

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Bruno Oliveira de Figueiredo Brito

**A EVOLUÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA NA DOENÇA DE
CHAGAS: USOS NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E NO
SEGUIMENTO DE IDOSOS**

Belo Horizonte - MG

2022

Bruno Oliveira de Figueiredo Brito

**A EVOLUÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA NA DOENÇA DE
CHAGAS: USOS NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E NO
SEGUIMENTO DE IDOSOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Belo Horizonte

2022

B862e Brito, Bruno Oliveira de Figueiredo.
A evolução do eletrocardiograma na Doença de Chagas [recursos eletrônicos]: usos no diagnóstico, prognóstico e no seguimento de idosos. / Bruno Oliveira de Figueiredo Brito. -- Belo Horizonte: 2022.
117f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Antonio Luiz Pinho Ribeiro.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Idoso. 3. Eletrocardiografia. 4. Inteligência Artificial. 5. Insuficiência Cardíaca. 6. Dissertação Acadêmica. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 705

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
FOLHA DE APROVAÇÃO
**"A EVOLUÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA NA DOENÇA DE CHAGAS: USOS NO DIAGNÓSTICO,
PROGNÓSTICO E NO SEGUIMENTO DE IDOSOS"**

BRUNO OLIVEIRA DE FIGUEIREDO BRITO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 11 de agosto de 2022, 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. ANDRÉA SILVESTRE DE SOUSA

UFRJ

PROFA. ANA LUIZA DE SOUZA BIERRENBACH

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS

PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES

UFMG

PROF. BRUNO RAMOS NASCIMENTO

UFMG

PROF. ANTONIO LUIZ PINHO RIBEIRO - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 11 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por Ana Luiza de Souza Bierrenbach, Usuário Externo, em 11/08/2022, às 18:24, 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 12/08/2022, às 15:49, 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 **Andrea Silvestre de Sousa, Usuária Externa**, em 12/08/2022, às 16:10, 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 **Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Coordenador(a)**, em 14/08/2022, às 22:09, 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 **Bruno Ramos Nascimento, Professor do Magistério Superior**, em 17/08/2022, às 10:13, 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, informando o código verificador 1648453 e o código CRC 4247C7EA.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof.^a. Isabela Almeida Pordeus

PRÓ-REITORA DE PESQUISA: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof.^a. Alamanda Kfoury Pereira

VICE-DIRETOR: Prof.^a. Cristina Gonçalves Alvim

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

COORDENADOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA: Prof.^a. Eli Iola Gurgel Andrade

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

COORDENADOR: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

SUBCOORDENADOR: Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof.^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof.^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Fernanda Fonseca Ramos – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo e sempre.

Aos meus pais pelo amor que sempre me dedicaram, pelo exemplo de grandes seres humanos, e por me ensinarem a buscar melhoria constante como pessoa e profissional.

Ao meu irmão, que sempre acreditou em mim, pela amizade e apoio constante.

À minha querida esposa Nathalia e à minha linda filha Giovanna, meus amores, minha luz, fonte de inspiração e de felicidade.

Ao Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro (Tom) meu orientador e professor, mente brilhante que eu admiro muito, por investir em mim e por me receber sempre com seu enorme carisma e empatia.

À Emilly pela parceria e comprometimento nas análises estatísticas sofisticadas dessa tese.

Aos meus preceptores da Equipe de Cardiologia do Hospital das Clínicas, hoje colegas de especialidade, com quem eu sempre aprendo; são meus exemplos de busca pelo aprimoramento profissional e pela melhora dos pacientes.

RESUMO

Introdução: A história natural da doença de Chagas (DCh) na população idosa é desconhecida, e a progressão da doença nessa faixa etária é controversa. Quando ela evolui para a forma cardíaca, a insuficiência cardíaca é uma das principais causas de morte. Um algoritmo de inteligência artificial (IA) mostrou excelente acurácia para detectar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) através da análise do eletrocardiograma (ECG), mas seu uso não foi avaliado na DCh. **Objetivo 1:** Investigar a evolução das alterações de ECG em idosos com DCh crônica comparados a idosos não infectados (NDCh) e como ela afeta a sobrevivência da população da coorte de idosos de Bambuí em um seguimento de 14 anos. **Métodos 1:** Um ECG de 12 derivações de cada indivíduo foi obtido em 1997, 2002 e 2008, e as anormalidades foram classificadas pelo Código de Minnesota. A influência da doença de Chagas na evolução do ECG foi avaliada por meio de riscos semicompetitivos. Uma análise de sobrevivência foi realizada a partir de um *Landmark* de 5,5 anos; os indivíduos dos grupos DCh e NDCh foram comparados separadamente pelo desenvolvimento de anormalidades maiores no ECG entre 1997 e 2002. **Objetivo 2:** Avaliar a capacidade de um algoritmo de IA (IA-ECG) em reconhecer DSVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo determinada pelo Ecocardiograma $\leq 40\%$) em pacientes com DCh da coorte SaMi-Trop. **Métodos 2:** Trata-se de estudo transversal dos ECG de pacientes com DCh. Os ECG foram submetidos à análise de algoritmo de IA treinado para detectar DSVE; o ecocardiograma foi padrão-ouro. O modelo foi enriquecido com níveis plasmáticos de NT-proBNP, sexo masculino e QRS ≥ 120 ms. **Resultados 1:** Entre os 1.462 participantes da Coorte de idosos de Bambuí, 557 tinham DCh (idade mediana: 68 anos para DCh e 67 anos para NDCh). A DCh aumenta o risco de desenvolver uma nova anormalidade no ECG quando comparada à NDCh [HR: 2,89 (IC 95% 2,28 – 3,67)]. Desenvolver uma nova anormalidade no ECG na DCh aumenta o risco de morte em comparação com aqueles que

mantêm um ECG normal [HR: 1,93 (IC 95% 1,02 – 3,65)]. **Resultados 2:** Entre os 1.304 participantes do estudo SaMi-Trop, 7,1% dos indivíduos têm DSVE e 59,5% têm anormalidades maiores no ECG. O IA-ECG identificou DSVE com OR= 63,3 (95% CI 32,3-128,9), sensibilidade de 73%, especificidade de 83%, acurácia de 83% e um valor preditivo negativo de 97%; a AUC foi de 0,839. O modelo ajustado para o sexo masculino e QRS \geq 120ms aumentou a AUC para 0,859; o ajustado para o sexo masculino e NT-proBNP elevado apresentou acurácia de 0,89 e AUC de 0,874. **Conclusões:** A DCh está associada a um maior risco de progressão para cardiomiopatia em idosos. A ocorrência de uma nova anormalidade no ECG aumenta o risco de morte. O AI- ECG de pacientes com DCh pode se tornar uma poderosa ferramenta para o reconhecimento da DSVE, contribuindo assim para o tratamento com medicamentos de baixo custo que podem melhorar seus sintomas e reduzir a mortalidade.

Palavras-chave: doença de Chagas, Idoso, Eletrocardiografia, Inteligência Artificial, Insuficiência Cardíaca

ABSTRACT

Introduction: The natural history of Chagas disease (ChD) in the elderly population is unknown, and it is controversial whether the disease continues to progress in old age. When it progresses to the cardiac form, the heart failure is one of the leading causes of death. An artificial intelligence (AI) algorithm has shown excellent accuracy for detecting left ventricular systolic dysfunction (LVSD) using the electrocardiogram (ECG), but it has not been evaluated in ChD. **Objective 1:** To investigate the evolution of ECG changes in elderly people with chronic ChD compared to non-infected elderly (NChD) and how this affects the survival of the population of the elderly cohort of Bambuí in a 14-year follow-up. **Methods 1:** A 12-lead ECG of each subject was obtained in 1997, 2002, and 2008, and abnormalities were classified by the Minnesota Code. The influence of ChD on the ECG evolution was evaluated through semi-competitive risks. A survival analysis was performed from a 5.5-year Landmark; individuals of the ChD and NChD groups were compared separately for the development of major ECG abnormalities between 1997 and 2002. **Objective 2:** To analyze the AI-ECG's ability to recognize LVSD in patients with ChD from the SaMi-Trop cohort, defined as left ventricular ejection fraction determined by Echocardiogram $\leq 40\%$. **Methods 2:** Cross-sectional study of ECG obtained from the cohort of patients with ChD named SaMi-Trop. The digital ECGs of the participants were submitted to the analysis of the trained machine to detect LVSD. The diagnostic performance of the AI- ECG to detect LVSD was evaluated, and the echocardiogram was the gold standard. The model was enriched with NT-proBNP plasma levels, male sex, and $QRS \geq 120\text{ms}$. **Results 1:** Among the 1,462 participants in the Bambuí Elderly Cohort, 557 had CDh (median age: 68 years for ChD and 67 years for NChD). ChD increases the risk of developing a new ECG abnormality when compared to NChD [HR: 2.89 (95% CI 2.28 – 3.67)]. Developing a new ECG abnormality in ChD increases the risk of death compared to those who

maintain a normal ECG [HR: 1.93 (95% CI 1.02 – 3.65)]. **Results 2:** Among the 1,304 participants in the SaMi-Trop study, 7.1% of subjects have LVSD and 59.5% have major ECG abnormalities. The AI algorithm identified LVSD with OR= 63.3 (95% CI 32.3-128.9), sensitivity of 73%, specificity of 83%, accuracy of 83% and a negative predictive value of 97%; the AUC was 0.839. The model adjusted for the male sex and QRS \geq 120ms improved the AUC to 0.859. The model adjusted for the male sex and elevated NT-proBNP had a higher accuracy of 0.89 and an AUC of 0.874.

Conclusions: ChD is associated with a higher risk of progression to cardiomyopathy in the elderly. The occurrence of a new abnormality on the ECG increases the risk of death. AI - ECG of patients with ChD can be turned into a powerful tool for the recognition of LVSD, thus, contributing to the treatment with low-cost drugs that can improve symptoms and reduce mortality.

Keywords: Chagas disease, Elderly, Electrocardiography, Artificial intelligence, Heart failure

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acidente vascular cerebral	AVC
Inteligência artificial.....	IA
Baixa voltagem do QRS.....	BV
Bloqueio Atrioventricular	BAV
Bloqueio Completo do Ramo Direito	BRD
Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo.....	BRE
Código de Minnesota.....	CM
Doença de Chagas.....	DCh
<i>Disability adjusted life years</i> / Esperança de vida saudável da população	DALY
Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	DSVE
Eletrocardiograma.....	ECG
Estudo São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center	SaMi-Trop
Extrassístoles supraventriculares	ESSV
Extrassístoles ventriculares	ESV
Fibrilação Atrial.....	FA
Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.....	FEVE
Hemibloqueio Anterior Esquerdo.....	HBAE
Inatividade elétrica	IE
<i>New York Heart Association</i>	NYHA
Repolarização Ventricular	RV
Ritmo de marcapasso	MP
<i>Statistical package for social sciences</i>	SPSS
Taquicardia Ventricular	TV
<i>Years of Life Lost</i> / Anos de vida perdidos	YLL

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Fisiopatologia da Cardiopatia Chagásica Crônica	18
1.2 O Eletrocardiograma convencional na doença de Chagas.....	19
1.3 Alterações eletrocardiográficas relacionadas à insuficiência cardíaca	19
1.4 Alterações eletrocardiográficas relacionadas ao risco de acidente vascular cerebral na doença de Chagas	22
1.5 Alterações eletrocardiográficas relacionadas à morte na doença de Chagas	23
1.6 Envelhecimento dos portadores da doença de Chagas e a Coorte de Bambuí	26
1.7 A inteligência artificial e sua aplicação ao eletrocardiograma	28
2. JUSTIFICATIVA.....	30
3. OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
4. METODOLOGIA	33
4.1 Métodos do Artigo 1 - Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento	33
4.2 Métodos do Artigo 2 - Estudo São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center .	42
5. RESULTADOS	49
5.1 Artigo 1	49
5.2 Artigo 2	77
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
7. CONCLUSÕES.....	106
8. BIBLIOGRAFIA.....	107
ANEXO A – DESCRIÇÃO DO CÓDIGO DE MINNESOTA	113
ANEXO B	118
ANEXO C	119

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese foi idealizada como projeto do mestrado em 2016. Naquele momento, iniciava-se a codificação pelo Código de Minnesota dos eletrocardiogramas da segunda onda (2015-2016) da coorte do Estudo São Paulo Minas Gerais de Medicina Tropical (SaMi-Trop). Fiz a codificação de aproximadamente 1.515 eletrocardiogramas com o objetivo de comparar a sua evolução com os eletrocardiogramas dos mesmos indivíduos feitos na primeira onda (2013-2014). Junto com o Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro desenhei um projeto cujo objetivo era avaliar a progressão das anormalidades eletrocardiográficas como indício da progressão da cardiopatia chagásica e a sua relação com a mortalidade dos portadores dessa doença. Diante do pequeno prazo para defesa do mestrado, optamos por realizar outro estudo de caráter transversal da mesma coorte estabelecendo associação das anormalidades eletrocardiográficas com níveis elevados de NT-proBNP (1).

Concluído o mestrado, verificamos também que o intervalo entre a primeira e a segunda onda do estudo SaMi-Trop seria curto para identificar uma progressão expressiva dos eletrocardiogramas. Naquele momento, optou-se por fazer a análise de progressão dos eletrocardiogramas com os indivíduos da coorte de Bambuí sobre o Envelhecimento. Essa coorte começou em 1997 e os eletrocardiogramas foram feitos nos mesmos indivíduos em 1997, 2002 e 2008; a sobrevivência dos pacientes foi acompanhada até 2011. Temos assim, 14 anos de segmento de indivíduos idosos portadores da doença de Chagas e de indivíduos com a sorologia negativa. Trata-se de uma avaliação original da história natural da doença de Chagas uma vez que não existem estudos contemporâneos que avaliam eletrocardiogramas repetidos nos mesmos indivíduos com tempo de segmento longo como este. Além disso, outros dois pontos tornavam esse trabalho muito original: haviam sido coletadas informações sobre outras doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento que pudessem também influenciar na

progressão das anormalidades eletrocardiográficas e, foram avaliados indivíduos sem a doença de Chagas permitindo a comparação também com essa população. Participei diretamente do delineamento do estudo, acompanhei a análise estatística e elaborei o artigo juntamente com meu orientador.

O outro estudo desta tese surgiu da parceria com a equipe de cardiologia da Mayo Clinic que havia desenvolvido um algoritmo de Inteligência artificial na população norte americana capaz de identificar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo através do eletrocardiograma (2). Considerando-se que a Insuficiência cardíaca é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na doença de Chagas e que os pacientes têm seu acesso à avaliação médica e propedêutica muito prejudicada por condições sociais e geográficas, tal algoritmo poderia aumentar o poder diagnóstico do eletrocardiograma, de baixo custo e amplamente disponível. Junto com o Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro participei do delineamento do estudo para avaliar as características do algoritmo de Inteligência Artificial no diagnóstico da Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em portadores da doença de Chagas, da condução da análise estatística e da elaboração do artigo.

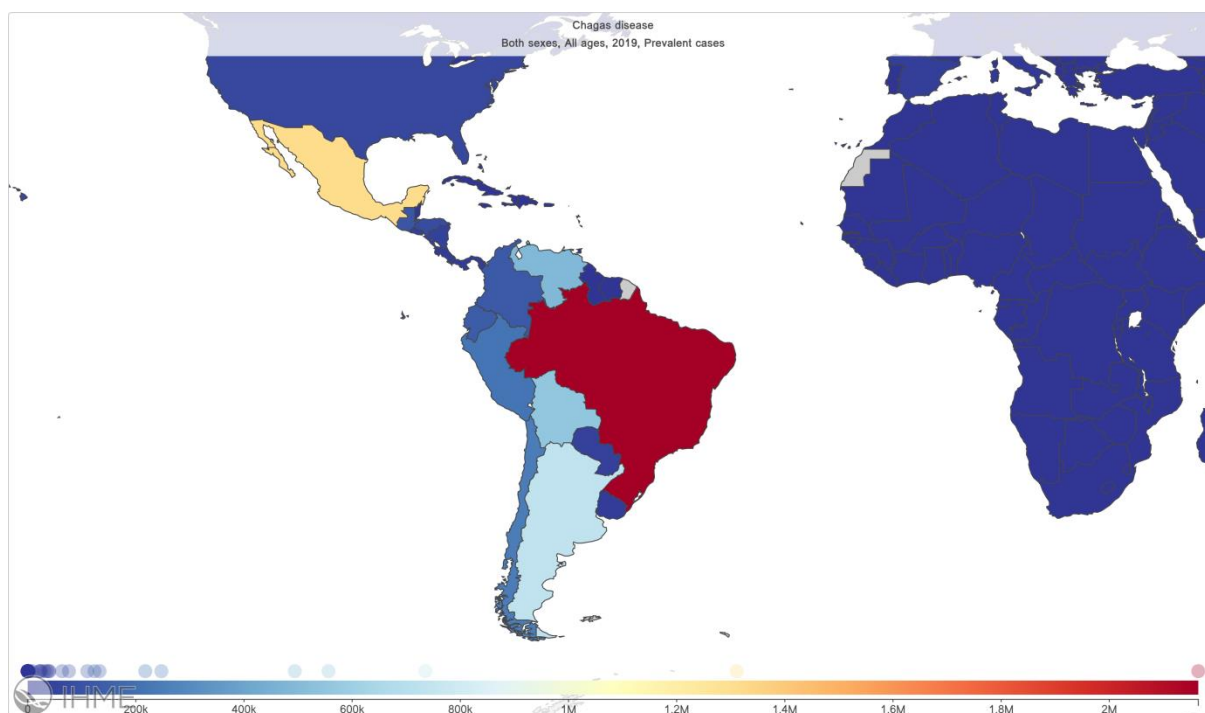
Dessa forma, o eletrocardiograma, cujas alterações clássicas são bem descritas, pode ter seu papel de destaque na Cardiologia ampliado pelo uso da Inteligência artificial. Nesta tese avaliou-se tanto a evolução do eletrocardiograma no sentido de progressão das suas anormalidades quanto no sentido de ampliação do seu poder diagnóstico na população dos portadores da doença de Chaga

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas foi descrita em 1.909 pelo grande cientista e médico brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro Chagas que, num dos maiores feitos da ciência mundial, descreveu não só os aspectos clínicos como também seu agente causal, o *Trypanosoma cruzi*, e o principal mecanismo de transmissão, a inoculação do parasita presente nas fezes dos Triatomíneos (3). Embora a transmissão tenha sido parcialmente controlada, ainda hoje a doença acomete cerca de 6 milhões de pessoas no mundo (4, 5), e a cada ano se registram 30.000 novos casos e 14.000 óbitos (6). Inicialmente restrita à zona rural dos países da América Latina onde morava a maioria dos pacientes, ela se urbanizou e se tornou globalizada com os movimentos migratórios (7). Ela tem grande impacto na economia mundial: dados conservadores estimam um gasto de US\$ 7,19 bilhões/ano(8).

A doença de Chagas acomete 2.164.570 indivíduos no Brasil (Figura 1) com um maior número de casos em São Paulo, Minas Gerais e Bahia (9). Os indivíduos entre 50 e 69 anos correspondem a 674.159 casos e aqueles com mais de 70 anos a 208.690 casos; esses dois grupos contém 40,78% da população de indivíduos portadores da doença de Chagas no Brasil. Observa-se, dessa forma, uma grande proporção de idosos. Segundo dados do *Global Burden of Diseases*, o estado de Minas Gerais tem 384.326 pacientes sendo 115.992 casos entre 50 e 69 anos e 36.015 acima com 70 anos ou mais (9).

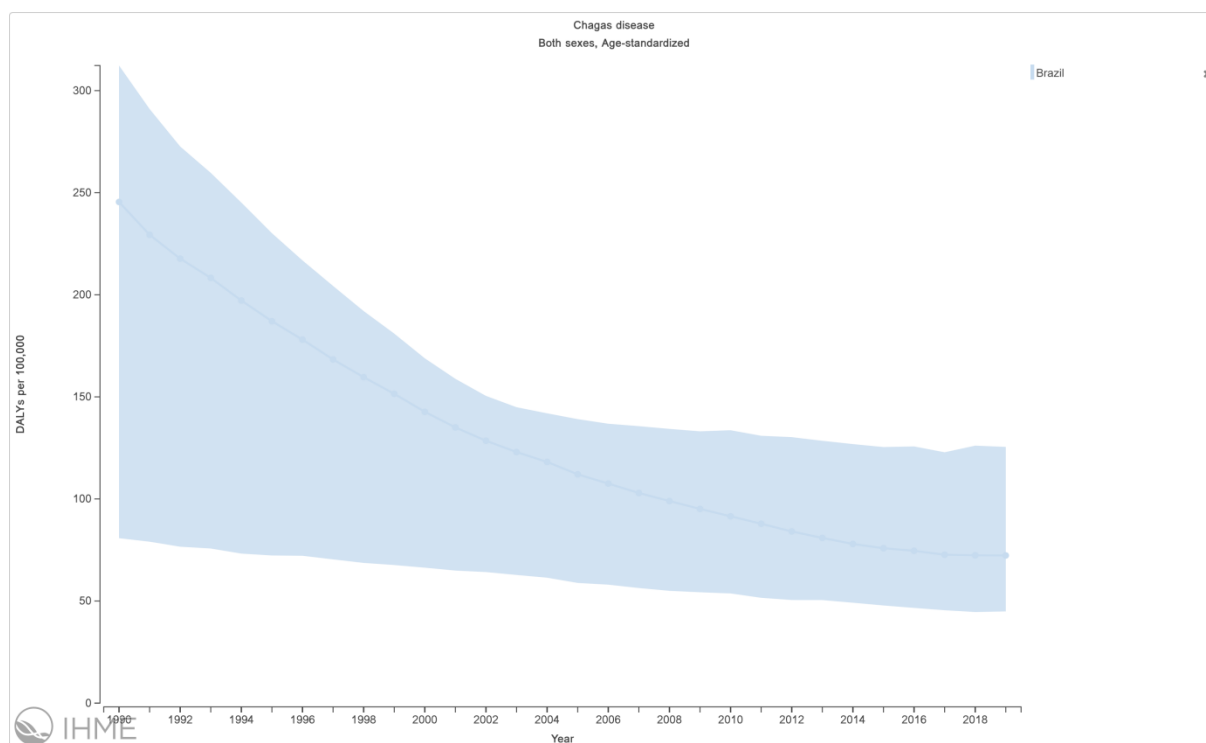
Figura 1. Número de portadores da doença de Chagas na América Latina em 2019 (9)



Fonte: Institute for Health, Metrics and Evaluation, disponível em <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>

No Brasil em 2019, ela é responsável por 64,11/100.000 *Years of Life Lost* (YLL) ajustado por idade e por um *Disability-adjusted Life Years* (DALY) de 72,32/ 100.000 ajustado por idade (9). No ano 2000, o DALY era 135,04/100.000 e o YLL era de 133,00/100.000 ambos padronizados por idade (Figura 2). A diminuição nas taxas de DALYs foi primariamente devida a uma redução consistente nas taxas de YLLs, o principal componente do total de DALYs por DCh (10).

Figura 2. Variação do DALY padronizado pela idade da doença de Chagas entre os anos de 1.990 e 2.019 (9)



Fonte: Institute for Health, Metrics and Evaluation, disponível em <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>

A Cardiopatia Chagásica acomete aproximadamente 231.364 pessoas no Brasil (4). Ela é uma doença heterogênea com grande variação em sua apresentação clínica e no seu prognóstico (11). A morte súbita e a insuficiência cardíaca são causas bem conhecidas de morte desses pacientes, especialmente naqueles com a função do ventrículo esquerdo deprimida (11). O acidente vascular cerebral também foi identificado como importante causa de morbimortalidade. A insuficiência cardíaca nos cardiopatas chagásicos quando comparada a outras cardiopatas em estágios semelhantes têm maior mortalidade (12, 13), pior qualidade de vida e maior número de hospitalizações (13).

1.1 Fisiopatologia da Cardiopatia Chagásica Crônica

A patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica não é completamente compreendida. Dois mecanismos desencadeiam e mantêm a miocardite aguda e crônica: a resposta imune gerada pelo parasita e a autoimunidade gerada pela infecção (5, 14). As alterações neurogênicas e as complicações microvasculares cardíacas associadas também são responsáveis pelas alterações cardíacas (5).

