors of mortality**

During a median follow-up period of 31 months (IQR 23 to 41), 133 patients (36%) died with overall mortality incidence rate of 39.6 deaths per 100 patient-years. Vital status data were obtained for all subjects, but date of death was unknown in 3 patients who were excluded for this analysis.

Clinical factors associated with death on univariate analysis included male sex, symptomatic heart failure with higher NYHA functional class, and abnormal NT-ProBNP. Among ECG parameters, QRS duration was the most important predictor of mortality (Table 1, fourth column).

Echocardiographic variables associated with death included measures of both left and right ventricles size and function, as well assessments of LV diastolic function and filling pressures. Apical aneurysm was detected in 145 patients (39%) and thrombus in 40 (11%).

### **Multivariable models for death**

We initially performed the multivariate Cox regression analysis by including echocardiographic variables with the highest discriminatory power to predict death. This analysis identified 4 variables: LV ejection fraction (HR 0.961; 95% CI 0.944 - 0.977), E/e' ratio (HR 1.033; 95% CI 1.012 - 1.055), LA volume (HR 1.007; 95% CI 1.020 - 1.080), and RV end-diastolic area (HR 1.050; 95% CI 1.020 - 1.080). The model was adjusted for age, sex, cardiac rhythm including atrial fibrillation and pacemaker. Kaplan-Meier cumulative survival curves for all-cause mortality according to each variable tertiles are shown in Figure 2.

Subsequently, NT-ProBNP was added to the model and its performance in predicting mortality was assessed (Table 3). The inclusion of NT-ProBNP on top of conventional echocardiographic parameters was associated with significant net reclassification improvement (NRI of 0.297;  $p=0.013$ ). Kaplan-Meier cumulative survival curve for all-cause mortality according to abnormal NT-ProBNP is shown in Figure 3.

Additionally, a head-to-head comparison of the model's performance on mortality prediction was assessed using several statistical methods (Table 4). The Akaike information criterion (AIC), and the Bayesian information criterion (BIC) were lower in the model that included NT-ProBNP. AIC and BIC values of the model with NT-ProBNP were 1252.8 and 1272.5 whereas without this variable were 1258.7 and 1275.6, respectively, indicating that the model with NT-ProBNP was a better model. Similarly, a likelihood ratio test indicated that the model including NT-ProBNP had better accuracy in predicting mortality than the model including conventional echocardiographic variables ( $P = 0.005$ ). The area under the receiver-operating characteristics curves (AUC) showed that the AUC increased slightly from 0.720 to 0.726.

## DISCUSSION

In a contemporary cohort of patients with Chagas cardiomyopathy with a broad spectrum of clinical presentation, we analyzed whether NT-ProBNP measurement provides incremental prognostic information over echocardiographic parameters. The results highlight the high mortality rate, predicted by four key echocardiographic parameters. NT-ProBNP was a strong predictor of mortality, even after full adjustment for echocardiographic variables, particularly for LV ejection fraction. The additional use of NT-ProBNP for improvement of risk stratification beyond that provided by echocardiographic measurements is supported by our results.

### **Echocardiographic predictors of mortality**

The severity of left ventricular dysfunction is the main determinant of mortality in Chagas cardiomyopathy<sup>20,21</sup>. Although LV ejection fraction has been the most widely used prognostic variable, other echocardiographic parameters have been reported to be useful in the risk stratification of patients with impaired LV systolic function<sup>22-24</sup>. In our previous study including patients with Chagas cardiomyopathy from a tertiary center, we showed that a combination of four echocardiographic variables that expresses left and right ventricular function was predictor of death or cardiac transplantation<sup>25</sup>. We found that LV ejection fraction, RV myocardial performance index, E/e' ratio more than 8, and left atrial volume, adjusted for NYHA functional class, were associated with cardiac events. Risk groups were identified according to the number of echocardiographic variables. In the present study using a simplified echocardiographic protocol, four variables were independently associated with mortality. For RV assessment, a measured of the end-diastolic area, which is readily obtained, was used to express RV dimension and function. Further adjustment for tricuspid regurgitation degree did not change the results significantly.

Echocardiography is recommended as part of the initial evaluation of patients with Chagas disease, whenever there are changes in clinical or electrocardiographic status<sup>8-10</sup>. In our study we included the variables recommended by current guidelines for evaluation of diastolic function and LV filling pressures<sup>19</sup>. Among these variables, E/e' ratio and left atrial volume were independent predictors of mortality.

RV involvement is common in Chagas disease usually associated with LV dysfunction and related to an ominous prognosis<sup>26,27</sup>. Although echocardiography is the mainstay of RV evaluation in Chagas disease, identifying an accurate echocardiographic parameter for the reliable functional assessment of the RV remains a challenge. Interestingly, among all variables that express RV morphology and function, RV end-diastolic area was the one that best fit the multivariate model with other echocardiographic variables.

### **Incremental prognostic value of NT-ProBNP**

Natriuretic peptides are strong prognostic markers in patients with chronic heart failure, which have been increasingly used in clinical trials<sup>11</sup>. The prognostic value is not related to a specific underlying pathophysiology but may help to distinguish whether an increase in symptoms is related to worsening heart failure or deterioration of another condition. Additionally, an overlap of additional factors that influence natriuretic peptides levels should be considered<sup>5,28</sup>. Different thresholds of NT-ProBNP for the diagnosis of heart failure with preserved LV ejection fraction in patients with atrial fibrillation versus those in sinus rhythm have been recommended<sup>28</sup>. Similarly, an age-specific cut-off value should be used to rule out HF in primary care settings. In the present study, these factors were taken into account to assess the prognostic value of NT-ProBNP.

In patients with Chagas disease, high levels of natriuretic peptides indicate left ventricular dysfunction<sup>12,13</sup>. A previous study showed that elevated levels of BNP were associated with mortality related to stroke in elderly Chagas disease patients<sup>29</sup>. More recently, we developed a risk score for predicting 2-year mortality risk in Chagas cardiomyopathy to be used in remote areas<sup>14</sup>. Among electrocardiographic and clinical variables, abnormal NT-Pro-BNP was the strongest predictor of mortality. In this study, however, abnormal NT-Pro-BNP was used as a surrogate marker of ventricular dysfunction as echocardiography was not available.

The present study was designed to overcome this limitation. In clinical practice, patients who presented elevated natriuretic peptides levels were referred for echocardiography. Our present findings indicate that for a given LV ejection fraction value, which would suggest a similar degree of myocardial damage, abnormal NT-Pro-BNP express the severity of Chagas

cardiomyopathy and risk of death. In addition, we include an older population with Chagas disease from remote areas that may have heart failure with preserved ejection fraction. A previous study included patients  $\geq 65$  years to assess the diagnostic performance of a range of biomarkers against a diagnosis of heart failure using portable echocardiography<sup>30</sup>. The authors found that neither BNP nor NT-Pro-BNP adequately rule-out heart failure in this population. Echocardiography provided the only adequate diagnostic assessment. In our study, we assessed the value of NT-Pro-BNP for prediction of mortality and not for heart failure diagnosis. Our results indicate that irrespective of LV ejection fraction and diastolic dysfunction, NT-Pro-BNP can be used for better risk stratification together with echocardiography.

### **Study limitation**

In some patients, NT-Pro-BNP levels were not obtained at the time of echocardiographic measurements. Echocardiographic and NT-Pro-BNP evaluation should be done preferably at the same time as medical therapy may result in changes in NT-Pro-BNP levels.

Clinical data were obtained using a standardized questionnaire by trained staff at public health primary care units, which may limit the assessment of symptoms, especially functional class by the New York Heart Association (NYHA). This may have contributed to the functional class did not remain as an independent predictor of mortality.

Echocardiographic images in remote areas were also obtained by trained staff, and in some cases poor quality images did not allow for a comprehensive echocardiogram. However, we used a simplified protocol for images acquisition. The variables of well-known prognostic value were further measured.

### **CONCLUSIONS**

In a contemporary cohort of patients with Chagas cardiomyopathy, relevant echocardiographic markers of left and right ventricular dysfunction were important predictors of mortality. NT-Pro-BNP was a strong predictor of death, adding incremental information on risk stratification beyond that provided by echocardiographic measurements. NT-Pro-BNP assessment may be used in a clinical setting to improve the risk prediction model for mortality in patients with Chagas cardiomyopathy.

**Table 1:** Baseline characteristics of the patients with Chagas cardiomyopathy stratified according to mortality.

		Alive (N = 237)	Died (N = 133)	HR (95% CI)	P value
Sex	Female	146 (61.6%)	64 (48.1%)	Reference	
	Male	91 (38.4%)	69 (51.9%)	1.721 (1.219-2.430)	0.002
Age, years		67 (56-74y)	69 (58-78y)	1.006 (0.992-1.020)	0.385
NYHA functional class	I/II	161 (67.9%)	69 (51.9%)	Reference	
	III/IV	76 (32.1%)	64 (48.1%)	1.631 (1.156-2.301)	0.005
Abnormal NT-ProBNP <sup>†</sup>		73 (31.0%)	80 (60.0%)	2.659 (1.856-3.809)	<0.001
<b>Medications</b>					
Loop diuretics		76 (32.0%)	65 (49.0%)	1.772 (1.243-2.528)	0.002
ACE inhibitors		80 (34.0%)	34 (26.0%)	0.804 (0.537-1.203)	0.289
Angiotensin receptor blockers		85 (36.0%)	52 (39.0%)	1.151 (0.800-1.655)	0.449
<i>Spironolactone</i>		54 (23.0%)	55 (41.0%)	1.972 (1.374-2.829)	<0.001
<i>Beta blockers (carvedilol)</i>		80 (34.0%)	52 (39.0%)	1.308 (0.909-1.882)	0.149
Digoxin		24 (10.0%)	24 (18.0%)	1.790 (1.136-2.821)	0.012
Amiodarone		159 (67.0%)	90 (68.0%)	0.927 (0.633-1.357)	0.696



**Table 1:** Baseline characteristics of the patients with Chagas cardiomyopathy stratified according to mortality (continued)

	Alive (N = 237)	Died (N = 133)	HR (95% CI)	P value
<b>ECG findings</b>				
Atrial fibrillation	38 (16.0%)	19 (14.0%)	0.876 (0.532-1.440)	0.601
Pacemaker	19 (8.0%)	19 (14.0%)	1.580 (0.971-2.572)	0.066
QTc interval (ms)	450 (426-482)	455 (418-493)	1.002 (0.998-1.006)	0.295
QRS duration (ms)	138 (109-154)	146 (116-164)	1.008 (1.002-1.013)	0.009
RBBB†	97 (41.0%)	42 (32.0%)	0.709 (0.488 -1.029)	0.070
LBBB	15 (6.0%)	14 (10.0%)	1.572 (0.903-2.737)	0.110
Isolated ventricular ectopic beats	11 (5.0%)	7 (5.0%)	1.024 (0.478-2.194)	0.951
Low QRS voltage	14 (6.0%)	12 (9.0%)	1.583 (0.874-2.868)	0.130

NYHA – New York Heart Association; ACE – angiotensin converter enzyme; ECG – electrocardiogram; QTc – corrected QT waves interval; QRS – QRS waves of electrocardiogram; RBBB – right bundle brunch block; LBBB – left bundle brunch block \* Data are expressed as the absolute numbers (percentage) or median (interquartile range-IQR); † considering age-related cutoff values; ‡ Isolated or plus LAFB.

**Table 2:** Baseline echocardiographic data stratified according to mortality.

Variables*	Alive N = 237	Died N = 133	HR (95% CI)	P value
LV end-diastolic diameter (mm)	56 (52-62)	62 (56-69)	1.069 (1.050-1.088)	<0.001
LV end-systolic diameter (mm)	41 (35-48)	49 (43-56)	1.060 (1.045-1.077)	<0.001
LV ejection fraction (%)	43 (36-51)	36 (27-44)	0.950 (0.936-0.965)	<0.001
LV end-diastolic volume (mL)	152 (127-186)	197 (150-247)	1.008 (1.006-1.010)	<0.001
LV end-systolic volume (mL)	74 (51-107)	111 (81-155)	1.009 (1.007-1.011)	<0.001
LA diameter (mm)	41 (37-46)	45 (40-50)	1.057 (1.036-1.078)	<0.001
LA volume (mL/m <sup>2</sup> )	46 (38-61)	56 (46-72)	1.010 (1.005-1.014)	<0.001
Mitral inflow E (cm/s)	70 (53-91)	73 (57-98)	1.005 (0.999-1.011)	0.110
Mitral inflow A (cm/s)	67 (50-83)	67 (40-88)	0.996 (0.988-1.003)	0.231
Deceleration time (ms)	228 (191-278)	211 (165-262)	0.995 (0.992-0.998)	0.003
E/A ratio	0.9 (0.6-1.6)	1.1 (0.7-2.3)	1.279 (1.068-1.530)	0.007
E/e' ratio	11.7 (9.0-15.4)	14.6 (10.8-20.2)	1.058 (1.028-1.089)	<0.001
RV AP diameter (mm)	25 (21-29)	27 (24-32)	1.058 (1.033-1.084)	<0.001
RV dilatation (mm)	97 (41)	82 (62)	1.920 (1.348-2.735)	<0.001

**Table 2:** Baseline echocardiographic data stratified according to mortality (continued).

Variables*		Alive N = 237	Died N = 133	HR (95% CI)	P value
RV contractility†	Preserved	148 (62.0%)	62 (47.0%)	Reference	
	Impaired	89 (38.0%)	71 (53.0%)	1.696 (1.201-2.395)	0.003
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )		13.6 (11.1-16.7)	14.4 (11.3-19.3)	1.093 (1.062-1.126)	<0.001
RV end-systolic area (cm <sup>2</sup> )		7.8 (6.5-10.6)	9.4 (6.9-12.5)	1.072 (1.043-1.101)	<0.001
RV FAC (%)		39 (32-45)	34 (26-42)	0.967 (0.951-0.983)	<0.001
RV peak systolic velocity (cm/s)		10 (8-12)	9 (8-11)	0.878 (0.815-0.945)	0.001
SPAP (mmHg)		29 (24-40)	43 (36-50)	1.041 (1.023-1.059)	<0.001
Moderate or severe TR		20 (9.0%)	14 (11.0%)	1.418 (0.813-2.473)	0.218
Moderate or severe MR		26 (11.0%)	36 (27.0%)	3.040 (2.038-4.534)	<0.001
Wall motion abnormality		195 (83.0%)	122 (92.0%)	1.950 (1.051-3.617)	0.034
LV aneurysm		92 (61.0%)	53 (40.0%)	0.814 (0.573-1.157)	0.251
LV thrombus		19 (8.0%)	21 (16.0%)	1.652 (1.035-2.636)	0.035

LV – left ventricle; LA – left atrium; RV – right ventricle; AP – anterior posterior; FAC – fractional area change; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; TR – tricuspid regurgitation; MR – mitral regurgitation. \* Data are expressed as the absolute numbers (percentage) or median (interquartile range-IQR) † RV contractility was assessed qualitatively by multiple views.

**Table 3.** Predictors of mortality in patients with Chagas cardiomyopathy (multivariable Cox proportional hazard model) \*

Variables	Hazard ratio	95% CI	P value
<b>Model without NT-ProBNP</b>			
LV ejection fraction (%)	0.961	0.944 - 0.977	<0.001
E/e' ratio	1.033	1.012 - 1.055	0.002
LA volume (mL/m <sup>2</sup> )	1.007	1.001 - 1.013	0.014
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )	1.050	1.020 - 1.080	0.001
<b>Model with NT-ProBNP</b>			
LV ejection fraction (%)	0.967	0.949 - 0.987	<0.001
E/e' ratio	1.025	1.003- 1.048	0.025
LA volume (mL/m <sup>2</sup> )	1.007	1.001 - 1.013	0.029
RV end-diastolic area (cm <sup>2</sup> )	1.056	1.025 - 1.088	<0.001
Abnormal NT-ProBNP	1.804	1.192 - 2.731	0.005

LV – left ventricle; LA – left atrium; RV – right ventricle \*Adjusted by cardiac rhythm (atrial fibrillation and pacemaker)

**Table 4.** Head-to-head comparison of the model's performance in predicting mortality.

	Model without NT-ProBNP	Model with NT-ProBNP*
C-statistic	0.720	0.726
Likelihood ratio test	70.4	78.3
Wald test	77.5	85.7
Score (logrank) test	83.2	92.1
AIC*	1258.7	1252.8
BIC*	1275.6	1272.5

\*Net reclassification improvement (NRI) of including NT-ProBNP in the model for prediction 2-year mortality: 0.297; 95% CI 0.103 – 0.427; p=0.013). † Lower values indicate a better model.