A resposta do sistema imune do hospedeiro à invasão miocárdica pelo *T. cruzi* parece ser o fator mais importante para determinar a gravidade da cardiopatia crônica. Um período de relativa simbiose ocorre entre o patógeno e a maioria dos indivíduos, como evidenciado pela forma indeterminada da doença que pode persistir por décadas ou por toda a vida. Essa simbiose é mantida por uma produção balanceada de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias; os indivíduos que desenvolvem a Cardiopatia Chagásica parecem perder essa correção (5).

Similar ao que ocorre em todas as doenças que afetam a forma e a dimensão das câmaras cardíacas, a ativação neuro-hormonal por si só pode levar ao ciclo vicioso de remodelamento cardíaco progressivo na Cardiopatia Chagásica Crônica (14). Entretanto, a patogênese da Cardiopatia Chagásica crônica está inexoravelmente ligada a uma infecção sistêmica incessante em baixo grau com reação autoimune associada. A persistência do parasita e as reações imunológicas parecem intrinsecamente ligadas à agressão ao miocárdio na fase crônica da doença (14, 15). A noção de que o sistema imunológico atua para controlar o parasitismo e mantê-lo em baixos níveis é corroborada pela evidência de que a reativação da doença ocorre de forma consistente sob tratamento imunossupressor pós-transplante cardíaco ou naqueles que desenvolvem outras imunodeficiências (14, 16).

1.2 O Eletrocardiograma convencional na doença de Chagas

Desde as descrições iniciais da Cardiopatia Chagásica, o eletrocardiograma desempenha papel fundamental na avaliação dos pacientes. Chagas e Villela consideraram as arritmias cardíacas um dos sinais predominantes dessa cardiopatia (17). Em alguns pacientes a morte súbita é a primeira manifestação da doença (17, 18). O eletrocardiograma é um método bem estabelecido para diagnóstico da Cardiopatia Chagásica (5) e para definição do seu prognóstico (19). Além disso, é um exame de baixo custo e amplamente disponível mesmo em áreas remotas. As alterações eletrocardiográficas podem prever o aparecimento de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico e o risco de morte nos portadores da Cardiopatia Chagásica (19).

Classicamente existe a predominância de distúrbios da condução na Cardiopatia Chagásica (5, 19), mas podem ocorrer outras anormalidades eletrocardiográficas consideradas típicas (11, 20). Há uma tendência de que alterações cada vez mais complexas ocorram em um mesmo ECG (18, 21, 22). Foi também identificada em estudos longitudinais a possibilidade de regressão das alterações em até 8% dos pacientes, principalmente de anormalidades da repolarização ventricular e das extrassístoles ventriculares (ESV) (23, 24). Entretanto, o desaparecimento das anormalidades eletrocardiográficas deve ser visto mais como consequência das variações relacionadas ao método do que como regressão da doença em si (23, 24).

1.3 Alterações eletrocardiográficas relacionadas à insuficiência cardíaca

O ECG de portadores da doença de Chagas pode mostrar informações importantes sobre a evolução para insuficiência cardíaca. Os principais estudos que fizeram essa avaliação estão descritos na Tabela 1. Em portadores da DCh existe uma correlação significativa entre a

duração do QRS $> 100\text{ms}$ e fração de ejeção reduzida (FEVE) e aumento das dimensões do ventrículo esquerdo na diástole (25). Entretanto, a duração do QRS não se correlaciona com alterações segmentares da contração do ventrículo esquerdo nem com a presença de aneurismas apicais. Dessa forma, a medida do QRS sozinha não é capaz de predizer um ventrículo esquerdo normal (25). A importância da duração do QRS nesse estudo transversal é corroborada por uma coorte com segmento de oito anos. Ela concluiu que a única variável eletrocardiográfica isolada que se correlacionou a queda de 5% ou mais da FEVE e aumento no diâmetro do VE na diástole foi a duração do QRS (26). O surgimento de novas anormalidades no ECG também foi correlacionado a queda da FEVE (26).

Ribeiro *et al* demonstraram mais uma vez em 2013 que a duração do QRS $> 120\text{ms}$ e que o intervalo QT $> 440\text{ms}$ têm moderada acurácia para predizer FEVE reduzida na DCh (27). O mesmo estudo identificou as anormalidades mais frequentemente associadas a baixa FEVE na DCh (27); estão entre elas: extrassístoles supraventriculares frequentes (ESSV), extrassístoles ventriculares (ESV), fibrilação atrial (FA), bloqueio completo do ramo direito (BRD), infarto miocárdico possível e alterações maiores do segmento ST- onda T (27). Esses resultados corroboram aqueles de Barreto *et al* que encontrou maior prevalência de anormalidades eletrocardiográficas nas populações de portadores de Cardiopatia Chagásica em classe funcional III e IV (New York Heart Association); VES ($p < 0,0001$), alterações da condução ventricular ($p < 0,0001$), inatividade elétrica (EI) ($p < 0,0001$) e alterações da repolarização ventricular ($p < 0,0001$) (28). A combinação de distúrbios da condução ventricular com ESV ou com bradicardia sinusal foi associada a redução da FEVE e a aumento no diâmetro do ventrículo esquerdo (29). Brito *et al* encontraram resultados semelhantes ao mostrarem que a presença de alterações típicas e a sua combinação em um mesmo ECG têm grande associação com níveis elevados de NT-proBNP (1).

O escore de QRS estima a área de fibrose identificada na ressonância magnética cardíaca considerando a amplitude, duração e morfologia das ondas Q, R e S. Cada ponto corresponde a uma área de 3% de fibrose no ventrículo esquerdo (30). Um escore de QRS ≥ 2 pontos foi útil para prever realce tardio por gadolínio e redução da FEVE na ressonância magnética cardíaca (30).

Tabela 1. Variáveis eletrocardiográficas relacionadas à insuficiência cardíaca na doença de Chagas

Autor (ano)	N	População	Desfechos	Tempo de seguimento	Fatores prognósticos
Pereira et al, 1985 (23)	248	DCh X Soronegativos	Progressão para IC	6 anos	Incidência de inatividade elétrica (IE), extrassístoles ventriculares (ESV) e alterações da repolarização ventricular (RV).
Acquatella et al, 1987 (31)	775	DCh com e sem cardiopatia	Classe funcional (NYHA)	5 anos	ECG anormal
Ianni et al, 2001 (32)	159	DCh forma indeterminada	Fração de ejeção VE (FEVE)	98,6+/- 30,4 meses	Novas alterações ECG não tiveram impacto sobre a FEVE
Nascimento et al, 2012 (26)	152	DCh com e sem cardiopatia	Queda de 5% na FEVE e dimensão do VE na diástole	6,8 anos	Duração do QRS e novas alterações do ECG.
Barretto et al, 1989 (28)	1004	DCh	Classe funcional (NYHA) Índice cardiotorácico	Transversal	ESV, IE, distúrbios da condução ventricular

Casado et al, 1990 (29)	44	Cardiopatía chagásica sem IC	FEVE Volume do ventrículo esquerdo	Transversal	Associação de alterações no mesmo ECG.
Ribeiro et al, 2000 (25)	98	DCh com e sem cardiopatía	FEVE e dimensão do VE na diástole	Transversal	QRS >100ms.
Salles et al, 2003 (33)	738	DCh com e sem cardiopatía	FEVE	Transversal	QTd >60ms, ESV >10%, bloqueio ramo esquerdo
Marques et al, 2006 (34)	106	DCh crônica assintomática	Disfunção sistólica e diastólica	Transversal	Alterações de ECG típicas de DCh
Strauss et al, 2011(30)	44	DCh com e sem cardiopatía	Área de realce tardio e redução da FEVE.	Transversal	QRS escore
Ribeiro et al, 2013 (27)	1000	DCh com e sem cardiopatía	FEVE	Transversal	Intervalo QTc, duração QRS
Brito et al, 2018 (1)	1959	DCh com e sem cardiopatía	Elevação do NT-proBNP	Transversal	Alterações típicas e sua associação em um mesmo ECG

1.4 Alterações eletrocardiográficas relacionadas ao risco de acidente vascular cerebral na doença de Chagas

A doença de Chagas é fator de risco independente para incidência de acidente vascular cerebral (AVC) (35-37) mesmo quando comparada com população de alto risco para esse desfecho (36) e pode chegar a ter um Odds Ratio de 7.17 (95% IC: 1.50–34.19) (36). Mais ainda, os pacientes idosos portadores da DCh que apresentaram AVC têm maior risco de morrer

que os soronegativos (38). O modelo de Cox para avaliar morte secundária a AVC na DCh identificou a FA como a variável de maior HR: 3.87 (IC 95% 1.26–11.91) seguida do BNP (38). Embora a FA seja importante fator de risco para a gênese do AVC relacionado à DCh, um estudo não identificou essa associação em cardiopatas chagásicos (39), enquanto a presença de trombo no VE e aneurisma apical estiveram relacionados. Tais achados poderiam ser consequência de uma avaliação transversal bem como de proteção conferida pela anticoagulação nos pacientes deste estudo.

Sousa et al (40) elaboraram escore para avaliar risco de tromboembolismo na DCh. Foram identificadas as seguintes variáveis de risco independente: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com HR: 13.21 (CI 95%: 4.72-37), presença de aneurisma apical com HR: 2.32 (CI 95%: 1.09-4.95) e alterações da repolarização ventricular no ECG de 12 derivações com HR: 2.62 (IC 95%: 1.20-5.7) (40).

1.5 Alterações eletrocardiográficas relacionadas à morte na doença de Chagas

As principais causas de morte na DCh são morte súbita, insuficiência cardíaca e o AVC (41-43). A maioria dos pacientes têm evidências clínicas de insuficiência cardíaca antes da morte súbita, mas quase um terço desses eventos ocorre em indivíduos assintomáticos. Eles raramente têm exame clínico e radiológico normais bem como um ECG normal (44, 45). O ECG apresenta informações com impacto importante na avaliação da mortalidade que devem ser analisadas no exame clínico. A Tabela 2 resume os estudos que mostraram alterações eletrocardiográficas relacionadas ao risco de morte.

Os pacientes com ECG normal têm expectativa de vida compatível com seu sexo e idade (18, 41) enquanto aqueles com anormalidades têm maior mortalidade (18, 45) mesmo que não

existam outros sinais de insuficiência cardíaca (41). A mortalidade aumenta ainda mais quando o indivíduo com ECG alterado desenvolve insuficiência cardíaca.

A associação de alterações eletrocardiográficas em um mesmo paciente está relacionada a maior mortalidade (42). A presença de três ou mais alterações em um mesmo ECG indica pior prognóstico. Houve uma preponderância de morte súbita naqueles que tiveram ESV associada a BRD ou a alterações da repolarização ventricular. O número de alterações existentes no mesmo ECG também foi preditora de morte em coorte de pacientes idosos com cardiopatia chagásica (46). Nessa coorte, a combinação de BRD com Hemibloqueio fascicular esquerdo (HBAE) foi a mais fortemente relacionada com a mortalidade (46), o que está de acordo com outros estudos (28, 45, 47, 48).

As alterações dos eixos das ondas P, QRS e T representam risco de morte com HR de 1.48 (95% IC 1.16-1.88), 1.34 (95% IC 1.04-1.73) e 1.35 (95% IC 1.07-1.71) (49). Desvios do eixo da onda T ($>-15^\circ$ a $>180^\circ$ ou $>105^\circ$ a $<180^\circ$) também foram associados ao risco de morte em outros estudos (50). O intervalo QT alargado foi associado a morte possivelmente como fator determinante para morte súbita arritmica (51). O mesmo trabalho identificou a inatividade elétrica como fator prognóstico (51) o que também foi verificado em estudo prévio (28).

Em 2006 foi publicada a análise da única coorte composta apenas por portadores da Cardiopatia Chagásica (52). O modelo final encontrado indicou que apenas uma variável no ECG de 12 derivações aumentou o risco de morte: a baixa voltagem do QRS (BV) HR=1,87 (95% IC 1,03-3,37). Deve-se destacar que a BV não predisser desfechos adversos em outras coortes. Possivelmente, alterações eletrocardiográficas no prognóstico de indivíduos portadores da DCh como um grupo não tenham o mesmo valor prognóstico quando se consideram apenas aqueles com a Cardiopatia Chagásica já estabelecida.

Tabela 2. Variáveis eletrocardiográficas relacionadas ao desfecho mortalidade na doença de Chagas

Autor (ano)	N	População	Tempo de seguimento	Fatores prognósticos
Porto,1964 (42)	503	DCh com e sem cardiopatia	5 anos	Presença de ESV e número de alterações eletrocardiográficas
Espinosa et al,1985 (41)	107	DCh com e sem cardiopatia	10 anos	Alterações de ECG
Acquatella et al, 1987 (31)	775	DCh com e sem cardiopatia	5 anos	Alterações de ECG e classe funcional
Maguire et al, 1987 (18)	1.017	DCh X Soronegativos	7 anos	Incidência de alterações de ECG
Barretto et al, 1989 (28)	1.004	DCh	2 anos	Maior incidência de ESV e áreas inativas
Espinosa et al, 1991 (53)	66	DCh com e sem cardiopatia	12 anos	Fibrilação atrial
Bestetti et al, 1993 (45)	24	DCh que teve morte súbita	Caso controle	Alterações eletrocardiográficas típicas principalmente ESV.
Salles et al, 2003 (51)	738	DCh com e sem cardiopatia	58 +/- 39 meses	IE, incrementos QTd > 65ms; QTc Bazet >465ms
Salles et al, 2004 (50)	738	DCh com e sem cardiopatia	58 +/- 39 meses	Desvio do eixo da onda T (>-15° a >180° ou >105° a < 180°.
Viotti et al, 2005 (47)	856	DCh com cardiopatia sem IC e DCh sem cardiopatia	8 anos	Distúrbios da condução intraventricular e Taquicardia ventricular
Rassi et al, 2006 (52)	424	DCh com cardiopatia	7.9 +/- 3.2 anos	BV do QRS

Gonçalves et al, 2010 (48)	120	DCh	24 anos	RBBB + LAH, LBBB, TV polimórfica, intervalo PR >0,16s
Ribeiro et al, 2014 (46)	1.462	DCh idosos com e sem cardiopatia	10 anos	Presença de alterações eletrocardiográficas e sua associação, principalmente BRD + HBAE
Moraes et al, 2018 (49)	1.426	População geral (38% com DCh)	12.8 anos	Eixo anormal das ondas P, QRS e T
Oliveira et al, 2020 (54)	1.551	DCh	2 anos	QRS \geq 150ms e Frequência cardíaca \geq 80 batimentos/ minuto
Nunes et al, 2021(15)	499	DCh com cardiopatia e DCh sem cardiopatia	8,7 anos	QRS \geq 120ms

1.6 Envelhecimento dos portadores da doença de Chagas e a Coorte de Bambuí

O Ministério da Saúde do Brasil recebeu no dia 9 de junho de 2006, a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde (55). Com a interrupção da principal forma de transmissão da doença, observa-se o efeito de coorte gerando uma maior prevalência da infecção entre indivíduos idosos (56). A maioria dos estudos populacionais e o principal escore prognóstico para Cardiopatia Chagásica (52) realizados antes do Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento (56) avaliaram pacientes jovens com idade média na década de 40 anos (19). Uma recente revisão sistemática de estudos que avaliaram a incidência de progressão para Cardiopatia Chagásica em pacientes com DCh indeterminada encontrou 23 estudos entre 1960 e 2005: as idades variaram de 10 a 44 anos, com média de idade de 31 anos (57). A falta de idosos nesses estudos e a pequena população analisada levaram à conclusão equivocada de que esse grupo teria um curso mais benigno da doença (58, 59). Além dos

impactos intrínsecos da DCh que na sua forma indeterminada tem uma taxa de evolução para a cardiopatia chagásica de 1,85 por 100 pessoas-ano (60), esses indivíduos sofrerão das consequências das doenças crônicas relacionadas ao seu envelhecimento (61) e das suas interações com a DCh.

Além do Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento, existem poucos estudos sobre a DCh em idosos e a sua maioria envolve pacientes que já estão em acompanhamento médico ambulatorial criando assim um viés de seleção (61-64). Todos eles identificaram a predominância do sexo feminino e a ocorrência de comorbidades na maioria dessa população chegando a 72% com o predomínio de hipertensão arterial sistêmica e de diabetes mellitus (62). Além disso, os portadores da doença de Chagas idosos têm baixa escolaridade e baixa renda familiar (61). Portanto, os portadores da DCh idosos são um grupo de grande vulnerabilidade relacionada a sua condição social e de saúde (65).

O Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento foi delineado para avaliar os efeitos individuais da doença de Chagas e aqueles que se associam a doenças não transmissíveis sobre os desfechos relacionados à saúde dos idosos (56). Estudos provenientes dessa coorte já demonstraram impactos importantes da doença de Chagas na saúde dos idosos. Ela mantém seu efeito devastador nesses indivíduos estando relacionada ao maior risco de morte com HR=1.56 (95% IC 1.32–1.85) e com capacidade de explicar 13,2% da mortalidade numa área endêmica para a doença (66). Os portadores da DCh idosos têm pior percepção do seu estado de saúde, foram mais hospitalizados e usam mais medicamentos que os indivíduos sem essa condição. Foi demonstrado ainda que a DCh está associada à pior performance cognitiva independentemente da presença de anormalidades eletrocardiográficas (67) e que está associada a maior mortalidade após AVC (38).

1.7 A inteligência artificial e sua aplicação ao eletrocardiograma

O eletrocardiograma é uma ferramenta valiosa no diagnóstico da Cardiopatia Chagásica e na avaliação do seu prognóstico. Os estudos já realizados mostraram a influência de padrões eletrocardiográficos bem estabelecidos pelo conhecimento médico no prognóstico dessa doença (19). Apesar do grande potencial do eletrocardiograma convencional de contribuir na saúde cardiovascular quando interpretado por um especialista, a informação adquirida é limitada pela capacidade finita do médico de reconhecer padrões que se encaixem nas regras pré-estabelecidas. Os progressos da inteligência artificial, big data e aprendizado de máquina trouxeram avanço na aplicação do eletrocardiograma e uma nova perspectiva para o uso desse método diagnóstico (68). O aprendizado de máquina é um campo da inteligência artificial baseado em algoritmos que permite aos computadores aprenderem diretamente de dados sem serem explicitamente programados (69). As redes neurais de inteligência artificial treinadas adequadamente podem reconhecer padrões digitais do eletrocardiograma e alterações sutis, não disponíveis para o conhecimento médico.

O aprendizado de máquina tem propiciado grandes avanços na avaliação do eletrocardiograma. Algoritmos já identificaram sexo (70), predisseram a ocorrência de fibrilação atrial em indivíduos assintomáticos sem alterações no eletrocardiograma fornecido (71) e a idade fisiológica e mortalidade (72). Recentemente, sinais digitais de eletrocardiograma foram reconhecidos por algoritmo de inteligência artificial e associados à baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo com excelente acurácia (2). Esse algoritmo foi derivado de eletrocardiogramas da população geral norte-americana e validado para aquela população.

Nesse estudo, 97.829 eletrocardiogramas pareados com ecocardiogramas foram avaliados por redes neurais. Esses pares foram distribuídos da seguinte forma: 35.970 pares foram usados para treinar as redes neurais e criar o algoritmo, 8.989 pares foram usados para

validação interna e 52.870 pares foram usados para testar o algoritmo (2). A população geral tinha uma média de idade de $61,8 \pm 16,5$ anos e 7,8% tinham Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$. A população de teste tinha a Fração de Ejeção assim distribuída: 7,8% com FEVE $\leq 35\%$, 12,7% com FEVE entre 35-50% e 79,5% com FEVE $\geq 50\%$. O algoritmo estabelecido foi capaz de identificar FEVE $\leq 35\%$ com área sob a curva ROC de 0,93; acurácia de 85,7%; especificidade de 85,7%; sensibilidade de 86,5%, valor preditivo positivo de 33,8% e valor preditivo negativo de 98,7%. A área sob a curva ROC foi idêntica nos cenários de treinamento, teste e validação. Os indivíduos com diagnósticos falso-positivos pelo algoritmo tiveram um risco quatro vezes maior de desenvolver disfunção ventricular em 3,4 anos (2).

A doença de Chagas é uma condição crônica, fortemente relacionada à pobreza e muitos dos pacientes vivem em áreas remotas da América Latina com difícil acesso a medicina (65). Isso limita o diagnóstico e o tratamento da insuficiência cardíaca porque o Ecocardiograma e outros possíveis métodos tradicionais de avaliação não são disponíveis nessas regiões (73). Considerando o cenário dos portadores da doença de Chagas, um método de avaliação da disfunção do ventrículo esquerdo baseado no eletrocardiograma, que é um método de baixo custo e amplamente acessível é altamente desejável e em conformidade com as recomendações da *World Heart Federation* (65). O algoritmo descrito poderia garantir o rápido reconhecimento da disfunção do ventrículo esquerdo ou pelo menos ser considerado um método de *screening* para indicar o rápido encaminhamento para um cardiologista.

Embora ele tenha tido excelentes resultados nos cenários de teste e validação, deve-se considerar que sua capacidade se limita àquela obtida com a amostra de ECG - Ecocardiograma do treinamento (74). Outro aspecto importante que deve ser considerado é a possibilidade de *overfitting* que se manifesta com a baixa acurácia do algoritmo quando aplicado na análise de

outras populações (74). A população de indivíduos portadores da doença de Chagas, como já previamente considerado, apresenta peculiaridades em relação à população geral norte – americana que devem ser consideradas e motivam uma avaliação e caracterização específica do algoritmo antes da sua ampla utilização.

2. JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos prévios considerou a presença de alterações eletrocardiográficas como preditoras de desfechos adversos na doença de Chagas (19) e poucos analisaram sua progressão no curso da doença avaliando os eletrocardiogramas repetidos nos mesmos indivíduos (15, 18, 75). O estudo mais recente realizado sobre a evolução para cardiopatia na doença de Chagas (15) analisou indivíduos com uma mediana de idade de 48 anos e considerou cardiopatia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$ e o QRS $\geq 120\text{ms}$. Ele mostrou que os portadores da DCh tinham o dobro do risco de desenvolver cardiopatia que os soronegativos, que o envolvimento cardíaco torna o risco de morte quatro vezes maior ao de quem não tem cardiopatia, e que os soropositivos sem cardiopatia têm o mesmo risco de morte que os soronegativos (15).

Há muita pouca informação confiável sobre a evolução do eletrocardiograma em indivíduos idosos. Uma metanálise publicada em 2020 que avaliou o risco de desenvolvimento de cardiopatia em indivíduos portadores da DCh na sua forma indeterminada, a idade média nos estudos selecionados variou de 10 a 44 anos com idade média resultante de 31 anos (57). As evidências sobre a evolução eletrocardiográfica nos pacientes portadores da doença de Chagas em indivíduos idosos são escassas e até o momento não se identificou o desenvolvimento de novas anormalidades (18). Foi sugerido que anormalidades eletrocardiográficas em pacientes chagásicos idosos pudessem ser causadas tanto pela

Cardiopatia Chagásica quanto por outras condições comuns relacionadas ao envelhecimento como as cardiopatias isquêmica e hipertensiva (46). Estudo mais recente identificou associação linear entre envelhecimento e prevalência de anormalidades eletrocardiográficas (46). Embora essa informação possa ser usada para inferir a taxa de desenvolvimento de cardiopatia em idosos infectados ou não pelo *T. cruzi*, ela não foi obtida pela repetição do ECG nos mesmos indivíduos.

Considerando-se que há uma prevalência crescente de portadores da doença de Chagas idosos devido ao efeito de coorte, e a associação das anormalidades eletrocardiográficas a gravidade da doença, é de grande importância avaliar o comportamento do ECG nessa população. No presente estudo, dados basais e dados obtidos no acompanhamento de 14 anos da Coorte de Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento foram usados para investigar a evolução das anormalidades eletrocardiográficas maiores em indivíduos idosos portadores de DCh crônicos e em não portadores da doença e como a evolução dessas alterações interfere na sobrevivência dessa população.

A despeito de sua enorme importância, os parâmetros eletrocardiográficos já descritos pela medicina têm uma capacidade limitada para identificar os indivíduos com disfunção miocárdica, o principal preditor de mortalidade da Cardiopatia Chagásica (5). O desenvolvimento da Inteligência Artificial e do aprendizado de máquina trouxe a perspectiva de expandir o poder diagnóstico e prognóstico do eletrocardiograma e de adquirir mais informações através desse método (68). Um algoritmo já desenvolvido e testado na população geral dos Estados Unidos mostrou capacidade de reconhecer disfunção miocárdica com alta capacidade de discriminação (2). Ao possibilitar a identificação da disfunção miocárdica através do eletrocardiograma nos mais diversos cenários geográficos e econômicos, esse algoritmo pode otimizar o encaminhamento dos indivíduos para realização do ecocardiograma,

que é o padrão ouro do diagnóstico, e aumentar a probabilidade de eles receberem o tratamento adequado. Considerando-se a complexidade das anormalidades eletrocardiográficas já conhecidas que podem ocorrer nos indivíduos com Cardiopatia Chagásica e a possibilidade de sua combinação em um mesmo eletrocardiograma (19), temos que se trata de uma população com características distintas que poderiam influenciar na interpretação do algoritmo. Dessa forma, torna-se necessário e útil avaliar seu desempenho na doença de Chagas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar a incidência de alterações eletrocardiográficas maiores em indivíduos idosos portadores da doença de Chagas e seu impacto sobre a mortalidade.
- Avaliar o desempenho de um algoritmo de inteligência artificial no reconhecimento de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em uma população de portadores da doença de Chagas.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a incidência de alterações eletrocardiográficas maiores em pacientes idosos portadores da doença de Chagas e naqueles sem a doença.
- Avaliar através de análise de sobrevida com riscos semicompetitivos a influência da doença de Chagas sobre a incidência de novas alterações eletrocardiográficas.
- Avaliar o impacto do surgimento de novas alterações eletrocardiográficas sobre a mortalidade de pacientes portadores da doença de Chagas em análise de sobrevida considerando um Landmark.
- Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e a capacidade de discriminação do algoritmo de inteligência artificial no

reconhecimento de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em uma população de portadores da doença de Chagas.

4. METODOLOGIA

4.1 Métodos do Artigo 1 - Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento

Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento é uma coorte prospectiva que tem como principal objetivo investigar efeitos isolados e conjuntos da infecção por *Trypanosoma cruzi* e de doenças não transmissíveis sobre a saúde de idosos (76). A coorte começou na cidade de Bambuí, Minas Gerais (Figura 3), Brasil em 01 de janeiro de 1997. A cidade foi escolhida devido à sua estabilidade populacional nas últimas décadas e por ser considerada uma das mais antigas regiões endêmicas da doença de Chagas. Entre aproximadamente 15.000 habitantes da cidade na época, todos os que tinham idade igual ou superior a 60 anos foram convidados a participar do estudo (1.742). Destes, 1.606 (92,2%) assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizaram consulta a registros médicos e certificados de óbito e participaram de entrevista na linha de base. Foram examinados 1.496 (85,9%) indivíduos que constituíram a coorte final.

Figura 3. Localização geográfica da cidade de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.



As questões da entrevista inicial abordavam: características sociodemográficas, fatores psicossociais (suporte social, eventos de vida e traços de personalidade selecionados); hábitos de vida (tabagismo, consumo de álcool, hábitos de dieta, atividade física); estado de saúde autodeclarado (percepção da condição de saúde e diagnósticos médicos prévios); uso de serviços de saúde e medicações; capacidade física; sintomas mentais; funcionalidade (cognição, desempenho em atividades de vida diária). Foi realizado exame clínico com aferição de pressão arterial (três medidas) e, quando elevada, a pressão foi medida em outro dia também. Foram feitas as seguintes medidas antropométricas (em 90,5% dos participantes): peso, altura, circunferência abdominal (CA), do quadril, do punho e do antebraço, prega cutânea tricúspita e semievergadura. Os eletrocardiogramas foram realizados em equipamento capaz de armazená-los na memória (Hewlett Packard M1700A, USA). Quando o idoso não conseguia se deslocar até o posto de saúde, os eletrocardiogramas eram feitos na casa deles com equipamento portátil da mesma marca.

Foram realizadas coleta e estocagem de amostras de plasma sob refrigeração a -80°C para realização dos seguintes exames (em 85,8% dos participantes): bioquímicos (glicemia em jejum, creatinina, ureia, proteínas totais e albumina, ácido úrico, cálcio, fósforo, magnésio, colesterol total e frações LDL e HDL e peptídeo natriurético cerebral - BNP), hematológicos; estudos genéticos e exames sorológicos (hemaglutinação e dois testes ELISA) para detecção de infecção por *Trypanosoma cruzi*.

Medidas antropométricas e da pressão arterial foram repetidas em 2000, 2002 e 2008 (77). Os eletrocardiogramas foram repetidos nos anos de 2002 e 2008. Novas coletas de sangue para análise bioquímica e hematológica foram feitas em 2008.

Em entrevistas nos seguimentos anuais, foram coletados dados sobre condições de saúde autodeclaradas, uso de serviços de saúde e medicações, distúrbios psiquiátricos, atividades de

vida diária e instrumentais e alterações de hábitos de vida. A verificação de atestados de óbitos é realizada continuamente e dados sobre mortalidade desde o início do recrutamento em 1997 até 31 de dezembro de 2011 foram incluídos na análise do presente estudo.

O Estudo de Bambuí sobre Saúde e Envelhecimento foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Oswaldo Cruz., Brasil (Anexo B).

Código de Minnesota

A avaliação de eletrocardiogramas como ocorre habitualmente na prática médica traz em si certa subjetividade e falta de padronização. Importantes diferenças são encontradas mesmo na análise do mesmo médico em momentos diferentes (78). Considerando o importante valor do eletrocardiograma em estudos epidemiológicos da Cardiologia e a necessidade de critérios objetivos e claros de análise foi desenvolvido o Código de Minnesota (CM) (78). Este código se tornou difundido internacionalmente e amplamente utilizado desde que foi incluído pela Organização Mundial de Saúde na série *Cardiovascular Survey Methods* publicada em 1968. Entretanto, seus autores advertem que apesar de classificar a morfologia dos traçados eletrocardiográficos baseado em critérios bem definidos, ele não produz a interpretação do ECG nem o diagnóstico de doenças cardiovasculares (78).

A classificação das alterações eletrocardiográficas pelo CM encontra-se resumida na tabela 3 e detalhadamente descrita no Anexo A. Considerando-se os padrões de onda Q e QS temos, por exemplo, o CM 1-1-4. O primeiro número do código define a anormalidade considerada, sendo no caso o número 1, ele se refere a padrões de onda Q e QS. Ele define presença simultânea de onda Q nas derivações aVF e DIII. A duração de Q deve ser $\geq 0,05$ segundos na maioria dos batimentos gravados em DIII associado a onda Q de amplitude ≥ 1 mm na maioria dos batimentos gravados em aVF. As ondas Q em aVF não precisam ter duração $\geq 0,02$ segundos nesse código. Os códigos iniciados por 1-, 4-, 5-, e o 9-2 (elevação do segmento

ST) são agrupados por derivações, resultando em três subclassificações de acordo com a parede analisada: anterolateral, posterior e anterior (78). A tabela 4 mostra os códigos de supressão. Uma vez definido um código principal, como o 7-2-1 (bloqueio completo do ramo direito), não se admite o acréscimo dos seguintes códigos associados àquele: 1-3-8, todos os códigos 2-, 3-, 4-, e 5-, 9-2, 9-4, 9-5.

Este trabalho considerou como variáveis explicativas as alterações maiores do Código de Minnesota (78) que são: infarto miocárdico antigo (anormalidades maiores da onda Q [CM 1.1.x ou 1.2.x]) ou infarto miocárdico possível (anormalidades menores da onda Q com anormalidades do segmento ST ou da onda T [1.3.x e 4.1.x, 4.2, 5.1, ou 5.2]), bloqueios intraventriculares completos (7.1, 7.2, 7.4, ou 7.8), extrassístoles supraventriculares ou ventriculares frequentes (CM 8.1.x, exceto 8.1.4), alterações maiores do segmento ST ou da onda T (CM 4.1.x, 4.2, 5.1 ou 5.2), fibrilação atrial ou flutter atrial ou taquicardia supraventricular (CM 8.3.x. ou 8.4.2), outras arritmia maiores (CM 8.2.x, exceto 8.2.1), alterações maiores da condução atrioventricular ou uso de marcapasso (CM 6.1, 6.2.x, 6.4, 6.8, 8.6.1 ou 8.6.2), prolongamento maior do intervalo QT (>115%) e hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) (CM 3.1 associado a [4.1.x, 4.2, 5.1, ou 5.2]).

A presença dessas alterações eletrocardiográficas ditas maiores tem sido considerada de valor prognóstico em outras situações. Elas foram preditoras da ocorrência de doença coronária e morte em idosos (79, 80) e diabéticos (81). Além disso, elas já foram usadas na metodologia de estudo prévio dessa mesma coorte (46) e apresentam correspondência com as anormalidades eletrocardiográficas de valor prognóstico na doença de Chagas previamente relatadas no texto e nas tabelas 1 e 2.

Tabela 3. Classificação das anormalidades do ECG pelo Código de Minnesota

Código	Anormalidade do ECG
1-1-1.....1-3-6	Padrões de onda Q e QS
2-1.....2-5	Desvio do eixo QRS
3-1.....3-4	Ondas R de elevada amplitude
4-1-1.....4-4	Depressão da junção (J) e do segmento ST
5-1.....5-4	Itens da onda T
6-1.....6-8	Defeitos da condução atrioventricular
7-1-1.....7-8	Defeitos de condução ventricular
8-1-1.....8-9	Arritmias
9-1.....9-8-2	Miscelânea incluindo elevação do segmento ST (9-2)

Tabela 4. Códigos de supressão

Código	Código Suprimido
Todos os códigos Q e QS	7-6
$Q > 0.03$ na derivação D I	7-7
3-1	1-3-2
3-2	1-3-8, 7-3
6-1	Todos os códigos exceto 8-2
6-4-1	Todos os códigos
6-8	Todos os códigos
7-1-1	1-2-3, 1-2-7, 1-3-2, 1-3-4, 1-3-8, todos os códigos 2-, 3-, 4-, e 5-, 7-7, 9-2, 9-4, 9-5.
7-2-1	1-3-8, todos os códigos 2-, 3-, 4-, e 5-, 9-2, 9-4, 9-5
7-3	1-3-8
7-4	Todos os códigos 2-, 3-, 4-, e 5-, 9-2, 9-4, 9-5
8-1-2	8-2-4
8-1-4	8-1-1, 9-3
8-2-1	Todos os códigos
8-2-2	Todos os códigos
8-2-3	8-1-2
8-3-1	8-1-1, 8-1-2
8-3-2	6-2-2, 8-1-1, 8-1-2
8-3-3	8-1-1, 8-1-2
8-3-4	6-2-2
8-4-1	6-5
8-4-1 + Frequência cardíaca ≥ 140 bpm	Todos os outros códigos exceto 7-4 ou 6-2
Frequência cardíaca > 100 bpm	6-5
8-4-2	8-1-1
9-1	Todos os códigos 2-

Análise estatística

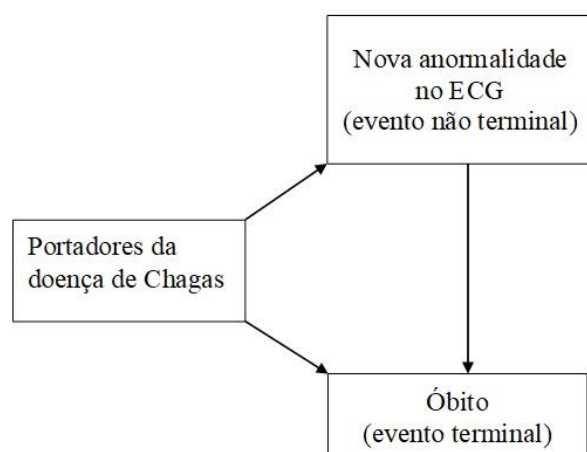
A análise estatística foi realizada através do software SPSS 18.0 e do software R (3.6.1). A análise descritiva dos dados calculando-se frequências, médias e medianas. O teste de Kolmogorov Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade. As variáveis com distribuição normal foram descritas como médias e seu desvio-padrão; aquelas com distribuição assimétrica foram descritas como mediana e primeiro e quarto intervalo interquartil. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar medianas. O teste de X^2 foi usado para comparar variáveis categóricas. O valor de $P < 0,05$ foi considerado significativamente estatístico.

A taxa de incidência foi calculada dividindo-se o número de eventos dentro daquele intervalo de tempo pela quantidade de pessoas-ano, que corresponde à soma dos tempos vividos (em anos) por cada componente em risco na linha de base. O intervalo de confiança foi obtido pelo Bootstrap, com 10000 repetições. Em cada passo, seleciona-se aleatoriamente uma amostra de mesmo tamanho com reposição da original e calcula-se a taxa. O intervalo de 95% de confiança são os quantis de ordem 2,5% e 97,5%. Foi utilizado o Bootstrap pelo desconhecimento da forma da variância da taxa de incidência, já que não podemos utilizar os resultados de proporção.

Considerando-se que muitos indivíduos poderiam morrer antes da ocorrência de novas anormalidades eletrocardiográficas, a evolução dos eletrocardiogramas foi avaliada por método de risco semicompetitivo (Figura 4). A análise de riscos semicompetitivos considerou a ocorrência de nova alteração no eletrocardiograma como evento primário e a morte como evento terminal. O grupo de indivíduos portadores da doença de Chagas foi comparado com o grupo sem a doença de Chagas. Foram realizados 3 modelos. Modelo 1: foi estimada a associação univariada entre a doença de Chagas crônica e a ocorrência de novas alterações maiores do ECG e a ocorrência de morte. Modelo 2: o modelo 1 foi ajustado para idade e sexo.

Modelo 3: o modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, tabagismo, diabetes mellitus, creatinina, pressão arterial sistólica (a cada 10mmHg) e índice de massa corporal.

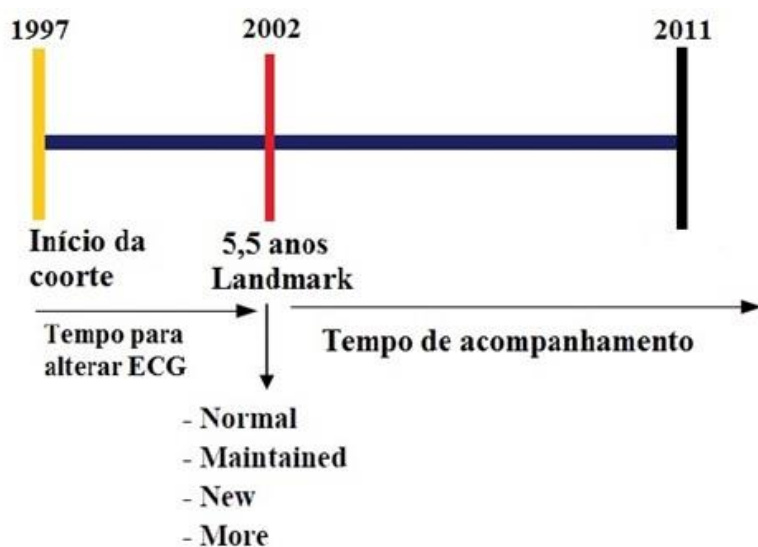
Figura 4. Delineamento da análise de sobrevida da Coorte de Bambuí – Riscos Semicompetitivos



Foi realizada análise de sobrevida para avaliar o efeito da ocorrência de nova anomalia maior no eletrocardiograma sobre a mortalidade. Uma nova variável com a informação sobre a progressão do eletrocardiograma foi dividida em quatro categorias: (1) Normal: indivíduos sem anomalias na visita de 1997 e na de 2002; (2) Maintained: indivíduos com número de anomalias na visita de 1997 igual ao da visita de 2002; (3) New: indivíduos sem anomalias em 1997 que desenvolveram nova anomalia em 2002; (4) More: indivíduos com anomalias em 1997 mas que aumentaram o número de anomalias em 2002. Os grupos de indivíduos com a doença de Chagas e de indivíduos sem a doença de Chagas foram comparados separadamente considerando-se essas categorias. As curvas de sobrevida desses grupos foram avaliadas pelo modelo de regressão de Cox

considerando-se apenas aqueles indivíduos que estavam vivos no *Landmark* (ponto de referência) de 65 meses e que foram acompanhados até o final do estudo. Esse *Landmark* foi escolhido porque neste ponto os eletrocardiogramas de 2002 estavam disponíveis para serem comparados aos de 1997 e, deste ponto em diante, pode-se determinar a influência que o surgimento de novas anormalidades de eletrocardiograma tem sobre a mortalidade (Figura 5). Foi avaliada uma população de 954 indivíduos. Essa análise foi ajustada pelas mesmas covariáveis utilizadas na análise de riscos semicompetitivos. Os grupos No major e Maintained foram usados como referências em suas respectivas análises.

Figura 5. Delineamento da análise de sobrevida após Landmark

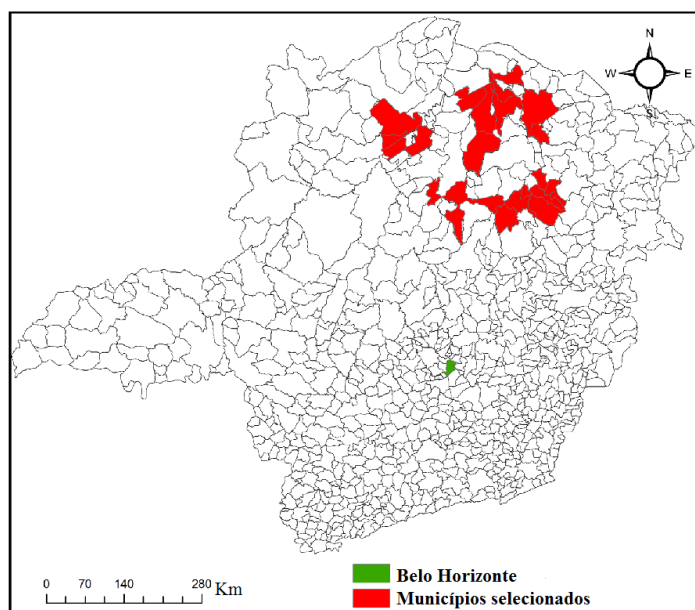


4.2 Métodos do Artigo 2 - Estudo São Paulo – Minas Gerais Tropical Medicine Research Center

Este artigo se trata de um estudo transversal dos eletrocardiogramas obtidos na segunda onda da grande coorte de pacientes portadores da doença de Chagas que vivem em região endêmica denominada Estudo São Paulo – Minas Gerais *Tropical Medicine Research Center* (SaMi-Trop) (82). O estudo SaMi-Trop consiste em uma rede de colaboração de pesquisadores dos estados de Minas Gerais e São Paulo que foi estabelecida para conduzir projetos de pesquisa relacionados à doença de Chagas financiado pelo NIH através do *grant* para Centros de Referência em Medicina Tropical. Foi delineada uma coorte prospectiva iniciada em 2013, com pelo menos 2 anos de seguimento, e posteriormente estendido até 2019.

A coorte de pacientes foi estabelecida através do Serviço de Telecardiologia da Rede de Telessaúde de Minas Gerais (RTMG) que recebe eletrocardiogramas e a história clínica de pacientes em uma central de análise. Todos os eletrocardiogramas e dados clínicos dos pacientes são encaminhados para uma central de leitura que também coleta dados clínicos sobre os pacientes como a história de doença de Chagas. Foram selecionados 21 municípios do norte de Minas Gerais onde se esperava que a prevalência de cardiopatia chagásica crônica fosse elevada (Figura 6). Os pacientes elegíveis foram selecionados através dos ECG realizados entre 2011 e 2012 que, daquele momento em diante, seriam os eletrocardiogramas índice. De um total de 4.689 pacientes elegíveis para o estudo, 2.157 pacientes foram localizados e tiveram seus dados basais preenchidos.

Figura 6. Localização geográfica dos municípios do Projeto SaMi- Trop (82)



Critérios de inclusão no Estudo SaMi-Trop

Foram elegíveis apenas os pacientes que preencheram todos os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Doença de Chagas auto reportada;
- 2) Idade maior ou igual a 19 anos;
- 3) Presença de eletrocardiograma basal alterado na avaliação de 2012-2013.

Critérios de exclusão no Estudo SaMi-Trop

Foram excluídos os seguintes pacientes:

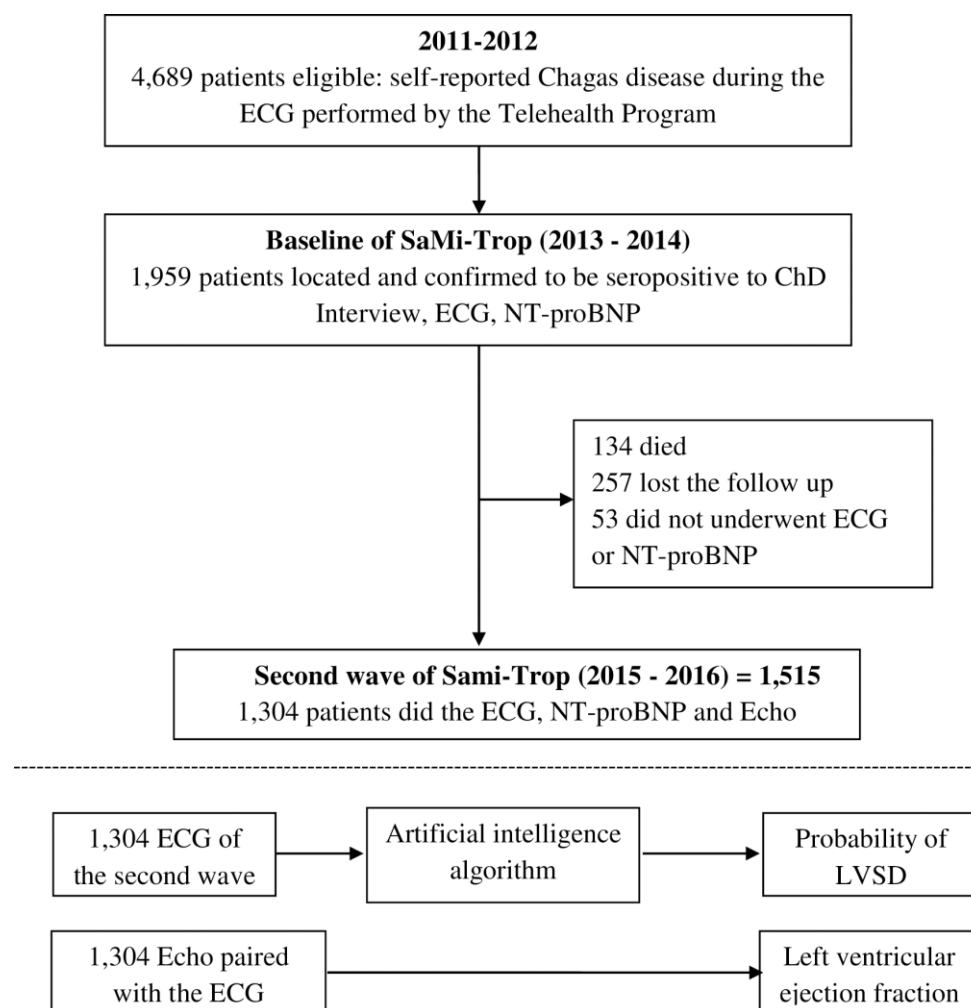
- 1) Gestantes ou mulheres que amamentavam
- 2) Portadores de doenças muito graves com prognóstico de sobrevida menor que dois anos.

Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo CONEP, número 179.685/2012 (Anexo C).

Todos os participantes elegíveis foram testados para a presença de anticorpos anti- *T. cruzi* usando Imunoensaio com Micropartículas Quimioluminescentes. Os resultados negativos foram confirmados por dois outros imunoensaios enzimáticos com diferentes antígenos. A coorte final é composta somente de pacientes confirmados como soropositivos resultando em 1.959 pacientes em 2013-2014. A Figura 7 mostra o delineamento deste estudo.