Abbreviations: AIC = the Akaike information criterion; BIC = the Bayesian information criterion

## Figures

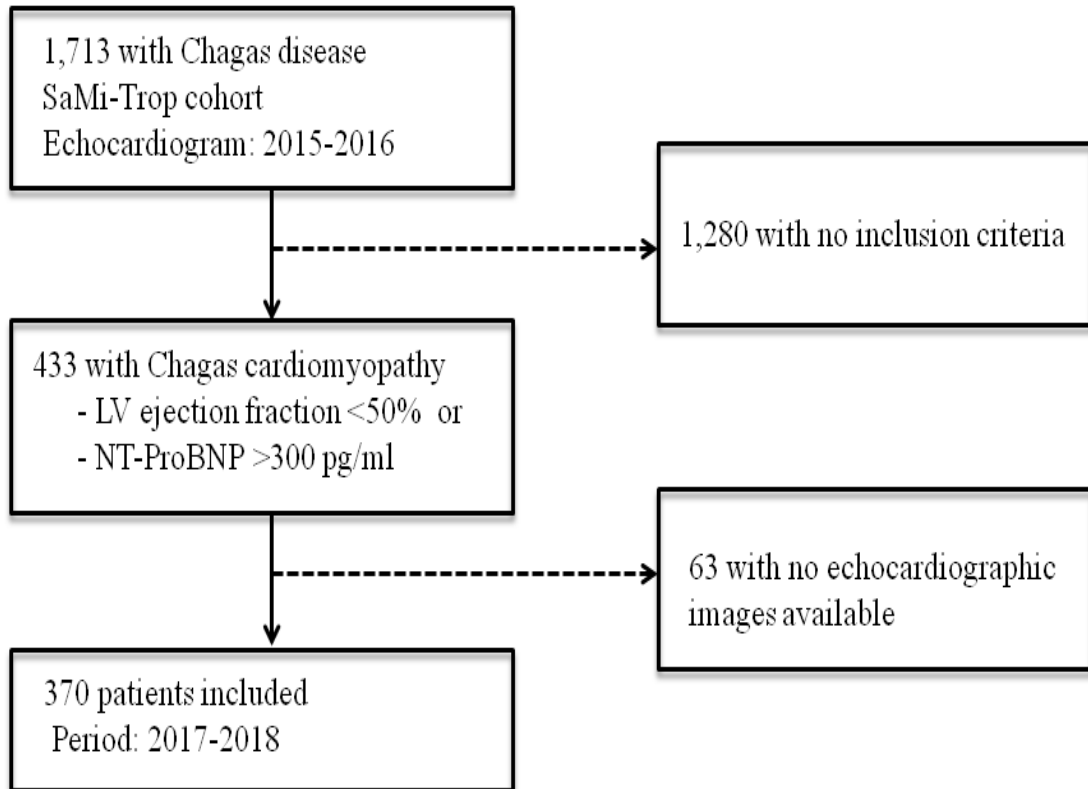


Figure 1: Flow chart of study population

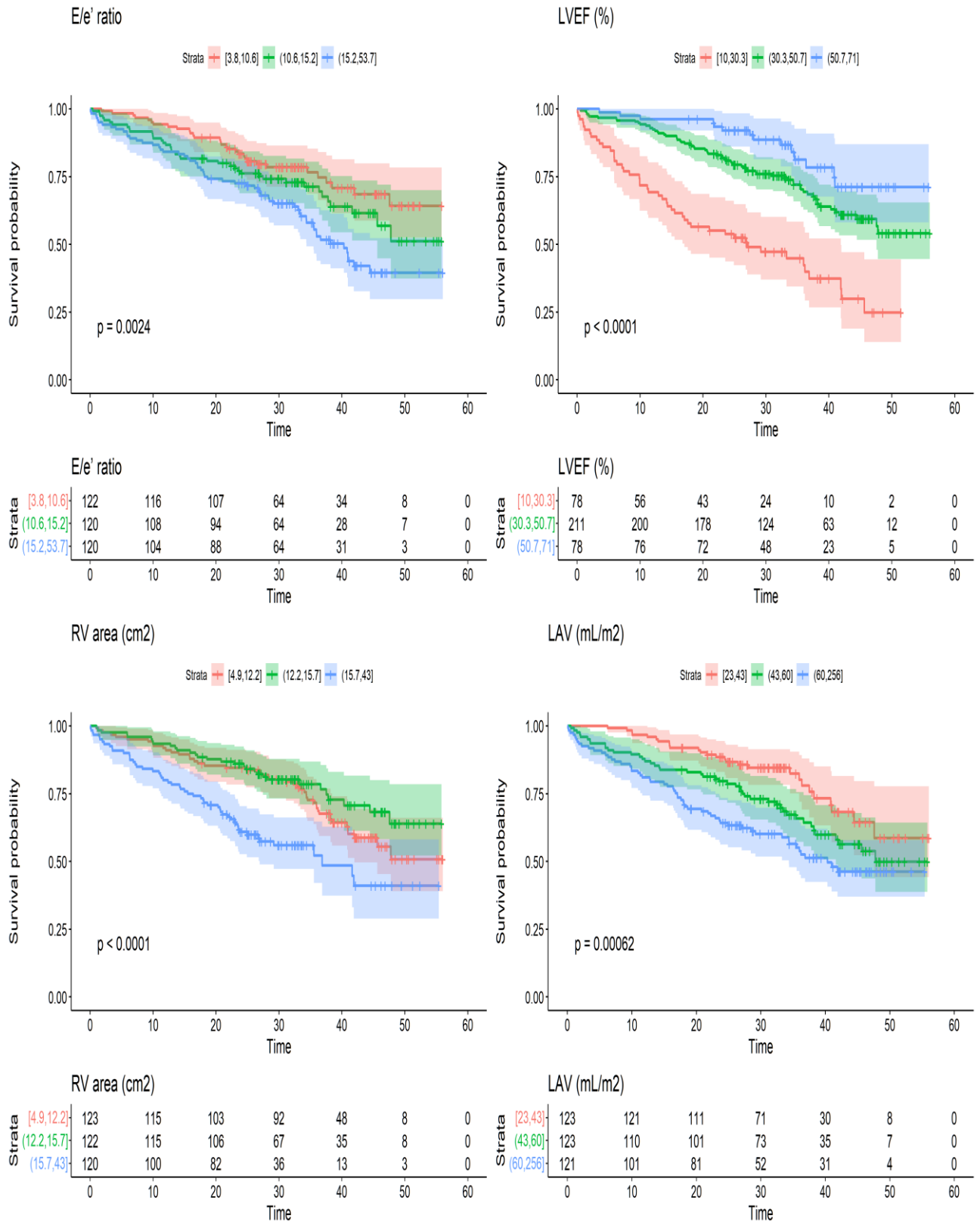


Figure 2 – Kaplan-Meier curves of E/e' ratio; Left ventricle ejection fraction; Right ventricle end-diastolic area; Left atrium body surface area indexed volume.

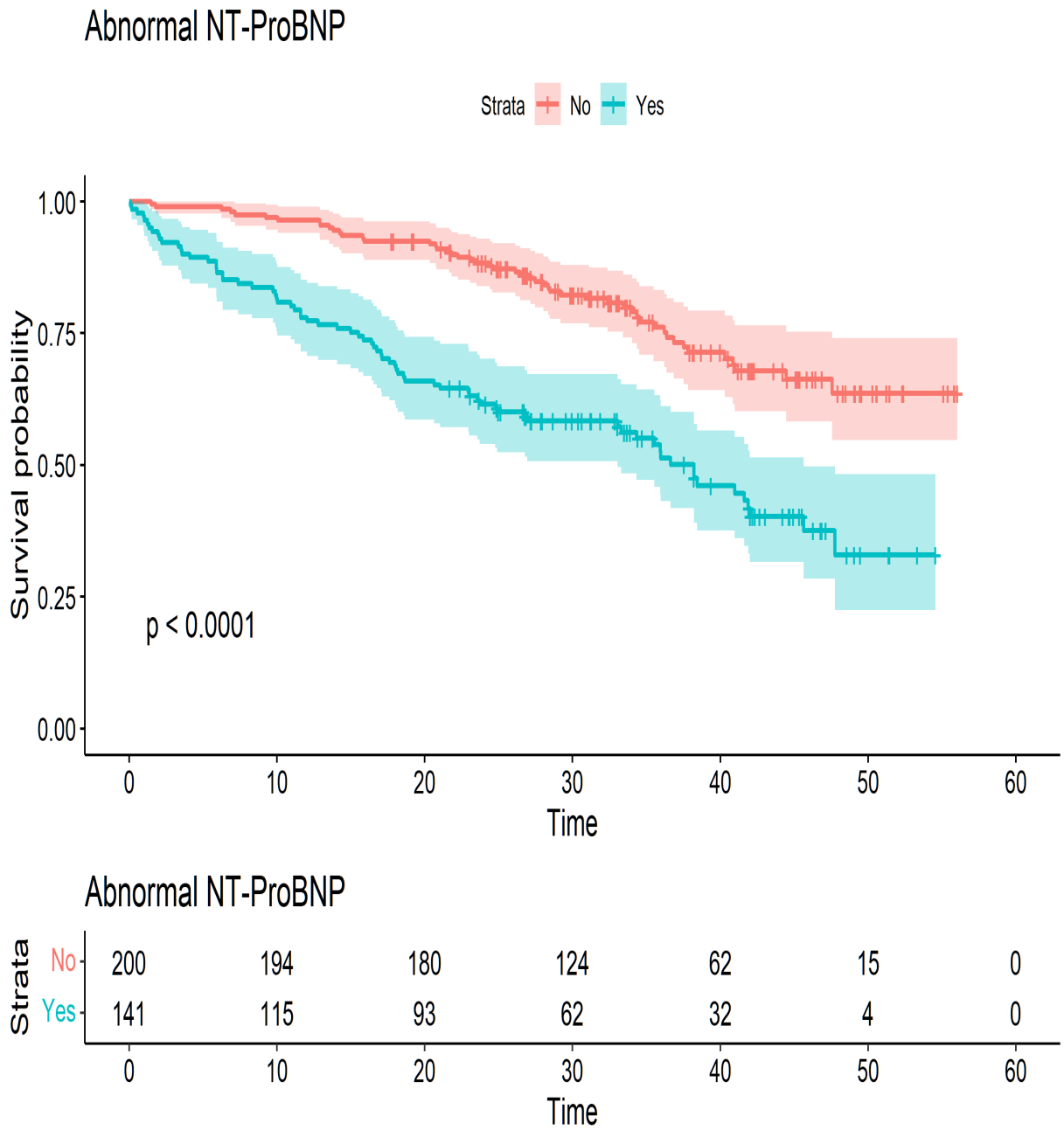


Figure 3 – Kaplan-Meier curves showing comparison of the model’s performance on mortality prediction with inclusion and exclusion of NT-pro-BNP



REFERENCES OF THE PAPER

1. Chagas disease in latin america: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33-43
2. WHO/PAHO. Neglected infectious diseases in the americas: Success stories and innovation to reach the neediest. 2016
3. Capuani L, Bierrenbach AL, Alencar AP, Mendrone Jr A, Ferreira JE, Custer B, Ribeiro ALP, Sabino EC. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for chagas disease (1996–2000) in são paulo, brazil: A death certificate linkage study. *PLoS neglected tropical diseases.* 2017;11:e0005542
4. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to chagas disease: A systematic review and meta-analysis. *Parasites & vectors.* 2016;9:42
5. Moolani Y, Bukhman G, Hotez PJ. Neglected tropical diseases as hidden causes of cardiovascular disease. *PLoS neglected tropical diseases.* 2012;6:e1499
6. Pereira Nunes Mdo C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: Relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:788-797
7. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of C. Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62:767-776
8. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, Correa LEE, Lima J, Marcus R, Marin-Neto JA. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with chagas disease: A report from the american society of echocardiography in collaboration with the interamerican association of echocardiography (ecosiac) and the cardiovascular imaging department of the brazilian society of cardiology (dic-sbc). *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2018;31:3-25
9. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J. Chagas cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2018;138:e169-e209
10. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernandez-Golfin C, Bucciarelli-Ducci C, Popescu BA, Underwood R, Habib G, Zamorano JL, Saraiva RM, Sabino EC, Botoni FA, Barbosa MM, Barros MVL, Falqueto E, Simoes MV, Schmidt A, Rochitte CE, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Lancellotti P. Multimodality imaging evaluation of chagas disease: An expert consensus of brazilian cardiovascular imaging department (dic) and the european association of cardiovascular imaging (eacvi). *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2017
11. Brunner-La Rocca H-P, Sanders-van Wijk S. Natriuretic peptides in chronic heart failure. *Cardiac failure review.* 2019;5:44
12. Ribeiro ALP, dos Reis AM, Barros MVL, de Sousa MR, Rocha ALL, Perez AA, Pereira JB, Machado FS, Rocha MOC. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagas' disease. *The Lancet.* 2002;360:461-462
13. Talvani A, Rocha MO, Cogan J, Maewal P, Lemos Jd, Ribeiro AL, Teixeira MM. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2004;99:645-649
14. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, de Oliveira LC, Moreira CHV, Bierrenbach AL, Haikal DSA. Risk score for predicting 2-year mortality in patients with chagas cardiomyopathy from endemic areas: Sami-trop cohort study. *Journal of the American Heart Association.* 2020;9:e014176

15. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, de Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, Bierrenbach AL, Ferreira JE, Haikal DSA, Reingold AL. Longitudinal study of patients with chronic chagas cardiomyopathy in brazil (sami-trop project): A cohort profile. *BMJ open*. 2016;6
16. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Bmj*. 2015;350
17. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10:824-839
18. Ribeiro ALP, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly chagas disease patients: 10-year follow-up of the bambui cohort study of aging. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000632
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-270
20. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:1173-1184
21. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic chagas disease: A systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-1108
22. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F, Botoni FA, Ribeiro AL, Rocha MO. Different prognostic impact of the tissue doppler-derived e/e' ratio on mortality in chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012
23. Rassi Ddo C, Vieira ML, Arruda AL, Hotta VT, Furtado RG, Rassi DT, Rassi S. Echocardiographic parameters and survival in chagas heart disease with severe systolic dysfunction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014;102:245-252
24. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, Holanda MT, Brasil PE, Sousa AS, Xavier SS, Hasslocher-Moreno AM, Cunha AB, Saraiva RM. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:1424-1433
25. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:82-88
26. Maria do Carmo PN, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GAA, Barbosa MM. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic chagas' cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2008;127:372-379
27. Nunes MCP, Acquatella H. Prevalence of right ventricular dysfunction in chagas disease: Does this depend on the method used? Usefulness of cardiac magnetic resonance. 2017
28. Türkoğlu Eİ, Çiçekdağ EÇK. Atrial fibrillation, heart failure with impaired ejection fraction and natriuretic peptides. 2020
29. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro AL. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: The bambui cohort study of aging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:2477-2482

30. Mason JM, Hancock HC, Close H, Murphy JJ, Fuat A, de Belder M, Singh R, Teggert A, Wood E, Brennan G. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: Findings from the heart failure in care homes (hfinch) diagnostic accuracy study. *PloS one*. 2013;8:e53560

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### RESULTADOS

#### 5.1 Análise descritiva das características gerais da amostra da população

Foram incluídos 370 pacientes da amostra total (433 pacientes apresentaram critérios de inclusão), procedentes de municípios do Vale do Jequitinhonha e Norte de Minas Gerais, região geográfica mostrada na Figura 26. A distribuição dos pacientes incluídos no projeto SamiTrop e no presente estudo está apresentada na Tabela 2.

Dentre o total de pacientes portadores de doença de Chagas incluídos no projeto SamiTrop (1959 pacientes), 433 (22,1%) apresentaram critérios de miocardiopatia chagásica grave, definidos pelos critérios de inclusão desse estudo (fração de ejeção menor que 50% ou NT-pro-BNP acima de 300 pg/ml). Foram excluídos 63 indivíduos que não realizaram nenhum ecocardiograma, nem mesmo o da primeira fase, devido à desistência na participação da pesquisa, ou por falecimento antes da conclusão desta fase do estudo. Os 370 pacientes restantes foram analisados por esse autor.

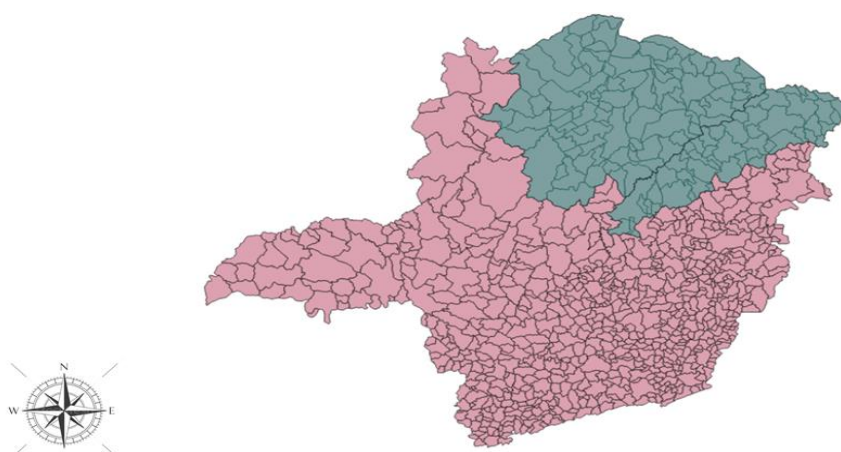


Figura 26 – Mapa geográfico das mesorregiões do Norte de Minas e Vale do Jequitinhonha. Fonte: <https://portaldemapas.ibge.gov.br>

*Tabela 2 – Distribuição dos pacientes incluídos no projeto São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center (SamiTrop) de acordo com os municípios (n = 1959), destacando aqueles mais graves incluídos por município no presente estudo.*

<b>Município</b>	<b>Número total de pacientes</b>	<b>Percentual (%)</b>	<b>Pacientes com critérios de inclusão</b>	<b>Percentual (%)</b>
São Francisco	325	16.6	68	20.9
Carbonita	202	10.3	65	<b>32.2</b>
Minas Novas	164	8.4	41	<b>25.0</b>
Janaúba	166	8.5	25	15.1
Turmalina	131	6.7	47	<b>35.9</b>
Bocaiúva	128	6.5	38	<b>29.7</b>
Chapada do Norte	122	6.2	31	<b>25.4</b>
Berilo	113	5.8	24	21.2
Porteirinha	71	3.6	11	15.5
Brasília de Minas	71	3.6	11	15.5
Fruta de Leite	68	3.5	10	14.7
Claros dos Poções	62	3.2	24	<b>38.7</b>
Verdelândia	69	3.5	8	11.6
Pai Pedro	56	2.9	6	10.7
Ubaí	54	2.8	7	13.0
Leme do Prado	42	2.1	9	21.4
Francisco Sá	38	1.9	6	15.8
Rio Pardo de Minas	28	1.4	9	<b>32.1</b>
Jenipapo de Minas	19	1.0	10	<b>52.6</b>
Francisco Badaró	16	0.8	2	12.5
Monte Azul	14	0.7	1	7.14
<b>Total</b>	<b>1959</b>	<b>100.0</b>	<b>433</b>	<b>22.1</b>

*Fonte: elaboração do próprio autor com base em (CARDOSO, CSA et al., 2016)*

A média de idade dos 370 indivíduos incluídos no estudo, assim como dados antropométricos e de renda familiar estão disponíveis na Tabela 3. Dentre os indivíduos da amostra, 25% apresentavam idade menor que 55 anos e 75% apresentavam idade menor que 74 anos. A idade mínima foi de 24 anos e a máxima de 95 anos.