Figura 7. Delineamento do Estudo SaMi-Trop



Todos os pacientes elegíveis foram recrutados pelo Programa de Saúde da Família entre 2013-2014. A visita inicial a eles foi feita na Unidade Básica de Saúde por equipe previamente treinada. Foi utilizado um questionário padrão para entrevistá-los e eles tiveram suas amostras de sangue coletadas e eletrocardiogramas realizados. Os questionários aplicados aos pacientes continham informações sociodemográficas, determinantes sociais de saúde, comportamentos relacionados à saúde (tabagismo, consumo de álcool e atividade física), comorbidades autorrelatadas, medicações em uso, história de tratamento prévio para Doença de Chagas, sinais e sintomas da doença, classe funcional, e qualidade de vida (WHO-QOL-BREF). Todos os dados foram encaminhados ao banco de dados na Universidade de São Paulo via internet.

Embora a amostra desse trabalho tenha sido selecionada a partir dos ECG realizados entre 2011-2012 pela RTMG, todos os ECG foram repetidos na admissão dos pacientes na coorte por equipe treinada para garantir sua uniformidade. Foram feitos eletrocardiogramas de 12 derivações basal em repouso de todos os pacientes usando um aparelho de ECG conectado a computador (TEB, São Paulo, Brasil). Os eletrocardiogramas foram enviados via rede para a RTMG e laudados por cardiologistas treinados. Os laudos foram encaminhados para os médicos dos pacientes.

Depois de 2 anos de seguimento, todos os pacientes foram contactados para uma segunda visita nas Unidades Básicas de Saúde (2015 -2016). A avaliação incluiu novo ECG, questionário de saúde e nova amostra de NT-proBNP (N terminal pro-B-type natriuretic peptide, Roche Diagnostics). O NT-proBNP foi obtido e categorizado de acordo com os limites de valor idade específicos para diagnóstico de insuficiência cardíaca (83, 84). Este trabalho incluiu pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas que compareceram na segunda visita e que tinham os traçados eletrocardiográficos originais. A segunda onda foi usada porque

somente nela os pacientes realizaram Ecocardiograma, que é o padrão ouro para detecção de Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo (DSVE).

O Ecocardiograma transtorácico foi realizado utilizando-se aparelho de ultrassom comercialmente disponível (Vivid Q, GE) com protocolos padronizados pela *American Society for Echocardiography*. Este exame foi realizado no mesmo dia que o ECG e as imagens foram digitalmente armazenadas e transferidas para análise offline com o software EchoPac (GE medical). A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) foi calculada de acordo com o método de Simpson (85). O presente estudo definiu como Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo (DSVE) a FEVE menor que 40% (86, 87).

Eletrocardiogramas e a sua avaliação pela Inteligência Artificial

Um ECG de 12 derivações em repouso foi registrado usando uma máquina de ECG PC (TEB, São Paulo, Brasil). As gravações do ECG foram enviadas eletronicamente para o sistema Telessaúde. As medidas do ECG foram analisadas automaticamente usando o programa de análise de ECG da Universidade de Glasgow (versão 28.5, emitida em janeiro de 2014) e um relatório clínico foi enviado de volta à unidade de saúde primária. Para os objetivos da pesquisa, todos os ECG foram revisados manualmente e codificados por um cardiologista treinado usando os critérios do Código de Minnesota (78).

O ECG desses indivíduos com doença de Chagas foi submetido à análise de algoritmo de Inteligência Artificial previamente treinado para reconhecer DSVE na população geral, conforme descrito anteriormente (2). Como o modelo original espera dois segundos, os ECG de 12 derivações foram amostrados a 500Hz, representados em uma matriz de 1000 x 12 amostras para cada ECG. Todos os ECG deste estudo foram primeiramente reamostrados para 500Hz e, em seguida, filtrados usando um filtro de 0,5-100Hz. Cada ECG foi segmentado para janelas de dois segundos, com sobreposição de um segundo (0-2 segundos, 1-3 segundos, 2-4

segundos etc.) e a pontuação média do algoritmo AI-DSVE foi usada como a probabilidade de ECG de ter baixa Fração de Ejeção (0 significa FE normal e 1 significa baixa FE) (2).

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados com frequências, médias, medianas das variáveis eletrocardiográficas, principais alterações eletrocardiográficas, além de outras variáveis clínicas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a normalidade. As variáveis com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão, enquanto aquelas com distribuição assimétrica foram descritas como mediana e do primeiro ao terceiro intervalo interquartil.

O *output* do algoritmo de Inteligência Artificial foi a probabilidade de DSVE de cada pessoa após a análise do ECG. O desempenho diagnóstico incluiu acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e a área sob a curva ROC (AUC). A acurácia de um teste é sua capacidade de diferenciar corretamente o doente dos casos saudáveis. Para estimar a acurácia de um teste, devemos calcular a proporção de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos em todos os casos avaliados. A regressão logística foi aplicada para testar a associação de DSVE previsto por IA com DSVE definida pelo Ecocardiograma. Diferentes pontos de corte foram obtidos para cada modelo a fim de maximizar sua sensibilidade ou especificidade. A variável de exposição foi a DSVE previsto pelo algoritmo de IA, dado por uma probabilidade contínua. As covariáveis foram NT-proBNP elevado, sexo masculino, anormalidades maiores no ECG, $QRS \geq 120\text{ms}$, idade, frequência cardíaca e frequência cardíaca > 80 bpm. Essas covariáveis têm grande importância no prognóstico da Cardiopatia Chagásica (19, 54).

Cinco modelos de regressão logística foram desenvolvidos para avaliar o desempenho da DSVE predita pela IA. Primeiro, um modelo univariado foi criado para identificar a

importância de outras variáveis clínicas e eletrocardiográficas que poderiam melhorar os resultados de DSVE previstos pela IA quando aplicados em um cenário do mundo real. Os modelos do presente estudo previram o DSVE quando suas saídas - um número entre 0 e 1 - estão acima de um limite. Esses limiares foram escolhidos para determinar a melhor sensibilidade e especificidade do algoritmo em cada modelo. O melhor limiar de DSVE prevista por IA calculado para o modelo univariado foi de 0,40. No segundo modelo, o primeiro foi ajustado ao sexo masculino e duração do QRS ≥ 120 ms, e o melhor limiar foi de 0,15. No terceiro modelo, o primeiro foi ajustado ao sexo masculino e NT-proBNP anormal, e o melhor limiar foi de 0,11. O quarto foi ajustado ao sexo masculino, duração do QRS ≥ 120 ms e NT-proBNP anormal. O quinto modelo incluiu apenas os pacientes com alterações eletrocardiográficas maiores e foi ajustado para o sexo masculino e NT-proBNP anormal. O melhor limiar para o quinto modelo foi de 0,11.

Uma nova análise do terceiro modelo foi realizada para comparar as características clínicas e eletrocardiográficas dos indivíduos falso positivos com o verdadeiro positivo e do falso negativo com o verdadeiro negativo. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar as medianas. Para comparar as variáveis categóricas, foram utilizados os testes Qui-quadrado e Fisher.

5. RESULTADOS

5.1 Artigo 1

The evolution of electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients during 14 years of follow-up: the Bambui Cohort Study of Aging

Short title: Evolution of ECG in Elderly with Chagas disease

Bruno Oliveira de Figueiredo Brito¹, Emilly Malveira de Lima², Elsayed Z. Soliman³, Eduardo Fernandes e Silva⁴, Maria Fernanda Lima-Costa⁴, Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
2. Telehealth Center, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
3. Department of Epidemiology and Prevention, Wake Forest University School of Medicine, USA
4. Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Brazil

Dr. Antonio Ribeiro is partly supported by CNPq (310679/2016-8 and 465518/2014-1) and by FAPEMIG (PPM-00428-17 and RED-00081-16).

Keywords: Chagas disease, Elderly, Electrocardiography

Total word count of the manuscript: 6,595

The evolution of electrocardiographic abnormalities in elderly patients with Chagas disease during 14 years of follow-up: the Bambui Cohort Study of Aging

Abstract

Background: The natural history of Chagas disease (ChD) in the elderly is largely unknown, and it is a matter of controversy if the disease continues to progress in old age. The ECG is the standard method to define the transition of the indeterminate to the cardiac form in ChD.

Objective: To investigate the evolution of electrocardiographic abnormalities in *T. cruzi* chronically infected elderly compared to non-infected (NChD) subjects and how it affects this population's survival in a follow-up of 14 years.

Methods: A 12-lead ECG of each individual was obtained in 1997, 2002, and 2008, and the abnormalities were classified using the Minnesota Code. The influence of ChD on the ECG evolution was assessed by semi-competing risks considering a new ECG abnormality as the primary event and death as the terminal event. A Cox regression model was conducted separately in ChD and NChD groups at a landmark point of 5.5 years. The individuals of both groups were compared according to the following categories: Normal, Maintained, New, and More by the development of ECG major abnormalities between 1997 and 2002. **Results:** Among the participants, the ChD group had 557 individuals (median age: 68 years) and NChD group had 905 individuals (median age: 67 years). The incidence of cardiomyopathy in ChD patients was 24.8 (95% CI 19.5 – 30.1) events /1000 person-years compared with 15.5 (95% CI 12.7 – 18.5) events /1000 person-years in NChD, with an absolute incidence difference associated with *T. cruzi* seropositivity of 9.25 (95% CI 3.2 – 15.2). ChD was associated with a higher risk of death [HR: 1.71 (1.18 – 2.48)] and development of a new ECG abnormality [HR: 2.89 (95% CI 2.28 – 3.67)] when compared to NChD. The development of a new major ECG abnormality increases the risk of death in elderly ChD patients compared to those that maintain a normal ECG [HR: 1.93 (95% CI 1.02 – 3.65)].

Conclusion: ChD is still associated with a higher risk of progression to cardiomyopathy in the elderly. The occurrence of a new major ECG abnormality in elderly ChD patients predicts a higher risk of death.

The evolution of electrocardiographic abnormalities in elderly patients with Chagas disease during 14 years of follow-up: the Bambui Cohort Study of Aging

Introduction

Chagas disease (ChD) is a neglected tropical disease caused by a protozoon, *Trypanosoma cruzi*, and affects nearly 6 million persons worldwide (1). Due to migratory movements, ChD is now a problem also in endemic, high-income countries. The infection by the *T cruzi* occurs early in life, and almost all cases evolve into an indeterminate chronic form, defined by the presence of infection and the absence of symptoms and electrocardiographic and radiologic abnormalities (1, 2). Patients with an indeterminate chronic form will progress to clinically manifest cardiomyopathy, at a rate of near 2% per year (3, 4). Chagas cardiomyopathy (ChCM) encompasses all cases of Chagas disease with cardiac involvement, defined by the presence of at least a typical electrocardiographic abnormality in patients with positive serological tests against *T cruzi* (1).

Since the initial descriptions of ChCM, the electrocardiogram (ECG) has played a key role in patient evaluation (5, 6). The ECG is a well-known method for diagnosing ChCM and defining prognosis (7). Moreover, it is a low-cost and widely available exam, even in remote areas. During the course of the disease, the ECG shows progressive abnormalities that indicate worsening myocardial damage (5, 8). Most of the previous studies considered the ECG abnormalities in patients with Chagas disease as predictors of adverse outcomes (7), and few analyzed their progression in the course of the disease.

There is very little reliable information about the natural history of ChD individuals in old age, and most community-based longitudinal studies have been conducted on young adults (4). Elderly individuals with Chagas disease were expected to have a more benign course of the disease and not develop new ECG abnormalities (5). It was suggested that ECG abnormalities

could be caused both by ChCM and common conditions of the elderly, such as ischemic and hypertensive heart disease (9).

Considering that there is an increasing number of elderly patients with Chagas disease due to a cohort effect, assessing its behavior in this population is of utmost importance. In the present study, baseline data and 14 years of follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging in Brazil were used to investigate the evolution of electrocardiographic abnormalities in *T. cruzi* chronically infected compared to non-infected elderly and how it affects this population survival.

Methods

Study Population

The Bambui cohort study of aging is an ongoing study conducted in Bambui city (15,000 inhabitants), situated in Southeast Brazil. Bambui is one of the oldest known endemic areas for ChD. Despite successfully interrupting the transmission of *T. cruzi* infection by 1970, the disease has remained highly prevalent in the elderly due to a cohort effect (10, 11). Procedures used in the cohort study were described in detail elsewhere (10, 11). Briefly, the baseline cohort population comprised all residents aged ≥ 60 on January 1, 1997, who were identified by a complete census conducted in the city (10, 11). Baseline data collection was performed from February to May 1997, comprising standardized interviews, blood and clinical tests, and an electrocardiogram. Cohort members underwent annual follow-up examinations in arranged clinic visits. Participants signed informed consent and authorized death certificate verification. The Bambui cohort study was approved by the Ethics Board of the Fundação Oswaldo Cruz, Brazil.

Mortality Data Source

Deaths from any cause occurring from the beginning of the study enrollment in 1997 until December 31, 2011, were included in this analysis. They were reported by next of kin during the annual follow-up interview and ascertained through the Brazilian System of Information on Mortality, with the permission of the Ministry of Health. Death certificates were obtained for 98.9% of participants who died. Figure 1 describes the design of this study.

Electrocardiogram

A digitally recorded 12-lead ECG (Hewlett Packard MI700A) was obtained at rest using standardized procedures at the baseline examination in 1997 and repeated in 2002 and 2008. ECGs were analyzed by experienced cardiologists at the ECG Reading Center (EPICARE, Wake Forest University) and visually classified by the Minnesota Code (MC) criteria (12). QT interval was corrected to heart rate and reported as QT index (QT_i), calculated as $QT_i = (QT/656) \times (HR + 100)$ (13). In this study, major and minor ECG abnormalities were defined as set out in Prineas et al (14), modified to include ECG abnormalities typical of Chagas cardiomyopathy with prognostic significance, as frequent supraventricular or ventricular premature beats (15). Major ECG abnormalities included old myocardial infarction (MI) (major Q-wave abnormalities [MC 1.1.x or 1.2.x]) or possible MI (minor Q-waves abnormalities with ST segment or T-wave abnormalities [1.3.x and 4.1.x, 4.2, 5.1, or 5.2]), complete intraventricular blocks (7.1, 7.2, 7.4, or 7.8), frequent supraventricular or ventricular premature beats (MC 8.1.x, except 8.1.4), major isolated ST segment or T-wave abnormalities (MC 4.1.x, 4.2, 5.1 or 5.2), atrial fibrillation or flutter or supraventricular tachycardia (MC 8.3.x. or 8.4.2), other major arrhythmias (MC 8.2.x, except 8.2.1), major atrioventricular conduction abnormalities or pacemaker use (MC 6.1, 6.2.x, 6.4, 6.8, 8.6.1 or 8.6.2), major QT prolongation (>115%) and left ventricular hypertrophy (LVH) (MC 3.1 together with [4.1.x, 4.2, 5.1, or 5.2]).

***Trypanosoma cruzi* Infection Status and B-Type Natriuretic Peptide Assay**

Diagnosis of chronic ChD relies on serologic methods. Infection with *T. cruzi* was defined by seropositivity in 3 examinations, a hemagglutination assay (Bio-Merieux, France) and 2 enzyme-linked immunoabsorbent assays (Abbott and Viener). B-type natriuretic peptide (BNP) was measured using a microparticle-based immunoassay (MEIA/AxSYM; Abbott).

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS 18.0 and R (3.6.1) Software. A descriptive analysis of the data with frequencies, means, medians of electrocardiographic variables, and major abnormalities was obtained. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to evaluate normality. The variables with normal distribution were described as means and standard deviation, while those with asymmetric distribution were expressed as medians and the interquartile range. The Mann-Whitney test was applied to compare the medians. To compare categorical variables, the chi-squared test was used. A 2-tailed P value < 0.05 was considered statistically significant. The incidence rate was calculated by dividing the number of events within that time interval by the number of person-years, corresponding to the sum of times lived (in years) by each component at risk at baseline. The confidence interval was obtained by Bootstrap, with 10000 repetitions at each step, a sample of the same size is randomly selected with replacement of the original, and the rate is calculated. The 95% confidence interval is quantiles of order 2.5% and 97.5%.

Considering that many individuals could die before the occurrence of new electrocardiographic abnormalities, the ECG evolution was assessed by a semi-competing risks method. We conducted the semi-competitive risk analysis considering death and the occurrence of a new major abnormality in the ECG as the outcomes: a new ECG abnormality was the primary event, and death was the terminal event. The group with ChD was compared with the group Without

ChD (NChD). ChD was the exposure variable, and the covariates were risk factors for cardiovascular disease - age, male sex, current smoking, body mass index (BMI), serum creatinine $\geq 1,5$ mg/dL, diabetes mellitus, systolic blood pressure (each 10mmHg). The analyses were based on three models. First, we estimated the crude association between chronic ChD and the occurrence of new major ECG abnormalities and death (model 1); adjusted for age and gender (model 2); and adjusted for age, gender, smoking, diabetes, creatinine ≥ 1.5 , systolic pressure (each 10mmHg) and body mass index (model 3).

A secondary analysis was conducted to assess the effect of the occurrence of a new major ECG abnormality on mortality. A new variable that contains the information about ECG progression was defined in four categories: (1) Normal: without major abnormalities in the visits of 1997 and 2002; (2) Maintained: the number of major abnormalities in 2002 was equal to the visit of 1997, (3) New: individuals without major abnormalities in the visit of 1997 that developed any abnormality in the visit of 2002, and (4) More: individuals who already had abnormalities at the visit of 1997 and developed more abnormalities at the visit of 2002. The ChD and NChD groups were compared separately, considering these categories. A Cox proportional-hazards regression model was performed considering only those individuals who were alive and maintained the follow-up in a landmark point of 65 months until the end of the follow-up. This landmark was chosen because, at this point, the electrocardiograms of the second wave were available to compare with the ones of the first wave; from this landmark, the influence of a new ECG abnormality on mortality could be determined. The population analyzed was comprised of 879 individuals. The landmark analysis was conducted, considering death as the outcome. The exposure variables were the categories “Normal”, “Maintained”, “New”, and “More”, defined above. The covariates for this analysis were risk factors for cardiovascular disease - age, male sex, current smoking, BMI, serum creatinine $\geq 1,5$ mg/dL, diabetes mellitus, and

systolic blood pressure (each 10mmHg). This test was performed separately for ChD and NChD groups. The groups Normal and Maintained were used as references in this analysis.

Results

Baseline Characteristics

Among the 1,462 participants in this study, 557 had ChD, and 905 were noninfected (NChD). The median age was 68 years for patients with ChD and 67 years for NChD ($p=0.14$). Women predominated in both groups with a higher proportion in NChD ($p<0.001$). ChD group had a higher median value of BNP. Baseline characteristics of the study participants according to the serological status group are shown in Table 1.

ECG Abnormalities in Follow up

The Figure 2 shows that major ECG abnormalities were more frequently found in ChD patients during the follow-up period. There is a reduction in the proportion of normal ECG and a rise in the proportion and the number of major abnormalities in both groups. Table 2 shows the prevalence of major ECG abnormalities in each group with the highest proportion of right bundle branch block (RBBB) and RBBB plus anterior fascicular block (AFB), major isolated ST-T abnormalities, and frequent supraventricular and ventricular premature beats during all the periods of follow-up in the group with ChD.

Table 3 shows the incidence of a new major ECG abnormality by serological status during the follow-up in the group with no major abnormalities in the baseline and the group with any major abnormality in the baseline from 1997 to 2008. In the group with ChD with No abnormalities, there were 57 new-onset ECG abnormalities from 1997 to 2008, resulting in an incidence of 24.8 (95% CI 19.5 – 30.1) events /1000 person-years and, in the NChD group, 92 new-onset ECG abnormalities resulting in an incidence of 15.5 (95% CI 12.7 – 18.5) events /1000 person-

years. The absolute incidence difference associated with ChD in the overall period comprising 1997 to 2008 was 9.25 (95% CI 3.2 – 15.2). The absolute incidence difference associated with ChD was not significant for the individuals with any ECG abnormality in the baseline. The highest incidence of major ECG abnormalities in the ChD is noticeable, particularly of the following: frequent supraventricular or ventricular premature beats, RBBB + AFB, major isolated ST-T abnormalities, and atrial fibrillation (Table 4).

In the analysis of semi-competitive risks, the mean follow-up of the patients of the cohort was 89.6 months. The mean follow-up time until death was 92.9 months for the ChD group and 100.1 months for the NChD group. During this mean follow-up time, 108 patients in the ChD group and 237 patients in the NChD group died. The mean follow-up time until the occurrence of ECG abnormalities was 12.6 months for the ChD group and 20.4 months for the NChD group. In the multivariate analysis (Model 3), ChD is an independent risk of the occurrence of new major ECG abnormalities with an HR: 2.89 (95% CI 2.28 – 3.67) and is a risk for death with HR: 1.71 (95% CI 1.18 – 2.48) (Table 5). When the ChD and NChD groups present new or more ECG abnormalities, they have the same risk of death HR: 1.07 (95% CI 0.83 – 1.37). The landmark analysis (Figure 3) evaluated 866 individuals distributed as follows: Normal (ChD: 135 and NChD: 368), Maintained (ChD: 93 and NChD: 74), New (ChD: 51 and NChD: 94), and More (ChD: 31 and NChD: 20). In the individuals with ChD, compared with the group Normal (Table 6), the group Maintained had HR: 2.39 (95% CI 1.41 – 4.05), the group New had HR: 1.93 (95% CI 1.02 – 3.65), and the group More had HR: 2.69 (95% CI 1.38 – 5.24). Compared with the group Maintained, the group New had HR: 0.80 (95% CI 0.45 – 1.43), and the group More had HR: 1.12 (95% CI 0.61 – 2.05). In other words, having a 2nd ECG with a major abnormality is uniformly related to a higher risk of death, independently of the 1st ECG.

Discussion

This population-based cohort study with a long-term follow-up of elderly individuals filled an important gap in the natural history of ChD in the elderly. Even at advanced ages, independently of the time of the disease, individuals with ChD have a higher risk than non-infected persons of developing new major abnormalities in the ECG. A continuous excess in the incidence of major ECG abnormalities attributed to ChD was observed during the follow-up period independently of other covariates related to aging that could influence their evolution. The presence of major ECG abnormalities in a 2nd ECG in the ChD group increases the risk of death independently of the individual maintained the abnormalities or developed new abnormalities. This unique study demonstrated that the chronic myocarditis expressed by the occurrence of new electrocardiographic abnormalities is in continuous progression even in the advanced stages of ChD.

This study advances our knowledge of ChD in the elderly over previous observations from this cohort, which showed an increased risk for mortality associated with *T. cruzi* infection in those aged 60 years old or more (16). In a further analysis of the same cohort, we showed that major ECG abnormalities were more frequent in ChD patients, and the presence of any major ECG abnormalities doubled the risk of death in ChD elderly patients (9). This study (9) identified a linear association between the prevalence of ECG abnormalities and age. However, no inference on the rate of development of cardiopathy in ChD and NChD subjects could be obtained from this cross-sectional data since repeated ECG had not been analyzed.

The present analysis results are compelling evidence that the *T. cruzi* infection is an independent risk for developing new ECG abnormalities in this community-based cohort of indwelling elderly, even when adjusted by co-variables and using the semi-competitive risk assessment for death as an alternative outcome. The incidence of new major ECG abnormality, when there is

no major abnormality at the baseline, is also higher in ChD subjects. These results are similar to what was observed in the recently published NIH REDS cohort (17); in ChD and NChD, blood donors have been followed from 2008-2010 to 2018-2019. The NIH REDS was comprised of Brazilian blood bank donors with ChD and NChD that were much younger (median age of 48 years, [Q1-Q3 40 - 57]) than those from the present study Bambui (68 [64 – 74]). In the NIH REDS cohort, individuals with ChD without cardiomyopathy, when compared with NChD group, had a HR: 2.24 (95% CI: 1.33 – 3.77) of developing left ventricular systolic dysfunction or enlarging the QRS complex \geq 120ms. We found a similar risk of developing major ECG abnormality, which defines the presence of chronic cardiomyopathy in ChD, in the Bambui cohort (HR: 2.89 [95% CI 2.28 – 3.67]), even considering that the outcome is not identical. The Bambui cohort had a higher incidence of cardiomyopathy in the overall period of follow-up (24.8/ 1000 person-years) compared to the NIH REDS (13.8/ 1000 person-years). The incidence was higher probably because this cohort comprised older individuals, and all major ECG abnormalities were considered to characterize cardiomyopathy. The absolute incidence difference associated with ChD in the group with normal ECG in the baseline was 9.25 (95% CI 3.2 – 15.2) events/1000 py in the Bambui cohort of indwelling elderly, almost the same absolute incidence difference observed in the NIH REDS cohort, of predominantly of middle-aged adults (9.2 [95% CI, 3.6–15.0] events/1000 py).