A Tabela 4 demonstra as características gerais da amostra da população estudada, apresentando o percentual da distribuição do gênero com a doença de Chagas, o nível de instrução, a renda familiar, o percentual de tabagismo e etilismo e o hábito da prática de atividade física. Apresenta ainda o nível de autoconhecimento da doença, se realizou tratamento com antiparasitário, o tempo de utilização do Benzonidazol, e por fim a presença de outras doenças associadas.

*Tabela 3 – Características dos pacientes com dados antropométricos e renda familiar*

Variáveis	Valor
Idade (anos)	66,15 ± 12,74
Peso (kg)	60,65 ± 11,99
Altura (cm)	157,54 ± 11,82
Seguimento (meses)	30,26 ± 13,32
Renda familiar mensal‡ (R\$)	937,60 ± 523,20
Renda per capita mensal‡ (R\$)	376,30 ± 264,00

*Kg – quilograma; cm – centímetros; R\$ - unidade monetária de Real; ‡ dados coletados em 2014. Fonte: elaboração do próprio autor.*

Tabela 4 – Características sociodemográficas e comportamentos da amostra estudada.

Variáveis		(%)	Variáveis		(%)
Sexo	Feminino	57,9	Atividade física	Praticantes	23,1
Alfabetização (autodeclarado)	Alfabetizados	49,7		Não praticantes	74,0
	Não alfabetizados	46,8	Tempo de diagnóstico de Chagas	Menos de 1 ano	0,6
	Não responderam	3,5		Entre 1 e 5 anos	12,1
Nível de instrução	Fundamental	14,5		Entre 5 e 10 anos	22,5
	Fundamental incompleto	41,0	Mais de 10 anos	62,5	
	Ensino médio	2,9	Tratamento com antiparasitário	Uso de benzonidazol	16,8
Nunca foram à escola	34,1	Não fizeram uso de BNZ		75,1	
Renda familiar	> 1 salário- mínimo	51,4		Não souberam responder	5,8
	< 1 salário- mínimo	44,5	Tempo de uso do BNZ	Menos de 30 dias	9,8
	Não responderam	4,0		Entre 1 mês e 1 ano	3,5
Tabagismo	Fumantes	5,2		Acima de 1 ano	2,9
	Ex-fumantes	30,6	Comorbidades	Presença de outras doenças	23,1
	Nunca fumaram	61,8			
Etilismo	< 1 vez/semana	9,2		Doença coronariana	9,2
	Entre 1 e 2 vezes/semana	6,9		HAS	68,8
	Entre 3 e 5 vezes/semana	3,5		Doença tireoidiana	10,4
	Não faz uso > 30 dias	76,3			
	Uso todos os dias	1,2			

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; BNZ – benzonidazol. Fonte: elaborada pelo autor.

## **5.2 Análise descritiva dos parâmetros clínicos**

Os pacientes foram classificados quanto à idade em adultos jovens abaixo dos 50 anos, meia idade entre 51 e 73 anos e idosos acima de 74 anos. Os pacientes também foram classificados em diferentes classes funcionais da *NYHA*, de acordo com os sintomas de dispneia apresentados pelos pacientes para ausência de sintomas, sintomas leves, moderados ou graves nas respectivas classes I, II, III e IV. Foram incluídos como variáveis, os eventos prévios concomitantes de acidente vascular encefálico, internação por IC, implantes de marcapasso e desfibrilador. Os valores de BNP também foram estratificados em valores categorizados abaixo de 100 e progressivamente em diferentes faixas, até valores acima de 10.000. A quantidade de agentes farmacológicos em uso continuado, assim como a sua estratificação em diferentes classes de medicamentos foram utilizadas para análise. As demonstrações de todas essas variáveis estão apresentadas na Tabela 5.

## **5.3 Análise descritiva de parâmetros da eletrocardiografia dinâmica - Holter 24 horas**

As variáveis utilizadas pelo Holter estão descritas na Tabela 6, apresentando as frequências das alterações dentro do total de exames realizados. Nesta tabela estão descritas a presença de extrassístoles, quantificação das ectopias ventriculares e supraventriculares, formas de apresentação, focos de ectopias, presença de TVNS, bloqueios atrioventriculares e interventriculares, presença de pausas, ritmo cardíaco e depressão do segmento ST com isquemia silenciosa.



Tabela 5 – Variáveis clínicas descritivas na amostra populacional

Variáveis		n (%)	Variáveis		n (%)
Desfecho final	Óbito	133/370 (35,9%)	Faixa etária	< 50 anos	42 (12,3%)
Sexo	Feminino	210 (56,8%)		50 a 73 anos	209 (61,1%)
Classe funcional NYHA	CF I	54 (14,6%)		Acima de 74 anos	91 (26,6%)
	CF II	176 (47,6%)	Eventos prévios	AVE	30/173 (17,3%)
	CF III	133 (35,9%)		Internação IC	43/173 (24,9%)
	CF IV	7 (1,9%)		Implante MP	28/173 (16,2%)
BNP	< 100	10 (2,7%)		Implante CDI	4/173(2,3%)
	101 – 200	7 (1,9%)		Indicação TX	2/173(1,2%)
	201 – 300	9 (2,5%)	Medicamentos	Furosemida	43/169
	301 – 400	64 (17,4%)		Hidroclorotiazida	44/169
	401 – 500	51 (13,9%)		Captopril	33/169
	501 – 700	50 (13,6%)		Enalapril	20/169
	701 – 1.000	57 (15,5%)		Losartan	53/169
	1.001 – 2.000	62 (16,8%)		Espironolactona	48/169
	2.001 – 5.000	43 (11,7%)		Carvedilol	51/169
	5.001 – 10.000	8 (2,2%)		Hidralazina	1/169
	> 10.001	<b>3 (0,8%)</b>		Nitrato	4/169
Número medicamentos	Nenhum	35 (20,7%)		Varfarina	2/169
	1 a 2	52 (30,8%)	AAS	64/169	
	3 a 4	60 (35,5%)	Atenolol	3/169	
	5 ou mais	22 (13,0%)	Propranolol	4/169	
			Amiodarona	48/169	
			Digoxina	28/169	

Dados expressos em número (percentagem) dos pacientes. NYHA – New York Heart Association; CF – classe funcional; AVE – acidente vascular encefálico; IC – insuficiência cardíaca; MP – marcapasso; CDI – cardiodesfibrilador implantável; TX – transplante; BNP – brain natriuretic peptide; AAS – ácido acetilsalicílico. Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 6 – Parâmetros descritivos da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas)

Variáveis		n=163 (%)	
Ectopias ventriculares	Ausente	5 (3,1%)	
(% do total dos complexos QRS)	Discreta (<1%)	66 (40,5%)	
	Leve (1 – 3%)	45 (27,6%)	
	Moderada (3 – 10%)	39 (23,9%)	
	Grave (10 – 30%)	6 (3,7%)	
	Muito grave (> 30%)	2 (1,2%)	
Taquicardia Ventricular	Frequência cardíaca > 180 bpm	15 (9,2%)	
Taquicardia Ventricular lenta	> 120 bpm (em sequência ≥ 10 bpm)	2 (1,2%)	
TVNS frequentes	Frequência > 10% total complexos QRS	8 (4,9%)	
TVNS	Episódios curtos	78 (47,9%)	
ESVs frequentes	(sem TV) > 15% total complexos QRS	5 (3,1%)	
Focos das extrassístoles ventriculares	Ausentes	5 (3,1%)	
	Monomórficas	15 (9,2%)	
	Polimórficas	143 (87,7%)	
Formas das extrassístoles ventriculares	Ausentes	5 (3,1%)	
	Isoladas	31 (19,0%)	
	Isoladas + pares	27 (16,6%)	
	Isoladas + pares + bigeminadas	22 (13,5%)	
	Isoladas + pares + TVNS	16 (9,8%)	
	Isoladas + pares + bigeminadas + TVNS	62 (38,0%)	
Ectopias supraventriculares	Ausente	50 (30,7%)	
	(% do total QRS)	Discreta (<1%)	75 (46,0%)
		Leve (1 – 3%)	17 (10,4%)
		Moderada (3 – 10%)	18 (11,0%)
		Grave (10 – 30%)	3 (1,8%)

Dados expressos em número (percentagem) dos pacientes. QRS – ondas Q, R e S do eletrocardiograma; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; ESVs – extrassístoles ventriculares; TSVNS – taquicardia supraventricular não sustentada.

Tabela 6 – Parâmetros descritivos da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas) (continua)

Variáveis		n=163 (%)
Formas das extrassístoles supraventriculares	Ausentes	50 (30,7%)
	Isoladas	18 (11,0%)
	Isoladas + pares	25 (15,3%)
	Isoladas + pares + TSVNS	67 (41,1%)
	Isoladas + pares + bigeminadas + TSVNS	3 (1,8%)
Bloqueio atrioventricular	Ausente	140 (85,9%)
	1º grau	20 (12,3%)
	2º grau Mobitz I	2 (1,2%)
	3º grau	1 (0,6%)
Bloqueios intraventriculares		101 (62,0%)
	Com morfologia de bloqueio ramo direito	76 (46,6%)
	Com morfologia de bloqueio ramo esquerdo	25 (15,3%)
Pausas > 2 segundos		35 (21,5%)
Ritmo cardíaco	Ritmo sinusal	92 (56,4%)
	Fibrilação atrial intermitente	1 (0,6%)
	Fibrilação atrial persistente	33 (20,2%)
	Flutter atrial	1 (0,6%)
	Juncional	2 (1,2%)
	Ritmo de marcapasso	24 (6,5%)
	Dissociação atrioventricular	1 (0,6%)
	Atrial ectópico	9 (5,5%)
	Isquemia silenciosa	Depressão segmento ST

Dados expressos em número (percentagem) dos pacientes. QRS – ondas Q, R e S do eletrocardiograma; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; ESVs – extrassístoles ventriculares; TSVNS – taquicardia supraventricular não sustentada.

Tabela 7 – Alterações segmentares e regurgitação aórtica ao ecocardiograma

Variáveis		n (%)
Regurgitação valvar aórtica	ausente	251 (69,1%)
	leve	108 (29,8%)
	moderada	4 (1,1%)
Alterações segmentares (hipocinesia e/ou acinesia)	parede inferior	252 (68,3%)
	parede ínfero-lateral	208 (56,4%)
	parede ântero-septal	140 (37,9%)
	basal da parede ínfero-septal	173 (46,9%)
	basal da parede anterior	70 (19,0%)
	parede ântero-lateral	67 (18,2%)
	apical da parede ântero-septal	118 (32,1%)
Aneurisma apical	ventrículo esquerdo	145 (39,2%)
	ventrículo direito	31 (8,4%)
Trombo apical	ventrículo esquerdo	40 (10,8%)
	ventrículo direito	4 (1,1%)

Dados expressos em valor médio  $\pm$  SD ou em número (percentagem) dos pacientes. VE – ventrículo esquerdo; VD – ventrículo direito.

#### 5.4 Análise de mortalidade com parâmetros de eletrocardiografia dinâmica

Em relação às variáveis da eletrocardiografia dinâmica (Holter 24 horas) observamos que dentre os 163 pacientes que se submeteram a esse exame, 143 indivíduos (87,7% da amostra total) apresentaram extrassístoles polimórficas, 15 indivíduos (9,2%) apresentaram extrassístoles monomórficas e cinco (3,1%) não apresentaram nenhuma extrassístole, conforme observado na Tabela 8. Dentre os 42 pacientes que evoluíram para o óbito, 39 indivíduos (92,9%) apresentaram extrassístoles polimórficas e em apenas três pacientes (7,1%), não apresentaram nenhuma extrassístole. No grupo de sobreviventes, 104 pacientes (86,0%)

apresentaram extrassístoles polimórficas, 15 indivíduos (12,4%) apresentaram extrassístoles monomórficas e apenas dois (1,7%) não apresentaram nenhuma extrassístole.

A ocorrência de bloqueios de ramo foi de 21 pacientes (50,0%) para o BRD e em oito pacientes (19,0%) para o BRE, no grupo de não sobreviventes. A depressão do segmento STT – um indicador de isquemia miocárdica – ocorreu em sete pacientes (16,7%) do grupo de não sobreviventes e em apenas quatro pacientes (3,3%) do grupo de sobreviventes.

Indivíduos com marcapassos implantados no grupo que evoluiu para o óbito foram em número de 10 pacientes (22,7%). No grupo de sobreviventes, 18 pacientes (14,0%) não eram portadores de marcapasso.

A ocorrência de pausas acima de 2 segundos esteve presente em 12 pacientes (28,6%) no grupo que evoluiu para o óbito e em 23 pacientes (19,0%) no grupo de sobreviventes.

A TVNS esteve presente em 24 pacientes (57,1%) do grupo de 42 pacientes não sobreviventes e em 54 pacientes (44,6%) do grupo de 121 pacientes sobreviventes.

*Tabela 8 – Parâmetros do Holter associados com a mortalidade*

	Sobrevivente (n = 121/100%)	Não sobrevivente (n = 42/100%)	Total (n = 163/100%)	Valor p
<b>Focos das extrassístoles</b>				0,015
Monomórficas	15 (12,4)	0 (0,0)	15 (9,2)	
Polimórficas	104 (86,0)	39 (92,9)	143 (87,7)	
Ausentes	2 (1,7)	3 (7,1)	5 (3,1)	
<b>Bloqueios de ramo</b>				
BRD	55 (45,5)	21 (50,0)	76 (46,6)	0,611
BRE	17 (14,0)	8 (19,0)	25 (15,3)	0,439
<b>Depressão ST</b>	4 (3,3)	7 (16,7)	11 (6,7)	0,003

Tabela 8 – Parâmetros do Holter associados com a mortalidade (continua)

<b>Condução AV</b>				
Portadores de MP	18 (14,0)	10 (22,7)	28 (16,2)	0,172
Pausas > 2 seg (sem MP) ‡	23 (19,0)	12 (28,6)	35 (21,5%)	0,193
<b>Formas das ESVs</b>				0,078
Ausente	2 (1,7)	3 (7,1)	5 (3,1)	
Isoladas	28 (23,1)	3 (7,1)	31 (19,0)	
Isoladas/pares	20 (16,5)	7 (16,7)	27 (16,6)	
Isoladas/pares/ bigeminadas	17 (14,0)	5 (11,9)	22 (13,5)	
Isoladas/pares/TVNS	13 (10,7)	3 (7,1)	16 (9,8)	
Isoladas/pares/ bigeminadas/TVNS	41 (33,9)	21 (50,0)	62 (38,0)	
TVNS	54 (44,6)	24 (57,1)	78 (47,9)	0,162
<b>Grau de atividade ectópica</b>				0,114
<b>(% total bpm 24 hs) †</b>				
Ausente	31 (25,6)	19 (45,2)	50 (30,7)	
Discreta (< 1%) †	60 (49,6)	15 (35,7)	75 (46,0)	
Leve (1 – 3%) †	12 (9,9)	5 (11,9)	17 (10,4)	
Moderada (3 – 10%) †	16 (13,2)	2 (4,8)	18 (11,0)	
Grave (10 – 30%) †	2 (1,7)	1 (2,4)	3 (1,8)	

Dados expressos em número (percentagem) dos pacientes. BRD – bloqueio do ramo direito; BRE – bloqueio do ramo esquerdo; ST – ondas S e T; MP – marcapasso; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; bpm – batimentos por minuto. ‡ pausas > 2 segundos na ausência de marcapasso; † percentual de extrassístoles em relação ao total dos batimentos em 24 horas.

## 5.5 Disfunção sistólica e arritmia cardíaca

A presença de extrassístoles ventriculares polimórficas não foi predominante em nenhuma dos graus de disfunção ventricular, mantendo um percentual semelhante na disfunção

leve (25,2%), moderada (29,4%) e grave (27,3%). Os focos de extrassístoles ventriculares monomórficas foram mais predominantes na disfunção leve (46,7%) e na ausência de disfunção ventricular (33,3%). Os focos de extrassístoles ventriculares não apresentaram correlação significativa com a disfunção ventricular ( $r = 0,092$ ).

A presença do bloqueio do ramo direito (BRD), também apresentou uma distribuição homogênea entre os graus de disfunção ventricular, sendo que o BRD esteve presente em 14,5% na ausência de disfunção sistólica, em 30,3% tanto na disfunção leve, quanto na moderada e em 25% na disfunção sistólica grave do VE. O BRD não apresentou correlação significativa com a disfunção ventricular ( $r = - 0,092$ ).

O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) esteve presente em apenas 16% dos pacientes com disfunção leve, mas em 28% da disfunção moderada e em 44% da disfunção grave, mas também não apresentou correlação significativa com a disfunção sistólica ( $r = - 0,194$ ).

A ausência da alteração do ritmo foi predominante na disfunção sistólica moderada (33,7%), em 22,8% da ausência de disfunção sistólica, 26,1% na disfunção sistólica leve e em 17,4% da disfunção grave. A fibrilação atrial foi mais comum na disfunção sistólica leve (33,3%) e no mesmo percentual na ausência de disfunção sistólica e em 24,2% na disfunção grave. A presença de marcapasso esteve mais associado à disfunção sistólica grave (54,2%), assim como a presença de TVNS esteve mais associada à disfunção sistólica moderada (34,6%) e grave (30,8%). A presença de ectopia atrial apresentou o mesmo percentual na ausência de disfunção sistólica e na disfunção leve e grave (22,2%), e em 33,3% da disfunção moderada. As alterações do ritmo cardíaco também não apresentaram correlação significativa com a disfunção ventricular ( $r = 0,159$ ).

Tabela 9 – Parâmetros da eletrocardiografia dinâmica associados à disfunção sistólica na amostra populacional

	Disfunção sistólica do VE				Total	Pearson r
	Ausente	Leve	Moderada	Grave		
<b>Focos ESVs</b>						0,092
Monomórficas	5 (33,3%)	7 (46,7%)	4 (20,0%)	0 (0,0%)	15 (100,0%)	
Polimórficas	26 (18,2%)	36 (25,2%)	42 (29,4%)	39 (27,3%)	143 (100,0%)	
Ausentes	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
<b>Bloqueios de ramo</b>						
BRD	11 (14,5%)	23 (30,3%)	23 (30,3%)	19 (25,0%)	76 (100,0%)	- 0,092
BRE	3 (12,0%)	4 (16,0%)	7 (28,0%)	11 (44,0%)	25 (100,0%)	- 1,194
<b>Alterações do ritmo</b>						0,159
Ausente	21 (22,8%)	24 (26,1%)	31 (33,7%)	16 (17,4%)	92 (100,0%)	
Fibrilação atrial	8 (24,2%)	11 (33,3%)	6 (18,2%)	8 (24,2%)	33 (100,0%)	
Ritmo de MP	1 (4,2%)	4 (16,7%)	6 (25,0%)	13 (54,2%)	24 (100,0%)	
Ectopia atrial	2 (22,2%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)	
TVNS	8 (10,3%)	19 (24,4%)	27 (34,6%)	24 (30,8%)	78 (100,0%)	

Dados expressos em número (percentagem) dos pacientes. ESVs – extrasístoles ventriculares; BRD – bloqueio de ramo direito; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; MP – marcapasso; CF NYHA – classe funcional da New York Heart Association; VD – ventrículo direito.



## DISCUSSÃO DO MATERIAL SUPLEMENTAR

### 6.1 Fatores epidemiológicos

Dentre os municípios estudados, observamos que algumas cidades possuem um alto percentual de doentes graves, acima de 30%, na amostra dos pacientes que foram identificados como portadores da doença de Chagas, em contraponto às demais cidades que variaram entre 7% e 21%. Uma cidade em particular, Jenipapo de Minas, apresentou um percentual muito elevado de doentes graves na amostra da população (52,6%), seguida por Claros dos Poções com 38,7%, Turmalina com 35,9%, Carbonita com 32,2%, Rio Pardo de Minas com 32,1%, Bocaiúva (29,7%), Chapada do Norte (25,4%) e Minas Novas (25%), em relação aos pacientes estudados. As demais cidades apresentaram prevalência de doentes portadores de cardiomiopatia chagásica grave, entre 7,14% (Monte Azul) e 21,4% (Leme do Prado).

Dentro deste contexto social, observamos que a doença de Chagas ainda é muito prevalente em áreas de baixo poder socioeconômico, como nestas pequenas cidades do Vale do Jequitinhonha e Norte de Minas, onde a renda média familiar mensal é muito baixa. O nosso trabalho mostrou que os indivíduos estudados possuíam uma renda familiar mensal média de R\$ 937,60 ± 523,20. A renda familiar surge como fator relevante, possivelmente relacionada com as baixas condições de moradia na aquisição da doença, associado com os baixos recursos no tratamento, levando a acreditar que a doença é fortemente correlacionada com baixos níveis socioeconômicos (BENZIGER, 2016), (VISONI; WESTPHALEN, 2012), (CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Não obstante a sua alta prevalência entre os indivíduos acometidos pela doença na sua forma mais grave, essa variável não obteve significância estatística para a mortalidade (valor  $p = 0,925$ ). Possivelmente como causa dessa baixa renda, os dados nos mostram que a população estudada possui um baixo nível educacional, sendo que

apenas 49,7% se declararam como alfabetizados, e ainda assim com o nível de ensino fundamental incompleto (41%). O nível de educação era composto de ensino fundamental incompleto, sendo o mais prevalente (41,0%) e 34,1% nunca frequentaram a escola. Apesar do baixo nível socioeconômico e educacional, a amostra da população não demonstrou altos índices de tabagismo ou etilismo. O hábito de tabagismo não foi um fator de risco relevante, já que 61,8% declararam que nunca fumaram, e 30,6% se declararam como ex-fumantes. O etilismo também não se mostrou relevante, uma vez que 76,3% não faziam uso de bebidas alcoólicas há mais de 30 dias.

Os pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica grave tinham em média  $66,15 \pm 12,74$  anos, sendo que 209 pacientes se encontravam na faixa etária entre 50 e 73 anos (61,1%). O número de 210 indivíduos (56,8%) do total de 370 pacientes era do sexo feminino. Esses pacientes foram acompanhados por um tempo médio de  $30,26 \pm 13,32$  meses. Ao observarmos que o maior percentual de doentes graves está situado numa faixa etária mais avançada (média de 66 anos), sugerindo a eficácia no combate ao agente vetor transmissor da doença em tempos recentes (CARLOS; DIAS, 2015), (CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). O tempo de diagnóstico da doença, onde 62,5% dos indivíduos relataram que adquiriram a enfermidade há mais de 10 anos, aponta para uma cronicidade da doença em períodos mais remotos, antes das políticas governamentais de controle mais eficazes (CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em relação ao tratamento com o antiparasitário Benzonidazol, 75,1% dos pacientes relataram que não fizeram uso, o que em tese poderia justificar um maior comprometimento da função ventricular. Entretanto, ainda não está comprovada a real eficácia desse medicamento na fase crônica da doença, pois apesar da comprovação da redução da carga parasitária, não houve melhora do prognóstico desses pacientes, de acordo com estudo BENEFIT (MORILLO

*et al.*, 2015). Contudo, estudo de nosso grupo de pesquisa SamiTrop em publicação recente, demonstrou que pacientes tratados com Benzonidazol em fases mais precoces da doença, também obtiveram uma redução significativa na parasitemia e menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia mais grave e menor mortalidade após dois anos de seguimento (CARDOSO, CS *et al.*, 2018). Importante ressaltar que o estudo BENEFIT, envolveu 2854 pacientes em um estudo multicêntrico, randomizado, em pacientes que receberam Benzonidazol ou placebo por até 80 dias e com seguimento médio de 5,4 anos. Já o estudo SamiTrop tratou-se de um estudo observacional, onde não houve intervenção, em um tempo de seguimento menor (dois anos) e com menor número de pacientes (1959 indivíduos).

Os pacientes do nosso estudo eram predominantemente sintomáticos, sendo que 176 indivíduos (47,6%) estavam em classe funcional II e 133 indivíduos (35,9%) em CF III. O percentual de pacientes que se submeteram à internação por IC foi de 24,9%, aqueles que evoluíram com AVE foram 17,3% e 16,2% eram portadores de marcapasso. Esses dados são compatíveis com a necessidade do número de agentes farmacológicos utilizados pelos pacientes que foram de 30,8% para um a dois medicamentos, 35,5% para três a quatro medicamentos e 13% para cinco ou mais medicamentos. A presença de comorbidades foi relatada por 23,1%, sendo que a Hipertensão Arterial Sistêmica foi a mais prevalente das doenças relatadas (68,8%), seguida de doença tireoidiana (10,4%), doença coronariana (9,2%) e diabetes mellitus (6,9%).

Após avaliação da mortalidade, foi possível constatar o número de 133 óbitos em um grupo de 370 pacientes, com taxa de mortalidade de 35,9%, sendo 48,1% mulheres e 51,9% homens. Entretanto deve-se ressaltar que as mulheres representam 56,8% da amostra. Ao estratificarmos os subgrupos quanto ao sexo, constatamos que entre os indivíduos do sexo masculino (160 pacientes), 69 (43,1%) evoluíram para o óbito. Entre os 210 pacientes do sexo feminino, 64 pacientes (30,5%) evoluíram para o óbito. Observamos que o número de óbitos

entre os indivíduos do sexo masculino foi significativamente maior, apesar de estar em menor número (43,2% da amostra) ( $p = 0,012$ ), sendo o mesmo encontrado por estudo publicado (ANIS RASSI, 2006). Em análise multivariada, o sexo masculino se apresenta como preditor de mortalidade ( $p = 0,022$ ), confirmando dados existentes na literatura (ANIS RASSI, 2006). Dentre os indivíduos que morreram, a média de idade foi  $67,86 \pm 13,09$  anos, sendo o mais jovem 44 anos e o mais velho 80 anos (valor  $p = 0,052$ ).

Considerando os agentes farmacológicos utilizados em relação à mortalidade (Tabela 12), em nosso estudo constatamos que os medicamentos que tiveram significância estatística foram a digoxina, que foi utilizada por 10,1% dos pacientes ( $p = 0,028$ ), a furosemida utilizada por 48,8% dos pacientes ( $p = 0,002$ ), a hidroclorotiazida (10,4% dos pacientes) ( $p = 0,007$ ) e a espironolactona utilizada por 40,8% dos indivíduos ( $p = 0,000$ ). O uso da digoxina também foi observado como preditor de mortalidade em estudo de THEODOROPOULOS *et al.* (2008). Ressaltamos que as drogas diuréticas são amplamente utilizadas em pacientes congestos, usualmente em classes funcionais mais avançadas. Todos os demais medicamentos (betabloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores AT1, bloqueadores dos canais de cálcio e warfarina) não tiveram significância estatística para a mortalidade. Desta forma, podemos concluir que esses medicamentos foram protetores na evolução para o óbito. Conclusões semelhantes foram obtidas por estudos de THEODOROPOULOS *et al.* (2008) que identificou a ausência de  $\beta$ -bloqueio e o tratamento com digoxina como preditores de mortalidade, assim como ISSA *et al.* (2010) e BESTETTI *et al.* (2011) que observaram em seus estudos que os pacientes que estavam em uso de  $\beta$ -bloqueadores foram associados com melhor sobrevida.

Observamos que os medicamentos que foram mais utilizados tiveram um melhor desfecho para o grupo de sobreviventes. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina

(ECA), o Captopril e Enalapril que foram utilizados por 111 pacientes (32,4%), os bloqueadores dos receptores AT1 (Losartan) utilizados por 128 pacientes (37,3%), e o betabloqueador Carvedilol utilizado por 122 pacientes (35,6%) foram protetores por não apresentar significância quanto à mortalidade. A furosemida utilizada por 131 pacientes (38,2%) e a espironolactona utilizada por 101 pacientes (29,4%) são drogas diuréticas prescritas em pacientes mais graves e congestos, explicando a maior mortalidade nesse grupo. A quantidade de medicamentos em uso obteve significância estatística ( $p = 0,029$ ), sendo que dois a três medicamentos foram utilizados por 41% dos indivíduos e o uso de quatro a cinco medicamentos por 22,7% dos indivíduos que evoluíram para o óbito.

## 6.2 Arritmias cardíacas

A Cardiomiopatia Chagásica pode desencadear todos os tipos de arritmia atrial (fibrilação ou flutter) e ventricular (TV sustentada ou não sustentada), disfunção do nó sinusal, bloqueios atrioventriculares de 1°, 2° e 3° graus e arritmias ventriculares complexas. As arritmias atriais tendem a associar-se com a disfunção ventricular avançada. A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais comum, encontrada em 5% dos pacientes com doença de Chagas (NASCIMENTO, BRUNO RAMOS *et al.*, 2012). Em nosso estudo o ritmo sinusal esteve presente em 56,4% dos casos (Tabela 7). A fibrilação atrial foi a alteração predominante do ritmo cardíaco, tendo ocorrido em 20,8% dos casos, o ritmo atrial ectópico em 5,5% e o ritmo de marcapasso em 6,5% dos casos. A fibrilação atrial é mais prevalente na cardiomiopatia dilatada, indicando dano miocárdico avançado, sendo um preditor de mortalidade e um importante fator de risco para acidentes vasculares encefálicos, independente da função ventricular (NASCIMENTO, BRUNO RAMOS *et al.*, 2012). A alta prevalência da fibrilação atrial em nosso estudo pode ser explicada por se tratar de pessoas com disfunção cardíaca mais

avançada. Os ritmos de flutter atrial (0,6%), juncional (1,2%) e dissociação atrioventricular (0,6%) foram menos frequentes. Entretanto em nosso estudo, a fibrilação atrial não foi identificada como preditor de mortalidade independente da função sistólica do ventrículo esquerdo, diferente dos dados descritos por (PEREIRA, MC; BOLGER; MARIN-NETO, 2018).

As extrassístoles (ou ectopias) ventriculares são muito comuns na doença de Chagas, uma vez que se apresentam em 15 a 55% dos pacientes com sorologia positiva (NASCIMENTO, BRUNO RAMOS *et al.*, 2012). As extrassístoles também são observadas em 10% dos indivíduos infectados sem doença cardíaca estrutural (SOUSA *et al.*, 2008). Em nosso estudo, as ectopias ventriculares estiveram ausentes em apenas 3,1% dos casos. Quando estiveram presentes, em sua maior parte elas ocorreram de forma discreta (40,5%), com ocorrência inferior a 1% dos batimentos totais em 24 h. As ectopias ventriculares na forma leve (1 a 3% dos batimentos em 24 h) ocorreram em 27,6% dos casos, tendo sido a forma mais comum. A ectopia ventricular na forma moderada (3 a 10% dos batimentos em 24 h) ocorreu em 23,9% dos casos. As ectopias ventriculares na forma grave (10 a 30% dos batimentos) e muito grave (>30%) ocorreram em 3,7% e 1,2% respectivamente. A presença de taquicardia ventricular com frequência cardíaca acima de 180 bpm ocorreu em 9,2% dos casos, sendo que episódios curtos de TVNS ocorreram em 47,9% dos casos. Os focos das extrassístoles em focos polimórficos ocorreram em 87,7% dos casos e em apenas 9,2% em focos monomórficos em nosso estudo, sendo esse um preditor independente de mortalidade na CCC (RIBEIRO, ALP; NUNES MC *et al.*, 2008), (RASSI, A *et al.*, 2007), (NASCIMENTO, BRUNO RAMOS *et al.*, 2012). As formas monomórficas ou polimórficas isoladas (19,0%), isoladas e pareadas (16,6%), isoladas, pareadas e bigeminadas (13,5%) ou formas isoladas e pareadas associadas com TVNS (9,8%) foram achados comuns em nosso estudo. A presença de batimentos

ectópicos frequentes, polimórficos e complexos está associada com doença cardíaca mais grave (MAGUIRE *et al.*, 1981). A ocorrência de batimentos ectópicos de morfologias múltiplas é um achado comum e está associado com dano miocárdico extenso (BARANCHUK, 2010).

As ectopias supraventriculares foram menos frequentes em relação às ectopias ventriculares. Elas estiveram ausentes em 30,7% dos casos, e quando presentes se manifestaram na forma discreta (inferior a 1% dos batimentos totais em 24 h) em 46% dos casos. As ectopias supraventriculares na forma leve (1 a 3% dos batimentos totais em 24 h) foram de 10,4%, na forma moderada (3 a 10% dos batimentos totais em 24 h) em 11% e na forma grave (10 a 30% dos batimentos em 24 h) em 1,8%. Não ocorreram formas muito graves (>30%) em nosso estudo. As ectopias supraventriculares se manifestaram de forma isolada em 11% dos casos, isoladas e pareadas em 15,3%, isoladas, pareadas e episódios de taquicardia supraventricular não sustentada (TSVNS) em 41,1%, sendo esta a forma mais comum. As formas isoladas, pareadas, bigeminadas e episódios de TSVNS ocorreram em 1,8%.

Estima-se que em 55 a 65% dos óbitos na cardiomiopatia chagásica seja a morte súbita a principal causa de mortalidade dentre todas as fases de evolução da doença (JR; RASSI, 2012). Ela com frequência é desencadeada por esforço, podendo ser causada por taquiarritmias graves (taquicardia ventricular ou fibrilação) em 80 a 90% dos casos, ou por assistolia ou bloqueio atrioventricular (BAV) completo (menos frequente) (BAGGIO *et al.*, 2014), sendo as taquicardias ventriculares mais frequentes na disfunção ventricular avançada.

Distúrbios de condução intraventricular e bloqueios atrioventriculares (AV) de 1º, 2º e 3º graus são alterações comuns na cardiomiopatia chagásica e estão relacionadas com disfunção sistólica ventricular e arritmias ventriculares (BARBOSA, MPT *et al.*, 2015). Em nosso estudo, os bloqueios atrioventriculares não foram comuns, pois estiveram ausentes em 85,9% dos casos. Quando presentes, o BAV de 1º grau foi o mais comum, tendo ocorrido em 12,3% dos casos.

O BAV de 2º grau esteve presente em apenas 1,2% dos casos e o BAV de 3º grau em 0,6% dos casos. A explicação para essa baixa incidência de bloqueios AV pode ser parcialmente justificada pela maior incidência de pacientes já portadores de marcapasso cardíaco, que ocorreu em 6,5% dos casos. As alterações mais frequentes no eletrocardiograma são o bloqueio do ramo direito (BRD) e hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE) em 50% dos pacientes (DIAS *et al.*, 2016), sendo fortemente sugestivos de doença de Chagas (CARDOSO, RHANDERSON *et al.*, 2016). Em nosso estudo o bloqueio intraventricular com morfologia de ramo direito foi de 46,6%, confirmando dados da literatura. O bloqueio do ramo esquerdo (BRE) é menos frequente (MAGUIRE *et al.*, 1981), sendo mais prevalente entre as cardiomiopatias não chagásicas, (CARDOSO, RHANDERSON *et al.*, 2016). Quando presente na CCC, está relacionado com as dimensões e função do ventrículo esquerdo, sendo indicativo de pior prognóstico (MAGUIRE *et al.*, 1981). Em nosso estudo o bloqueio intraventricular com morfologia de ramo esquerdo foi de 15,3%. As pausas ventriculares estiveram presentes em 21,5% dos casos.

A isquemia silenciosa detectada pela monitorização eletrocardiográfica através do Holter 24 horas, esteve presente em 6,7% dos casos. Nesse caso não se pode afirmar se a isquemia foi decorrente de distúrbios da microcirculação presentes na CCC ou de doença coronariana associada. (NUNES, MCP *et al.*, 2013), (MARIN-NETO, *et al.* 2013), (BENZIGER, 2016), (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020). A isquemia silenciosa com a depressão do segmento ST esteve presente em 16,7% dos indivíduos não sobreviventes, estando associada com a mortalidade ( $p = 0,003$ ).