The ECG abnormalities with the highest incidence in this study were the RBBB and RBBB + AFB. Those abnormalities were related to death (9, 18) and the progression to heart failure (18). The ChD group also had an important incidence of premature beats and major Q waves abnormalities related to death in other cohorts (19-21). The findings of this study suggest that the *T. cruzi* infection provides continuous damage to the myocardium and that it is an independent risk of the occurrence of new ECG abnormalities despite the other factors that

could cause cardiac lesions and promote ECG abnormalities associated with aging. The older age of these patients did not change the occurrence of new ECG abnormalities.

Moreover, the landmark analysis demonstrated that a ChD patient that develops a new major ECG abnormality in the follow-up visit has an increased risk of death, not different from the risk of those that already presented a major ECG abnormality in the baseline ECG. Thus, the newly developed cardiomyopathy in the elderly is as ominous as the cardiomyopathy established at earlier ages. This brand-new information can change the approach for the elderly ChD patient. Indeed, some current guidelines (1, 22) recommend that specific anti-trypanosome drugs should be given preferentially to ChD patients under 50 years old. Our data stresses that avoidance of the development of cardiomyopathy is still important in old age and that specific treatment of elderly ChD patients should be considered more emphatically.

A recent systematic review of studies that evaluated the incidence of progression to ChCM in patients with the indeterminate ChD found 23 studies from 1960 and 2005: the ages ranged from 10 to 44 years, with a mean age of 31 years (4). The lack of older people in these studies and the small population analyzed led to the mistaken conclusion that this group would have a more benign course of the disease (23, 24). One of the most important studies that evaluated the use of Benznidazole excluded individuals over 50 years of age to avoid misinterpretations of electrocardiographic changes (25). These facts associated with the significant incidence of adverse effects of Benznidazole (26) led the guidelines and researchers not to value its prescription in the elderly (1, 22, 27). However, there is growing evidence that treating individuals in the indeterminate form can reduce disease progression and mortality (25, 28-30). The results of this study indicate that the elderly in the indeterminate form of ChD could also benefit from treatment with Benznidazole. However, further studies are needed to clarify the effectiveness of the current anti-parasite drug regimens in this age range.

Although the study's main goal was to evaluate the incidence of major ECG abnormalities in the elderly population with ChD, it also sheds light on the incidence in the non-infected elderly in Brazil. It was suggested that ECG abnormalities could improve risk estimation for cardiovascular disease in healthy asymptomatic elderly (31, 32) and that each population has its own risk for their occurrence (33). In this cohort, when the ChD and NChD groups developed ECG abnormalities, they had the same risk of death. When the risk of death was stratified in the Landmark analysis, the group NChD New and More had a higher risk HR: 1.69 (95% CI: 1.13 – 2.55) and HR: 2.62 (95% CI: 1.30 – 5.30).

The most incident abnormalities in the NChD group were frequent supraventricular or ventricular premature beats followed by Major isolated ST-T abnormalities and major Q - wave abnormalities. The first ones have been associated with reduced left ventricular ejection fraction, incident heart failure, and death in other studies (33-35). Considering that symptoms of coronary heart disease may be missing or atypical in the elderly, the incidence of major ST-T abnormalities isolated or associated with major Q-waves abnormalities in NChD individuals is an important marker for myocardial infarction and death in clinical practice and epidemiological studies (36, 37). In the ELSA- Brasil cohort, Major isolated ST-T abnormalities also increased the risk of death (38). Thus, the incidence of these abnormalities is a marker of worse evolution of the NChD group. The unadjusted incidence of atrial fibrillation in the NChD group was similar to other elderly populations (39-41); it increases with advancing age and is associated with excess mortality (39). Knowing these incidences is important for the planning of the health system.

Limitations

The left ventricular ejection fraction, which is the main prognostic risk factor in most cardiomyopathies, was not measured in the individuals in this cohort. This research did not

evaluate the polymerase-chain-reaction assay for *Trypanosoma cruzi*. It would suggest the persistence of the parasite, which may be an important factor in conjunction with individual host factors to trigger the inflammatory process (17, 42). There is no information about the use of Benznidazole for the treatment of the individuals in this cohort. The previous treatment could have prevented the evolution of cardiomyopathy in some individuals (28, 29). It should be considered that some of the patients with ChD who developed heart failure in the follow-up initiated treatment that prevented the development of new ECG abnormalities such as atrial fibrillation or premature beats or even led to their regression. Such treatment could also have reduced the mortality of the patients with ChD who developed heart failure or arrhythmias. We did not have access to the changes in the patient's medication during the follow-up.

Strengths

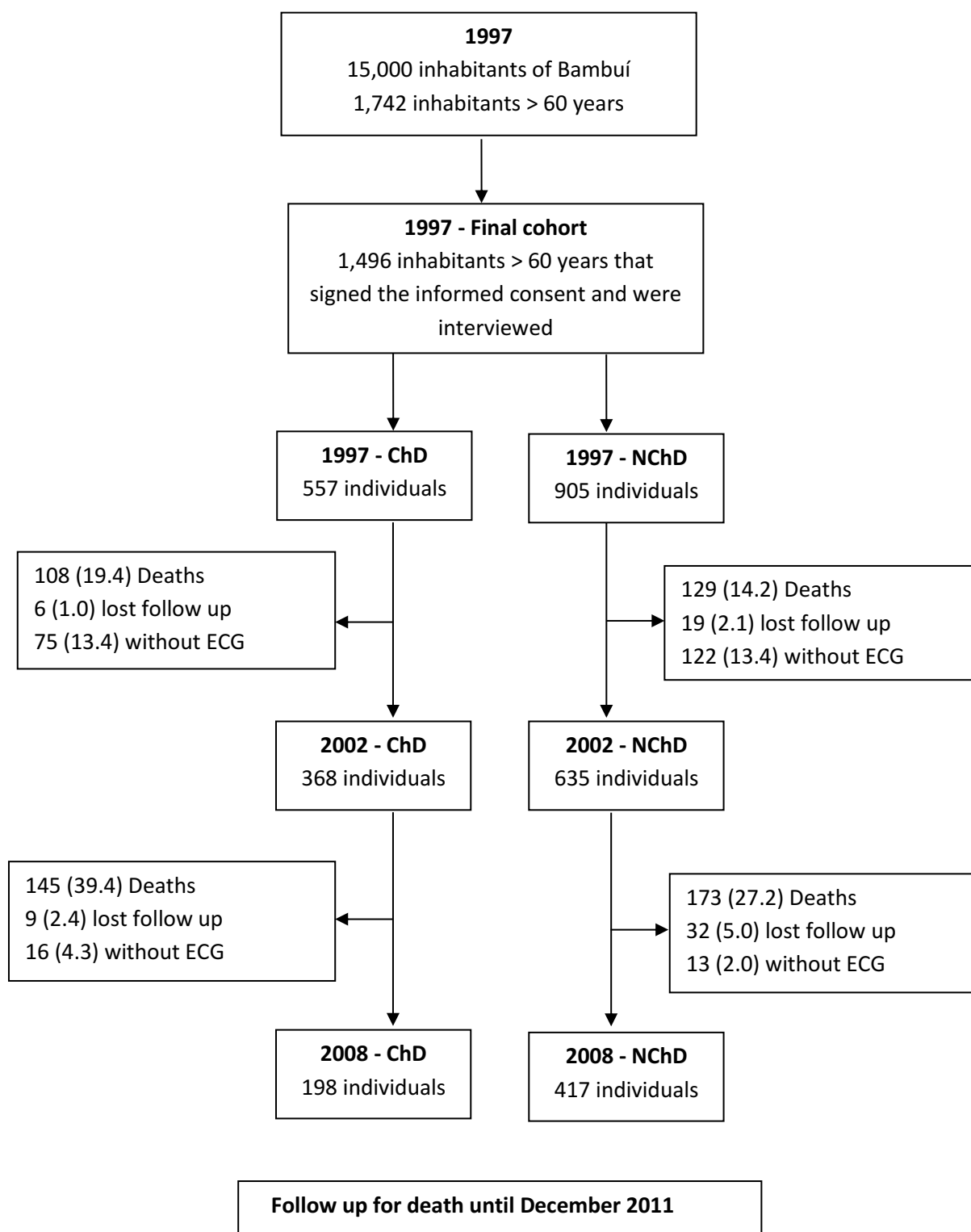
This is a large population-based cohort that represents the elderly patients with ChD living in the community followed for a long period of 14 years. Patients with ChD were compared to NChD individuals residing in the same community, and the analyses were adjusted to confounding factors. These are important points in the design of this study that contribute to the applicability of our findings to other populations. The electrocardiograms were analyzed by the Minnesota Code, an international standard that makes our analysis objective and reproducible in other studies and clinical settings. We also used more advanced statistical methods than previous research, that allowed us to have a broader picture of the ECG evolution.

Conclusion

This is the first study to evaluate electrocardiographic evolution in a large elderly population with ChD repeating the ECG in the same individuals. It showed that even at advanced ages, patients with ChD have a higher risk than non-infected persons of developing new abnormalities in the ECG. Individuals who develop cardiomyopathy have a higher risk of death.

These alterations seem to be a genuine clinical expression that the disease continues to progress even in the elderly, in whom the ChCM is still a major cause of death.

Figure 1. Flow chart describing the design of the study



Note: The values in parenthesis correspond to the percentages.

Table 1. Baseline characteristics of the study participants according to the serological status group

Characteristics	ChD (557)	NChD (905)	p
Age (years)	68 (64 – 74)	67 (63 – 73)	0.14
Male gender	32.5	43.3	< 0.001
Body mass index	24.38 ± 5.05	25.59 ± 4.83	< 0.001
Creatinine	0.85 (0.75 – 0.97)	0.85 (0.74 – 0.99)	0.98
Systolic blood pressure, mmHg	133 (119 – 149)	136 (124 – 151)	0.02
BNP, pg/ml	119.5 (63.0 – 206.5)	64.0 (35.0 – 112.0)	< 0.001
Current smoker	17.6	18.3	0.72
Diabetes on treatment	57 (10.3%)	152 (16.8%)	0.001
Use of Anti-hypertensives	285 (51.2%)	457 (50.5%)	0.80
Use of Beta-blockers	25 (4.5%)	96 (10.6%)	< 0.001
Use of Amiodarone	56 (10.1%)	20 (2.2%)	< 0.001
Use of Digoxin	124 (22.3%)	100 (11.0%)	< 0.001

Figure 2. Number of major ECG alterations of the study participants according to the serological status group and the year

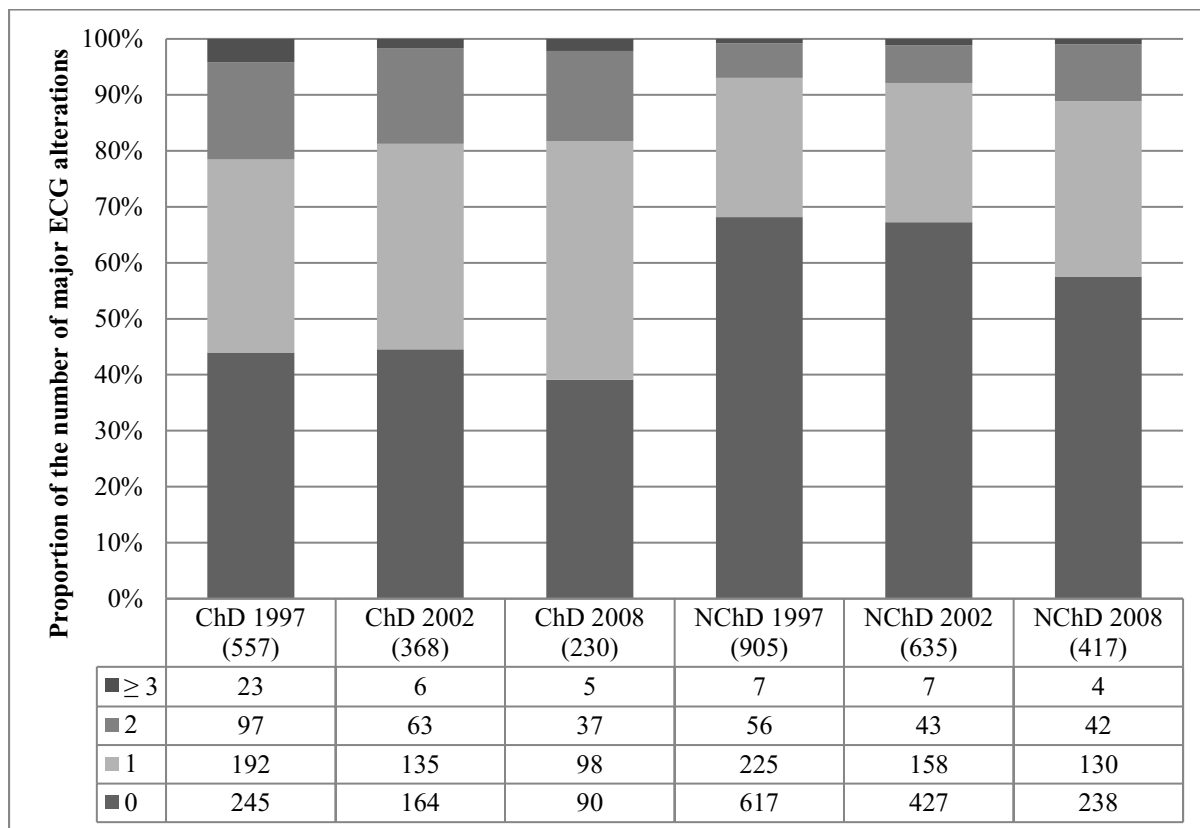


Table 2. Frequency of major ECG abnormalities according to the serological status group and year of examination

Electrocardiographic Abnormalities	1997		2002		2008	
	ChD (557)	NChD (905)	ChD (368)	NChD (635)	ChD (198)	NChD (417)
Major Q-wave abnormalities	24 (4.3)	16 (1.7)	13 (3.5)	21 (3.3)	13 (6.5)	27 (6.4)
Minor Q-wave plus ST-T abnormalities	9 (1.6)	13 (1.4)	1 (0.2)	22 (3.4)	5 (2.5)	15 (3.6)
Major isolated ST-T abnormalities	63 (11.3)	118 (13.0)	33 (8.9)	54 (8.5)	23 (11.6)	49 (11.7)
Left Bundle Branch Block	18 (3.2)	18 (2.0)	20 (5.4)	26 (4.1)	14 (7.0)	20 (4.8)
Intraventricular block	3 (0.5)	1 (0.1)	7 (1.9)	5 (0.8)	4 (2.0)	8 (1.9)
Right Bundle Branch Block	78 (14.0)	22 (2.4)	13 (3.5)	10 (1.5)	10 (5.0)	6 (1.4)
RBBB + AFB	51 (9.1)	8 (0.8)	68 (18.5)	14 (2.2)	39 (19.7)	17 (4.0)
Atrial fibrillation	32 (5.7)	17 (1.8)	27 (7.3)	14 (2.2)	14 (7.0)	17 (4.0)
Atrial flutter	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
Pacemaker	0 (0.0)	6 (0.6)	11 (3.0)	3 (0.4)	11 (5.5)	2 (0.5)
2nd AV block	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3rd AV block	3 (0.5)	1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	7(1.2)	3 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
Frequent supraventricular or ventricular premature beats	116 (20.8)	87 (9.6)	62 (16.8)	63 (9.9)	38 (19.2)	37 (8.8)
Major QT prolongation (>115%)	33 (5.9)	19 (2.1)	13 (3.5)	13 (2.0)	13 (6.5)	18 (4.3)
Left ventricular hypertrophy	11 (1.9)	37 (4.1)	5 (1.3)	25 (3.9)	2 (1.0)	16 (3.8)
Major ECG abnormalities	312 (56.0)	288 (31.8)	204 (55.4)	208 (32.7)	140 (70.7)	179 (42.9)

Note: The parenthesis values correspond to the percentages.

Table 3. Incidence of a new major ECG abnormality according to the serological status during the follow-up in the group with no major abnormalities in the baseline and in the group with any major abnormality in the baseline 1997-2008

	Number at risk	Follow-up time (person-years)	Number of events	Incidence events/1000 person-years (95% CI)	Absolute incidence difference (95% CI)
No major ECG abnormality in the baseline					
NChD	617	5789	92	15.5 (12.7 – 18.5)	Reference
ChD	245	2298	57	24.8 (19.5 – 30.1)	9.25 (3.2 – 15.2)
Any major ECG abnormality in the baseline					
NChD	288	2315	28	12.1 (1.3 – 16.4)	Reference
ChD	312	2397	24	10.0 (0.0 – 13.8)	-2.1 (-13.8 – 8.1)

Table 4. Incidence of new major ECG abnormalities by serological status, per 1,000 person-year, during the follow-up from 1997 to 2008

Electrocardiographic Abnormalities	Number of events		Incidence events (95% CI)	
	ChD	Non ChD	ChD	Non ChD
Major Q-wave abnormalities	11	16	4.4 (2.0 – 7.2)	5.3 (3.3 - 7.5)
Minor Q-wave plus ST-T abnormalities	5	8	2.0 (0.4 – 3.9)	3.0 (1.5 - 4.8)
Major isolated ST-T abnormalities	14	27	6.0 (3.0 - 9.0)	7.0 (4.6 - 9.5)
Left Bundle Branch Block	10	15	4.0 (1.6 - 6.5)	2.9 (1.3 - 4.4)
Right Bundle Branch Block	5	4	2.2 (0.4 – 4.4)	0.9 (0.2 - 1.8)
Intraventricular block	4	5	1.6 (0.4 – 3.1)	1.7 (0.6 - 3.0)
RBBB + AFB	25	11	10.6 (6.8 – 14.5)	3.7 (2.0 - 5.5)
Atrial fibrillation	12	8	4.8 (2.4 – 7.5)	2.8 (1.5 - 4.4)
Atrial flutter	1	2	0.4 (0.0 – 1.6)	0.2 (0.0 - 0.8)
Pacemaker	10	3	4.0 (1.6 - 6.3)	0.4 (0.2 - 1.1)
Supraventricular Tachycardia	1	2	0.4 (0.0 – 1.6)	0.0
Frequent supraventricular or ventricular premature beats	31	54	14.0 (9.4 – 18.4)	7.4 (5.0 - 10.1)
Major QT prolongation (>115%)	13	13	5.3 (2.8 – 8.1)	4.0 (2.2 -6.0)
Left ventricular hypertrophy	2	15	0.8 (0.4 – 2.0)	2.7 (1.3 - 4.2)

Table 5. Influence of Chagas disease in comparison to the group without Chagas disease in the occurrence of new ECG abnormalities and in the mortality: the semi-competitive risk analysis.

	New ECG abnormalities	Death	Death after New ECG abnormalities occurrence
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Chagas disease - model 1	3.86 (2.97 – 5.01)	3.06 (2.04 – 4.58)	1.17 (0.88 – 1.56)
Chagas disease - model 2	3.01 (2.35 – 3.87)	1.88 (1.25 – 2.83)	1.05 (0.82 – 1.36)
Chagas disease - model 3	2.89 (2.28 – 3.67)	1.71 (1.18 – 2.48)	1.07 (0.83 – 1.37)

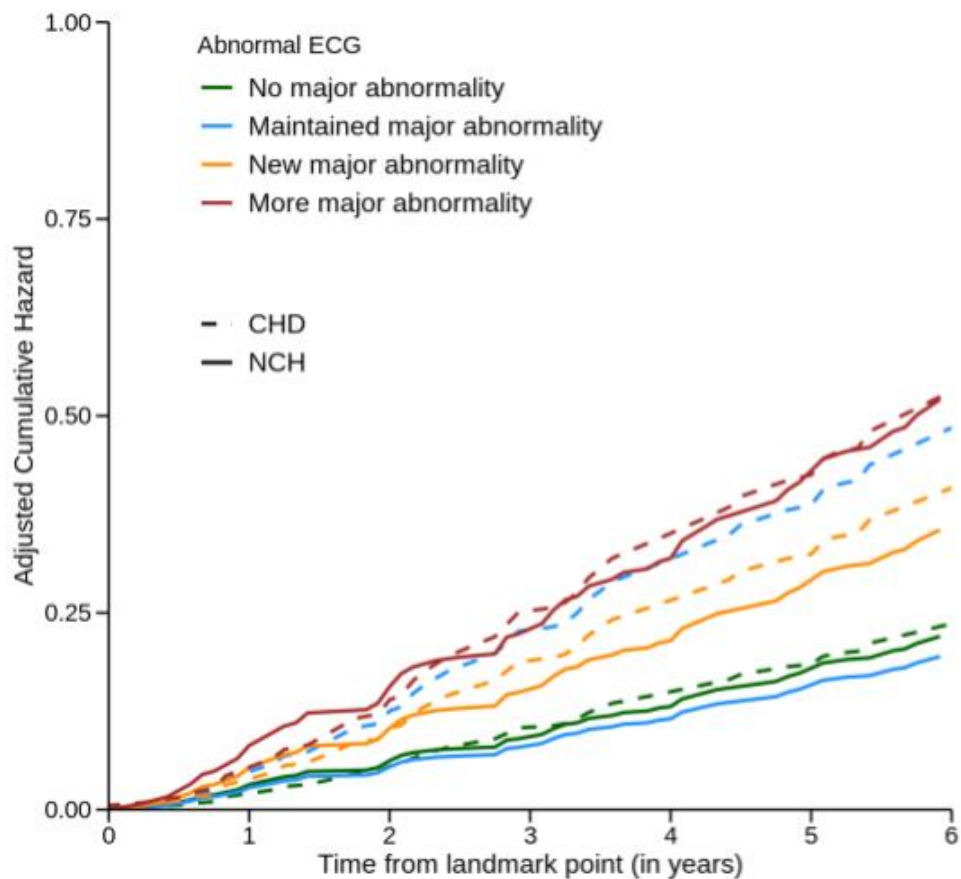
Model 1: Univariate analysis; Model 2: Adjusted for age and gender; Model 3: Adjusted for age, gender, smoking, diabetes, creatinine, systolic pressure (each 10mmHg) and body mass index

Table 6. Risk of death according to the incidence of ECG major abnormalities in the period comprising 1997-2002 in the group with Chagas disease and in the group without Chagas disease using the group Normal as the reference: the landmark analysis

ECG	Fully Adjusted Model * HR (95% CI)	P Value
Chagas disease		
Maintained	2.39 (1.41 – 4.05)	0.001
New	1.93 (1.02 – 3.65)	0.04
More	2.69 (1.38 – 5.24)	0.004
Without Chagas disease		
Maintained	0.87 (0.51 – 1.48)	0.62
New	1.69 (1.13 – 2.55)	0.01
More	2.62 (1.30 – 5.30)	0.007

* Adjusted for age, gender, smoking, diabetes, serum creatinine, systolic pressure (each 10mmHg), body mass index. CI, confidence interval

Figure 3. Cumulative incidence of death according to the incidence of ECG major abnormalities in the period comprising 1997-2002 in the group with Chagas disease and in the group without Chagas disease: a landmark analysis



		Number at risk						
No major abnormality								
CHD	135	135	130	127	122	118	116	
NCHD	368	360	355	339	325	307	291	
Maintained major abnormality								
CHD	93	88	84	75	71	65	57	
NCHD	74	70	65	63	61	56	52	
New major abnormality								
CHD	51	50	49	44	39	39	34	
NCHD	94	92	83	79	70	68	60	
More major abnormality								
CHD	31	28	25	21	20	18	17	
NCHD	20	18	15	14	14	13	11	

References

1. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209.
2. Ribeiro AL, Rocha MO. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1998;31(3):301-14.
3. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127(10):1105-15.
4. Chadalawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015072.
5. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75(6):1140-5.
6. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1922;14(1):5-61.
7. Brito BOF, Ribeiro ALP. Electrocardiogram in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018;51(5):570-7.
8. Nascimento BR, Araujo CG, Rocha MO, Domingues JD, Rodrigues AB, Barros MV, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(1):43-8.
9. Ribeiro AL, 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(1):e000632.
10. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: the Bambui (Brazil) Cohort Study of Ageing. *International journal of epidemiology*. 2011;40(4):862-7.
11. Lima e Costa MF, Barreto SM, Guerra HL, Firmo JO, Uchoa E, Vidigal PG. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambui Health and Ageing Study (BHAS). *International journal of epidemiology*. 2001;30(4):887-93.
12. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn HW. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings : standards and procedures for measurement and classification. Boston, Mass.: J. Wright; 1982. x, 229 p. p.
13. Rautaharju PM, Warren JW, Calhoun HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J Electrocardiol*. 1990;23 Suppl:111-7.
14. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings, including measurement and comparison with the Novacode : standards and procedures for ECG measurement in epidemiologic and clinical trials. 2nd ed. London: Springer; 2010. xiii, 328 p. p.
15. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(8):799-808.

16. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Ribeiro ALP. Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambui population-based cohort study (Brazil). *Int J Cardiol.* 2010;145(2):362-3.
17. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, Martins LNA, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of Trypanosoma cruzi-Seropositive Individuals. *Circulation.* 2021;144(19):1553-66.
18. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al. [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. *Revista espanola de cardiologia.* 2005;58(9):1037-44.
19. Porto CC. [the Electrocardiogram in the Prognosis and Evolution of Chagas' Disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 1964;17:313-46.
20. Barretto AC, Bellotti G, Deperon SD, Arteaga-Fernandez E, Mady C, Ianni BM, et al. [The value of the electrocardiogram in evaluating myocardial function in patients with Chagas' disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 1989;52(2):69-73.
21. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108(3):305-12.
22. Brasil MdSd. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas 2018 [Available from: http://conitec.gov.br/images/PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf].
23. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, Hoff R, Muniz TM, Guimaraes AC, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to Trypanosoma cruzi within a rural community in northeast Brazil. *Am Heart J.* 1983;105(2):287-94.
24. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56.
25. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Annals of internal medicine.* 2006;144(10):724-34.
26. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2527-34.
27. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-81.
28. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS neglected tropical diseases.* 2018;12(11):e0006814.
29. Fragata-Filho AA, Franca FF, Fragata Cda S, Lourenco AM, Faccini CC, Costa CA. Evaluation of Parasiticide Treatment with Benznidazol in the Electrocardiographic, Clinical, and Serological Evolution of Chagas Disease. *PLoS neglected tropical diseases.* 2016;10(3):e0004508.
30. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Sangenis LHC, Xavier SS, de Sousa AS, Costa AR, et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study. *EClinicalMedicine.* 2021;31:100694.
31. Jorgensen PG, Jensen JS, Marott JL, Jensen GB, Appleyard M, Mogelvang R. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(9):898-906.
32. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, Butler J, Min LJ, Cornuz J, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA.* 2012;307(14):1497-505.

33. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;CIR00000000000000757.
34. Agarwal SK, Simpson RJ, Jr., Rautaharju P, Alonso A, Shahar E, Massing M, et al. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *The American journal of cardiology*. 2012;109(1):105-9.
35. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(2):101-9.
36. Tervahauta M, Pekkanen J, Punsar S, Nissinen A. Resting electrocardiographic abnormalities as predictors of coronary events and total mortality among elderly men. *The American journal of medicine*. 1996;100(6):641-5.
37. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64.
38. Pinto-Filho MM, Brant LC, Dos Reis RP, Giatti L, Duncan BB, Lotufo PA, et al. Prognostic value of electrocardiographic abnormalities in adults from the Brazilian longitudinal study of adults' health. *Heart*. 2021;107(19):1560-6.
39. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
40. Global Burden of Disease Study 2019 Results <https://www.vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2022 [
41. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
42. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(14):1295-306.

6.2 Artigo 2

Publicado dia 06 de dezembro de 2021 sob a seguinte referência:

Brito BOdF, Attia ZI, Martins LNA, Perel P, Nunes MCP, Sabino EC, et al. (2021) Left ventricular systolic dysfunction predicted by artificial intelligence using the electrocardiogram in Chagas disease patients–The SaMi-Trop cohort. *PLoS Negl Trop Dis* 15(12): e0009974. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009974>

Left ventricular systolic dysfunction predicted by artificial intelligence using the electrocardiogram in Chagas disease patients – the SaMi-Trop Cohort

Short title: Artificial intelligence and the electrocardiogram of Chagas disease

Bruno Oliveira de Figueiredo Brito¹, Zachi I. Attia², Larissa Natany A. Martins^{3, 4}, Pablo Perel², Maria do Carmo P. Nunes¹, Ester Cerdeira Sabino⁵, Clareci Silva Cardoso⁶, Ariela Mota Ferreira⁷, Paulo R. Gomes^{1,3}, Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{1,3 *}, Francisco Lopez-Jimenez^{2*}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
2. Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.
3. Telehealth Center, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
4. Department of Statistics, Instituto de Ciência Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
5. Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
6. Federal University of São João del-Rei, Divinópolis, Brazil
7. Graduate Program in Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

The SaMi-Trop study is supported by the National Institute of Health: P50 AI098461-02 and U19AI098461-06.

Abstract

Background: Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in Chagas disease (ChD) is relatively common and its treatment using low-cost drugs can improve symptoms and reduce mortality. Recently, an artificial intelligence (AI)-enabled ECG algorithm showed excellent accuracy to detect LVSD in a general population, but its accuracy in ChD has not been tested.

Objective: To analyze the ability of AI to recognize LVSD in patients with ChD, defined as a left ventricular ejection fraction determined by the Echocardiogram $\leq 40\%$.

Methodology/Principal Findings: This is a cross-sectional study of ECG obtained from a large cohort of patients with ChD named São Paulo-Minas Gerais Tropical Medicine Research Center (SaMi-Trop) Study. The digital ECGs of the participants were submitted to the analysis of the trained machine to detect LVSD. The diagnostic performance of the AI-enabled ECG to detect LVSD was tested using an echocardiogram as the gold standard to detect LVSD, defined as an ejection fraction $<40\%$. The model was enriched with NT-proBNP plasma levels, male sex, and QRS ≥ 120 ms.

Among the 1,304 participants of this study, 67% were women, median age of 60; there were 93 (7.1%) individuals with LVSD. Most patients had major ECG abnormalities (59.5%). The AI algorithm identified LVSD among ChD patients with an odds ratio of 63.3 (95% CI 32.3–128.9), a sensitivity of 73%, a specificity of 83%, an overall accuracy of 83%, and a negative predictive value of 97%; the AUC was 0.839. The model adjusted for the male sex and QRS ≥ 120 ms improved the AUC to 0.859. The model adjusted for the male sex and elevated NT-proBNP had a higher accuracy of 0.89 and an AUC of 0.874.

Conclusion: The AI analysis of the ECG of Chagas disease patients can be transformed into a powerful tool for the recognition of LVSD.

Author Summary

Chagas disease (ChD) is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and continues to be a health problem despite the control of its transmission. ChD is a heterogeneous condition with a wide variation in its clinical course and prognosis. The majority (60%–70%) of infected individuals remain asymptomatic throughout life. Although some develop only conduction defects and mild segmental wall motion abnormalities, others develop severe symptoms of heart failure (HF), thromboembolic phenomena, and life-threatening ventricular arrhythmias. HF is one of major causes of the death of patients with ChD. There is some evidence on effective drugs against the parasite in the chronic form of the disease capable of preventing long-term adverse outcomes, but it is still limited. However low-cost medications are able to reduce mortality and improve the quality of life of patients with HF. Because of the lack of tertiary care facilities outside urban centers, an automatic diagnostic tool based on the ECG, which is a relatively simple exam without requiring human interpretation, would improve the capacity to recognize HF. Recently, digital signals of the electrocardiogram were recognized by Artificial Intelligence (AI) and associated with an excellent accuracy for HF in the general population. Our results demonstrate that AI-ECG could ensure a rapid recognition of HF in patients who require a referral to a cardiologist and the use of disease-modifying drugs. AI can be used as a powerful public health tool, it can transform the lives of 6 million patients with ChD worldwide, and it may well have a formidable impact on patient management and prognosis.

Introduction

Chagas disease (ChD) is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and continues to be a health problem despite the control of its transmission. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately six million people have been infected, particularly in Latin America, where the disease is endemic (1, 2). Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) is the most important predictor of mortality in Chagas Cardiomyopathy (ChCM). The treatment of ChCM is based on relatively low-cost drugs, which can improve symptoms and survival (2). Unfortunately, the diagnosis of LVSD requires advanced diagnostic testing, such as echocardiography (echo), computer tomography, or magnetic resonance, none of which is readily accessible to most patients with ChD in most endemic areas.

The electrocardiogram (ECG) has played an important role in the detection and evaluation of ChCM since the early years of its description (3). Moreover, the ECG is a low-cost, widely available exam. Many of the ECG abnormalities have been described as associated with a worse prognosis in ChCM and the need of further clinical evaluation and care (4-8). However, only a fraction of those with abnormal ECG presented LVSD, which can also occur in subjects with minor ECG abnormalities, limiting its role in the recognition of patients that are candidates for the use of drugs that can improve the prognosis in LVSD, such as betablockers and ACE inhibitors (8).

Machine learning is a field of Artificial Intelligence (AI) based on computational algorithms that allow computers to learn directly from data, without being explicitly programmed (9). AI properly trained neural networks can recognize digital patterns that are not yet available to human knowledge. Recently, digital signals of the ECG were

recognized by AI and associated with an excellent accuracy to detect LVSD in the general population (10).

The present study analyzes the ability of an AI-ECG algorithm (10) to identify LVSD, defined as a left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40% in patients with ChD (11, 12). LVEF was obtained by means of an echocardiogram and calculated according to the Simpsons method. A previously developed AI-ECG algorithm to detect LVSD in the general population (10) was applied to the patients with ChD from the São Paulo-Minas Gerais Tropical Medicine Research Center cohort (SaMi-Trop Study). The AI-predicted LVSD performance was then tested in different clinical models.

Material and Methods

Study Design

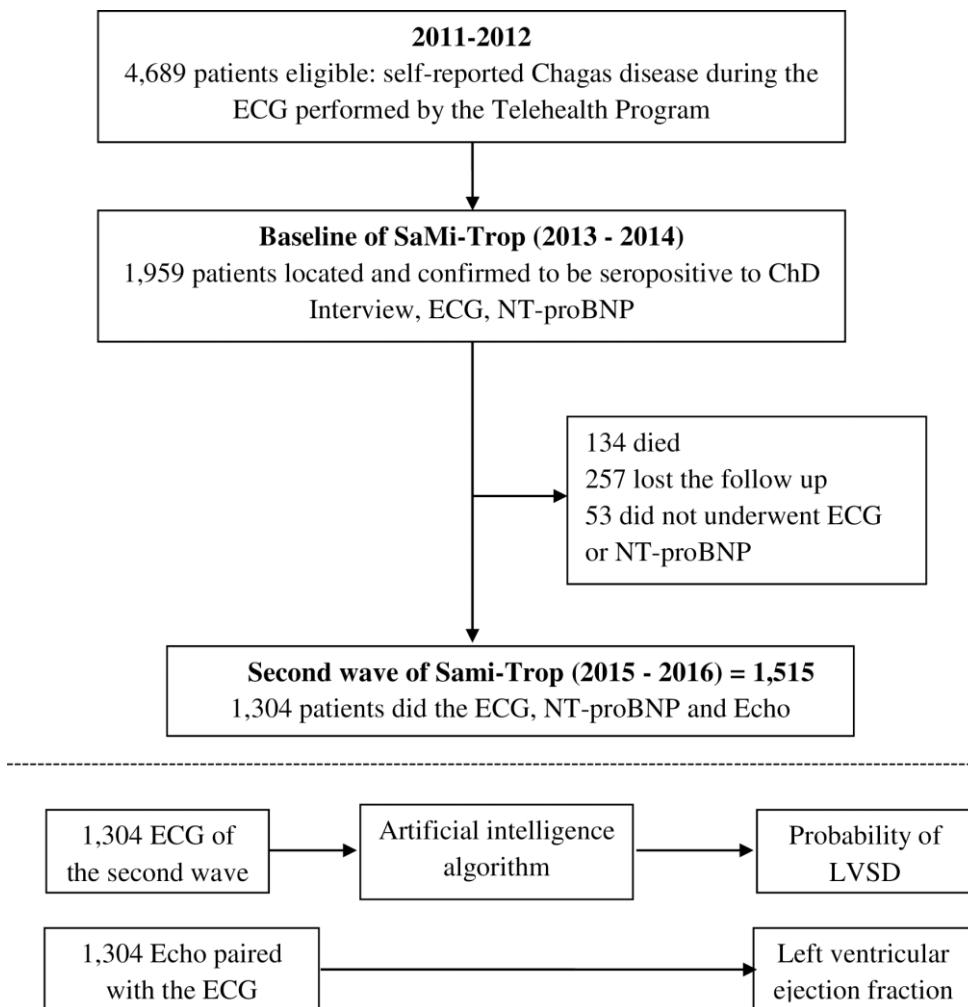
This is a cross-sectional study of ECG obtained from the second wave of a large cohort of patients with Chagas disease from an endemic area, called the SaMi-Trop Study, which is described elsewhere (13). The SaMi-Trop consists of a network of collaborating scientists in the Brazilian States of Minas Gerais and São Paulo and has been established to develop and conduct research projects on ChD. The SaMi-Trop study is a prospective cohort begun in 2013 which selected patients with ChD in 21 municipalities in the northern part of the state of Minas Gerais, where the prevalence of patients with chronic ChCM was expected to be high (13). The cohort was established by using patients under the care of the Telehealth Network of Minas Gerais, a program designed to support primary care in Minas Gerais, Brazil. Eligible patients were selected based on the ECG results performed in 2011–2012 by the Telehealth Network, henceforth called index ECG. Only patients who fulfilled all of the following inclusion criteria were selected: (1) self-reported Chagas disease; (2) presence of any abnormalities in the index ECG, and (3) aged 19 years or over. The exclusion criteria included pregnancy or breast feeding,

and any life-threatening disease with an ominous prognosis that suggested a life expectancy of <2 years. From the total of 4,689 patients eligible for the study, 2,157 were located and had the baseline assessment completed.

Subsequently, all participants were tested for *T. cruzi* infection using 2 serologic assays, a *T. cruzi* lysate-based enzyme immunoassay and a recombinant enzyme immunoassay (Wiener Lab). The final cohort included only patients with two positive serologic tests against *T. cruzi*, resulting in 1,959 individuals in 2013-2014.

The baseline visit was performed between 2013 and 2014 at public health primary care units by previously trained staff. The patients were interviewed using a standardized questionnaire, had a blood sample collected and an ECG evaluation. Although the sample of this cohort was selected among eligible patients with an ECG performed in 2011–2012 by the Telehealth Network of Minas Gerais Brazil, all ECGs were repeated for the admission in the cohort, performed by previously trained staff to guarantee its uniformity. After two years of follow-up, all patients were contacted for a second visit at public health primary care units (2015–2016). The evaluation included a new ECG, a health-related questionnaire, and a new NT-proBNP (N terminal pro-B-type natriuretic peptide, Roche Diagnostics) testing. The NT-proBNP test was obtained and categorized according to age-specific cut-off points for heart failure (14). This study included patients with confirmed ChD who attended the second visit and who had the original digital tracings of the ECG. The second wave data was used because the patients underwent the Echo evaluation, the gold standard to detect LVSD, only at this moment. Fig 1 describes the design of this study.

Fig 1. Flow chart describing study design



Transthoracic echocardiography was performed using a commercially available ultrasound system (Vivid Q, GE) with standard protocols according to the recommendations set forth by the American Society of Echocardiography. The exam was generally performed the same day of the ECG and acquired images were stored digitally and transferred to be analyzed offline with EchoPac software (GE Medical). Left ventricular ejection fraction was calculated according to the Simpsons method (15).

The protocol was approved by the Brazilian National Institutional Review Board (CONEP), logged under protocol number 179.685/2012. All participants provided written informed consent.

The Electrocardiogram and Artificial Intelligence evaluation

A resting 12-lead ECG was recorded using an ECG PC machine (TEB, São Paulo, Brazil). The ECG recordings were sent electronically to the Telehealth system. The ECG's measures were automatically analyzed using the University of Glasgow's ECG analysis program (release 28.5, issued on January 2014), and a clinical report was sent back to the primary healthcare unit. For research goals, all ECGs were manually reviewed and codified by a trained cardiologist using the Minnesota Code (MC) criteria (16).

The ECG of these ChD individuals were submitted to the analysis of the previously trained machine to recognize LVSD in the general population, as previously described. As the original model expects two seconds, 12-lead ECGs sampled at 500Hz, represented a matrix of 1000 x 12 samples for each ECG. All ECGs from this study were first resampled to 500Hz, and then filtered using a Butterworth bandpass filter of 0.5-100Hz. Each ECG was segmented to two second windows, with a one second overlap (0-2 seconds, 1-3 seconds, 2-4 seconds, etc.) and the average score of the AI-LVSD algorithm was used as the ECG probability of having low EF (0 means normal EF and 1 means low EF) (10).

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the data with frequencies, means, medians of electrocardiographic variables, major ECG abnormalities, as well as other clinical variables were obtained. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to evaluate normality. The variables with normal distribution were described as means and standard

deviation, while those with asymmetric distribution were described as medians and the first to third interquartile range.

The output of the AI algorithm was the probability of LVSD of each person after the AI ECG analysis. Diagnostic performance included accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and the area under the curve (AUC). The accuracy of a test is its ability to differentiate the patient and healthy cases correctly. To estimate the accuracy of a test, we should calculate the proportion of true positive and true negative in all evaluated cases. Logistic regression was applied to test the association of AI-predicted LVSD with LVSD. Different cut-off points were obtained for each model in order to maximize their sensibility or specificity. The exposure variable was AI-predicted LVSD given by a continuous probability. The covariates were elevated NT-proBNP, male sex, major ECG abnormalities, $QRS \geq 120\text{ms}$, age, heart rate, and heart rate > 80 bpm. These covariates have a major importance in ChCM prognosis (8, 17).

Five logistic regression models were developed to evaluate AI - predicted LVSD performance. First, a univariate model was created to identify the importance of other clinical and electrocardiographic variables that could improve AI-predicted LVSD results when applied in a real-world scenario. The present study's models have predicted the LVSD when its outputs - a number between 0 and 1 - are above a threshold. Those thresholds were chosen to determine their best sensitivity and specificity. The best calculated threshold for the AI-predicted LVSD univariate model was 0.40. In the second model, the first one was adjusted to the male sex and $QRS \geq 120$ ms, and the best threshold was 0.15. In the third model, the first one was adjusted to the male sex and abnormal NT-proBNP, and the best threshold was 0.11. The fourth was adjusted to the male sex, $QRS \geq 120$ ms, and abnormal NT-proBNP. The fifth model included

only the patients with major electrocardiographic abnormalities, and it was adjusted to the male sex and abnormal NT-proBNP. The best threshold for the fifth model was 0.11. A further analysis of the third model was conducted to compare the clinical and electrocardiographic characteristics of the false positive individuals with the true positive and of the false negative with the true negative. The Mann-Whitney test was applied to compare the medians. To compare categorical variables, the Chi-squared and the Fisher tests were used.

Results

Among the 1,304 participants of this study, the median age was 60 (51 - 69), of which 872 (67%) were women. There were 93 (7.1%) individuals with LVSD. NT-proBNP was high in 148 (11.3%) individuals of the study population. Most of the population presented major ECG abnormalities (59.5%). Baseline characteristics of the study participants are shown in Table 1.

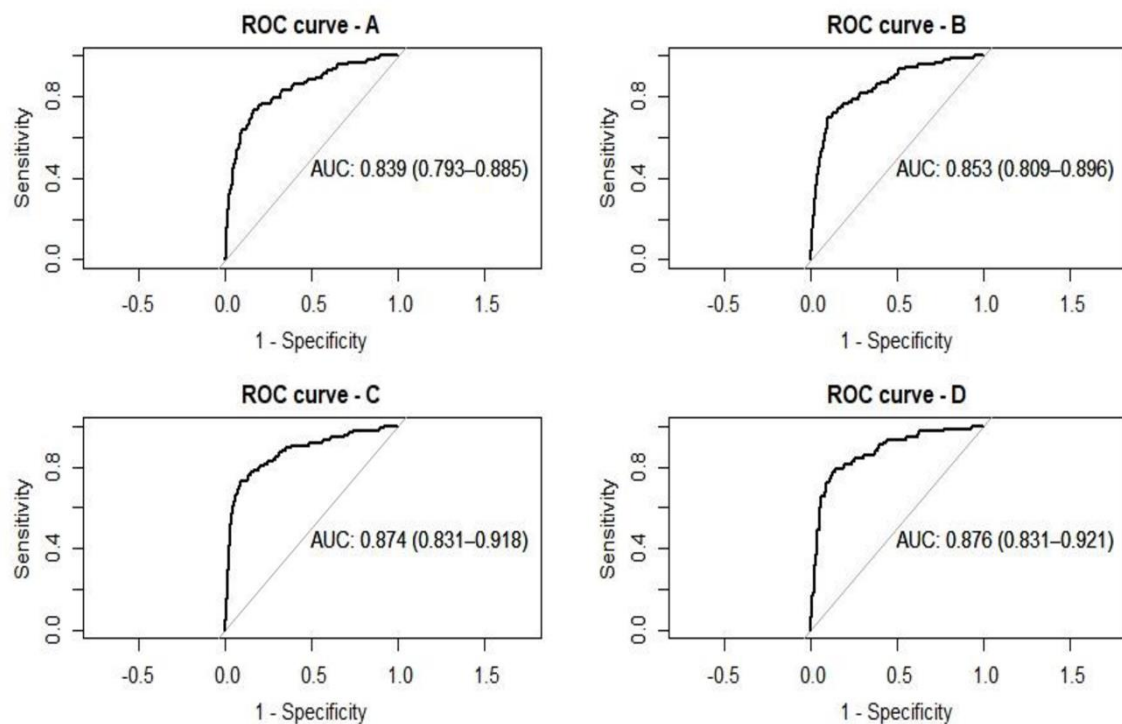
Table 1. Clinical characteristics of the Chagas disease population by gender (n=1,304).

Characteristics	Total (n=1,304)	Men (n= 432)	Women (n= 872)
Age (years)	60 (51 - 69)	60 (52 – 69)	59 (50 - 69)
Ethnicity			
Black	229 (17.5)	72 (16.6)	157 (18.0)
White	292 (22.4)	100 (23.1)	192 (22.0)
Mixed	755 (58.0)	249 (57.6)	506 (58.0)
Indigenous	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Literacy	741 (56.8)	238 (55.1)	503 (57.7)
Diabetes mellitus [#]	144 (11.0)	37 (8.5)	107 (12.2)
Chronic kidney disease [#]	133 (10.2)	49 (11.3)	84 (9.6)
Systemic hypertension [#]	840 (64.4)	273 (63.2)	567 (65.0)
History of myocardial infarction [#]	67 (5.1)	27 (6.2)	40 (4.5)
Previous use of benzonidazole [#]	82 (6.3)	27 (6.2)	55 (6.3)
Heart rate	64 (57 – 72)	62 (56 – 70)	65 (58 -74)
QRS duration	110 (92 - 140)	120 (98 – 148)	104 (90 – 136)
Major Q wave	119 (9.1)	49 (11.3)	70 (8.0)
Major ST-T	151 (11.5)	41 (9.5)	110 (12.6)
Right bundle branch block	404 (31.0)	131 (30.3)	273 (31.3)
RBBB + LAH	9 (0.7)	2(0.4)	7 (0.8)
Intraventricular block	37 (2.8)	19 (4.4)	18 (2.0)
Left bundle branch block	49(3.7)	22 (5.1)	27 (3.1)
Premature ventricular contraction	33 (2.5)	12 (2.7)	21 (2.4)
Any major ECG abnormality	776 (59.5)	270 (62.5)	506 (58.0)
Pacemaker	54 (4.1)	30 (6.9)	24 (2.7)
Atrial fibrillation	64 (4.9)	30 (6.9)	34 (3.9)
Elevated NT-proBNP ^{&}	148 (11.3)	69 (15.9)	79 (9.0)
NT-proBNP	146 (63 – 372)	162 (54 – 534)	140 (67 – 320)
LVEF	63 (57 – 66)	61(50 - 65)	63 (59 – 66)

* Data are expressed by percentage except Age, NT-proBNP, QRS duration, heart rate, and LVEF, which are expressed by medians and quartiles. # Self-reported data. RBBB + LAH: Right bundle branch block + Left Anterior Hemiblock; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction. & Number of individuals and the percentage of them with high NT-proBNP levels.

In the univariate model, AI has an odds ratio of 63.3 (95% CI 32.3 – 128.9) to predict LVSD. Using the optimal cutoff value of probability to detect LVSD ($P=0.40$), the AI algorithm was able to identify LVSD among patients with ChD with a sensitivity of 0.73 (0.71 – 0.75), specificity of 0.83 (0.74 – 0.92), overall accuracy of 0.83 (0.80 – 0.85), negative predictive value of 0.97 (0.92 – 1.00), and a positive predictive value of 0.25 (0.24 – 0.26). The AUC was 0.839 (0.793 – 0.885), as observed in Fig 2. Other important clinical variables associated with LVSD were high NT-proBNP, $QRS \geq 120\text{ms}$, and the male sex, in this order, as seen in Table 2.

Fig 2. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for AI prediction of LVSD (n=1,304).



A: All patients ($n= 1,304$), univariate analysis; **B:** All patients ($n= 1,304$), adjusted for the male sex and $QRS \geq 120\text{ms}$; **C:** All patients ($n= 1,304$), adjusted for the male sex and NT-proBNP; **D:** Only the patients with major ECG abnormalities ($n= 776$), adjusted for the male sex and NT-proBNP

Table 2. Clinical variables associated with left ventricular systolic dysfunction in univariate logistic regression (n=1,304)

Variables	Odds Ratio	(95% CI)
Artificial Intelligence-based ECG LVSD	63.35	(32.33 – 128.90)
High NT-proBNP	22.42	(13.98 – 36.57)
Male sex	4.10	(2.65 – 6.44)
Major ECG abnormalities	3.26	(1.95 – 5.77)
QRS \geq 120ms	4.55	(2.84 – 7.55)
Age	0.99	(0.98 – 1.01)
Heart rate	1.00	(0.98 – 1.02)
Heart Rate > 80bpm	1.00	(0.48 – 1.90)

When incorporating sex into the model and QRS duration \geq 120ms, the AUC improved to 0.853 (0.809 – 0.896) and had a higher specificity of 0.90 (0.81 – 0.99). After incorporating sex and NT-proBNP, the accuracy increased to 0.89 (0.88 – 0.91), with a higher specificity of 0.91 (0.82- 1.00) and an AUC of 0.874 (0.831 – 0.918). The QRS duration \geq 120ms was not significant in the fourth model which also included the male sex and NT-proBNP; further analyses were not conducted. When only the AI results of the individuals with major ECG abnormalities were analyzed and adjusted for sex and NT-proBNP, there was a slight increase in the odds ratio to 9.80 (3.73 – 26.64) and sensitivity to 0.78 (0.76 – 0.81). There was no improvement in the AUC, PPV, and NPV when compared to the third model. The other properties of these proposed tests are demonstrated in Table 3. Fig 2 shows the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves of each model.

Table 3. Logistic regression models to predict the ability of AI to recognize LVEF and its performance in clinical practice scenarios

	A- AI Univariate analysis (n= 1,304)	B- Adjusted for the male sex and QRS \geq 120ms (n= 1,304)	C- Adjusted for the male sex and NT-proBNP (n= 1,304)	D- Major ECG abnormalities adjusted for the male sex and NT- proBNP (n= 776)
Odds Ratio (95% CI)	63.35 (32.33 – 128.90)	36.14 (17.26 – 78.37)	9.41 (4.04 – 22.21)	9.80 (3.73 – 26.64)
Accuracy	0.83 (0.80 – 0.85)	0.89 (0.87 – 0.90)	0.89 (0.88 – 0.91)	0.85 (0.83 – 0.88)
Sensitivity	0.73 (0.71 – 0.75)	0.69 (0.68 – 0.71)	0.73 (0.71 – 0.74)	0.78 (0.76 – 0.81)
Specificity	0.83 (0.74 – 0.92)	0.90 (0.81 – 0.99)	0.91 (0.82 – 1.00)	0.86 (0.77 – 0.95)
PPV	0.25 (0.24 – 0.26)	0.35 (0.34 – 0.36)	0.38 (0.37 – 0.39)	0.38 (0.37 – 0.40)
NPV	0.97 (0.92 – 1.00)	0.97 (0.90 – 1.00)	0.97 (0.90 – 1.00)	0.97 (0.89 – 1.00)
AUC	0.84 (0.79 – 0.88)	0.85 (0.81 – 0.87)	0.87 (0.83-0.92)	0.87 (0.83-0.92)

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; AUC: Area under the curve. Model A: All patients (n= 1,304), univariate analysis; Model B: All patients (n= 1,304), adjusted for the male sex and QRS \geq 120ms; Model C (n= 1,304): All patients, adjusted for the male sex and NT-proBNP; Model D: Included only the patients with major ECG abnormalities (n= 776), adjusted for the male sex and NT-proBNP.

The third model had 106 false positive (FP) individuals and 67 true positives (TP), as described in Table 4. These groups had no differences in age, sex, ethnicity, and comorbidities. The TP group has a higher proportion of individuals with a high NT-proBNP (89.5%) and a pacemaker (31.3%). On the other hand, the FP has a higher proportion of major ST-T abnormalities (10.3%) and RBBB (41.5%). These groups have a similar proportion of major ECG abnormalities: 88.0% in the TP group and 90.5% in the FP group ($p=0.78$).

Table 4. Clinical and electrocardiographic characteristics of the false positive (FP) and true positive (TP) population (n= 173).

Characteristics	FP (n=106)	TP (n= 67)	P
Age (years)	63.5 (52.2-71.8)	59.0 (49.5 – 69.0)	0.08
Male sex	69 (65.1)	45 (67.1)	0.91
Ethnicity			0.40
White	25 (23.6)	17 (25.3)	
Mixed	63 (59.4)	34 (50.7)	
Black	17 (16.0)	13 (19.4)	
High cholesterol	16 (15.1)	11 (16.4)	0.84
Diabetes	11 (10.3)	4 (5.9)	0.47
Chronic kidney disease	13 (12.2)	13 (19.4)	0.34
Systemic hypertension	72 (68.0)	45 (67.1)	0.76
Myocardial infarction	12 (11.3)	7 (10.4)	0.98
Propranolol use	4 (3.7)	1 (1.5)	0.65
Atenolol use	6 (5.6)	0 (0.0)	0.82
Amiodarone use	21 (19.8)	22 (32.8)	0.11
Previous use of benzonidazol	11 (10.3)	11 (16.4)	0.14
High NT-proBNP	70 (66.0)	60 (89.5)	0.001
Heart rate	62.0 (56.0 – 69.8)	64.5 (59.0 – 70.8)	0.46
Major Q wave	28 (26.4)	15 (22.4)	0.67
Major isolated ST - T	11 (10.3)	0 (0.0)	< 0.001
RBBB	44 (41.5)	17 (25.3)	0.04
RBBB + AFB	0 (0.0)	0 (0.0)	-
LBBB	14 (13.2)	7 (10.4)	0.76
Intraventricular block	10 (9.4)	11 (16.4)	0.26
Pacemaker	11 (10.3)	21 (31.3)	0.001
Atrial fibrillation	21 (19.8)	8 (11.9)	0.25
Atrial Flutter	2 (2.0)	2 (3.0)	0.64
PVC	8 (7.5)	4 (5.9)	0.77
LVH	1 (0.9)	0 (0.0)	1.00
Major abnormalities	96 (90.5)	59 (88.0)	0.78

VPB: Ventricular premature beats; RBBB; Right Bundle Branch Block; LBBB: Left Bundle Branch Block; LVH: Left ventricular hypertrophy

The third model also had 25 false negatives (FN) and 1,075 true negatives (TN), as described in Table 5. The FN group has a higher proportion of men and a slightly higher, but not significant, proportion of major ECG abnormalities. The FN group has a higher proportion of major Q wave abnormalities (28.0%) and major ST-T abnormalities (24.0%), although the TN group also has an important proportion of them – 9.3% and 11.1% respectively. No difference was found between the FN and TN groups when considering the clinical characteristics.

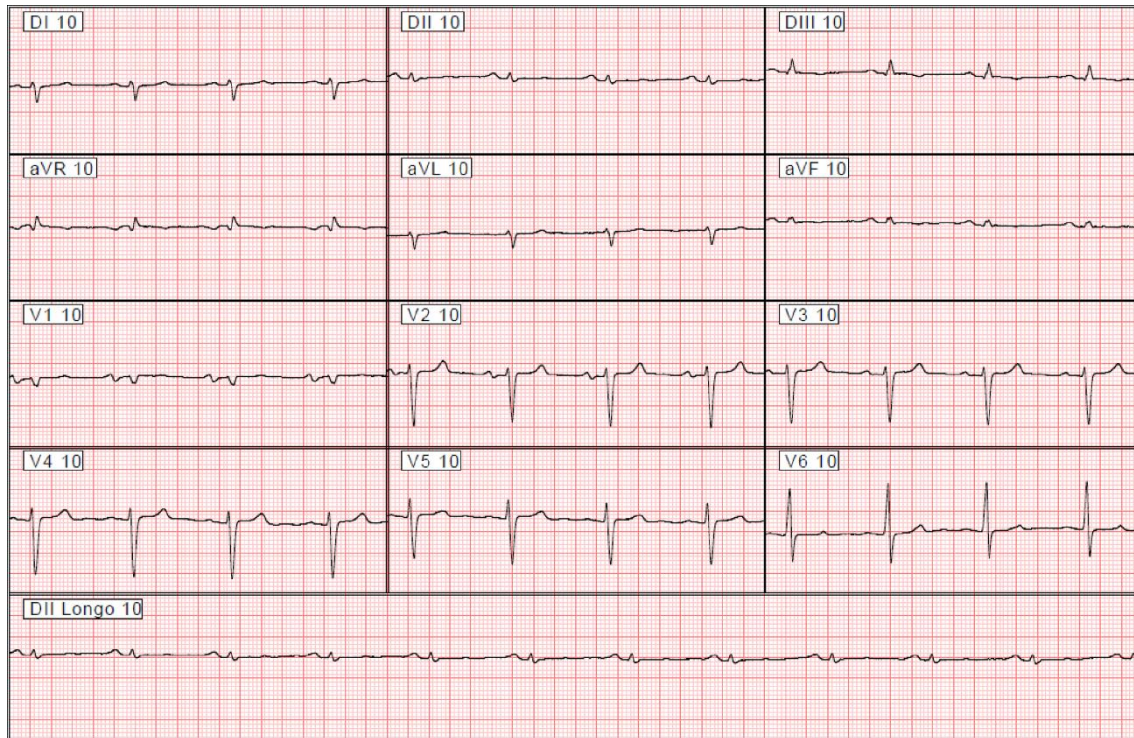
Table 5. Clinical and electrocardiographic characteristics of the false negative (FN) and true negative (TN) population (n= 1,098).

Characteristics	FN (n=25)	TN (n= 1,075)	P
Age (years)	62.0 (44.0 – 88.0)	60.0 (19.0 – 95.0)	0.18
Male sex	14 (56.0)	298 (27.7)	0.004
Ethnicity			0.82
White	4 (16.0)	238 (22.1)	
Mixed	16 (64.0)	629 (58.5)	
Black	5 (20.0)	185 (17.2)	
High cholesterol	5 (20.0)	316 (29.4)	0.91
Diabetes	4 (16.0)	122 (11.3)	0.52
Chronic kidney disease	1 (4.0)	101 (9.4)	0.50
Systemic hypertension	20 (80.0)	682 (63.4)	0.16
Myocardial infarction	2 (8.0)	42 (3.9)	0,27
Atenolol use	0 (0.0)	48 (4.4)	0.62
Propranolol use	2 (8.0)	30 (2.8)	0.16
Amiodarone use	1 (4.0)	123 (11.4)	0.50
Previous use of benzonidazol	6 (24.0)	307 (28.5)	0.41
High NT-proBNP	0 (0.0)	21 (1.9)	1.00
Heart rate	68.0 (46.0- 86.0)	64.0 (37.0- 138.0)	0.49
Major Q wave	7 (28.0)	100 (9.3)	0.008
Major isolated ST - T	6 (24.0)	120 (11.1)	0.05
RBBB	7 (28.0)	327 (30.4)	0.96
RBBB + AFB	0 (0.0)	9 (0.83)	1.00
LBBB	2 (8.0)	25 (2.32)	0.124
Intraventricular block	0 (0.0)	25 (2.32)	0.12
Pacemaker	1 (4.0)	20 (1.8)	0.38
Atrial fibrillation	1 (4.0)	32 (2.9)	0.54
Atrial Flutter	0 (0.0)	2 (0.2)	1.00
PVC	0 (0.0)	20 (1.8)	1.00
LVH	1 (4.0)	9 (0.8)	0.20
Major abnormalities	16 (64.0)	589 (54.8)	0.48

Discussion

This study describes the diagnostic performance of an AI-enabled ECG algorithm to detect LVSD in patients with ChD. The AI algorithm presented a high-level accuracy to recognize LVSD, together with an excellent negative predictive value, suggesting a potential role to screen (and rule out) for LVSD in this population. The incorporation of readily available information, such as sex and QRS duration, did improve the performance of the algorithm. The use of NT-proBNP level can significantly improve the AUC, the accuracy, and the specificity. The model with the addition of NT-proBNP and QRS duration ≥ 120 ms in the evaluation of the same individual proved to be insignificant. The ECG is the single most important test in the initial evaluation of the patients with ChD (18). A previous study identified that the presence and the number of typical electrocardiographic abnormalities of ChD are independently associated with the severity of the ChCM (19). That study analyzed the ECG abnormalities based on standard reading and interpretation of ECG features. An AI algorithm is expected to go beyond human skills through deep learning using artificial neural networks. This property of AI can be demonstrated by the ECG presented in the Figure 3. The ECG belongs to a patient with an ejection fraction of 28% diagnosed by the echocardiogram. However, it does not have abnormalities typical of ChCM and even a senior cardiologist would not suspect LVSD from this analysis.

Fig 3. Electrocardiogram of a patient with LVSD recognized by the AI algorithm



Considering that the AI-ECG algorithm was originally derived and validated in the general population and not in patients with ChD, the model was enriched with basic clinical information and ECG parameters known to predict ChCM with improved performance. In contrast to the previous study (10) the male sex was associated with LVSD and improved the test specificity. A previous prognostic study of ChCM patients has already identified a worse prognosis of the male gender (20). The accuracy, specificity, and AUC of AI-predicted LVSD were improved by the addition of $QRS \geq 120\text{ms}$ to the evaluation. This is in accordance with Ribeiro et al., who demonstrated that QRS duration was significantly correlated to LVSD and to left ventricular enlargement, recognizing that a small proportion of patients with narrow QRS can still have LVSD (21). However, the best model includes NT-proBNP, a biomarker associated with the presence of LVSD in the general population and in ChD, and is strongly related to the

risk of death in ChD (17). Although NT-proBNP is considered a surrogate marker of LVSD (22, 23), it is not readily available in most of clinical scenarios involving ChD.

The AI-ECG has a high NPV to rule out the presence of LVSD in patients with ChD in all the models. However, the PPV is quite low for all the models, even that which included the NT-proBNP. The positive predictive value will depend on the prevalence of LVSD in the population, in this case, 7%. The prevalence of LVSD in the SaMi-Trop cohort is representative of a community-based population with ChD (24). The fifth model did not significantly change the PPV and the other test characteristics, although it was applied only to the results of individuals with major ECG abnormalities. There are most likely some common characteristics between the major electrocardiographic abnormalities and the alterations considered by the AI-ECG algorithm. In addition, the association between the presence of major ECG changes and LVSD is already known(19). Assuming that the metrics performance remains, if the AI-ECG were applied to a population with a higher prevalence of LVSD, the PPV would be improved. It is also important to highlight that our study did not evaluate the clinical history, symptoms, and clinical examination of the patients, which could help to better estimate the pre-test probability and help to optimize the positive predictive value of the AI-ECG when applied in a specific clinical scenario. Although there is no difference in the clinical characteristics and the comorbidities between the FP and TP groups, the high proportion of major ECG abnormalities and high NT-proBNP in the FP group is noticeable. The major ECG abnormalities are associated with LVSD (19) and mortality (4). High NT-proBNP levels may indicate that some of them have myocardial fibrosis, even if asymptomatic and without LVSD (25). It can therefore be hypothesized that AI-ECG, in the FP group, might have recognized some patients that can develop LVSD during a long-term follow-up, a hypothesis that will be tested in the third visit of the same cohort.

There is a small proportion of FN individuals compared to the TN group. The FN group has a higher proportion of men, major Q wave abnormalities, and major isolated ST-T abnormalities that are related to LVSD and death in ChD (4, 8). These ECG abnormalities are also associated with myocardial infarction (26) and, in the clinical setting, those individuals should also be evaluated with an echocardiogram. It must be considered that the TN group has a high proportion of major abnormalities, indicating that the AI-ECG used digital information other than the previously established knowledge about ECG.

ChCM affects 20-40% of patients in the chronic phase of the ChD (2). Compared to the other cardiomyopathies, individuals with ChCM have a higher mortality, a worse quality of life, and a higher number of hospitalizations (27, 28). LVSD, usually expressed by a low LVEF, which is the most important predictor of death in ChD (18). Routine clinical practice includes a combination of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, or angiotensin receptor blockers and anticoagulation, which are low-cost medications and are able to reduce mortality and improve one's quality of life (18, 29). However, it is a great challenge to increase the access of most individuals with ChCM to this treatment.

Like other neglected tropical diseases, ChD is a chronic, stigmatizing condition, closely associated with poverty, and many patients live in remote areas of Latin America (30). This limits the clinical evaluation to diagnose or rule out LVSD because the echo – and other cardiac imaging alternatives – is a scarce resource for this setting, and it is not readily available or not available at all (31). Because of the lack of tertiary care facilities outside urban centers, an automatic diagnostic tool based on the ECG, which is a relatively simple exam that does not require human interpretation, would improve the capacity to recognize LVSD, which is in accordance to the World Heart Federation recommendations for the management of ChD (30). AI-ECG could ensure a rapid

recognition of LVSD, or at least an accurate screening system to identify patients who require a referral to a cardiologist and the use of disease-modifying drugs.

Another important characteristic of our AI algorithm is that it uses an inexpensive, standardized, ubiquitous test as its input - the 12-lead ECG. Although the models adjusted to NT-proBNP have the highest diagnostic accuracy than the other models, NT-proBNP is not a ubiquitous exam and, in many places, it is more expensive than the ECG and Echo, making the AI-ECG algorithm enriched with NT-proBNP less practical to be implemented in this setting. By contrast, AI analysis of the ECG is a highly desirable tool, considering that it has good diagnostic performance and is automatic and inexpensive.

Almost one century after the description of the ChCM (3), there is some evidence on effective drugs against the parasite in the chronic form of the disease capable of preventing long-term adverse outcomes, but it is still limited (18, 32). However, treating the resulting heart failure has proven to reduce mortality. The early recognition of LVSD by an AI analysis of the ECG would be one of most important advances in the evaluation and management of patients with ChD. AI can be used as a powerful public health tool and transform the lives of six million patients with ChD around the world. Since ChD is associated with the poverty and with populations without easy medical assistance, as demonstrated by the high proportion of illiterates in this study, AI may have an impact on patient management and prognosis.

Limitations

The AI-predicted LVSD performance with the ECG of the Chagas disease population could seem less impressive than the previously published results (10). However, it must be considered that individuals with ChD have more complex findings on the ECG (8) than the general population that trained AI algorithms to recognize LVSD. Much fewer individuals with Chagas disease participated in this study, as compared to the 35,970

people of general population that comprised the previous training set. The logical next step to assess AI-ECG in ChD is to develop a ChD specific model using data from populations where the AI-ECG could potentially be applied. This would require a larger sample size than the current report, but could potentially have better diagnostic performance, as models perform better when applied to populations similar to those used during the training of the model. Further studies could use modelling and clinical trials to evaluate the potential impact of implementing this AI-ECG enabled algorithm to detect LVSD in patients with ChD.

The AI-ECG algorithm like any other complementary exam should be applied to shed light to a clinical questioning. This study does not contain data about the clinical history and the physical exams of the patients. This limitation of the analysis should be considered when the AI-ECG algorithm is used to test LVSD in the patients with ChD. When applied to patients with a higher pre-test probability, the algorithm may have a better positive predictive value. This hypothesis will be tested in future studies.

Conclusion

AI analysis of the ECG of Chagas disease patients is a ubiquitous and inexpensive test and can be a powerful tool for the recognition of LVSD in the patients with ChD. Thus, public health resources can be better used, in turn resulting in improvements in the medical care provided to these patients.

References

1. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):767-76. Epub 2013/06/19.
2. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(10):576-89. Epub 2012/08/01.
3. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1922;14(1):5-61.
4. Ribeiro AL, 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(1):e000632. Epub 2014/02/11.
5. Nascimento BR, Araujo CG, Rocha MO, Domingues JD, Rodrigues AB, Barros MV, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(1):43-8. Epub 2011/06/28.
6. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003;108(3):305-12. Epub 2003/07/02.
7. Moraes DN, Nascimento BR, Beaton AZ, Soliman EZ, Lima-Costa MF, Dos Reis RCP, et al. Value of the Electrocardiographic (P Wave, T Wave, QRS) Axis as a Predictor of Mortality in 14 Years in a Population With a High Prevalence of Chagas Disease from the Bambui Cohort Study of Aging. *The American journal of cardiology*. 2018;121(3):364-9. Epub 2017/12/02.
8. Brito BOF, Ribeiro ALP. Electrocardiogram in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018;51(5):570-7. Epub 2018/10/12.
9. Mincholé A, Rodríguez B. Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nature medicine*. 2019;25(1):22-3. Epub 2019/01/09.
10. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nature medicine*. 2019;25(1):70-4. Epub 2019/01/09.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239. Epub 2013/06/12.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200. Epub 2016/05/22.
13. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CD, de Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ open*. 2016;6(5):e011181. Epub 2016/05/06.

14. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):824-39. Epub 2008/09/02.
15. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, 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 Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(1):3-25. Epub 2018/01/08.
16. HW. PRCRB. *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification*. : Boston, MA: John Wright-PSG; 1982.
17. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, et al. 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(6):e014176. Epub 2020/03/12.
18. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. Epub 2018/10/26.
19. Brito BOdF, Pinto-Filho MM, Cardoso CS, Di Lorenzo Oliveira C, Ferreira AM, de Oliveira LC, et al. Association between typical electrocardiographic abnormalities and NT-proBNP elevation in a large cohort of patients with Chagas disease from endemic area. *Journal of electrocardiology*. 2018;51(6):1039-43.
20. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(8):799-808. Epub 2006/08/25.
21. Ribeiro AL, Rocha MO, Barros MV, Rodrigues AR, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000;23(11 Pt 2):2014-7. Epub 2001/01/05.
22. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Perez AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet*. 2002;360(9331):461-2. Epub 2002/09/21.
23. Ribeiro AL, Teixeira MM, Reis AM, Talvani A, Perez AA, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: a comparison with the conventional approach. *International journal of cardiology*. 2006;109(1):34-40. Epub 2005/07/19.
24. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(2):e2078. Epub 2013/03/08.
25. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(25):3102-9. Epub 2017/12/23.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64. Epub 2018/08/30.

27. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverria LE, Gomez EA, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation Heart failure*. 2017;10(11). Epub 2017/11/17.
28. Nadruz W, Jr., Gioli-Pereira L, Bernardez-Pereira S, Marcondes-Braga FG, Fernandes-Silva MM, Silvestre OM, et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. *Heart*. 2018;104(18):1522-8. Epub 2018/03/11.
29. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *American heart journal*. 2007;153(4):544 e1-8. Epub 2007/03/27.
30. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, et al. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Global heart*. 2020;15(1):26. Epub 2020/06/04.
31. Diamantino AC, Nascimento BR, Nunes MCP, Sable CA, Oliveira KKB, Rabelo LC, et al. Impact of incorporating echocardiographic screening into a clinical prediction model to optimise utilisation of echocardiography in primary care. *International journal of clinical practice*. 2020:e13686. Epub 2020/08/28.
32. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(14):1295-306. Epub 2015/09/02.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coorte de Bambuí – Estudo sobre saúde e envelhecimento é a maior coorte de idosos com a doença de Chagas (DCh) já descrita e uma das maiores coortes contemporâneas de indivíduos portadores dessa doença. Seus dados são únicos e revelam a história natural da DCh nos indivíduos idosos em quem ela tem uma prevalência cada vez mais expressiva. Os resultados da presente análise são evidências convincentes de que a DCh continua a evoluir para Cardiopatia Chagásica mesmo em idades avançadas e de que a existência de alterações maiores no ECG é suficiente para aumentar a mortalidade.