A morte súbita é responsável por em torno de 55% a 65% dos óbitos em pacientes chagásicos crônicos (ANDRADE J.P, BACAL F, *et al.* 2011), sendo as causas principais a taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular completo e assistolia



(ROCHA, C *et al.*, 2013), sendo um preditor independente a arritmia ventricular (RASSI, *et al* 2006). As arritmias ventriculares complexas com batimentos ectópicos frequentes ou polimórficos, em pares, taquicardias ventriculares sustentadas e não sustentadas, são frequentes e estão associados com alto risco de morte súbita cardíaca (VIOTTI, RODOLFO *et al.*, 2005), (RIBEIRO, ALP; NUNES MC *et al.*, 2008), (RASSI, A *et al.*, 2007), sendo preditores independentes de desfechos fatais. Em nosso estudo, as extrassístoles polimórficas estiveram presentes em 92,9% dos casos de indivíduos não sobreviventes ( $p = 0,015$ ), não tendo havido nenhum caso de extrassístole monomórfica nesse grupo. As extrassístoles isoladas estiveram presentes em 7,1% dos casos de não sobreviventes, as isoladas e pareadas estiveram presentes em 16,7% dos casos de não sobreviventes, quando associadas a formas bigeminadas estiveram presentes em 11,9%. As formas isoladas e pareadas associadas à TVNS estiveram presentes em 7,1% dos casos de não sobreviventes, mas em 50% dos casos de não sobreviventes a TVNS esteve associada às formas isoladas, pareadas e bigeminadas. No entanto, em nosso estudo as formas de apresentação das extrassístoles não apresentaram significância estatística para a mortalidade ( $p = 0,078$ ), ao contrário de estudo de (BARBOSA, P R BENCHIMOL, 2007), que identificou a presença de ectopias ventriculares acima de 614/24 horas como preditoras independentes de morte cardíaca.

A TVNS isoladamente esteve presente em 24 pacientes (57,1%) do grupo de 42 pacientes não sobreviventes e em 54 pacientes (44,6%) do grupo de 121 pacientes sobreviventes. A presença de TVNS na monitorização por Holter 24 horas é um fator prognóstico para mortalidade geral e morte súbita cardíaca, e sua ausência indica uma baixa probabilidade de morte súbita (SOUSA *et al.*, 2008). A presença de TVNS aumenta em duas vezes o risco de morte súbita (BENZIGER, 2016). Entretanto, em nosso estudo a TVNS

isoladamente não foi um preditor de mortalidade ( $p = 0.162$ ), mas quando a análise foi associada à disfunção ventricular, tornou-se significativa ( $p = 0.003$ ).

Esse dado está de acordo com a literatura, onde a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na presença de TVNS apresenta risco ainda mais elevado (aumento de 15 vezes o risco de morte súbita) (BENZIGER, 2016). A mesma conclusão foi obtida em estudo de (VALENTIM; SARABANDA, [S.d.]), que considerou a TV sustentada ou não sustentada (TVNS) como um importante fator de risco para mortalidade cardíaca na presença de disfunção sistólica do VE moderada ou grave. Quanto mais grave a disfunção ventricular, pior a mortalidade, na presença de TVNS. As formas de arritmias mais complexas (isoladas, pares, bigeminadas, TVNS) estão associadas com a forma mais grave de disfunção sistólica.

O bloqueio de ramo direito esteve presente dos 50% dos casos que evoluíram para o desfecho fatal, e em 19% dos casos estava presente o BRE, mas ambos não tiveram significância estatística (valor  $p$  0,611 e 0,439 respectivamente), ao contrário de estudo de (RODRIGUEZ-SALAS *et al.*, 1998), que identificou o BRD e o BAV de 1° e 2° graus como preditores de mortalidade. Os portadores de marcapasso e a presença de pausas maiores de dois segundos estiveram presentes em 22,7% e 22,8% dos não sobreviventes respectivamente, mas também não apresentaram significância estatística (valor  $p$  0,172 e 0,193 respectivamente).

### **6.3 Disfunção sistólica do VE e classe funcional**

Em relação às medidas ecocardiográficas, podemos observar que houve uma piora em todos os parâmetros analisados, como demonstrado na Tabela 18. As dimensões diastólicas e sistólicas da cavidade do ventrículo esquerdo estavam levemente aumentadas nos indivíduos sobreviventes, com média de  $57,2 \pm 7,74$  mm e  $42,2 \pm 9,27$  mm respectivamente, mas

apresentaram médias mais elevadas nos pacientes que evoluíram para o óbito, sendo  $62,8 \pm 10,22$  mm para diâmetro diastólico e  $49,7 \pm 11,83$  mm para o diâmetro sistólico. A mesma conclusão foi obtida por estudo de (VIOTTI, RODOLFO *et al.*, 2005), que identificou o diâmetro sistólico como fator preditor de mortalidade, mesmo em indivíduos com doença cardíaca sem IC. O aumento das dimensões sistólica final do VE por mais de 5 mm, também foi identificado como forte preditor independente de mortalidade segundo (SALLES *et al.*, 2003), valor semelhante da média encontrada em nosso estudo.

A fração de ejeção entre os indivíduos sobreviventes, avaliadas pelos métodos Teichholz (média de  $50,7\% \pm 12,90\%$ ) e Simpson (média de  $43,5\% \pm 11,04\%$ ) foram compatíveis com a gravidade dos sintomas clínicos dos pacientes com cardiomiopatia chagásica. Ambos os métodos de avaliação apresentaram piora entre os indivíduos que evoluíram para o óbito, onde a fração de ejeção média medida pelo método Simpson reduziu para  $36,0 \pm 11,77\%$  e pelo método Teichholz para  $41,89 \pm 13,55\%$ . A função sistólica do VE, mensurada pela fração de ejeção, é um forte marcador prognóstico na doença de Chagas, independente do estágio clínico do paciente (ANIS RASSI, 2006), (RASSI *et al.*, 2007), (PEREIRA, MC; ASSIS, 2012), conforme também observado em nosso estudo.

A princípio, a avaliação da função ventricular pelo método de Simpson é mais confiável, devido à presença de alterações da contratilidade segmentar, muito comuns na cardiomiopatia chagásica, que com frequência não é incluído na avaliação da fração de ejeção pelo método tradicional, por se tratar de avaliação da relação linear e perpendicular dos diâmetros diastólico e sistólico final da cavidade ventricular esquerda no seu eixo paraesternal longitudinal (método Teichholz). Na presença de alteração de segmentos das paredes da cavidade ventricular esquerda, elas não estarão incluídas no cálculo da fração de ejeção, ao contrário do método Simpson que realiza múltiplas medições lineares ao longo do eixo longitudinal do ventrículo

esquerdo. As alterações de contratilidade segmentar também foram descritas como preditoras de mortalidade conforme estudo de (ANIS RASSI, 2006). Entretanto, em nosso estudo os métodos Teichholz e Simpson tiveram uma correlação significativa, fortemente positiva, como demonstrado pela correlação de Pearson ( $r = 0,879$ ,  $p < 0,001$ ), levando-nos a concluir que ambos os métodos de avaliação foram significativos para a análise da função ventricular nessa população de pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica grave.

Ao analisarmos a amostra da população estudada (370 indivíduos), observamos que 133 indivíduos (35,9%) evoluíram com desfecho de morte. Observamos que dentre os 74 pacientes com função sistólica normal, 60 (81,1%) sobreviveram e 14 (18,9%) faleceram. Entre os 109 pacientes com disfunção sistólica leve, 76 (69,7%) sobreviveram e 33 (30,2%) faleceram. Entre os 106 indivíduos com disfunção sistólica moderada, 69 (65,1%) sobreviveram e 37 (34,9%) faleceram. Já entre os 81 indivíduos com disfunção sistólica grave, 32 (39,5%) são sobreviventes e 49 (60,5%) faleceram. Importante ressaltar que em nosso estudo, a classe funcional não acompanhou a fração de ejeção do VE, não apenas considerando os sintomas, mas também em relação à mortalidade esperada em classes funcionais mais avançadas. Observamos que 74 pacientes (20%) da amostra total apresentavam fração de ejeção normal, portanto sem disfunção sistólica, mas apenas 41 deles (11% da amostra total) não apresentavam sintomas. Entretanto, a mortalidade foi semelhante nos dois subgrupos (11,2% e 10,5% respectivamente). A possível explicação para a sintomatologia desses indivíduos que não apresentaram disfunção sistólica era a presença de disfunção diastólica. É importante observar que as anormalidades da função diastólica exercem papel importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas (LIMA MMO; *et al.*, 2010), e assim como em outras cardiomiopatias, a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica (ACQUATELLA *et al.*, 2017). O subgrupo de disfunção sistólica leve (109 pacientes

representando 29,5% da amostra total) era diferente dos 147 pacientes (42,9% da amostra total) que evoluíram em classe funcional II, porém nesse subgrupo a mortalidade foi maior ao considerarmos a classe funcional (33,6%) em relação à disfunção ventricular (24,8%). O subgrupo de disfunção sistólica moderada (106 pacientes, correspondendo a 28,6% da amostra), também foi diferente dos 115 pacientes (33,6%) que evoluíram em classe funcional III, e novamente com mortalidade maior nesse subgrupo (37,6% em relação a uma mortalidade de 27,8% do subgrupo de disfunção sistólica moderada). Por fim, o subgrupo de disfunção sistólica grave ( $FE < 30\%$ ), era constituído de 81 pacientes (21,9% da amostra total), mas apenas 40 pacientes (11,7%) evoluíram em classe funcional IV. Entretanto, apenas nesse subgrupo, a mortalidade foi maior na disfunção sistólica grave (36,8% contra 13,5% de sobreviventes). O aumento de mortalidade também ocorreu em relação à classe funcional IV (17,6% de mortalidade contra 8,3% de sobreviventes). Em nosso estudo podemos concluir que a fração de ejeção somente foi determinante para o desfecho de mortalidade quando gravemente comprometida ( $FE < 30\%$ ). Essa mesma conclusão é observada em relação à classe funcional, quando ficou demonstrado aumento de mortalidade apenas em CF IV. Nos demais subgrupos a classe funcional não teve uma maior relação com a mortalidade, chegando à mesma conclusão de estudo de (ANIS RASSI, 2006), que identificou a CF III ou IV como preditor de mortalidade.

#### **6.4 Alterações segmentares e aneurisma ventricular**

As lesões segmentares das paredes ventriculares podem ser encontradas pelo ecocardiograma em torno de 25% dos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, mesmo sem sintomas de insuficiência cardíaca, e pode ser observado em indivíduos assintomáticos com ECG normal (VIOTTI, R J, 2004). Estas alterações segmentares são potencialmente cardioembólicas, podendo provocar eventos isquêmicos.

As alterações segmentares são mais comuns nas paredes apical e ínfero-lateral e tipicamente antecedem mudanças globais na função sistólica (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, 2018), constituindo marcador de risco de progressão da cardiopatia e de morte súbita (BARROS; *et al*, 2014). Alterações segmentares são importantes porque além de predizer o risco de progressão de disfunção sistólica global, podem desencadear arritmias ventriculares até mesmo em estágios iniciais da doença. Em estágios avançados, ocorre remodelamento com dilatação significativa do VE, e consequente redução da função sistólica global, sendo a gravidade diretamente correlacionada com o risco de morte (PEREIRA, MC; MARIN-NETO, 2018).

Em nosso estudo, as alterações segmentares estiveram presentes em 68,3% dos casos, com destaque para o segmento basal da parede inferior, que foi a parede com maior prevalência de comprometimento. A hipocontratilidade da parede ínfero-lateral esteve presente em 56,4% dos casos, em 46,9% na parede ínfero-septal, em 37,9% da parede anterior, 32,1% da porção apical do VE, em 19,0% da parede ântero-septal e em 18,2% da parede ântero-lateral. Esses dados de maior prevalência de comprometimento de alteração segmentar podem ser explicados pela maior gravidade da cardiomiopatia em nosso grupo de indivíduos estudados, em relação aos indivíduos portadores de cardiomiopatia crônica, mas sem sintomas de insuficiência cardíaca ou em indivíduos assintomáticos com ECG normal, conforme estudado por (VIOTTI, R J, 2004). Os aneurismas apicais na literatura são vistos ao ecocardiograma em 2,0% a 8,6% dos pacientes assintomáticos e em 24% a 64% (média de 55%) nos pacientes com disfunção miocárdica moderada a grave, estando presentes na região apical do VE em 82%, 9% do ápice do VD e 9% em ambos (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al*, 2018). Em nosso estudo os aneurismas apicais estiveram presentes no VE em 39,2% dos casos e no VD em 8,4% dos casos, confirmando dados da literatura, que apresenta maior prevalência em pacientes com disfunção

miocárdica mais grave. A frequência do aneurisma apical nos pacientes chagásicos com eventos vasculares encefálicos isquêmicos foi de 37% pelo ecocardiograma segundo estudo publicado (CAROD-ARTAL, 2007b). Segundo (PEREIRA, MARIA CARMO, 2018), dentre os pacientes que possuíam aneurismas ventriculares, uma média de 82% estava presente no ápice ventricular esquerdo. Em nosso estudo, todos os aneurismas do VE (100%) foram encontrados na região apical, não apresentando em nenhuma outra parede ventricular.

Em todos os indivíduos que apresentaram alterações segmentares em qualquer das paredes ventriculares, evoluíram com maior mortalidade, mesma conclusão de estudo de (RASSI, *et al* 2006), que destaca a alteração de contratilidade como preditor de mortalidade. Entretanto, as alterações segmentares da porção apical em VE e VD não apresentaram significância estatística na associação com a mortalidade. A presença de aneurisma apical no VE apresentou o mesmo percentual nos sobreviventes (38,8%) e não sobreviventes (39,8%), sem significância estatística ( $p = 0,845$ ). Também o VD não apresentou significância estatística sendo a presença de aneurisma apical de 8,5% no subgrupo de sobreviventes e 8,3% no subgrupo de não sobreviventes, ( $p = 0,946$ ). As discinesias ventriculares regionais, em especial o aneurisma apical do VE (mais comum), têm uma propensão maior à formação de trombos murais, com eventos embólicos sistêmicos (NUNES, MCP *et al.*, 2009), (CAROD-ARTAL, 2007b). A presença de aneurismas ventriculares aumenta a possibilidade de desenvolvimento de trombos intracavitários com risco elevado de complicações embólicas (NUNES, MCP *et al.*, 2009). Contribui ainda como substrato de arritmias ventriculares, mas não se apresenta como preditor independente de mortalidade isolado da função sistólica do ventrículo esquerdo (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al*, 2018). Os fatores de risco para o acidentes vasculares encefálicos incluem aneurisma apical, trombos no ventrículo esquerdo, dilatação atrial grave, disfunção sistólica do VE, idade avançada, e fibrilação atrial (RASSI *et al*; 2001). A fibrilação

atrial, como manifestação tardia e secundária à disfunção ventricular, é também um fator trombogênico, podendo ser formados êmbolos nos apêndices atriais destes pacientes (NASCIMENTO, BR *et al.*, 2012). O evento embólico pode ser a primeira manifestação da doença, podendo ocorrer em estágios iniciais ainda sem disfunção ventricular, apesar de ser mais comum nas dilatações de câmaras e com insuficiência cardíaca (ROMANO *et al.*, 2017). O acidente vascular encefálico responde por 10% a 15% das mortes e a insuficiência cardíaca progressiva por 25% a 30% (RASSI *et al.*, 2007). Em nosso estudo, todos esses fatores estiveram presentes, conforme relatado para a prevalência geral de aneurismas apicais no VE de 39,2% e de trombos no ventrículo esquerdo de 10,8%. A média do volume atrial esquerdo em nosso estudo foi de  $60,29 \pm 18,73 \text{ ml/m}^2$ , uma medição muito acima do valor normal ( $< 34 \text{ ml/m}^2$ ). A presença de aneurismas ventriculares associado com fração de ejeção reduzida esteve associada com maior incidência de ectopias ventriculares, sendo preditores independentes de morte cardíaca de acordo com estudo de (BARBOSA, P R BENCHIMOL, 2007). Os aneurismas ventriculares constituem fator de risco independente para eventos embólicos sistêmicos, especialmente acidente vascular cerebral isquêmico (CAROD-ARTAL, 2007b).

Segundo (MARIN-NETO *et al.*, 2007), os trombos murais têm a mesma frequência do lado esquerdo ou direito, mas a morte é mais comum por êmbolos na circulação pulmonar. Trombos venosos e de câmaras direitas podem ser a fonte de êmbolos pulmonares. Em nosso estudo a presença de trombos intracavitários foi constatada em 10,8% dos aneurismas apicais do VE e em 1,1% dos aneurismas apicais do VD, não confirmando essa mesma proporção no VE e VD. Em estudo de (CAROD-ARTAL, 2007b) também foi observado prevalência dos trombos murais no VE em 11,7% dos pacientes com CCC que evoluíram com acidentes encefálicos isquêmicos. A CCC possui uma associação independente com acidente vascular encefálico isquêmico (ROMANO *et al.*, 2017). A doença de Chagas tem uma taxa de risco de



acidente vascular encefálico entre 0,6 e 2,7% por ano e parece ser um fator de risco independente de risco, com taxas maiores do que outras cardiomiopatias (RASSI, 2007), (ANIS RASSI, 2006). Em estudo retrospectivo de 1345 necropsias, a frequência de trombos cardíacos foi de 36% na insuficiência cardíaca grave e 15% nos casos de morte súbita (CAROD-ARTAL, 2007b). Este estudo foi realizado em indivíduos com as formas graves mais avançadas da doença de Chagas, constituindo o mesmo grupo de risco dos pacientes do nosso estudo. A identificação de trombos apicais no VE em nosso estudo esteve relacionada com maior mortalidade, estando presentes os trombos em 15,8% dos indivíduos não sobreviventes contra 8,0% dos sobreviventes ( $p = 0,021$ ).

## 6.5 Insuficiência valvar

A incompetência funcional das valvas mitral e tricúspide é comum na cardiomiopatia chagásica. O remodelamento ventricular com a progressiva disfunção, assincronia do septo interventricular, dilatação do anel valvar, fibrose e aumento dos átrios podem induzir a vários graus de disfunção valvar (ACQUATELLA *et al.*, 2017). Em virtude do desenvolvimento da dilatação das câmaras cardíacas (átrios, ventrículos esquerdo e direito), devido ao remodelamento ventricular, assim como a redução da função do VE e VD, características da fase avançada da cardiomiopatia chagásica (MARIN-NETO *et al.*, 2007), podem levar a insuficiência funcional das valvas mitral e tricúspide. Em nosso estudo, a insuficiência da valva mitral esteve presente na forma moderada e grave em 62 indivíduos (16,9% da amostra total dos casos) e a insuficiência da valva tricúspide esteve presente na forma moderada e grave em 34 indivíduos (9,2% da amostra total dos casos). Podemos observar que o percentual da gravidade da insuficiência valvar mitral foi maior entre os indivíduos não sobreviventes em relação aos sobreviventes, mas em relação à insuficiência da valva tricúspide essa diferença foi

menor. A insuficiência mitral moderada/grave esteve presente em 36 casos (27,3%) entre os indivíduos não sobreviventes, comparado com 26 casos (11,0%) entre os sobreviventes, apresentando significância estatística ( $p = 0,005$ ). A insuficiência tricúspide moderada/grave esteve presente em 14 casos (10,6%) entre os indivíduos não sobreviventes, comparado com 20 casos (8,5%) dos indivíduos sobreviventes ( $p = 0,011$ ).

Observamos ainda que o desfecho de morte esteve presente nos diferentes graus de regurgitação valvar mitral. Dentre os 76 pacientes (20,7% da amostra total), que não apresentaram sinais de regurgitação valvar, 20 deles evoluíram para o óbito (15,2% do grupo de não sobreviventes). Na forma leve, dentre os 230 pacientes (62,5% da amostra), 76 faleceram (57,6% dos não sobreviventes). Entre os 57 pacientes (15,5% da amostra) que apresentavam regurgitação mitral moderada, 34 evoluíram para o óbito (25,8% dos não sobreviventes). Dentre os cinco pacientes com regurgitação mitral grave (1,4% da amostra), dois pacientes faleceram (1,5% dos não sobreviventes). Em nosso estudo observamos que a mortalidade foi mais prevalente quando associada à regurgitação mitral moderada, onde 59,6% dos pacientes portadores desse grau de disfunção valvar evoluíram para o óbito ( $p = 0,000$ ).

Observamos que a mortalidade também esteve presente em diferentes graus de regurgitação valvar tricúspide. Dentre os 112 pacientes (30,5% da amostra total), que não apresentaram sinais de regurgitação valvar, 45 (34,1%) evoluíram para o óbito. Na forma leve, dentre os 221 pacientes (60,2% da amostra), 73 (54,3%) faleceram. Na regurgitação tricúspide moderada, entre os 28 pacientes (7,6% da amostra), nove (6,8%) faleceram. Entre os seis pacientes com regurgitação tricúspide grave (1,6% da amostra), cinco (3,8%) evoluíram para o óbito. Em nosso estudo observamos que a mortalidade foi mais prevalente quando associada à regurgitação tricúspide grave, onde 83,3% dos pacientes portadores desse grau de regurgitação evoluíram para o óbito (valor  $p = 0,052$ ).

## 6.6 Disfunção diastólica do VE

A piora da função diastólica do VE, a redução da contratilidade atrial esquerda com consequente aumento de sua cavidade e a disfunção do ventrículo direito são consideradas preditores independentes de mortalidade e eventos adversos. A avaliação de múltiplos parâmetros podem aumentar a identificação desses fatores de risco, além da avaliação isolada da função sistólica do VE (PEREIRA, MC; BOLGER; MARIN-NETO, 2018). De acordo com as diretrizes da ASE (LANG *et al.*, 2015), a avaliação da função diastólica e pressão de enchimento do VE são baseadas principalmente em quatro parâmetros: volume indexado do átrio esquerdo, velocidade de pico da regurgitação tricúspide, velocidade do Doppler tecidual do anel mitral (onda e') e relação E/e'. As anormalidades da função diastólica também exercem papel importante na fisiopatologia da IC secundária à doença de Chagas (LIMA MMO, 2010). A avaliação da função diastólica inclui a análise do relaxamento miocárdico, rigidez ventricular e estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Como em outras cardiomiopatias, a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica (ACQUATELLA *et al.*, 2017).

O uso da relação da velocidade de pico da onda E do fluxo mitral e onda e' (relação E/e') é um bom parâmetro na estimativa da pressão de enchimento diastólico-final do VE (E/e' < 8 reflete uma pressão normal; E/e' > 15 indica pressão elevada) (NAGUEH *et al.*, 2016). A relação E/e' aumenta gradualmente da forma indeterminada às formas mais avançadas na cardiomiopatia chagásica. Uma relação E/e' > 15 é um forte preditor de resultados adversos em pacientes com disfunção do VE leve a moderada na doença de Chagas, e se correlaciona com a classe funcional, nível de BNP, e detecção de fibrose pela técnica de realce tardio pela ressonância magnética (NUNES, MCP *et al.*, 2012), (MOLL-BERNARDES *et al.*, 2020),

sendo determinantes da capacidade funcional em pacientes com cardiomiopatia chagásica, independentemente da função sistólica. Entretanto, pacientes com fibrilação atrial ou estímulo de marcapasso em VD, pode limitar a acurácia das velocidades do anel mitral e a relação da E/e' na avaliação da função diastólica.

Os parâmetros que medem as pressões de enchimento ventricular esquerda, especialmente a relação entre a onda E do fluxo mitral (E) e a onda protodiastólica do anel mitral ao Doppler tecidual (e') foram associados à mortalidade (NUNES, MCP *et al.*, 2012). Em nosso estudo, a avaliação inicial do fluxo diastólico mitral em sua fase inicial (Onda E) e na diástase pela contração atrial (Onda A), assim como a relação E/A não se mostraram significantes para o desfecho de mortalidade (valores  $p = 0,113$ ,  $0,237$  e  $0,600$  respectivamente). Entretanto, o tempo de desaceleração da Onda E apresentou significância estatística ( $p = 0,004$ ), apresentando um tempo mais curto nos indivíduos não sobreviventes ( $216,53 \pm 64,08$ ), em relação aos sobreviventes ( $237,08 \pm 65,06$ ). A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) esteve aumentada nos pacientes que evoluíram para o óbito ( $43,50 \pm 11,95$  mmHg) em relação aos sobreviventes ( $32,57 \pm 12,85$  mmHg), apresentando uma média mais elevada ( $p = 0,000$ ). A avaliação da função diastólica estava comprometida nesse grupo de pacientes, com parâmetros médios elevados do volume do átrio esquerdo indexado à área corporal ( $62,45 \pm 31,13$  ml/m<sup>2</sup>) em não sobreviventes em relação aos sobreviventes ( $50,44 \pm 16,97$  ml/m<sup>2</sup>), com significância estatística ( $p = 0,000$ ). O doppler tecidual também estava alterado, apresentando velocidade mais curta da onda e' do anel mitral septal ( $4,94 \pm 2,03$  cm/s em não sobreviventes e  $5,67 \pm 2,39$  cm/s em sobreviventes, valor  $p = 0,003$ ). A onda e' do anel mitral lateral ( $6,88 \pm 3,53$  cm/s em não sobreviventes e  $7,38 \pm 3,45$  cm/s em sobreviventes, valor  $p = 0,384$ ) não foi significativo. A relação E/e' é um forte preditor da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo quando associado à outras variáveis com o aumento do volume do AE, a velocidade da

regurgitação tricúspide e pressão sistólica da artéria pulmonar (NAGUEH *et al.*, 2016). Em nosso estudo, a relação E/e' apresentou uma média maior em não sobreviventes ( $17,72 \pm 8,95$ ) em relação aos sobreviventes ( $14,04 \pm 6,54$ ) com valor significativo ( $p = 0,000$ ), tornando evidente uma maior pressão de enchimento do VE com uma pressão de AE mais elevada. Todos esses dados em conjunto confirmam a disfunção diastólica grave dos pacientes que evoluíram para o desfecho de morte.

Os dados obtidos em nosso estudo confirmam essas variáveis como preditoras de mortalidade, uma vez que o tamanho do AE teve significância estatística na análise univariada ( $p = 0,002$ ), assim como o volume indexado do AE ( $p = 0,025$ ), a velocidade máxima da regurgitação tricúspide ( $p = 0,033$ ), a PSAP ( $p = 0,011$ ), e a relação E/e' ( $p = 0,014$ ). Entretanto, durante a análise multivariada, quando se fez o ajuste por idade, sexo, ritmo cardíaco que incluiu fibrilação atrial e presença de marcapasso, foram identificados apenas a relação E/e' e o volume do AE na disfunção diastólica do VE, como variáveis preditoras de mortalidade.

## 6.7 Disfunção sistólica do VD

A dilatação das câmaras cardíacas (átrios, ventrículos esquerdo e direito), assim como a redução da função do VE e VD, são características da fase avançada da cardiomiopatia chagásica (MARIN-NETO *et al.*, 2007). Em nosso estudo, o VD mostrou-se aumentado no subgrupo de indivíduos não sobreviventes ( $28,63 \pm 7,07$  mm) em relação ao subgrupo de indivíduos sobreviventes ( $25,08 \pm 5,77$  mm), com valor significativo ( $p = 0,000$ ). Também a área do VD em diástole mostrou-se aumentada no subgrupo de não sobreviventes ( $16,04 \pm 6,71$  mm) em relação ao subgrupo de sobreviventes ( $14,44 \pm 4,77$  mm), com valor significativo ( $p = 0,008$ ), assim como a área do VD em sístole do subgrupo de não sobreviventes ( $10,77 \pm 5,68$  mm) em relação ao subgrupo de sobreviventes ( $8,93 \pm 3,80$  mm), com valor  $p = 0,000$ .

A disfunção ventricular direita é considerada uma característica peculiar da doença de Chagas, determinante da capacidade funcional e de sobrevida. O comprometimento da função ventricular direita é um dos fatores relacionados à congestão sistêmica desses pacientes, com piora na qualidade da vida e conseqüente aumento das hospitalizações. Estudo que avaliou 158 pacientes com cardiomiopatia chagásica demonstrou que a função do ventrículo direito, avaliada ao ecocardiograma, foi um preditor de morte, independente da classe funcional e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (NUNES, MCP *et al.*, 2008).

A avaliação da função sistólica do VD não é simples devido a uma geometria complexa do VD que dificulta sua análise por uma visão única biplanar. O VD é composto de três partes: via de entrada, cavidade principal e via de saída (infundíbulo), que torna impossível o cálculo volumétrico pelo uso de suposições geométricas biplanares. Embora os índices TAPSE e onda S expressem a contratilidade longitudinal basal, eles têm uma boa correlação com a função sistólica global do VD e podem ser úteis na avaliação da função do VD (RUDSKI *et al.*, 2010). Em nosso estudo, utilizamos para a mensuração da função sistólica do VD o tempo de contração isovolumétrica do VD (FAC em inglês), o doppler tecidual do pico sistólico do anel tricúspide (Onda S) e o índice de performance miocárdica (Índice de Tei). Pacientes chagásicos com disfunção de VD podem ter baixo débito cardíaco sem evidência clínica de pressão de enchimento elevada do VE ou congestão pulmonar, podendo estar clinicamente estáveis sem sintomas agudos de dispneia, mas associado a um prognóstico sombrio (NUNES, MCP *et al.*, 2008). Alterações precoces como o encurtamento da FAC, baixa onda S no Doppler tecidual, elevação do índice de Tei (TEI, C. *et al.*, 1996) (LAKOUMENTAS, JA. *et al.*, 2005), (SALGADO, AA *et al.*, 2004) do ventrículo direito fornecem informação prognóstica adicional aos fatores de risco tradicionais, como a classe funcional da NYHA e função sistólica do ventrículo esquerdo (ACQUATELLA *et al.*, 2017).

Em nosso estudo observamos que a função sistólica do VD mostrou estar comprometida através da avaliação por diferentes parâmetros, como as medições médias da FAC do VD, o índice de Tei e a média do Doppler tecidual da onda S. Todos esses parâmetros apresentaram piora, conforme demonstrado na Tabela 20. A FAC esteve reduzida no subgrupo de não sobreviventes ( $34,14 \pm 11,13\%$ ) em relação ao valor normal obtido no subgrupo de sobreviventes ( $40,31 \pm 28,12\%$ ), com  $p = 0,016$ . O doppler tecidual com a onda S do VD também se mostrou reduzida no subgrupo de não sobreviventes ( $9,32 \pm 2,51$  cm/s) em relação ao valor normal do subgrupo de sobreviventes ( $10,00 \pm 2,46$  cm/s), com  $p = 0,012$ . O índice de Tei, um terceiro critério de avaliação do VD, também se mostrou elevado no subgrupo de não sobreviventes ( $0,70 \pm 0,36$ ) em relação ao valor normal obtido no subgrupo de sobreviventes ( $0,56 \pm 0,26$ ), com  $p = 0,008$ . Todos os três índices de avaliação da função sistólica do VD se apresentaram alterados no subgrupo de não sobreviventes, com significância estatística. Observamos ainda que doppler tecidual com onda e' do VD esteve reduzida no grupo de não sobreviventes ( $8,29 \pm 3,16$  cm/s) em relação ao subgrupo de sobreviventes ( $9,15 \pm 3,62$  cm/s), com significância estatística ( $p = 0,024$ ). O tempo de ejeção pulmonar, o tempo de regurgitação tricúspide e o doppler tecidual com onda a' do VD não apresentaram significância estatística.

A disfunção do VD na doença de Chagas parece ser multifatorial, podendo ser ocasionado pela hipertensão pulmonar crônica secundária à disfunção sistólica do VE, ou por dano direto ao miocárdio do VD devido à miocardite crônica com fibrose progressiva que afeta o miocárdio de ambos os ventrículos (PEREIRA, MC *et al.*, 2010), (BARBOSA, DE MELO *et al.*, 2004). Conforme já discutido previamente, em nosso estudo, a PSAP esteve aumentada nos pacientes que evoluíram para o óbito com uma média de  $43,50 \pm 11,95$  mmHg em relação aos sobreviventes ( $32,57 \pm 12,85$  mmHg), apresentando uma média mais elevada ( $p = 0,000$ ). A piora da função diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento do átrio esquerdo, a redução da

contratilidade atrial esquerda e a disfunção do ventrículo direito são também preditores independentes de mortalidade e eventos adversos. A avaliação de múltiplos parâmetros pode aumentar a predição de risco além da avaliação isolada da função sistólica do ventrículo esquerdo (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al*, 2018). Confirmando dados da literatura, em nosso estudo também identificamos em não sobreviventes, um volume do AE indexado à área corporal aumentado ( $62,45 \pm 31,13$  cm/s) em relação aos sobreviventes ( $50,44 \pm 16,97$  cm/s), com significância estatística ( $p = 0,000$ ). O doppler tecidual também estava alterado, apresentando velocidade mais curta da onda e' do anel mitral septal ( $4,94 \pm 2,03$  cm/s em não sobreviventes e  $5,67 \pm 2,39$  cm/s em sobreviventes, valor  $p = 0,003$ ). Também a relação E/e' apresentou uma média maior em não sobreviventes ( $17,72 \pm 8,95$ ) em relação aos sobreviventes ( $14,04 \pm 6,54$ ) com valor significativo ( $p = 0,000$ ), tornando evidente uma maior pressão de enchimento do VE com uma pressão de AE mais elevada. Esses dados em conjunto confirmam a disfunção diastólica grave dos pacientes que evoluíram para o desfecho de morte, podendo impactar numa disfunção diastólica do VD conforme descrito por (PEREIRA, MC; MARIN-NETO *et al*, 2018).

Importante ressaltar que a simples determinação da área sistólica (valor  $p = 0,000$ ) ou diastólica (valor  $p = 0,008$ ) do VD, que são partes integrantes para o cálculo da variável FAC (valor  $p = 0,016$ ), já se tornou possível a significância estatística com a predição de mortalidade nessa amostra populacional em análise univariada. No entanto, ressalta-se que somente a medição da área diastólica final do VD apresentou significância estatística quando submetidos à análise multivariada. Esse mesmo raciocínio não pode ser aplicado para a medição do tempo de ejeção pulmonar e o tempo de regurgitação tricúspide, que são partes integrantes para o cálculo da variável do índice de Tei, já que não foram significantes. A importância dessa informação é que tornar-se-ia mais simples a análise da predição de mortalidade, uma vez que



as medições das variáveis FAC e índice de Tei são mais laboriosos. A variável FAC é dependente de uma boa visualização das bordas das paredes do ventrículo direito e o índice de Tei é mais preciso somente na presença de insuficiência tricúspide, tornando mais difícil a obtenção desse dado na ausência de regurgitação valvar tricúspide.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou como proposta o estudo da predição de mortalidade por todas as causas em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica grave. Foram avaliadas variáveis clínicas de classe funcional, uso de medicamentos, parâmetros eletrocardiográficos e ecocardiográficos e dosagem de NT-Pro-BNP.

O objetivo geral do trabalho consistiu em buscar identificar o valor incremental do BNP na predição do desfecho de morte por todas as causas na cardiomiopatia chagásica crônica grave. Os objetivos específicos consistiram em identificar os parâmetros ecocardiográficos, eletrocardiográficos, variáveis clínicas e dados demográficos que contribuíram para esse modelo de predição de morte.

Durante um acompanhamento de 31 meses, 133 pacientes (36%) evoluíram para o desfecho de morte, com uma taxa de incidência de mortalidade de 39,6 mortes por 100 pacientes/ano. Os fatores clínicos associados com a mortalidade na análise univariada incluíram o sexo masculino, insuficiência cardíaca sintomática em classes funcionais III/IV da NHYA e NT-pro-BNP elevados. Entre os parâmetros eletrocardiográficos, a duração do QRS foi o preditor mais importante da mortalidade. As variáveis ecocardiográficas associadas com o maior risco de morte incluíram o aumento das cavidades dos ventrículos direito e esquerdo, a redução da função ventricular de ambos, assim como a disfunção diastólica do VE e aumento de suas pressões de enchimento. O aneurisma apical do VE foi detectado em 145 pacientes (39%) e a presença de trombos em 40 pacientes (11%). Durante a realização da análise multivariada do modelo de regressão de Cox, através da inclusão de variáveis ecocardiográficas com maior poder discriminatório de predição de morte, foram identificadas 4 variáveis: fração de ejeção do VE, relação  $E/e'$ , volume do AE indexado à superfície corporal e área diastólica

final do VD. Este modelo foi ajustado para a idade, sexo, ritmo cardíaco que incluiu fibrilação atrial e presença de marcapasso. Ao adicionarmos o valor do NT-Pro-BNP a esse modelo, resultou em significativa melhora na avaliação da performance em prever a mortalidade, além do fornecido pelos parâmetros ecocardiográficos convencionais, conforme foi observado na curva de sobrevivência Kaplan-Meier para todas as causas de mortalidade. Numa comparação “*head-to-head*” do desempenho dos modelos com a inclusão e exclusão do NT-pro-BNP na predição de mortalidade, concluímos que a adição do NT-Pro-BNP é um melhor modelo, conforme métodos estatísticos AIC e BIC. Além disso, o teste de proporção de probabilidade indicou que o modelo que incluiu o NT-Pro-BNP teve uma melhor acurácia em prever a mortalidade do que o modelo que incluiu apenas variáveis ecocardiográficas convencionais.

Importante ressaltar ainda, que a despeito do conhecimento de alterações clássicas na literatura que atuam como fatores preditores de mortalidade, como a disfunção sistólica do VE através da redução da fração de ejeção, assim como a disfunção diastólica do VE, com a presença do aumento do volume do AE e relação E/e’ elevadas, nesse estudo identificamos que além da melhora da acurácia da inclusão do NT-Pro-BNP ao modelo na predição de mortalidade, também conseguimos identificar que a simples determinação da área diastólica final do VD, já se tornou possível a predição de mortalidade nessa amostra populacional como fator independente. Esse também é um dado relevante porque a avaliação da função sistólica do VD através da medição da variável FAC – da qual a área diastólica final do VD é parte integrante – é mais laboriosa porque é dependente de uma boa visualização das bordas das paredes do ventrículo direito tanto na sístole quanto na diástole. Devido à geometria complexa do VD, que é composta de três partes: via de entrada, cavidade principal e via de saída (infundíbulo), o cálculo volumétrico se torna impossibilitado pelo uso de suposições

geométricas biplanares. A medição da área diastólica final do VD torna mais simples a obtenção desse dado e consequente melhor avaliação funcional do VD.

Desta forma, esse estudo pretende contribuir com a melhora da identificação de fatores prognósticos que interferem em populações de indivíduos portadores de cardiomiopatia chagásica crônica grave, no sentido de estabelecer medidas terapêuticas mais precoces, tanto em abordagens mais simples como otimização de tratamento medicamentoso, ou mesmo em tratamentos mais complexos como transplante cardíaco ou implantes de dispositivos de assistência como marcapassos e ressincronizadores, cardiodesfibriladores (CDIs) ou até mesmo de dispositivos de assistência ventricular (DAVs).

## Referências

ACQUATELLA, Harry. Echocardiography in Chagas Heart Disease, Volume 115, Issue 9, March 2007; Pages 1124-1131 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323>

ACQUATELLA, Harry *et al.* Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease : A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography ( ECOSIAC ) and the Cardiovascular Imaging D. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 31, n. 1, p. 3–25, 2017.

ANDRADE, Jadelson Pinheiro De *et al.* Special Article I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas ' Heart Disease . Executive Summary. *Arq Bras Cardiol*, v. 96, n. 6, p. 434–442, 2010.

ANDRADE J.P, MARIN-NETO J.A , PAOLA A.A.V , VILAS-BOAS F, OLIVEIRA G.M, BACAL F, Et Al. I Latin American Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chagas ' Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*, v. 97, n. 2 Supl.3, p. 1–48, 2011.

ANIS RASSI, Jr; Anis Rassi; Willian C Little; Sergio S Xavier; Sergio G Rassi; Alexandre G Rassi; Gustavo G Rassi; Alejandro Hasslocher-Moreno; Andrea S Sousa; Mauricio Scanavacca. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med*, v. 355, p. 799–808, 2006.

ANTONIO LP RIBEIRO, Paulo S Cavalcanti; Federico Lombardi; Maria do Carmo P Nunes; Marcio VL Barros; Manoel OC Rocha. Prognostic Value of Signal-Averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 19, n. 5, p. 502–509, 2008.

ARAS, Roque *et al.* Cerebral Infarction in Autopsies of Chagasic Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, v. 81, n. n° 4, p. 414–416, 2003.

BAGGIO, M *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas ' heart disease : comparison with a control group treated with amiodarone alone. p. 674–680, 2014.

BARANCHUK, Adrian. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. p. 593–601, 2010.

BARBOSA, AAL do Carmo; MOC Rocha; ALP Ribeiro; MPT. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 48, n. 1, p. 4–10, 2015.

BARBOSA, De Melo *et al.* Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas ' dilated cardiomyopathy. v. 94, p. 79–85, 2004.

BARBOSA, Marcia M *et al.* N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease : A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiography*, n. 8, p. 204–212, 2007.

BARBOSA, P R Benchimol. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas ' disease. v. 40, p. 167–178, 2007.

BARROS, Clodoval De; JÚNIOR, Pereira; FILHO, Brivaldo Markman. Clinical and Echocardiographic Predictors of Mortality in Chagasic Cardiomyopathy - Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*, v. 102 (6), p. 602–610, 2014.

BENNETT, Jill A *et al.* Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, v. 31(4), n. August, p. 262–270, 2002.

BENZIGER, Catherine Pastorius. Chagas Cardiomyopathy Clinical Presentation and Management in the Americas Chagas disease Neglected diseases Cardiomyopathy Epidemiology Trypanocidal agents. *Cardiology Clinics*, v. 35, n. 1, p. 31–47, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.013>>.

BERN, Caryn. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med*, v. 364, n. 26, p. 2527–2534, 2011.

BESTETTI, Reinaldo B *et al.* Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure ☆. *International Journal of Cardiology*, v. 151, n. 2, p. 205–208, 2011.

BOCCIA, D.; MASTROCOLA L.; LOPES, ALVES, F. P.; CESTARI, P. Radiofármacos em Cardiologia Nuclear. *Rev DERC*, v. 21, n. 2, p. 33–64, 2015.

BOTONI, Fernando A *et al.* Treatment of Chagas Cardiomyopathy. v. 2013, 2013. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, Article ID 849504, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/849504>

CARDIOMYOPATHY, Chagas *et al.* Original Article Prevalence and Prognostic Value of Ventricular Dyssynchrony in. p. 300–305, 2010.

CARDOSO, Clareci Silva *et al.* Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 11, p. 1–12, 2018.

CARDOSO, Clareci Silva *et al.* Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil ( SaMi-Trop project ): a cohort profile. *BMJ Open*, v. 6, p. 1–9, 2016.

CARDOSO, Rhanderson *et al.* The Prevalence of Atrial Fibrillation and Conduction Abnormalities in Chagas' Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 27, n. 2, p. 161–169, 2016.

CARDOSO, Rhanderson N *et al.* Chagas Cardiomyopathy is Associated With Higher Incidence of Stroke : A Meta-analysis of Observational Studies. *Journal of Cardiac Failure*, v. 20, n. 12, p. 931–938, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003>>.

CARLOS, João; DIAS, Pinto. Evolution of Chagas Disease Screening Programs and Control Programs. *Global Heart*, v. 10, n. 3, p. 193–202, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.003>>.

CAROD-ARTAL, Francisco Javier *et al.* Ischemic Stroke in Chagas Disease. 2005.

CAROD-ARTAL, Francisco Javier. Stroke : a neglected complication of American trypanosomiasis ( Chagas' disease ). 2007a.

CAROD-ARTAL, Francisco Javier. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 101, n. 11, p. 1075–1080, 2007b.

CHAGAS, Carlos. *Nova trypanozomiaze humana. Men Inst Oswaldo Cruz.* . [S.l.]: Mem Inst Oswaldo Cruz. , 1909

CONITEC; MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. Ministério da Saúde.* [S.l: s.n.], 2018.

COSTA, Sandra De Araújo *et al.* Prognostic Factors in Severe Chagasic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*, v. 108 (3), p. 246–254, 2017.

DIAS, João Carlos Pinto *et al.* 2ndBrazilian Consensus on Chagas disease, 2015. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 49, n. November, p. 3–60, 2016.

DUBOIS D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, v. 17, p. 863–871, 1916.

GARG, Gunjan; COHEN, Stuart; NECHES, Richard. Cardiac 18F-FDG uptake in chagas disease. *J Nucl Cardiol*, v. 23, p. 321–325, 2015.

GASCON, Joaquim; BERN, Caryn; PINAZO, María-jesús. Chagas disease in Spain , the United States and other non-endemic countries. *Acta Tropica*, v. 115, p. 22–27, 2010.

ISSA, Victor S *et al.* Beta-Blocker Therapy and Mortality of Patients With A Subanalysis of the REMADHE Prospective Trial. p. 82–88, 2010.

JR, Anis Rassi; RASSI, Anis. A m e r i c a n T r y p a n o s o m i a s i s (Chagas Disease). v. 26, p. 275–291, 2012.

JR, Anis Rassi; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. *The Lancet*, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)>.

LAKOUMENTAS, JOHN A. FOTIS K. PANOU, VASILIKI K. KOTSEROGLOU, KONSTANTINA I. AGGELI, PANAGIOTIS K. HARBIS. The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology. *Hellenic J Cardiol*, v. 46, p. 52–58, 2005.

LANG, Roberto M *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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, 2015.

LIMA, Marcio Silva Miguel *et al.* Comprehensive left ventricular mechanics analysis by speckle tracking echocardiography in Chagas disease. *Cardiovascular ultrasound*, v. 14, n. 1, p. 20, 2016. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229468>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4882839>>.

LIMA MMO, Nunes MCP; Rocha POC; Beloti FR; Alencar MCN; Ribeiro ALP. Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Chagas Cardiomyopathy Methods : *Echocardiography*, v. 27, p. 519–524, 2010.

LUIZ, Antonio; RIBEIRO, Pinho; ROCHA, Costa. Forma indeterminada da doença de Chagas : considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico Indeterminate form of Chagas ' disease : considerations about diagnosis and prognosis. v. 31, n. 3, p. 301–314, 1998.

MAGUIRE, H *et al.* PATHOPHYSIOLOGY AND NATURAL HISTORY Cardiac morbidity and mortality due to Chagas ' disease : prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. 1981.

MARCOLINO, Milena S *et al.* Electrocardiogram and Chagas Disease. *Global Heart*, v. 10, n. 3, p.

167–172, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.07.001>>.

MARIA DA CONSOLACAO V. MOREIRA; YONG WANG; SILVIA HERINGER-WALTHER; NIELS WESSEL; THOMAS WALTHER. Prognostic Value of Natriuretic Peptides in Chagas ' Disease : *Congest Heart Fail*, v. 15, n. april, p. 75–81, 2009.

MARIN-NETO, Jose Antonio *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*, v. 115, n. 9, p. 1109–1123, 2007.

MARIN-NETO, José Antonio; SIMÕES, Marcus Vinicius; JUNIOR, Anis Rassi. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy : the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. February, p. 536–541, 2013.

MARTINS, Alberto *et al.* Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. v. 7, n. 4, 2012.

MIRANDA, Carlos H; FIGUEIREDO, Alexandre B; MACIEL, Benedito C. Sustained Ventricular Tachycardia Is Associated with Regional Myocardial Sympathetic Denervation Assessed with 123I-Metaiodobenzylguanidine in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Nuclear Med*, v. 52, n. 4, p. 504–510, 2011.

MOLL-BERNARDES, Renata J *et al.* New Imaging Parameters to Predict Sudden Cardiac Death in Chagas Disease. *Tropical Med Infect Dis*, v. 5, n. 74, p. 1–12, 2020.

MORILLO, C A *et al.* Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas` Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 14, p. 1295–1306, 2015.

NAGUEH, Sherif F *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 29, n. 4, p. 277–314, 2016.

NASCIMENTO, Bruno Ramos *et al.* The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *Journal of Electrocardiology*, v. 45, n. 1, p. 43–48, 2012.

NASCIMENTO, Cesar Augusto S *et al.* Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 26, n. 12, p. 1424–1433, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.08.018>>.

NETO, Edécio Cunha; ISSA, Sarli; D, P H. Chronic Chagas Heart Disease Management. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 12, p. 1510–24, 2017.

NUNES, Carmo P *et al.* Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas ' cardiomyopathy. v. 127, p. 372–379, 2008.

NUNES, Maria Carmo P *et al.* Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: A prospective follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 278, n. 1–2, p. 96–101, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.015>>.

NUNES, Maria Carmo P *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 ). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, p. 1–16, 2017.

NUNES, Maria Carmo P *et al.* Prevalence and Risk Factors of Embolic Cerebrovascular Events



Associated With Chagas Heart Disease. *Global Heart*, v. 10, n. 3, p. 151–157, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.07.006>>.

NUNES, Maria Carmo Pereira *et al.* Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, n. 9, p. 767–776, 2013.

NUNES, Maria Pereira *et al.* Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E / e = ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 31, n. 6, p. 634–641, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.01.865>>.

OLIVEIRA, P.C.M.; ROCHA, A.M. Utilização de radiofármacos marcados com tecnécio 99m como potenciais marcadores na obtenção de imagens de perfusão miocárdica. *Arq. Cienc. Saúde*, v. 23, n. 3, p. 221–226, 2019.

PAZIN-FILHO, Antonio *et al.* Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, n. 21, p. 2567–76, 2018.

PEREIRA, Carmo *et al.* Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. p. 590–595, 2010.

PEREIRA, Maria Carmo; ASSIS, Andre. Mortality prediction in Chagas heart disease. p. 1173–1184, 2012.

PEREIRA, Maria Carmo; BOLGER, Ann F; MARIN-NETO, Jose Antonio. *Chagas Cardiomyopathy : An Update of.* [S.l.: s.n.], 2018.

RASSI, Anis; RASSI, Anis; RASSI, Sérgio G. Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease. *Circulation*, v. 115, p. 1101–1109, 2007.

RASSI JR, Anis; RASSI, Sérgio Gabriel; RASSI, Anis. Sudden death in Chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 76, n. 1, p. 86–96, 2001.

RIBEIRO, Antonio L *et al.* Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, v. 9, n. 10, p. 576–589, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2012.109>>.

RIBEIRO, Antonio Luiz P *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas ' disease Oesophageal cancer : a common malignancy in young people of Bomet District , Kenya For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . v. 360, p. 461–462, 2002.

RIBEIRO, Antonio Luiz Pinho *et al.* Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 19, n. 5, p. 502–509, 2008.

RIBEIRO P ANTONIO LUIZ, TEIXEIRA, Mauro M *et al.* Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease : A comparison with the conventional approach B. *International Journal of Cardiology*, v. 109, p. 34–40, 2006.

ROCHA, Costa *et al.* Efficacy and safety of implantable cardioverter- defibrillators in patients with Chagas disease. p. 957–962, 2013.

ROCHA, D A Costa *et al.* T-Wave Amplitude Variability and the Risk of Death in Chagas Disease. [S.d.].

RODRIGUEZ-SALAS, Luis A *et al.* Echocardiographic and Clinical Predictors of Mortality in

Chronic Chagas ' Disease. v. 15, n. 3, p. 271–277, 1998.

ROMANO, Minna M D *et al.* Imaging Diagnosis of Right Ventricle Involvement in Chagas Cardiomyopathy. *BioMed Research International*, v. 2017, p. 1–14, 2017.

RØRTH, Rasmus *et al.* Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation Heart Failure*, n. February, p. 1–10, 2020.

RUDSKI, Lawrence G *et al.* Diretrizes para Avaliação Ecocardiográfica do Coração Direito em Adultos : um Informe da Sociedade Americana de Ecocardiografia Aprovado pela Associação Européia de Ecocardiografia (registrada pela Sociedade Européia de Cardiologia) e pela Sociedade Canad. *J Am Soc Echocardiogr*, v. 23, p. 685–713, 2010.

RUSSELL, Stuart D *et al.* New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American Heart Journal*, v. 158, p. 1–12, 2009.

SALGADO, ANGELO ANTUNES; MANES, FRANCISCO FILHO ALBANESI; CASTIER, MÁRCIA; BEDIRIEN, Ricardo. Índice de Performance Miocárdica : Fim da Fração de Ejeção? *Revista da Sociedade Brasileira de Ecocardiografia*, v. 17(3), p. 69–74, 2004.

SALLES, Gil *et al.* Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas ' Disease Results of a Long-Term Follow-Up Study. p. 305–313, 2003.

SENRA, Tiago *et al.* Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, n. 21, p. 2577–2587, 2018.

SHAPIRO, Hilary *et al.* Cardiac inflammation and ventricular tachycardia in Chagas disease. *Heart Rhythm Case Reports*, v. 3, p. 392–395, 2017.

SOUSA, Marcos R De *et al.* Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction : A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, v. 10, p. 1007–1014, 2008.

TALVANI, Andre *et al.* Brain Natriuretic Peptide and Left Ventricular Dysfunction in Chagasic Cardiomyopathy. v. 99, n. October, p. 645–649, 2004.

TALVANI, Andre *et al.* Brain natriuretic peptide measurement in Chagas heart disease : marker of ventricular dysfunction and arrhythmia. v. 100, p. 503–504, 2005.

TEI, CHUWA; DUJARDIN, KARL S; HODGE, DAVID O; BAILEY, KENT R; MCGOON, MICHAEL D; TAJIK, A JAMIL; SEWARD, James B. Doppler Echocardiographic Index for Assessment of Global Right Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr*, v. 9, p. 838–847, 1996.

THEODOROPOULOS, Tatiana A D *et al.* Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas ' heart disease in the current era of heart failure therapy. v. 128, p. 22–29, 2008.

TORREÃO, Jorge A *et al.* Myocardial tissue characterization in Chagas ' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 17:97, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12968-015-0200-7>>.

VALENTIM, Alvaro *et al.* Ventricular tachycardia in Chagas ' disease : a comparison of clinical , angiographic , electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. v. 102, p. 9–19, 2005.

VALENTIM, Alvaro; SARABANDA, Lima. Predictors of Mortality in Patients with Chagas ' Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia Not Treated with Implantable Cardioverter-

Defibrillators. [S.d.].

VIOTTI, R J. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*, v. 90, n. 6, p. 655–660, 2004.

VIOTTI, Rodolfo *et al.* M Y O C A R D I U M / E N D O C A R D I U M / P E R I C A R D I U M  
Clinical Predictors of Chronic Chagasic Myocarditis Progression. v. 58, n. 9, p. 1037–1044, 2005.

VISONE, Elizabeth; WESTPHALEN, Nunes. Aspectos epidemiológicos e históricos do controle da doença de Chagas no Continente Americano Epidemiological and historical aspects of Chagas disease control in the American. v. 9, n. 105, p. 18–35, 2012.

## Anexo A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

**Título da pesquisa:**

**PREDITORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE EVENTOS ADVERSOS EM UMA POPULAÇÃO DE CARDIOPATAS CHAGÁSICOS DE ÁREA ENDÊMICA**

**Instituição promotora:**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Pesquisador responsável: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

**Atenção:**

Você está sendo convidado a participar dessa pesquisa de Doença de Chagas, sendo importante que você leia e compreenda as explicações sobre os procedimentos propostos. Serão realizadas consultas e exames de ecocardiograma e Holter (monitorização do ritmo do coração por 24 horas), na cidade de Montes Claros, para onde serão deslocados por meio de nossos recursos.

Esta declaração descreve os procedimentos que serão realizados, descrevendo os riscos e benefícios e seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

**1. Objetivo:** Identificar através do ecocardiograma e Holter (monitorização dos batimentos cardíacos), a possibilidade de acontecer eventos como morte, derrame cerebral, internação por insuficiência cardíaca numa população de cardiopatas chagásicos de área endêmica.

**2. Metodologia / procedimentos:** Trata-se de um estudo sobre a doença de Chagas no norte de Minas Gerais, região de Montes Claros. Os participantes foram selecionados a partir de exames realizados no período de junho de 2013 a agosto de 2014, com coleta de amostras de sangue em busca ativa da doença de Chagas, em 2167 pacientes adultos acima dos 30 anos de idade, com capacidade mental preservada nas cidades de Berilo, Brasília de Minas, Claros dos Poções, Francisco Sá, Fruta de Leite, São Francisco, Januária, Rio Pardo de Minas, Carbonita e Bocaiúva. Entre junho de 2015 a setembro de 2016, 1713 pacientes dessa população inicial foram submetidos ao exame ecocardiográfico e nova coleta de sangue, além do eletrocardiograma. Desse grupo de pessoas adultas acima dos 30 anos de idade, serão avaliados 470 pacientes adultos jovens e idosos que apresentaram alterações destes exames realizados anteriormente. Desta forma, por fazer parte deste grupo, o sr (a). está sendo convidado a participar desta pesquisa, para avaliação de seus dados clínicos, eletrocardiográficos, nova avaliação com Ecocardiograma e avaliação do ritmo cardíaco com monitorização com o sistema Holter 24 horas que serão realizadas no Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, de forma gratuita, podendo se retirar a qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo em seu atendimento. Desconfortos e constrangimentos podem ocorrer durante os exames e o monitoramento cardíaco por 24 horas. Desta forma, de modo a minimizar os riscos, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável para tirar dúvidas e relatar qualquer evento adverso. O tempo de envolvimento na pesquisa, para a realização da consulta médica e realização do ecocardiograma será em torno de 60 minutos e 24 horas para o exame Holter (monitorização dos batimentos cardíacos). Durante a consulta médica, serão avaliadas as suas queixas clínicas, lista de medicamentos em uso, e reajuste das doses de medicamentos caso sejam necessários. Será oferecido o transporte de forma gratuita para suas idas ao serviço de cardiologia, junto com o acompanhante, assim como acomodação durante esse período.

**3. Justificativa:** A doença de Chagas produz uma inflamação crônica fibrosante no coração, de baixa intensidade e contínua, responsável por lesão miocárdica de caráter progressivo e que resulta na cardiomiopatia chagásica crônica, com altos índices de mortalidade e de incapacidade produtiva, com piora na qualidade de vida. Este estudo se propõe a identificar através do ecocardiograma, sistema Holter 24 horas (monitorização dos batimentos cardíacos) e eletrocardiograma, a possibilidade de acontecer eventos como morte, derrame cerebral, internação por insuficiência cardíaca numa população de cardiopatas chagásicos de área endêmica.

**4. Benefícios:** A identificação precoce da possibilidade de acontecer eventos fatais ou incapacitantes poderá ajudar na orientação de novas políticas de saúde pública em relação ao diagnóstico precoce de complicações da doença de Chagas possibilitando o seu tratamento.

**5. Desconfortos e riscos:** Desconforto e constrangimento podem ocorrer durante a avaliação médica, assim como durante os exames a serem realizados. O deslocamento de sua moradia e da sua cidade de origem também pode gerar cansaço e desconforto. Para minimizar os riscos, as abordagens dos pacientes consistirão em consultas médicas cardiológicas de rotina, com a realização de exames habituais, segundo as diretrizes de condutas clínicas disponíveis, de forma a resguardar a saúde do participante.

**6. Metodologia / procedimentos alternativos disponíveis:** Não se aplica

**7. Confidencialidade das informações:** As informações obtidas farão parte dos bancos de dados Redcap e SMS Chagas, onde ficarão armazenados por 05 anos, com utilização de códigos e criptografia digital concebido com o objetivo único e exclusivo para fins científicos, acessados com senhas específicas apenas pelos coordenadores desta pesquisa.

**8. Compensação / indenização:** Não é prevista nenhuma forma de indenização ou recompensa pela participação na pesquisa. No entanto, os participantes do estudo serão beneficiados com uma assistência médica especializada em benefício de sua saúde.

**9. Outras informações pertinentes:** Pacientes nos quais forem identificadas complicações graves da doença de Chagas, poderão ser encaminhados para internação hospitalar por insuficiência cardíaca ou derrame cerebral (acidente vascular encefálico) ou para realização de tratamentos mais complexos, como implante de marcapasso, cardiodesfibriladores ou transplante cardíaco, de acordo com a aceitação dos mesmos ou dos seus familiares.

**10. Consentimento:** Li e entendi todas as informações. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Este formulário está sendo assinado por minha vontade, indicando meu consentimento para participar desta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento. Em se tratando de pesquisa a ser realizada com menores de idade, serei responsável pela divulgação dos dados.

_____	_____	____/____/____
Nome do participante	Assinatura do participante	Data
_____	_____	____/____/____
Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
Maria do Carmo Pereira Nunes	_____	____/____/____
Nome do coordenador da pesquisa	Assinatura do coordenador da pesquisa	Data

Este termo deverá ser assinado em duas vias, onde receberei uma via assinada.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com a pesquisadora responsável através do seguinte endereço:

**Dra Maria do Carmo Pereira Nunes**

Rua Juiz de Fora, 1364 – apart. 601 – Santo Agostinho – Belo Horizonte – MG – CEP: 30.180 – 061

Celular: (31) 99446-0005

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

Em caso de dúvidas éticas, o Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais poderá ser contatado através do seguinte endereço:

**Universidade Federal de Minas Gerais**

Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha – Belo Horizonte – MG – CEP 31270-901.

Unidade Administrativa II – 2º Andar – sala: 2005 Telefone: **(031) 3409-4592** – E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

## Anexo B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise dos preditores ecocardiográficos de eventos adversos na miocardiopatia chagásica crônica em área endêmica

**Pesquisador:** Maria do Carmo Pereira Nunes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 70368617.7.0000.5149

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.315.984

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional prospectivo, constituído de um projeto maior, denominado SAMITROP, que se encontra em andamento em área endêmica de doença de Chagas no norte de Minas Gerais, região de Montes Claros, patrocinado pelo National Institute of Health (NIH – USA). A seleção inicial dos pacientes foi no período de junho de 2013 a agosto de 2014, com coleta de amostras de sangue e realização de exames sorológicos (Imunofluorescência e Hemaglutinação para *T. cruzi*) em busca ativa da doença de Chagas. Foram incluídos 2167 pacientes nas cidades de Berilo, Brasília de Minas, Claros dos Poções, Francisco Sá, Fruta de Leite, São Francisco, Januária, Rio Pardo de Minas, Bocaiúva. Na segunda fase do estudo, de junho de 2015 a setembro de 2016, 1713 pacientes dessa população inicial foram submetidos ao exame ecocardiográfico. Nessa fase, também foi realizada nova coleta de sangue para pesquisas de biomarcadores hormônio natriurético tipo B (BNP), além do eletrocardiograma. A coleta foi realizada no próprio domicílio do paciente, no esquema de "mutirões", por profissionais não médicos. Os registros de eletrocardiograma foram enviados pelo programa de telemedicina, com laudos à distância. As imagens de ecocardiografia foram analisadas por profissionais médicos utilizando o programa de software (Echopac®).

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.315.964

**Objetivo da Pesquisa:**

No projeto foram definidos:

Objetivo Primário: Identificar preditores ecocardiográficos de eventos adversos em uma população de cardiopatas chagásicos de área endêmica.

Objetivo Secundário: 1) Comparar características clínicas e ecocardiográficas da população de área endêmica com uma coorte de pacientes cardiopatas chagásicos acompanhados em centro de referência terciário no Hospital das Clínicas da UFMG.2) Identificar subgrupo de pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos que necessitarão anticoagulação.3) Estudo de prevalência na gravidade da disfunção sistólica e diastólica em pacientes de áreas endêmicas com doença de Chagas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram descritos no TCLE:

"Benefícios: A identificação precoce da possibilidade de acontecer eventos fatais ou incapacitantes poderá ajudar na orientação de novas políticas de saúde pública em relação ao diagnóstico precoce de complicações da doença de Chagas possibilitando o seu tratamento.

Desconfortos e riscos: Desconforto e constrangimento podem ocorrer durante a avaliação médica, assim como durante os exames a serem realizados. O deslocamento de sua moradia e da sua cidade de origem também pode gerar cansaço e desconforto. Para minimizar os riscos, as abordagens dos pacientes consistirão de consultas médicas cardiológicas de rotina, com a realização de exames habituais, segundo as diretrizes de condutas clínicas disponíveis, de forma a resguardar a saúde do participante."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para área da saúde.

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

-Folha de rosto assinado pela diretoria da Faculdade de Medicina da UFMG.

-Projeto de pesquisa plataforma Brasil.

-Projeto original.

-TCLE e TALE apresentados como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à recusa, e desistir do projeto à qualquer momento sem qualquer prejuízo.

Conforme a carta-resposta ao Comitê do Parecer anterior:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.315.964

**Correção de Pendências:** Alterações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e alterações no Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

As correções foram realizadas, deixando o termo mais claro e com uma linguagem mais acessível, conforme a Resolução 466/12.

Se no TCLE informa que a pesquisa de 2013 vinculada a este projeto foi realizada com adultos acima dos 30 anos de idade, com capacidade mental preservada, e que desse grupo de pessoas adultas acima dos 30 anos de idade, serão avaliados 470 pacientes adultos jovens e idosos, não será necessário o TALE, apenas o TCLE. O TALE se aplica apenas para participantes que possuem responsável legal (legalmente incapazes). Para este perfil de participante, se faz necessário um TCLE para o responsável legal pedindo a autorização da realização da pesquisa, além do TALE. Como nesta pesquisa não se aplica este perfil de participante, então, o TALE não se aplica também.

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

Sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

endo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

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

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.315.964

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_899296.pdf	07/09/2017 23:57:46		Aceito
Outros	SEGUNDA_CARTA_RESPOSTA_DE_PENDENCIAS.pdf	07/09/2017 23:55:32	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_TERMO_DE_ASSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_UFMG.pdf	07/09/2017 23:54:28	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TERMO_DE_CONSENTIMENTO_UFMG.pdf	07/09/2017 23:52:24	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	Parecer_submissao_cardiologia_HC_UFMG.pdf	14/08/2017 23:13:35	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS.pdf	14/08/2017 22:58:01	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	Comprovante_recepcao_submissao_GEPPE.pdf	28/06/2017 00:01:23	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	Parecer_Depto_Clinica_Medica.pdf	27/05/2017 21:51:21	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_UFMG.pdf	29/04/2017 21:58:35	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DOCTORADO_MED_TROPICAL_UFMG.pdf	09/04/2017 22:59:13	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	703686177aprovacaoassinada.pdf	05/10/2017 10:48:16	Vivian Resende	Aceito
Outros	703686177parecerassinado.pdf	05/10/2017 10:48:23	Vivian Resende	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 05 de Outubro de 2017

Assinado por:  
Vivian Resende  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

## Apêndice A

Confidential

SamiTROP Cardio  
Page 1 of 1

### Ecg Samitrop

Study ID	_____
[studyid]	_____
Data do exame	_____
Data de nascimento	_____
[idade3]	_____
ELETROCARDIOGRAMA	_____
Duração do QRS (ms)	_____
Extra-sístolia ventricular	<input type="radio"/> 0- ausente <input type="radio"/> 1- monomórfica <input type="radio"/> 2- polimórfica <input type="radio"/> 3- complexa <input type="radio"/> 4- TVNS
ES supraventricular	<input type="radio"/> 0- Ausente <input type="radio"/> 1- Isolada <input type="radio"/> 2- FA <input type="radio"/> 3- "flutter"
Transtorno de condução	<input type="radio"/> 0- ausente <input type="radio"/> 1- BCRD <input type="radio"/> 2- BCRD + HBAE <input type="radio"/> 3- HBAE <input type="radio"/> 4- BRE <input type="radio"/> 5- HBPE <input type="radio"/> 6- outro
Se outro transtorno de condução:	_____
Distúrbio de condução AV	<input type="radio"/> 0- ausente <input type="radio"/> 1- BAV 1º grau <input type="radio"/> 2- BAV Mobitz I <input type="radio"/> 3- BAV Mobitz II <input type="radio"/> 4- BAV total
FA	<input type="radio"/> Ausente <input type="radio"/> Presente
Alteração da Repolarização	<input type="radio"/> 0- Ausente <input type="radio"/> 1- Inespecífica <input type="radio"/> 2 - I. subepicárdica <input type="radio"/> 3 - I. Subendocárdica
Inatividade Elétrica:	<input type="radio"/> 0- Ausente <input type="radio"/> 1- Anteroseptal <input type="radio"/> 2- Inferior <input type="radio"/> 3- Outra
Marca-passo:	<input type="radio"/> Ausente <input type="radio"/> Presente

## Apêndice B

Confidential

SamITROP Cardio  
Page 1 of 2

### Holter Samitrop

Study ID \_\_\_\_\_

---

**Projeto Doença de Chagas SaMi-Trop:  
Universidade Federal de Minas Gerais / Universidade de São Paulo**

[studyid] \_\_\_\_\_

Data do exame \_\_\_\_\_

Idade [idade3] \_\_\_\_\_

[name] \_\_\_\_\_

---

**LAUDO**

Total de batimentos 24 hs: \_\_\_\_\_

FC mínima: \_\_\_\_\_

FC máxima: \_\_\_\_\_

FC média: \_\_\_\_\_

Número de extrassístoles ventriculares (ESVs): \_\_\_\_\_

---

**Presença de Taquiarritmias:**

	Sim	Não
Taquicardia ventricular > 180 bpm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Taquicardia ventricular lenta: >120 bpm (10bpm)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------

Extrassístoles Frequentes com Taquicardia ventricular não sustentada ( TVNS) > 10%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------

Extrassístoles Frequentes ( sem TV)>15%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---	-----------------------	-----------------------

Percentual das ESVs:	<input type="radio"/> 1 - ausente <input type="radio"/> 2 - discreta <input type="radio"/> 3 - leve <input type="radio"/> 4 - moderada <input type="radio"/> 5 - grave <input type="radio"/> 6- muito grave
----------------------	--

Focos das extrassístoles ventriculares:	<input type="radio"/> 1 - Monomórficas <input type="radio"/> 2 - Polimórficas
---	--

## Apêndice C

### PROTOCOLO DE ECOCARDIOGRAMA – PROJETO SAMITROP

Nome: \_\_\_\_\_ Cadastro \_\_\_\_\_

Nasc: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ cm ASC: \_\_\_\_\_ cm<sup>2</sup>

Medidas – modo M, Doppler pulsado e contínuo, regurgitações valvares

VD (mm)		E (cm/s)		<b>IM</b>	1 – ausente 2 – leve	
VED (mm)		A (cm/s)			3 – moderada 4 – grave	
VES (mm)		E/A		<b>IAo</b>	1 – ausente 2 – leve	
SIV (mm)		DT (ms)			3 – moderada 4 – grave	
PP (mm)		Vmáx IT (cm/s)		<b>IT</b>	1 – ausente 2 – leve	
FE (%)		PSAP (mmHg)			3 – moderada 4 – grave	
FS (%)		VCI (mm)		<b>IP</b>	1 – ausente 2 – leve	
Ao (mm)		VDF (ml)			3 – moderada 4 – grave	
AE (mm)		VSF (ml)		<b>FE Simpson (%)</b>		
<b>Vol. AE (ml)</b>			<b>Doppler tecidual VE</b>			
<b>4c</b>	<b>2c</b>		<b>Septal</b>		<b>Lateral</b>	
<b>Vol. AE (ml/m2)</b>		<b>Rel. E/e'</b>	<b>e' (cm/s)</b>		<b>e' (cm/s)</b>	
<b>Disfunção sistólica VE</b>	1 – ausente		<b>a' (cm/s)</b>		<b>a' (cm/s)</b>	
	2 – leve					
	3 – moderado		<b>S (cm/s)</b>		<b>S (cm/s)</b>	
	4 - grave					
<b>Déficit contrátil VE</b>	1 – anterior		<b>Dilatação VD</b>		<b>Hipocontratilidade</b>	
	2 – ântero-septal		1 – ausente		1 – sim 2 – não	
	3 – ínfero-septal		2 – leve			
	4 – inferior		3 – moderado			
1 – sim	5 – ínfero-lateral		4 - importante			
2 – não	6 – ântero-lateral					
<b>Aneurisma apical VE</b>		<b>Trombo apical VE</b>	<b>Índice Tei VD</b>		<b>Doppler tecidual VD</b>	
1 – sim 2 – não		1 – sim 2 – não	A:		e' (cm/s)	