Esses achados abrem espaço para ensaios clínicos randomizados com o uso do Benzonidazol nessa população. Embora haja evidências crescentes de que o tratamento de indivíduos na forma indeterminada pode reduzir a progressão da doença e a mortalidade, os estudos foram observacionais e não incluíram idosos. O impacto da existência de alterações eletrocardiográficas maiores sobre a mortalidade torna mais atrativa a investigação desse medicamento já existente com efeitos colaterais importantes nos indivíduos sem cardiopatia. Caso sejam desenvolvidos outros medicamentos com melhor posologia e menos efeitos adversos, ampliamos com esse trabalho a população a ser avaliada em seus estudos.

A análise de sobrevida com *Landmark* de 5,5 anos mostrou que desenvolver uma nova anormalidade no ECG resulta em um risco aumentado de morte, não diferente do risco daqueles que já apresentavam uma anormalidade no ECG basal. Assim, a cardiomiopatia recém-desenvolvida que ocorre em idosos é tão ameaçadora quanto a cardiomiopatia estabelecida em fases mais precoces. Dessa forma, encontra-se alguma limitação das alterações maiores do ECG convencional para discriminar os portadores da Cardiopatia Chagásica quanto ao seu prognóstico. Como complemento do primeiro estudo dessa tese, foi avaliada a capacidade da Inteligência Artificial (IA) de prever a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, o principal marcador prognóstico da Cardiopatia, a partir do ECG.

O algoritmo de IA é capaz de extrair mais informações do ECG do que aquelas já descritas pela Medicina. Ele traz uma nova perspectiva para o uso do ECG na DCh incrementando seu poder diagnóstico e capacidade de identificar insuficiência cardíaca. Como é um método amplamente disponível e de baixo custo, existe um enorme potencial para aumentar a identificação precoce da insuficiência cardíaca e permitir o tratamento em tempo adequado dos muitos pacientes que vivem em áreas remotas da América Latina. Isso pode contribuir para reduzir sua mortalidade e melhorar a qualidade de vida.

O entusiasmo inicial trazido pelos resultados desse trabalho deve direcionar novas pesquisas com a aplicação da IA nos ECG da DCh e a validação externa desse algoritmo antes da sua ampla utilização na prática clínica. Existe espaço para melhor calibração desse algoritmo de IA-ECG treinando-o com maior número de ECG de portadores da DCh pareados com seus respectivos ecocardiogramas para aumentar sua sensibilidade. O aprendizado de máquina traz a perspectiva de novos algoritmos capazes de identificar o risco de outras complicações da DCh através do ECG como a capacidade de prever acidentes vasculares encefálicos, arritmias e morte súbita.

Em 2022, ano de publicação dessa tese, faz 100 anos que Chagas e Villela descreveram a Cardiopatia Chagásica. Nossos resultados trazem inovação no olhar sobre a doença de Chagas no que concerne aos aspectos de sua evolução na população idosa e aos aspectos de diagnóstico e prognóstico. O eletrocardiograma, método diagnóstico também centenário e de baixo custo, tem seu poder aumentado com a inteligência artificial, e continua a ser uma ferramenta cada vez mais útil e importante na avaliação dos pacientes com doença de Chagas.

7. CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo que avalia a evolução eletrocardiográfica em uma grande população de idosos com a doença de Chagas repetindo o ECG nos mesmos indivíduos. Ele mostrou que, mesmo em idades avançadas, os pacientes com DCh têm um risco maior que as pessoas não infectadas de desenvolver novas anormalidades no ECG. Os pacientes que desenvolvem a Cardiopatia Chagásica têm maior risco de morte em relação àqueles que permanecem na forma indeterminada. O surgimento dessas anormalidades parece ser a expressão clínica genuína de que a DCh continua a progredir mesmo em idosos, nos quais ela ainda é uma das principais causas de morte.

O algoritmo de Inteligência Artificial apresentou grande acurácia para reconhecer a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) através do ECG com um excelente valor preditivo negativo, sugerindo um papel potencial para triagem (e exclusão) nessa população. A análise do ECG de pacientes com doença de Chagas pela IA pode se tornar uma ferramenta poderosa para o reconhecimento de DSVE. Assim, os recursos da saúde pública podem ser mais bem utilizados, resultando em melhorias na assistência médica prestada a esses pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Brito BOdF, Pinto-Filho MM, Cardoso CS, Di Lorenzo Oliveira C, Ferreira AM, de Oliveira LC, et al. Association between typical electrocardiographic abnormalities and NT-proBNP elevation in a large cohort of patients with Chagas disease from endemic area. *Journal of electrocardiology*. 2018;51(6):1039-43.
2. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nature medicine*. 2019;25(1):70-4.
3. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;52(4):300-16.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2015;90(6):33-43.
5. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209.
6. Salud OPdI. Enfermedades infecciosas desatendidas em las Américas: Historias de êxito e innovación para llegar a los más necesitados. Washington, DC: OPS, 20162016.
7. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):767-76.
8. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(4):342-8.
9. Global Burden of Disease Study 2019 Results <https://www.vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2022 [
10. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373.
11. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(10):576-89.
12. Barbosa AP, Cardinalli Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;97(6):517-25.
13. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverria LE, Gomez EA, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation Heart failure*. 2017;10(11).
14. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
15. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, Martins LNA, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of Trypanosoma cruzi-Seropositive Individuals. *Circulation*. 2021;144(19):1553-66.
16. Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(6):637-45.
17. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1922;14(1):5-61.
18. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75(6):1140-5.
19. Brito BOF, Ribeiro ALP. Electrocardiogram in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018;51(5):570-7.

20. Dias JC, Ramos AN, Jr., Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49Suppl 1(Suppl 1):3-60.
21. da Silva MA, Costa JM, Barbosa JM, Cabral F, Fragata Filho AA, Correa EB, et al. [Chronic phase of Chagas disease. Clinical aspects and course of the disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1994;63(4):281-5.
22. Barretto AC, Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Cardoso RH, da Luz PL, et al. [Relationship between ventricular arrhythmia and cardiac function in Chagas disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1995;64(6):533-5.
23. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. [Morbidity in Chagas' disease. III. Longitudinal study of 6 years, in Virgem da Lapa, MG, Brazil]. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1985;80(1):63-71.
24. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. [Morbidity in Chagas' disease. IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil]. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1985;80(1):73-80.
25. Ribeiro AL, Rocha MO, Barros MV, Rodrigues AR, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000;23(11 Pt 2):2014-7.
26. Nascimento BR, Araujo CG, Rocha MO, Domingues JD, Rodrigues AB, Barros MV, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(1):43-8.
27. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(2):e2078.
28. Barretto AC, Bellotti G, Deperon SD, Arteaga-Fernandez E, Mady C, Ianni BM, et al. [The value of the electrocardiogram in evaluating myocardial function in patients with Chagas' disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1989;52(2):69-73.
29. Casado J, Davila DF, Donis JH, Torres A, Payares A, Colmenares R, et al. Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *International journal of cardiology*. 1990;27(1):55-62.
30. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart*. 2011;97(5):357-61.
31. Acquatella H, Catalioti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*. 1987;76(3):556-62.
32. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2001;77(1):59-62.
33. Salles GF, Cardoso CR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(6):1326-35.
34. Marques DS, Canesin MF, Barutta Junior F, Fuganti CJ, Barretto AC. Evaluation of asymptomatic patients with chronic Chagas disease through ambulatory electrocardiogram, echocardiogram and B-Type natriuretic peptide analyses. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2006;87(3):336-43.
35. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(12):931-8.

36. Paixao LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke*. 2009;40(12):3691-4.
37. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faical F, Torreao JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke*. 2005;36(9):2015-7.
38. 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*. 2010;41(11):2477-82.
39. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Global heart*. 2015;10(3):151-7.
40. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;91(5):306-10.
41. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzalez R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *International journal of cardiology*. 1985;8(1):45-56.
42. Porto CC. [the Electrocardiogram in the Prognosis and Evolution of Chagas' Disease]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1964;17:313-46.
43. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimaraes GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(4):e2176.
44. Ribeiro AL, Rocha MO. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1998;31(3):301-14.
45. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *European heart journal*. 1993;14(12):1610-4.
46. Ribeiro AL, 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(1):e000632.
47. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al. [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. *Revista espanola de cardiologia*. 2005;58(9):1037-44.
48. Goncalves JG, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *International journal of cardiology*. 2010;143(3):235-42.
49. Moraes DN, Nascimento BR, Beaton AZ, Soliman EZ, Lima-Costa MF, Dos Reis RCP, et al. Value of the Electrocardiographic (P Wave, T Wave, QRS) Axis as a Predictor of Mortality in 14 Years in a Population With a High Prevalence of Chagas Disease from the Bambui Cohort Study of Aging. *The American journal of cardiology*. 2018;121(3):364-9.
50. Salles GF, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A, Cardoso CR. T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease. *The American journal of cardiology*. 2004;93(9):1136-40.
51. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003;108(3):305-12.
52. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(8):799-808.

53. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *International journal of cardiology*. 1991;30(2):195-202.
54. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, et al. 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(6):e014176.
55. Ferreira IeL, Silva TP. [Transmission elimination of Chagas' disease by *Triatoma infestans* in Brazil: an historical fact]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(5):507-9.
56. Lima e Costa MF, Barreto SM, Guerra HL, Firmo JO, Uchoa E, Vidigal PG. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambui Health and Ageing Study (BHAS). *International journal of epidemiology*. 2001;30(4):887-93.
57. Chadalawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015072.
58. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, Hoff R, Muniz TM, Guimaraes AC, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in northeast Brazil. *Am Heart J*. 1983;105(2):287-94.
59. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989;22(3):147-56.
60. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127(10):1105-15.
61. Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley Jda S, Guariento ME. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(6):622-8.
62. Vizzoni AG, Varela MC, Sangenis LHC, Hasslocher-Moreno AM, do Brasil P, Saraiva RM. Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. *Parasites & vectors*. 2018;11(1):354.
63. de Almeida EA, Barbosa Neto RM, Guariento ME, Wanderley Jda S, de Souza ML. [Clinical presentation of chronic Chagas disease in elderly individuals]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40(3):311-5.
64. Pereira MB, Batista AM, Aguiar C, Marcon GE, Martins LC, Guariento ME, et al. The detection of *Trypanosoma cruzi* by nested-PCR in elderly patients: relationship to the clinical and epidemiological profile. *Pathogens and global health*. 2016;110(6):228-32.
65. Echeverria LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, et al. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Global heart*. 2020;15(1):26.
66. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Ribeiro ALP. Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambui population-based cohort study (Brazil). *International journal of cardiology*. 2010;145(2):362-3.
67. Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Uchoa E, Firmo J, Ribeiro AL, Ferri CP, et al. A population-based study of the association between *Trypanosoma cruzi* infection and cognitive impairment in old age (the Bambui Study). *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):122-8.
68. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):465-78.
69. Minchole A, Rodriguez B. Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nature medicine*. 2019;25(1):22-3.

70. Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Ladewig DJ, Satam G, et al. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2019;12(9):e007284.
71. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394(10201):861-7.
72. Lima EM, Ribeiro AH, Paixao GMM, Ribeiro MH, Pinto-Filho MM, Gomes PR, et al. Deep neural network-estimated electrocardiographic age as a mortality predictor. *Nature communications*. 2021;12(1):5117.
73. Diamantino AC, Nascimento BR, Nunes MCP, Sable CA, Oliveira KKB, Rabelo LC, et al. Impact of incorporating echocardiographic screening into a clinical prediction model to optimise utilisation of echocardiography in primary care. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13686.
74. Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 2019;322(18):1806-16.
75. Pedrosa RC, Cancado JR, Decache W. [A longitudinal electrocardiogram study of Chagas' disease from the acute phase]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1993;26(3):163-74.
76. Costa MF, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JO, Vidigal PG, Barreto SM. The Bambui health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):126-35.
77. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: the Bambui (Brazil) Cohort Study of Ageing. *International journal of epidemiology*. 2011;40(4):862-7.
78. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn HW. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings : standards and procedures for measurement and classification. Boston, Mass.: J. Wright; 1982. x, 229 p. p.
79. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, Butler J, Min LJ, Cornuz J, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;307(14):1497-505.
80. Shafiee G, Sharifi F, Alizadeh M, Arzaghi SM, Maleki A, Esfahani MA, et al. Electrocardiogram abnormalities and risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality in old age: the Kahrizak Elderly Study (KES). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(1):69-73.
81. Soliman EZ, Backlund JC, Bebu I, Orchard TJ, Zinman B, Lachin JM. Electrocardiographic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in Type 1 Diabetes: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes care*. 2017;40(6):793-9.
82. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CD, de Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ open*. 2016;6(5):e011181.
83. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-68.
84. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):824-39.
85. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, 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 Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *Journal of the American*

Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2018;31(1):3-25.

86. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.

87. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.

ANEXO A – DESCRIÇÃO DO CÓDIGO DE MINNESOTA

1) Padrões Q e QS

Para se qualificar como onda Q, a deflexão deve ser de pelo menos 0,1 mV.

Parede anterolateral (derivações I, aVL , V6)

1-1-1: Razão de amplitude $Q/R \geq 1/3$, mais duração $Q \geq 0,03$ seg em DI ou V6.

1-1-2: Duração de $Q \geq 0,04$ seg na derivação DI ou V6.

1-1-3: Duração de $Q \geq 0,04$ seg, mais amplitude $R \geq 3$ mm em aVL.

1-2-1: Razão de amplitude $Q/R \geq 1/3$, mais duração $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg na derivação DI ou V6.

1-2-2: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg na derivação DI ou V6.

1-2-3: Padrão QS na derivação DI.

1-3-1: Razão de amplitude $Q / R \geq 1/5$ e $< 1/3$ mais duração $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg na derivação DI ou V6.

1-3-3: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg, mais amplitude $R \geq 3$ mm em aVL.

1-3-8: Amplitude R inicial diminuindo para 2 mm ou menos em cada batida entre V5 e V6. (Todas as batidas na derivação V5 devem ter um $R > 2$ mm inicial).

Parede inferior (derivações II, III, aVF)

1-1-1: Razão de amplitude $Q / R \geq 1/3$, mais duração de $Q \geq 0,03$ seg na derivação DII.

1-1-2: Q de duração $\geq 0,04$ seg na derivação DII.

1-1-4: Duração de $Q \geq 0,05$ seg na derivação DIII, mais uma amplitude da onda $Q > 1,0$ mm na maioria dos batimentos na derivação aVF .

1-1-5: Q de duração $\geq 0,05$ seg em aVF .

1-2-1: Razão de amplitude $Q/R \geq 1/3$, mais duração de $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg na derivação DII.

1-2-2: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg na derivação DII.

1-2-3: Padrão de QS na derivação DII.

1-2-4: Duração de $Q \geq 0,04$ seg e $< 0,05$ seg na derivação DIII, mais uma onda $Q \geq 1,0$ mm de amplitude na maioria dos batimentos em aVF .

1-2-5: Duração de $Q \geq 0,04$ seg e $< 0,05$ seg em aVF .

1-3-1: Razão de amplitude $Q / R \geq 1/5$ e $< 1/3$, mais duração $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg na derivação DII.

1-3-4: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg na derivação III, mais uma onda $Q \geq 1,0$ mm de amplitude na maioria das batidas na derivação aVF .

1-3-5: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg em aVF .

1-3-6: Padrão QS em cada uma das derivações DIII e aVF

Parede anterior (derivações V1, V2, V3, V4, V5)

1-1-1: Razão de amplitude $Q / R \geq 1/3$, mais duração de $Q \geq 0,03$ seg em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5.

1-1-2: Duração de $Q \geq 0,04$ seg em qualquer uma das derivações V1, V2, V3, V4, V5.

1-1-6: Padrão QS quando a onda R inicial está presente na derivação adjacente à direita no tórax, em qualquer uma das derivações V2, V3, V4 V5, V6 .

1-1-7: Padrão QS em todas as derivações V1-V4 ou V1-V5.

1-2-1: Razão de amplitude $Q/R \geq 1/3$, mais duração $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5.

1-2-2: Duração de $Q \geq 0,03$ seg e $< 0,04$ seg em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5.

1-2-7: Padrão QS em todas as derivações V1, V2 e V3.

1-3-1: Razão de amplitude $Q / R \geq 1/5$ e $< 1/3$ mais duração de $Q \geq 0,02$ seg e $< 0,03$ seg em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5.

1-3-2: Padrão QS nas derivações V1 e V2.

1-3-8: Amplitude R inicial diminuindo para 2,0 mm ou menos a cada batida entre qualquer uma das derivações V2 e V3, V3 e V4, ou V4 e V5. (Todos os batimentos na derivação imediatamente à direita no peito devem ter R inicial > 2 mm.)

2) Ondas R de alta amplitude

3-1: Esquerda. Amplitude de $R > 26$ mm em V5 ou V6 ou R de amplitude $> 20,0$ mm em qualquer uma das derivações DI, DII, aVF ou R de amplitude $> 12,0$ mm em derivação aVL.

3) Depressão do Segmento ST

Parede anterolateral (derivações I, aVL , V6)

4-1-1: Depressão STJ $\geq 2,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações DI, aVL ou V6.

4-1-2: Depressão STJ $\geq 1,0$ mm, mas $< 2,0$ mm, e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações DI, aVL ou V6.

4-2: Depressão STJ $\geq 0,5$ mm e $< 1,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações DI, aVL ou V6.

Parede inferior (derivações II, III, aVF)

4-1-1: Depressão STJ $\geq 2,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo na derivação DII ou aVF .

4-1-2: Depressão STJ $\geq 1,0$ mm, mas $< 2,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo na derivação DII ou aVF .

4-2: Depressão STJ $\geq 0,5$ mm e $< 1,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo na derivação DII ou aVF .

Parede anterior (derivações V1, V2, V3, V4, V5)

4-1-1: Depressão STJ $\geq 2,0$ e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações V1, V2, V3, V4, V5.

4-1-2: Depressão STJ $\geq 1,0$ mm, mas $< 2,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações V1, V2, V3, V4, V5.

4-2: Depressão STJ $\geq 0,5$ mm e $< 1,0$ mm e segmento ST horizontal ou inclinado para baixo em qualquer uma das derivações V1, V2, V3, V4, V5.

4) Itens da Onda T**Parede anterolateral (derivações I, aVL , V6)**

5-1: Amplitude de T negativa 5,0 mm ou mais em uma das derivações DI, V6 ou na derivação aVL quando a amplitude R for $\geq 5,0$ mm.

5-2: Amplitude de T negativa ou bifásica (tipo positivo-negativo ou negativo-positivo) com fase negativa de pelo menos 1,0 mm, mas não tão profunda quanto 5,0 mm na derivação I ou V6, ou na derivação aVL quando a amplitude R for $\geq 5,0$ mm.

Parede inferior (Leads, II, III, aVF)

5-1: Amplitude de T negativa 5,0 mm ou mais na derivação DII, ou na derivação aVF quando o QRS está principalmente positivo.

5-2: Amplitude de T negativa ou bifásica com fase negativa (do tipo negativo-positivo ou positivo-negativo) pelo menos 1,0 mm, mas não tão profunda quanto 5,0 mm na derivação DII, ou na derivação aVF quando o QRS está principalmente positivo.

Parede anterior (derivações V2, V3, V4, V5)

5-1 : Amplitude de T negativa 5,0 mm ou mais em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5 .

5-2: Amplitude de T negativa (plana) ou bifásica (tipo negativo-positivo ou positivo-negativo) com fase negativa de pelo menos 1,0 mm, mas não tão profunda quanto 5,0 mm, em qualquer uma das derivações V2, V3, V4, V5.

5) Defeitos da condução atrioventricular

6-1: Bloqueio AV completo (terceiro grau) (permanente ou intermitente) em qualquer derivação. Complexos atriais e ventriculares independentes, e frequência atrial mais rápida que a frequência ventricular, com frequência ventricular < 60 bpm.

6-2-1: Mobitz Tipo II

6-2-2: Bloqueio AV parcial (segundo grau) em qualquer derivação (bloqueio 2:1 ou 3:1).

6-2-3: Fenômeno de Wenckebach.

6-8: Marcapasso artificial.

6) Defeitos da condução ventricular

7-1-1: Bloqueio do ramo esquerdo

7-2-1: Bloqueio do ramo direito.

7-4: Bloqueio intraventricular.

7-7: Hemibloqueio anterior esquerdo (LAH). Duração do QRS $< 0,12$ segundos na maioria dos batimentos nas derivações DI, DII, DIII, aVL, aVF, mais amplitude da onda Q $\geq 0,25$ mm e $< 0,03$ segundos de duração na derivação DI, mais desvio do eixo esquerdo de -45 graus ou mais negativo. (Na presença de 7-2, codifique 7-8 se o eixo for < -45 graus e a onda Q na derivação I atender aos critérios acima.)

7-8: Combinação de 7-7 e 7-2.

7) Arritmias

8-1-1: Presença de batimentos atriais ou juncionais prematuros frequentes (10% ou mais dos complexos registrados).

8-1-2: Presença de batimentos ventriculares prematuros frequentes (10% ou mais dos complexos registrados).

8-1-3: Presença de batimentos prematuros atriais e/ou juncionais e batimentos ventriculares prematuros (de modo que as frequências individuais sejam $< 10\%$, mas os batimentos prematuros combinados são $\geq 10\%$ dos complexos).

8-2-2: Ritmo ventricular (idioventricular) persistente.

8-2-3: Taquicardia ventricular intermitente.

8-3-1: Fibrilação atrial (persistente).

8-3-2: Flutter atrial (persistente).

8-3-3: Fibrilação atrial intermitente (codifique se houver 3 ou mais batimentos sinusais consecutivos bem definidos em qualquer derivação).

8-3-4: Flutter atrial intermitente (codifique se houver 3 ou mais batimentos sinusais consecutivos bem definidos em qualquer derivação).

8-4-2: Taquicardia supraventricular (intermitente). Três batimentos atriais ou juncionais prematuros consecutivos ocorrendo a uma taxa ≥ 100 bpm.

8-6-1: Dissociação AV com marcapasso ventricular (sem captura).

8-6-2: Dissociação AV com marcapasso ventricular (com captura).

ANEXO B

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
 COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



CONFIDENC

FIOCRUZ

Av. Brasil, 4395 - Marquinhos
 Cx. Postal 928 - CEP 20000
 Tel. (021) 280-8787 FAX
 Rio de Janeiro - RJ - BRASIL

Rio de Janeiro, 04 de novembro de 1996.

Ilustríssima Senhora
 Doutora MARIA FERNANDA FUJIMOTO DE LIMA E COSTA
 DD. Chefe de Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica
 Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ
 Att. Prof. Dr. Naftale Katz - DD. Diretor

Senhora Pesquisadora,

Tenho a satisfação de informar a Vossa Senhoria que esta Comissão aprovou, em sua reunião de 04/11/96, o projeto de pesquisa "Projeto Bambuí: Sistemas de Informações em Saúde, Diagnóstico de Saúde e Estudo Prospectivo em Idosos, com ênfase em Doenças Cardiovasculares e Aspectos Psico-Sociais".

Forsulando votos de completo sucesso em sua investigação.

Atenciosamente,


 MAURO ANTONIO SAYES
 Presidente da Comissão
 de Ética da FIOCRUZ

ANEXO C

**APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **07/03/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **042/12** intitulado: “CENTRO DE PESQUISA DE BIOMARCADORES EM DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS DE SÃO PAULO/MINAS GERAIS” apresentado pelo Departamento de MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

O pesquisador deverá aguardar a aprovação da CONEP para iniciar a pesquisa.

Pesquisador (a) Responsável: Ester Cerdeira Sabino

Pesquisador (a) Executante: Antonio Luiz Pinho Ribeiro

CEP-FMUSP, 08 de Março de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa