

DANIELA DO CARMO RASSI FROTA

**CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS
ECOCARDIOGRÁFICOS E SOBREVIDA NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA COM DISFUNÇÃO
SISTÓLICA IMPORTANTE**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Goiás para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Salvador Rassi

Co-orientador: Dr. Marcelo Luiz C. Vieira

Goiânia 2011

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

Aluno(a): Daniela do Carmo Rassi Frota

Orientador(a): Prof. Dr. Salvador Rassi

Co-Orientador(a): Dr. Marcelo Luiz C.Vieira

Membros:

1. Prof. Dr. Salvador Rassi

2. Prof. Dr. Marcelo Luiz C.Vieira

3. Prof. Dra. Ana Lúcia Martins Arruda

OU

4. Prof. Dr. Abrahão Afiune Neto

Dedico este trabalho...

Ao meu pai, Salvador, pelo grande exemplo, o qual sempre busco seguir. Ao Pedro, meu grande companheiro, que com seu carinho, amor e admiração, me enche de entusiasmo para realizar meus sonhos. A minha mãe e irmã, Marluce e Marcela, com alegria e apoio incondicional sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr Salvador Rassi, meu pai e orientador pelo imenso carinho, atenção, incentivo e ensinamentos adquiridos durante a realização desta tese. Como em mais uma etapa da minha vida, sua presença, conselhos, apoio e motivação foram fundamentais.

Ao Dr Eniéberton Cartafina de Almeida, pela realização de todos os exames com rigor técnico e científico. Por toda a disponibilidade, atenção e ideias no período de seleção e análise dos dados.

Ao Dr Marcelo Vieira pelos conhecimentos adquiridos desde o início da minha formação em ecocardiografia. Obrigado por sua imensa alegria, apoio e ótimas ideias, que sempre me desafiam e me fazem crescer. Mesmo em instituições e cidades diferentes, nos últimos dois anos, você esteve presente e com ótimos conselhos.

A Dra Ana Lúcia Martins Arruda, que na verdade considero muito mais minha amiga do que assistente, além de ser um grande exemplo profissional que sempre procurei seguir. Muito obrigado por toda a força que você sempre me deu, pelo apoio durante os meus dois anos de ecocardiografia em São Paulo e pela amizade que ficou após esse período. Agradeço sua irmã, Adelaide Maria Martins Arruda, pelo grande incentivo e conhecimentos

transmitidos em uma oportunidade única de estar em um grande laboratório de ecocardiografia.

A minha amiga e “sócia” Viviane Tiemi Hotta, que sempre me incentivou a buscar meus sonhos e vencer desafios. Pelo seu grande exemplo de competência, ética, alegria e carinho com os pacientes. Obrigado pelos princípios básicos ensinados para a realização de uma pesquisa com o devido rigor científico.

Agradeço a equipe do Centro de Insuficiência Cardíaca formada pela enfermeira Sandra Araújo Costa, farmacêutica Elis Marra de Madeira Freitas e estagiária Juliana Araújo Diniz, pela inestimável ajuda no manejo dos prontuários e na coleta de dados da pesquisa.

Aos meus amigos e colegas de trabalho Luiz Rassi Jr, Colandy Nunes, Fabio Turco, Luciano Melato, Rogério Furtado e Simone Leite pelo incentivo, amizade e solidariedade.

A Sra Valdecina Quirino e todos os funcionários da pós-graduação pelas orientações, paciência e imensa boa vontade em ajudar.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 O impacto da doença de Chagas	01
1.2 O papel do ecocardiograma no diagnóstico e prognóstico	03
1.3 O emprego do BNP plasmático no manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca	06
2 OBJETIVOS	07
2.1 Objetivo primário	07
2.2 Objetivo secundário	07
3 METODOLOGIA	08
3.1 Descrição do estudo	08
3.2 Desenho do estudo	09
3.3 Local do estudo	10
3.4 Fases do estudo	11
3.4.1 Fase I – Seleção dos pacientes (população do estudo)	11
3.4.1.1 Critérios de inclusão	11
3.4.1.2 Critérios de exclusão	12
3.4.2 Fase II – Avaliação ecocardiográfica	13

3.4.3 Fase III – Dosagem do BNP	16
3.4.4 Fase IV – Estudo hemodinâmico	16
3.5 Análise estatística	17
4 RESULTADOS	20
4.1 Análise descritiva da amostra total do grupo	20
4.1.1 Características clínicas do grupo	20
4.1.2 Características ecocardiográficas do grupo	22
4.1.3 Dosagem plasmática de BNP e avaliação hemodinâmica do grupo	23
4.2 Parâmetros ecocardiográficos	24
4.2.1 Análise de sobrevida - desfecho primário	24
4.2.2 Análise univariada dos parâmetros ecocardiográficos	36
4.2.3 Análise multivariada dos parâmetros ecocardiográficos	38
4.2.4 Análise do volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea pela curva ROC	39
4.2.5 Correlação entre a relação E/Em, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e dosagem de BNP	40
5 DISCUSSÃO	42
5.1 Critérios ecocardiográficos morfológicos e funcionais	42
5.1.1 Diâmetro diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo	42
5.1.2 Volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção	43
5.1.3 Diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo.	44
5.2 Critérios ecocardiográficos hemodinâmicos	45
5.2.1 Velocidade das ondas E, A, relação das ondas E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDA)	45

5.2.2 Velocidade tecidual das ondas Em, Am e Sm	46
5.2.3 Relação das velocidades das ondas E/Em	47
5.2.4 Taxa de aumento da pressão do ventrículo esquerdo (dP/dT)	48
5.2.5 Integral da velocidade do fluxo aórtico (VTI Ao), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)	49
5.2.6 Índice de performance miocárdica (IPM)	50
5.2.7 Insuficiência mitral (IM)	51
5.3 Correlação entre o parâmetro ecocardiográfico relação E/Em, com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e dosagem plasmática de BNP	52
5.4 Limitações do estudo	54
6 CONCLUSÕES	55
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
8 ANEXOS	64

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

AE: átrio esquerdo

ASE: American Society of Echocardiography

FE: fração de ejeção

BNP: peptídeo natriurético cerebral

CCC: cardiopatia chagásica crônica

CF: classe funcional

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

DT: Doppler tecidual

DC: Doppler contínuo

DP: Doppler pulsado

dP/dT: derivada de pressão/ derivada de tempo

EMRTCC: Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em
Cardiopatias

ECG: eletrocardiograma

IM 1: insuficiência mitral discreta

IM 2: insuficiência mitral moderada

IPM: índice de performance miocárdica

HC-UFG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

HR: hazard ratio

NYHA: New York Heart Association

PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

TE: tempo de ejeção

TCIV: tempo de contração isovolumétrico

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

VAE: volume do átrio esquerdo

VAE/m²: volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea

VD: ventrículo direito

VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo

VE: ventrículo esquerdo

VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo

VTI Ao: integral da velocidade do fluxo aórtico

RESUMO

Rassi, D.C. **Correlação entre parâmetros ecocardiográficos e sobrevida na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica.** Goiânia 2011. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás.

Introdução: A doença de Chagas ainda é considerada um problema grave de saúde e economia mesmo após cem anos de sua descoberta em países da América Latina. O envolvimento cardíaco é a manifestação mais frequente e grave em sua fase crônica. O ecocardiograma bidimensional fornece dados importantes para o diagnóstico e prognóstico desta patologia, principalmente quando avalia o grau do comprometimento ventricular. **Objetivos:** Correlacionar parâmetros ecocardiográficos com desfecho mortalidade cardiovascular, em uma população de pacientes chagásicos com disfunção ventricular importante (FE < 35%). Estabelecer possível relação entre E/Em e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) com nível plasmático do BNP, com o objetivo de estimar as pressões de enchimento do VE. **Métodos:** Este é um estudo de análise retrospectiva de uma coorte de 60 pacientes incluídos no Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias-braço cardiopatia chagásica, no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2009. Os parâmetros ecocardiográficos analisados foram: diâmetro diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE e DSFVE), volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE e VSFVE), fração de ejeção estimada pelo método de Simpson (FE), diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo (AE), volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo (VAE e VAE/m²), pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP), integral da velocidade do fluxo aórtico (VTI Ao), índice de performance miocárdica (IPM), taxa de aumento da pressão do ventrículo esquerdo (dP/dT), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), medidas da velocidade das onda E, A, Em, Am e Sm, tempo de desaceleração da onda E (TDA) , relação E/A , E/Em e insuficiência mitral. Para análise dos dados foram realizadas análises univariada e

multivariada pelo modelo de regressão de COX e as curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de KM e comparadas com o teste de Log-rank (p significativo $< 0,05$). **Resultados:** Durante um seguimento médio de 24,18 meses, 27 pacientes faleceram. As variáveis ecocardiográficas com significância estatística com desfecho mortalidade na análise univariada foram: FE (HR 0,932), VDFVE (HR 1,005), VSFVE (HR 1,005), AE (HR 1,064), VAE/m²(HR 1,036), PSAP (HR 1,039), DTA (HR 0,993), IPM (HR 2,423), A(HR 0,976), E (HR 1,029), E/A (HR 1,589), E/EM(HR 1,083), IM 1vs2 (HR 0,325). Para a construção do modelo multivariado foram selecionadas as variáveis FE, AE/m² e E/Em baseado em sua relevância clínica. Os resultados foram: FE (HR 0,95 $p<0,1261$), VAE/m² (HR 1,033 $p<0,0001$) e E/Em (HR 1,034 $p<0,3704$). Através da curva ROC foi identificado o melhor valor de corte para prever o desfecho final e um VAE $> 70,71\text{ml/m}^2$ foi associado com aumento significativo na mortalidade (logrank $p< 0,0001$). Não foi demonstrada correlação entre a relação E/Em e PDFVE com BNP plasmático. **Conclusões:** O ecocardiograma mostrou ser um exame útil, com capacidade de prever desfecho mortalidade nesta população de pacientes graves. Dentre as variáveis analisadas o volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea foi um preditor importante e independente de mortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca devido à cardiomiopatia chagásica.

ABSTRACT

Rassi, DC **Correlation between echocardiographic parameters and survival in heart failure due to Chagas disease.** Goiânia 2011. Thesis (MA) - Faculty of Medicine, Federal University of Goiás.

Introduction: Chagas disease is still considered a serious health and economics problem even one hundred years after its discovery in Latin American countries. In chronic phase the cardiac involvement is the most frequent and severe manifestation. The two-dimensional echocardiography provides important data for diagnosis and prognosis of this disease, mainly by evaluating the degree of ventricular impairment. **Objectives:** To correlate echocardiographic parameters with cardiovascular mortality (primary end-point) in a population of chagasic patients with severe ventricular dysfunction (ejection fraction <35%). Also establish the correlation between E / Em ratio, end-diastolic pressure of left ventricle (LVEDP) and plasma level of BNP in order to estimate filling pressures. **Methods:** This study is a retrospective analysis of a cohort of 60 patients included in Randomized Multicenter Study of Cardiac Cell Therapy in Chagas' heart disease - from February 2006 to February 2009. Echocardiographic parameters analyzed were left ventricle end diastolic and end systolic diameter (LVDD and LVSD), left ventricle diastolic and systolic volume (LVDV and LVSV), ejection fraction estimated by Simpson's method (EF), diameter of left atrium (LA), left atrial volume and left atrial volume indexed (LAV and LAV / m²), pulmonary artery systolic pressure (PASP), integral velocity of aortic flow (IVT Ao), index of myocardial performance (IMP), increase rate of left ventricular pressure (dP / dT), isovolumic relaxation time (IVRT), velocity of E, A, Em, Am and Sm waves, deceleration time of E wave (TDA), E / A ratio, E / Em ratio and mitral regurgitation (MR). Statistical analysis as performed by univariate and multivariate Cox regression model and survival curves were calculated by the KM method and compared using the log-rank test (significant p <0.05). **Results:** Over a mean follow up period of 24.18 months, 27 patients died. The echocardiographic parameters that correlated with primary

end-point with statistical significance in univariate analysis were: EF (HR 0.932), LVDV (HR 1.005), LVSV (HR 1.005), LA (HR 1.064), LAV / m² (HR 1.036), PASP (HR 1.039), TDA (HR 0.993), IMP (HR 2.423), velocity of A wave (HR 0.976), velocity of E wave (HR 1.029), E / A ratio (HR 1.589), E / Em wave (HR 1.083), MR 1vs 2 (HR 0.325). For multivariate analysis were selected the variables EF, LAV/m², and E/Em, based on their clinical relevance. The results were: EF (HR 0.95 p <0.1261), LAV/m² (HR 1.033 p <.0001) and E / Em ratio (HR 1.034 p <0.3704). ROC curve identified the best cutoff value to predict the final outcome and a LAV > 70.71 ml / m² was associated with a significant increase in mortality (log rank p <0.0001). No correlation was demonstrated between the E/Em, LVEDP and BNP Conclusions: Echocardiography has proved to be a useful test in the ability to predict mortality outcome even in a population of patients with severe prognosis. Among the variables studied left atrial volume indexed to body surface area was a significant and independent predictor of mortality in patients with heart failure due to Chagas' cardiomyopathy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 O impacto da doença de Chagas

A doença de Chagas continua sendo um problema grave de saúde e econômico na maioria dos países da América Latina, mesmo após quase cem anos da sua descoberta. Recente estimativa da Organização Mundial de Saúde indica que 18 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, com aproximadamente 200.000 novos casos diagnosticados por ano. Esta doença parasitária é transmitida ao homem através de fezes infectadas de insetos hematófagos em áreas endêmicas e ocasionalmente por transfusão sanguínea¹.

O diagnóstico da doença de Chagas é realizado por uma história sugestiva de contato com o triatomíneo e dois ou mais testes sorológicos específicos positivos. O dano cardíaco é suspeitado quando há um ou mais dados a seguir no eletrocardiograma (ECG): bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior, bloqueio átrio-ventricular, batimentos ectópicos ventriculares, bradicardia sinusal e anormalidades do segmento ST e onda T²⁻⁷.

A doença de Chagas possui duas fases: aguda e crônica. A fase aguda comumente manifesta-se como uma síndrome febril auto-limitada, que dura de 2 a 8 semanas com manifestações clínicas em menos de 1% dos pacientes^{3,4}.

Na fase crônica, aproximadamente metade desses pacientes permanece na forma indeterminada, que possui baixa morbidade e bom prognóstico, enquanto que a outra metade evolui para a forma crônica, com comprometimento cardíaco e/ou digestivo após 10 a 30 anos da infecção inicial ^{8,9}.

A forma cardíaca é a manifestação mais frequente e grave da doença de Chagas em sua fase crônica, que tipicamente provoca arritmias, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos¹. Na avaliação histológica observa-se a presença de miocardite difusa, infiltrado de células mononucleares e destruição de fibras miocárdicas com substituição fibrótica^{10,11}.

Com a evolução da doença, os pacientes apresentam dilatação ventricular e diminuição da função sistólica. Pacientes com diagnóstico de doença de Chagas têm piora da sobrevida de acordo com o estágio da insuficiência cardíaca (IC) proposto pelo ACC/AHA e classificada de A a D ¹². Pacientes em estágio A (sorologia positiva e sem dano estrutural), estágio B (sorologia positiva, dano miocárdico discreto e sem IC), estágio C (sorologia positiva, dano estrutural importante com IC não refratária) e estágio D (sorologia positiva e dano estrutural importante e IC refratária). Apresentam sobrevida de 98%, 91%, 45% e 13% respectivamente, em um seguimento de 64 ± 44 meses¹³. Assim, a presença de dano estrutural importante, como a disfunção sistólica, associado à piora dos sintomas, interfere sobremaneira no prognóstico destes pacientes.

1.2 O papel do ecocardiograma no diagnóstico e prognóstico

O ecocardiograma bidimensional é um exame acessível, que fornece dados adicionais e de grande importância sobre as estruturas cardíacas, principalmente sobre o comprometimento ventricular¹⁴.

A presença de miocardite, característica da fase aguda, é rara (1 a 5 casos em 10.000 pacientes infectados)^{4,15,17}. A maior série ecocardiográfica¹⁵ em pacientes agudos (58 casos) demonstrou a presença de derrame pericárdico como o achado mais comum, seguido em menor número da presença de dilatação ventricular e comprometimento segmentar do ventrículo esquerdo (acinesia apical ou anterior). A maioria dos pacientes recupera-se após a fase aguda sem dano aparente ao organismo (eletrocardiograma, exames radiológicos do coração, esôfago e cólon normais). Essa fase crônica, assintomática, e sem alteração dos exames complementares é chamada de forma indeterminada e possui usualmente bom prognóstico, e se caracteriza apenas por sorologia positiva.

As alterações miocárdicas na fase crônica são extremamente variáveis. Vão desde formas discretas, como os aneurismas digitiformes apicais e alterações somente na função diastólica do ventrículo esquerdo, até dilatações importantes das cavidades cardíacas, com disfunção sistólica importante. A prevalência média do aneurisma apical obtida por diferentes séries ecocardiográficas foi de 8,5% (1,6 a 8,6%)¹⁸⁻²⁰ para pacientes assintomáticos ou com dano cardíaco pequeno e 55% (47% a 64%) para pacientes com dano

miocárdico moderado a importante^{18,19,21,22}. Alterações na contração segmentar também podem ser detectadas, sendo a parede ínfero-lateral o local mais comumente afetado¹⁴. O ventrículo esquerdo pode apresentar perda da curvatura apical, passando para um formato mais esférico, mesmo em pacientes com função sistólica preservada. Esse achado sugere que lesões segmentares iniciais possam progredir para hipocinesia difusa, com aumento do volume diastólico final, sendo esta a forma encontrada nos estágios mais avançados da doença²².

A presença de disfunção sistólica do ventrículo direito pode ser a única anormalidade encontrada, porém quando presente usualmente é secundária a disfunção do ventrículo esquerdo²³.

A função diastólica do ventrículo esquerdo também pode estar prejudicada em pacientes chagásicos, muitas vezes precedendo a disfunção sistólica. Para a análise da função diastólica do ventrículo esquerdo o ecocardiograma utiliza o Doppler pulsado, que avalia fluxo de entrada pela valva mitral (ondas E e A), veias pulmonares (ondas S pulmonar, D pulmonar e A pulmonar), e o Doppler tecidual, ao nível do anel mitral (ondas Em e Am). Com esses dados classificamos os pacientes em quatro grupos de disfunção diastólica: alteração do relaxamento, pseudonormal, enchimento restritivo reversível e irreversível²⁵. Em um grupo de 169 pacientes chagásicos a disfunção diastólica estava presente em 21,3% dos pacientes. Neste estudo demonstrou-se correlação entre piora da disfunção diastólica, queda da fração

de ejeção e aumento das câmaras esquerdas. Ainda neste estudo uma onda septal Em avaliada pelo Doppler tecidual menor que 11 cm/s e uma relação E/Em maior que 7,2 foi altamente sensível e moderadamente específica para detectar qualquer grau de disfunção diastólica, com alto valor preditivo negativo²⁶.

A evolução clínica desta doença é variável e a identificação dos pacientes com alto risco de morte permanece um desafio. Muitos estudos já foram realizados em pacientes na fase crônica da doença de Chagas e as características individuais desses pacientes podem predizer um prognóstico não favorável¹⁴.

O ecocardiograma é um exame já bem estabelecido na prática clínica e com parâmetros que analisam muito bem a sobrevida dos pacientes chagásicos. Em nosso estudo serão avaliados pacientes com disfunção sistólica importante, que já possuem um prognóstico reservado. Mesmo assim, ainda há necessitamos conhecer os parâmetros de mau prognóstico, para instituir um tratamento mais agressivo e otimizado, na tentativa de melhorar o prognóstico dos mesmos.

1.3 O emprego do BNP plasmático no manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é um polipeptídeo liberado pelos miócitos ventriculares em resposta à sobrecarga de volume, sobrecarga de pressão e aumento da tensão parietal. Seu emprego é bastante útil para distinguir dispneia cardíaca de não cardíaca, para fornecer dados prognósticos nos pacientes com disfunção ventricular e para avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso empregado²⁷. Em pacientes com cardiomiopatia chagásica é observado elevação dos níveis de BNP, que se correlacionam com parâmetros clínicos, hemodinâmicos e prognósticos na IC desta etiologia²⁸.

É um exame com valor preditivo negativo alto e a utilização de pontos de corte tem sido recomendada para facilitar seu uso clínico. Em geral, a dosagem de BNP plasmático menor que 100pg/ml possui um valor preditivo negativo muito alto para afastar o diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada. Em contrapartida, um valor maior que 200pg/ml possui valor preditivo positivo alto para o diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada²⁹⁻³¹.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Correlacionar parâmetros ecocardiográficos com desfecho mortalidade em uma população de pacientes chagásicos com disfunção sistólica ventricular importante.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a relação entre as ondas E/Em pelo ecocardiograma e a PDFVE obtida no estudo hemodinâmico com os níveis plasmáticos de BNP.

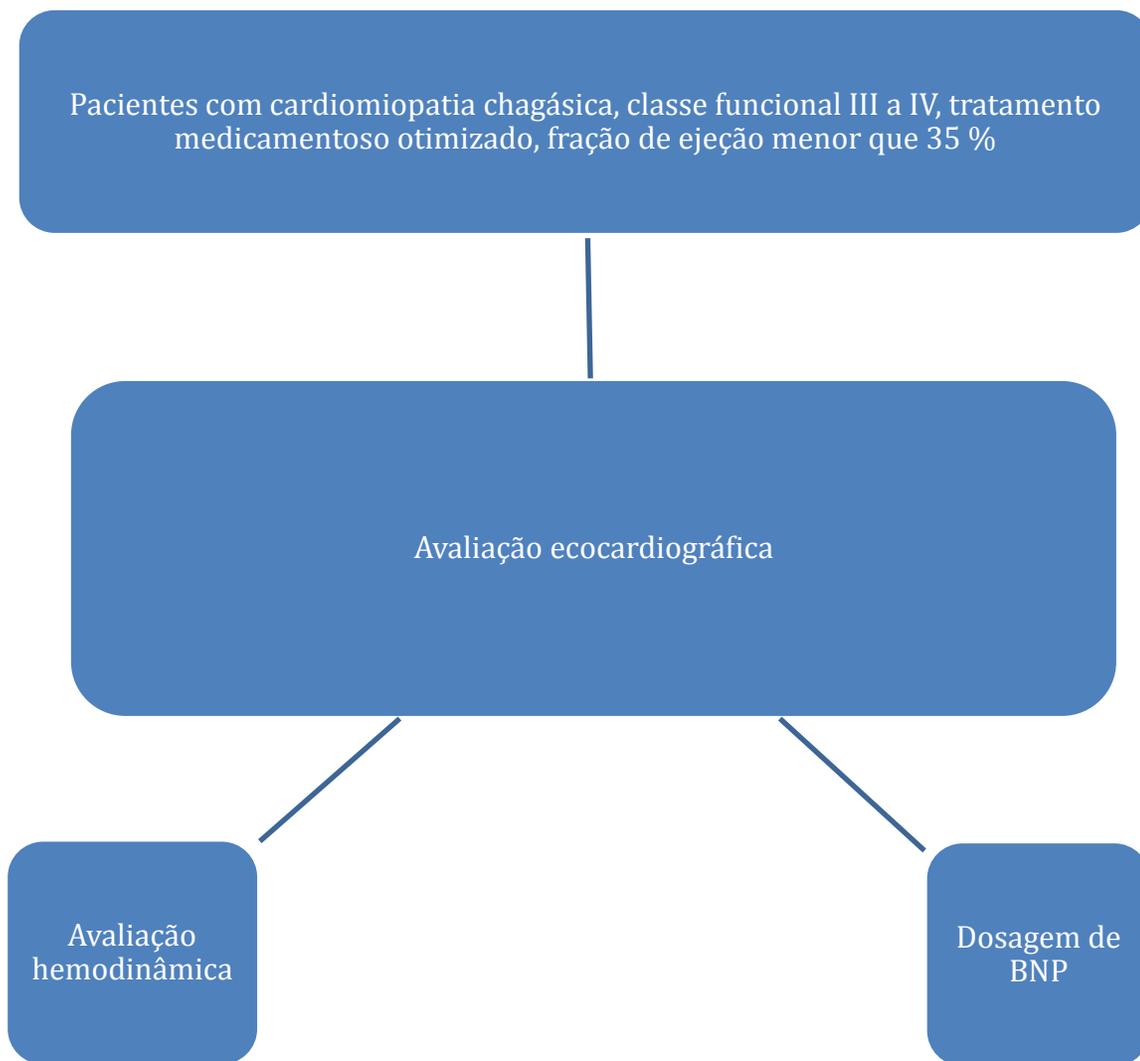
3 MÉTODOS

3.1 Descrição do estudo

Este é um estudo de análise retrospectiva dos dados de uma coorte de pacientes incluídos no Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias - EMRTCC - braço cardiopatia chagásica, realizado no período de fevereiro de 2006 a fevereiro de 2009. O EMRTCC foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, constituído de uma amostra de 60 pacientes com disfunção sistólica importante (FE menor que 35%). Foram realizadas as medidas ecocardiográficas quando da randomização dos pacientes. Nesta ocasião, a otimização do tratamento clínico havia sido alcançada e os pacientes se encontravam hemodinamicamente estáveis. Os dados hemodinâmicos e o nível de BNP plasmático, com finalidade de comparação com os dados ecocardiográficos, também foram coletados nesta fase.

O desfecho primário de nosso estudo foi definido como mortalidade cardiovascular. Considerou-se mortalidade cardiovascular a morte súbita, quando esta ocorreu em menos de uma hora da mudança dos sintomas ou piora progressiva da insuficiência cardíaca, quando se documentou um período de piora dos sintomas ou deterioração hemodinâmica prévia.

3.2 Desenho do estudo - EMRTCC



O intervalo entre a realização da avaliação ecocardiográfica, avaliação hemodinâmica e dosagem de BNP foi inferior a 48 horas.

3.3 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). Os pacientes foram selecionados pelo ambulatório de Insuficiência Cardíaca. As avaliações clínicas e seguimento destes pacientes foram realizados neste ambulatório. Os exames de imagem foram realizados no serviço de ecocardiograma desta instituição assim como o estudo hemodinâmico.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do HC-UFG conforme o Protocolo de Pesquisa número 074/2010.

3.4 Fases do estudo

O estudo foi composto pelas seguintes fases:

- Fase I: seleção dos pacientes
- Fase II: avaliação ecocardiográfica
- Fase III: dosagem de BNP
- Fase IV: avaliação hemodinâmica

3.4.1 Fase I - Seleção dos pacientes

3.4.1.1 Critérios de Inclusão - EMRTCC:

Foram estudados pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia chagásica que preenchessem os seguintes critérios:

1. Diagnóstico prévio de IC pelos critérios de Framingham ³².
2. Diagnóstico etiológico de cardiopatia chagásica confirmada por duas sorologias através de métodos diferentes.
3. Idade entre 18 e 75 anos
4. Classe funcional III a IV da NYHA.
4. Tratamento medicamentoso adequado ao final do período de otimização.
5. Ecocardiograma mostrando fração de ejeção menor que 35% pelo método de Simpson.

3.4.1.2 Critérios de exclusão- EMRTCC:

1. Doenças valvares, exceto insuficiência funcional mitral ou tricúspide.
2. Coronariografia mostrando lesão significativa (50% ou mais de obstrução em uma ou mais coronárias).
3. Uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas em curso.
4. Creatinina sérica > 2,5 mg/dl ou tratamento dialítico prévio.
5. Evidência de infecção sistêmica aguda.
6. Presença de cardioversor/desfibrilador implantável em funcionamento.
7. DPOC em uso contínuo de esteroides ou broncodilatadores.
8. Doenças hepáticas, hematológicas, neoplásicas ou distúrbios de coagulação.
9. Doenças inflamatórias ou infecciosas crônicas.
10. Outras doenças que pudessem ter impacto na expectativa de vida.
11. Qualquer outra comorbidade com impacto na sobrevida em dois anos.
12. Imagem ecocardiográfica inadequada para sua correta interpretação.

3.4.2 Fase II – Avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma foi realizado no aparelho Xsario, Toshiba, disponível do setor de ecocardiografia do HCFMUFG, com imagens gravadas digitalmente. As imagens foram adquiridas, por um único ecocardiografista, nos planos paraesternal longitudinal, paraesternal transversal e apical 2, 3 e 4 câmaras, de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)³³.

Foram avaliados os seguintes parâmetros do estudo ecocardiográfico:

- 1- **Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE)** em projeção paraesternal longitudinal medidos pelo modo M³⁴.
- 2- **Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) e volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE)** obtidos a partir dos planos apicais ortogonais do ventrículo esquerdo (duas e quatro câmaras)³⁴.
- 3- **Fração de ejeção (FE)** estimada pelo método de **Simpson**, sendo esta obtida a partir dos volumes ventriculares após divisão do ventrículo esquerdo em vários cilindros de altura semelhante. A fração de ejeção foi calculada para cada cilindro e a média total das frações de cada um representou a fração de ejeção global³⁴.
- 4- **Diâmetro do AE** (ântero-posterior) obtido através do modo M na projeção paraesternal longitudinal³⁵.

- 5- **Volume do átrio esquerdo (VAE)** obtido através do seu contorno em dois planos ortogonais (apical duas e quatro câmaras). **O volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea (VAE ml/m²)** também foi avaliado³⁵.
- 6- **Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)** foi avaliada através do gradiente sistólico máximo obtido pelo jato regurgitante da insuficiência tricúspide, acrescido da pressão estimada do átrio direito³⁵.
- 7- **Integral da velocidade do fluxo aórtico (VTI Ao)** foi obtida através do emprego do Doppler pulsado na via de saída do ventrículo esquerdo, pelo plano apical³⁶.
- 8- **Derivada pressão/derivada tempo (dP/dT)** foi avaliada através da curva de velocidade do refluxo mitral obtida pelo Doppler contínuo, onde podemos inferir o intervalo de tempo em que ocorre o aumento da pressão no ventrículo esquerdo de 4 mmHg para 36 mmHg. A dP/dT é a diferença entre essas pressões, que já é conhecida (36 mmHg – 4 mmHg = 32 mmHg) dividido pelo tempo necessário para atingir essas duas velocidades³⁶.
- 9- **Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)** foi obtido durante avaliação da diástole através do Doppler pulsado com a amostra de volume entre a valva aórtica e a valva mitral. Este tempo compreende o intervalo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral³⁷.
- 10- **Índice de performance miocárdica (IPM)** foi calculado a partir da equação $IPM = (TCIV + TRIV) / TE$, obtida através do emprego do Doppler

pulsado na região de transição entre a via de saída do VE e a valva mitral (TCIV e TRIV), e na via de saída do VE (TE)³⁶.

11-Velocidade das ondas E e A, relação E/A e tempo de desaceleração da onda E (TDA) foram avaliadas através do fluxo de enchimento ventricular esquerdo pelo Doppler pulsado posicionado logo abaixo da valva mitral. Obteve-se a velocidade máxima da onda E, que reflete a fase rápida do enchimento ventricular; velocidade máxima da onda A, que reflete a velocidade com que o fluxo atinge o ventrículo depois da sístole atrial. Após a obtenção desses dois parâmetros calculou-se a relação E/A³⁷.

12- Velocidade tecidual miocárdica das ondas Em, Am e Sm obtidas pelo Doppler pulsado tecidual. As duas primeiras velocidades correspondem à fase de diástole e a última está relacionada com a sístole ventricular³⁷.

13-Relação da onda E (Doppler pulsado mitral) e onda Em (Doppler tecidual) foi utilizada para predizer a pressão de enchimento ventricular esquerdo³⁸⁻⁴⁰.

3.4.3 Fase III - Dosagem do BNP

Os pacientes foram submetidos à dosagem plasmática do BNP (peptídeo natriurético cerebral) que foi quantificado pelo método de triagem BNP Test Beckman Coulter Immunoazzay Sistem, realizado pela Biosite. A dosagem do BNP foi realizada em um período máximo de 48 horas após o exame ecocardiográfico.

3.4.4 Fase IV - Estudo hemodinâmico

Através do estudo hemodinâmico foi realizada a aferição invasiva das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, utilizando-se o cateter de Lemann. A finalidade deste estudo foi de obter a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), refletindo de forma acurada a pressão de enchimento ventricular. O estudo hemodinâmico também foi realizado em um período máximo de 48 horas após o exame ecocardiográfico.

3.5 Análise estatística

Curvas de sobrevida foram calculadas com o método produto-limite de Kaplan-Meier(7) e comparadas com o teste *Log-rank* proposto por Mantel. Probabilidades de sobrevida foram estimadas com intervalo de confiança de 95%. Variáveis quantitativas foram dicotomizadas utilizando-se o ponto de corte ótimo obtido de análises ROC (Receive Operating Characteristic). Quando observou-se uma área sob a curva ROC (AROC) significativamente diferente de 0,5, ou seja, quando observou-se existir evidência estatística de que a variável considerada tem habilidade preditiva para distinguir entre óbito e não-óbito foi mantido este método; caso contrário, dicotomizou-se segundo a mediana da distribuição da variável em questão. Ponto de corte ótimo foi definido como o ponto de corte que maximiza a soma de especificidade e sensibilidade em uma análise ROC. Intervalo de confiança 95% para a AROC foi calculado pelo método exato binomial e todos os valores de p apresentados foram obtidos com teste *Log rank* convencional.

O tempo de sobrevida foi definido como o tempo em meses entre a data da randomização e data do óbito. Todos os pacientes vivos, ao término do seguimento, tiveram os tempos de sobrevida censurados na data 01 de agosto de 2010. O tempo de seguimento foi descrito com mediana e IC95% calculados segundo método Kaplan-Meier invertido (“Reverse Kaplan-Meier Method”). Análises univariadas e multivariada de Cox foram efetuadas com objetivo de identificar fatores associados ao óbito. Consciente do reduzido número de

eventos (óbitos) observados neste estudo, limitação importante na condução de análises de regressão multivariada de Cox, optou-se por determinar um modelo multivariado considerando a covariável de interesse principal (FE) e outras duas covariáveis que demonstram significância estatística nas análises univariadas de Cox, além de reconhecida importância clínica. Antes de determinar o modelo multivariado, efetuou-se um diagnóstico de multicolinearidade de acordo com o Fator de Inflação da Variância (VIF, do inglês Variance Inflation Factor).

De forma a garantir precisão e acurácia das estimativas dos coeficientes de regressão em um modelo de regressão múltipla de Cox, Peduzzi et al(1995) recomendam a manutenção da relação do número de eventos por variável preditora (covariável), no mínimo de 10/1. Como observou-se uma relação de 9/1 no modelo ajustado, decidiu-se testar a estabilidade dos coeficientes observados na regressão multivariada a partir da comparação dos IC95% destes coeficientes, com os respectivos intervalos de confiança bootstrap 95% do tipo BCa ("bias corrected and accelerated") construídos a partir de 5000 replicações. Como os resultados foram similares, confirmou-se a estabilidade das estimativas obtidas pelo modelo de regressão múltipla de Cox apresentado. "Hazard ratios" não-ajustados e ajustados com IC95% foram estimados nas análises de regressão univariada e multivariada de Cox respectivamente. Normalidade de variáveis foi avaliada com teste D'Agostino-Pearson. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para medir o grau de correlação linear entre duas variáveis quantitativas. Intervalo de confiança 95% foi estimado segundo a transformação z de Fisher.

As variáveis categóricas foram apresentadas, de forma descritiva, com contagens e proporções. Variáveis quantitativas de distribuição normal foram descritas com média \pm desvio padrão. Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0.05 considerados estatisticamente significantes. Valores de p entre 0.05 e 0.10 foram interpretados como marginalmente significantes. A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando-se os softwares Stata 11 (Stata Corp, College Station, TX) e SAS 9.2 (Statistical Analysis System, Cary, NC).

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva da amostra total do grupo

4.1.1 Características clínicas do grupo

A média etária dos 60 pacientes analisados foi de $50,67 \pm 9,35$ anos, sendo 42 (70%) do sexo masculino e 18 (30%) do sexo feminino.

Em relação ao tratamento medicamentoso 60% estavam em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), 21% em uso de bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), 60% em uso de betabloqueador, 85% em uso de espironolactona , 88,33% em uso de diurético de alça, 61% em uso de digoxina e 58,33% em uso de amiodarona. Apresentavam uso de marcapasso 18 (30%) pacientes e estavam em ritmo de fibrilação atrial 4 (6,6%) pacientes (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas da amostra total do grupo.

Característica	Média ± DP
Idade (média ± DP)	50,67 ± 9,35
Sexo	
Masculino	42 (70%)
Feminino	18 (30%)
Tratamento medicamentoso	
Diurético	53 (88,3%)
iECA	36 (60%)
BRA	13 (21%)
Betabloqueador	36 (60%)
Espironolactona	51 (85%)
Digoxina	37 (61%)
Amiodarona	35 (58,33)
Ritmo de fibrilação atrial	4 (6,6%)
Marcapasso	18 (30%)

DP: desvio Padrão, iECA: enzima conversora da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

4.1.2 Características ecocardiográficas do grupo

A tabela abaixo demonstra a média dos parâmetros ecocardiográficos obtidos (tabela 2).

Tabela 2. Características ecocardiográficas do grupo

Parâmetro ecocardiográfico	Média ± DP
FE	26,6 ± 5,34
DDFVE	78,97 ± 8,67
DSFVE	67,39 ± 7,98
VDFVE	271,32 ± 94,45
VSFVE	189,32 ± 73,04
AE	48,28 ± 8,49
VAE	104,90 ± 42,26
VAE/m ²	62,91 ± 24,42
PSAP	38,14 ± 13,80
VTI	13,19 ± 8,75
TDA	188,01 ± 92,55
IPM	0,88 ± 0,40
dP/dT	489,58 ± 162,30
TRIV	116,93 ± 72,151
E	63,98 ± 25,02
A	46,796 ± 23,33
Em	4,83 ± 1,76
Am	4,08 ± 2,11
Sm	4,64 ± 1,17

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, dP/dT: derivada de pressão/ derivada de tempo, IPM: índice de performance miocárdica, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, AE: medida ântero-posterior do átrio esquerdo, VAE: volume do átrio esquerdo, VAE/m²: volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea, VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo, VTI Ao: integral da velocidade do fluxo aórtico, E: velocidade transmitral do enchimento ventricular precoce, A: velocidade transmitral do enchimento ventricular tardio, Em e Am: velocidades teciduais diastólicas, Sm: velocidade tecidual sistólica.

4.1.3 Dosagem plasmática de BNP e avaliação hemodinâmica do grupo.

Todos os pacientes foram submetidos dosagem plasmática de BNP, sendo que a média amostral desta população foi de $254,98 \pm 557,50$.

Quanto à avaliação hemodinâmica (medida da PDFVE), apenas 50 (83%) pacientes da amostra total do grupo foram submetidos a esta medida invasiva, devido a problemas técnicos com o polígrafo, quando da realização do exame. O valor médio da PDFVE foi de $14 \pm 4,6$ mmHg.

4.2. Parâmetros ecocardiográficos

4.2.1 Análise de sobrevida - desfecho primário

Morte de causa cardiovascular ocorreu em 27(45%) dos 60 pacientes em seguimento médio de 24,18 meses. Todos mantiveram tratamento medicamentoso otimizado e não receberam terapia de ressincronização ou cardiodesfibrilador implantável durante o seguimento. A figura abaixo demonstra a curva geral de sobrevida nesta população.

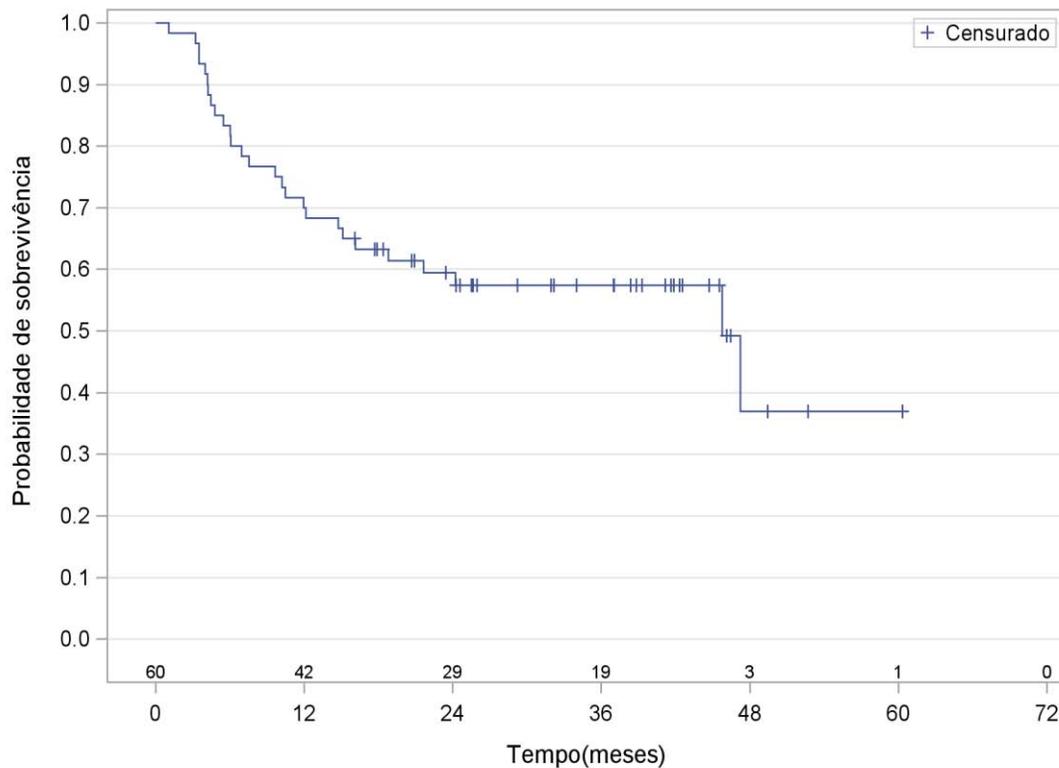


Figura 1. Curva de Kaplan Meier com análise de sobrevida geral na população do estudo.

Pela análise de Kaplan – Meier, as variáveis quantitativas foram dicotomizadas utilizando-se o ponto de corte ótimo obtido de análise da curva ROC. As variáveis relacionadas com dados anatômicos como diâmetro sistólico final, volume sistólico final, volume do átrio esquerdo, volume indexado do átrio esquerdo mostraram significativa relação com prognóstico desses pacientes ($p < 0,05$) como demonstrado nas figuras a seguir.

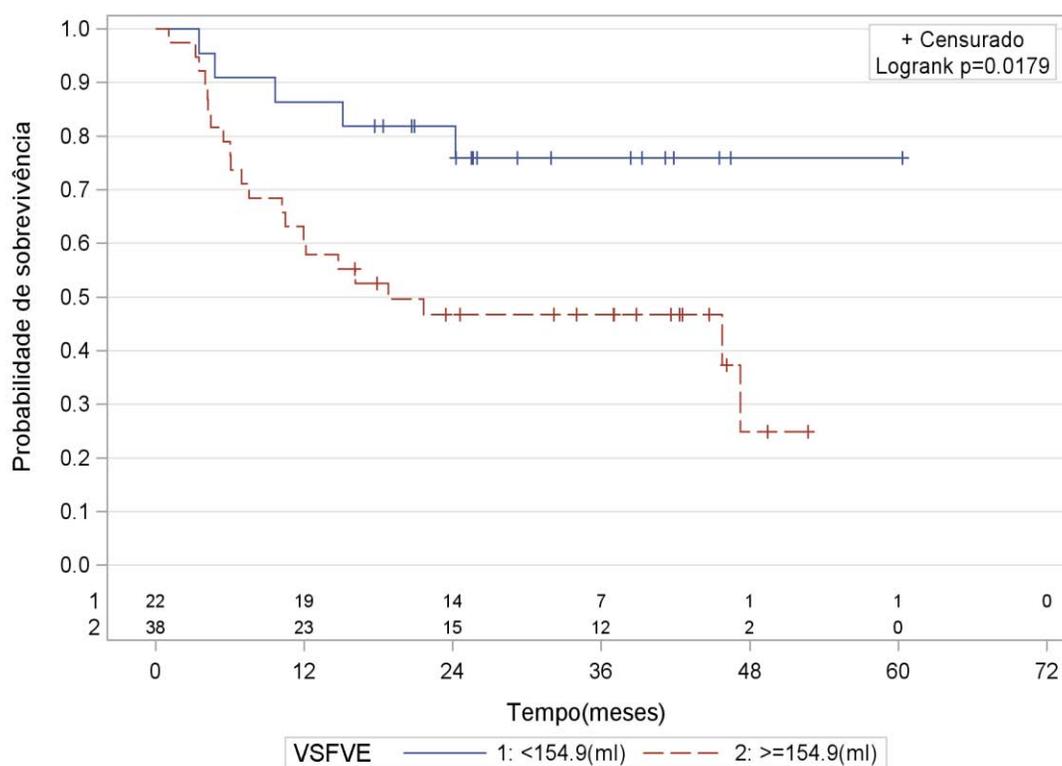


Figura 2. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e o volume sistólico final

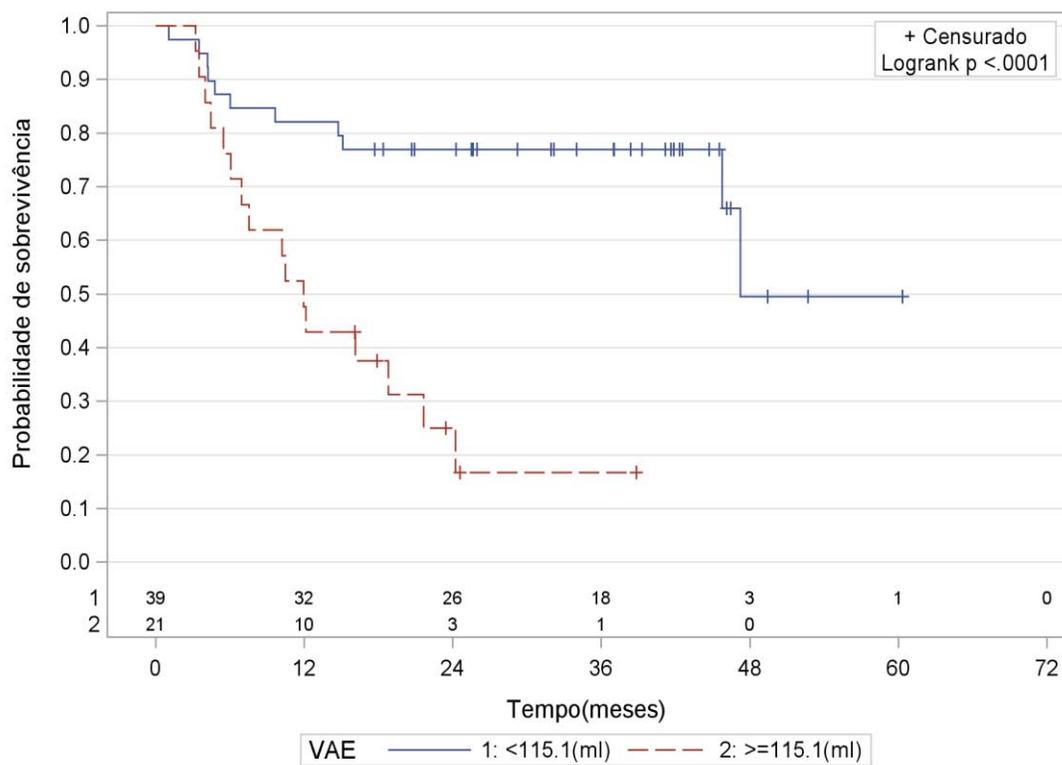


Figura 3. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e o volume do átrio esquerdo.

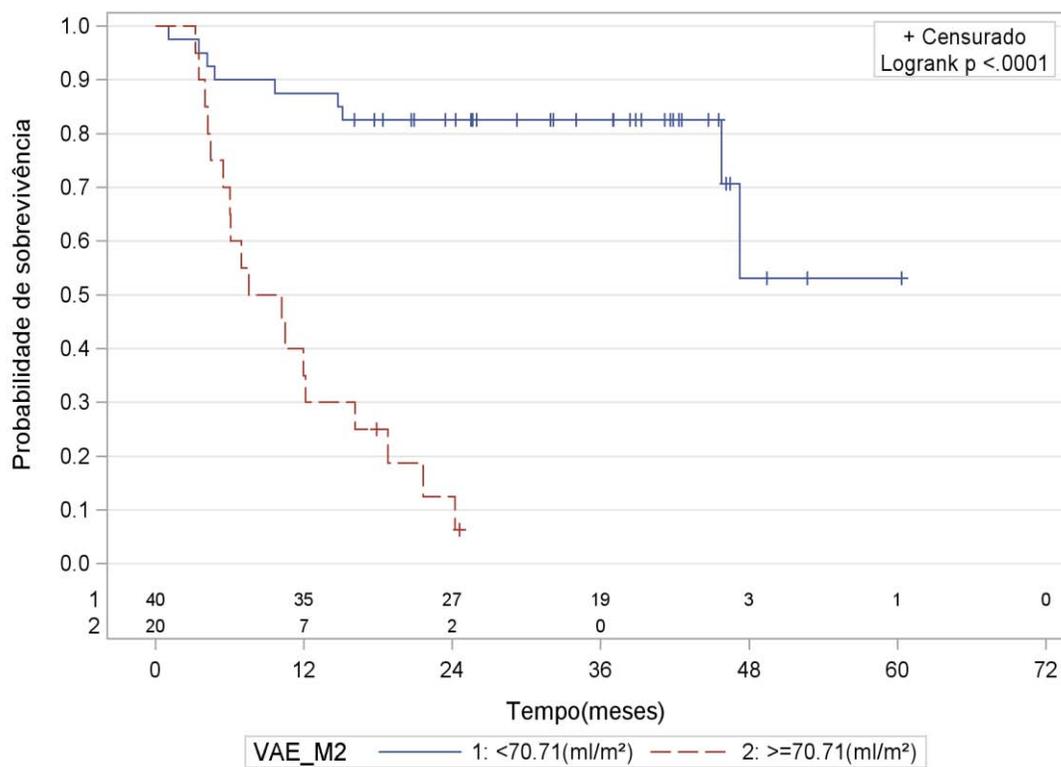


Figura 4. Demonstra relação entre a taxa de sobrevivência e o volume indexado do átrio esquerdo.

A variável fração de ejeção estimada pelo método de Simpson também demonstrou significativa relação com a taxa de sobrevivida ($p < 0,014$).

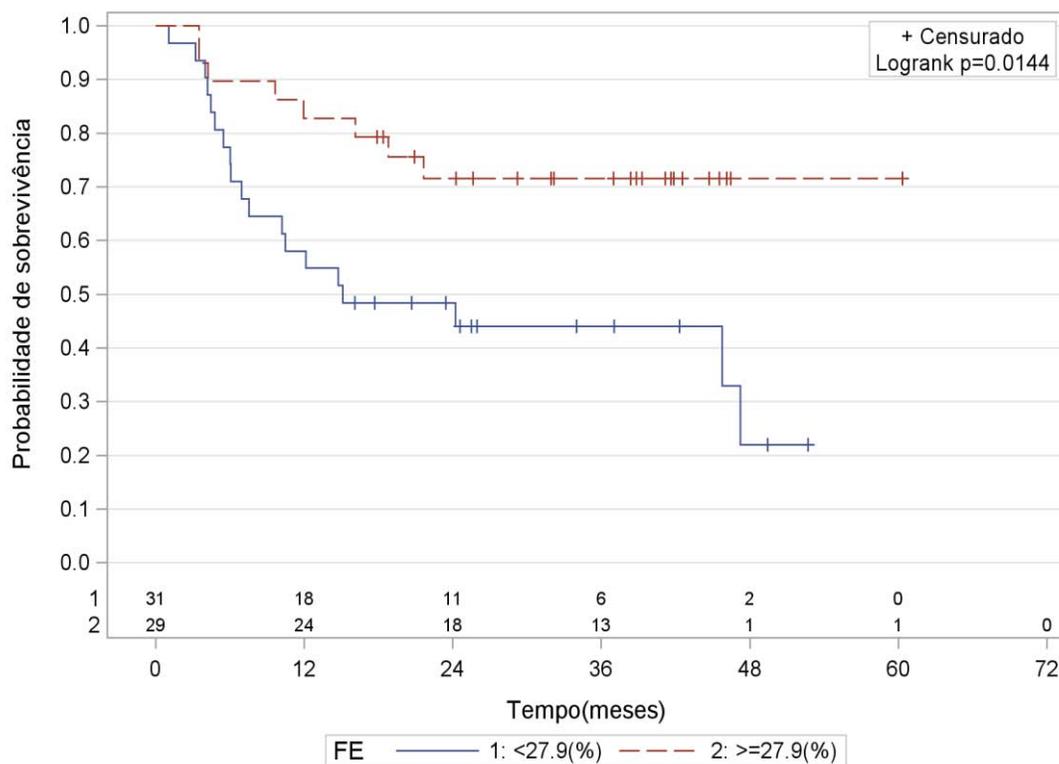


Figura 5. Demonstra relação entre a taxa de sobrevivida com fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Para os parâmetros relacionados com a avaliação hemodinâmica não invasiva pelo ecocardiograma como velocidade da onda E, tempo de desaceleração da onda E, velocidade da onda A, relação E/A, relação E/Em, índice de performance miocárdica (IPM), integral da velocidade do fluxo aórtico (VTI Ao), pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e insuficiência mitral apresentaram relevância quando avaliados em relação à taxa de sobrevida, como também demonstrado a seguir.

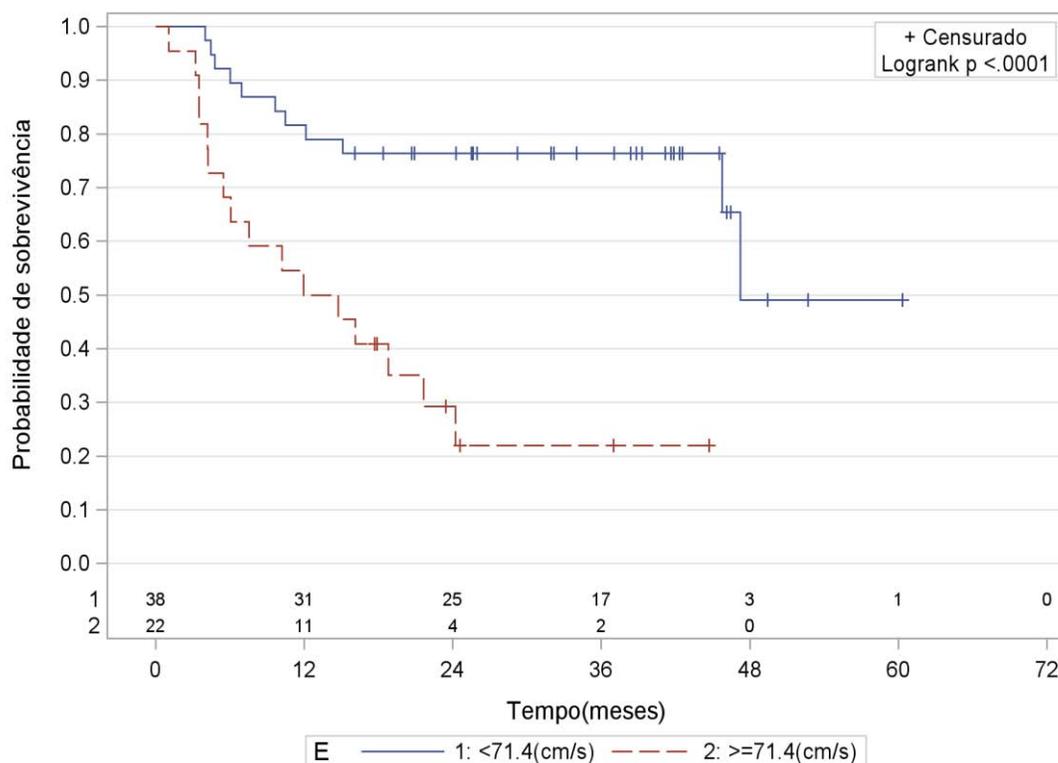


Figura 6. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e a velocidade da onda E mitral.

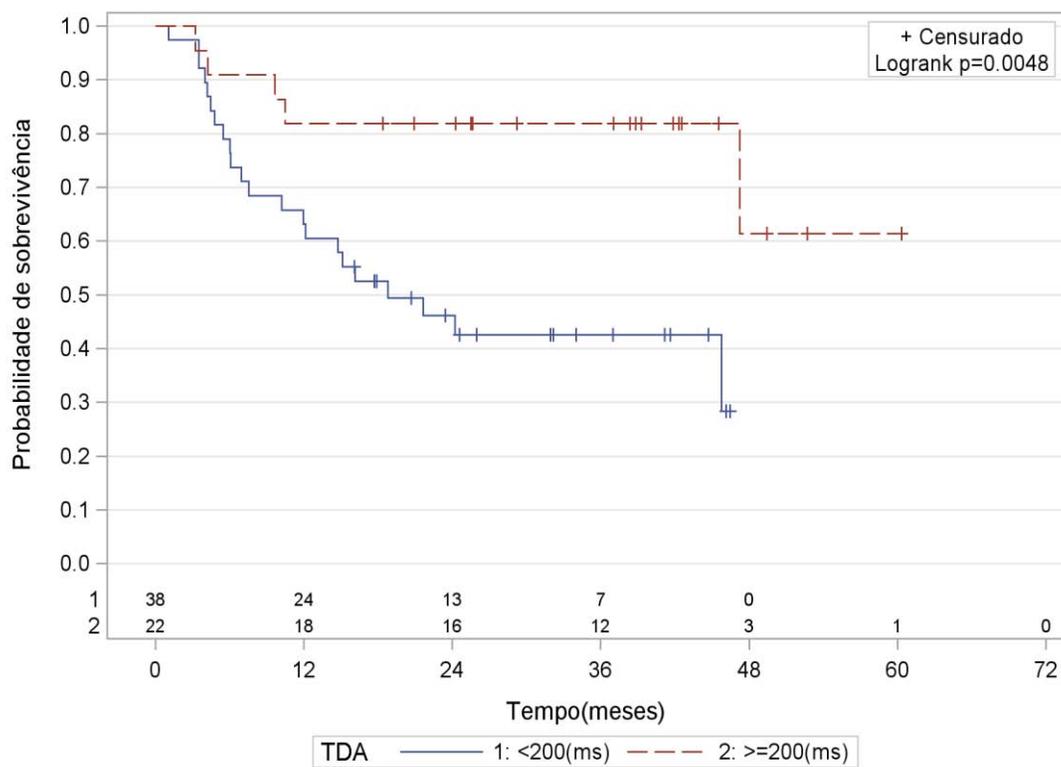


Figura 7. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e o tempo de desaceleração da onda E mitral.

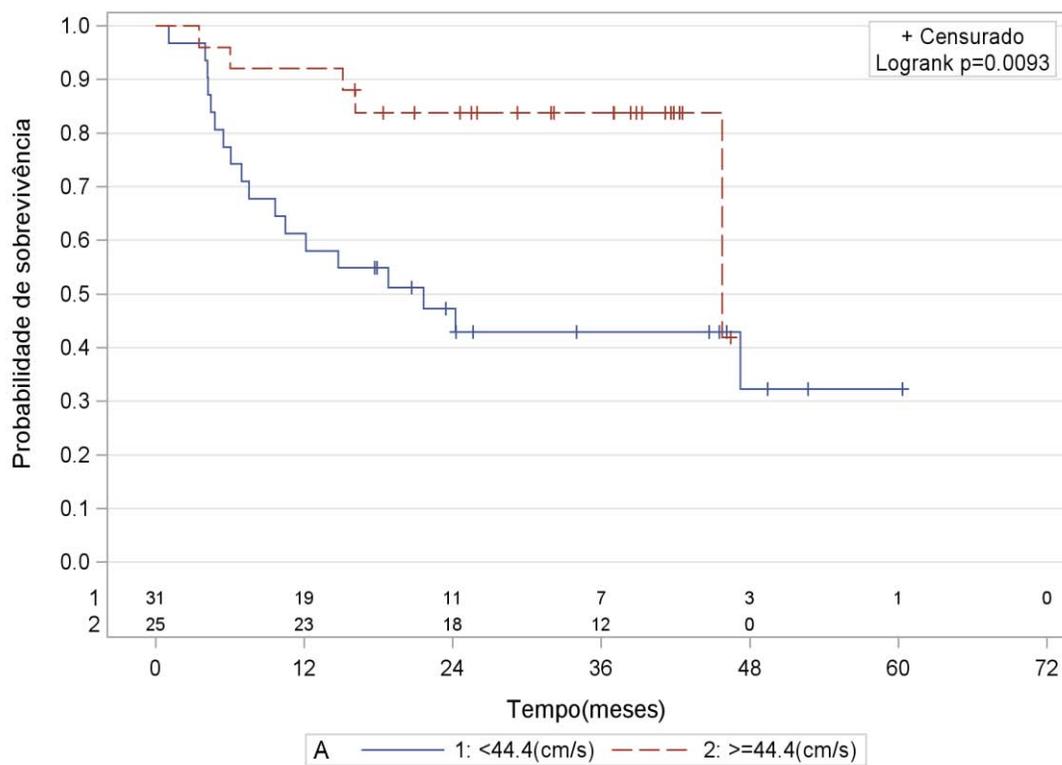


Figura 8. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e a velocidade da onda A mitral.

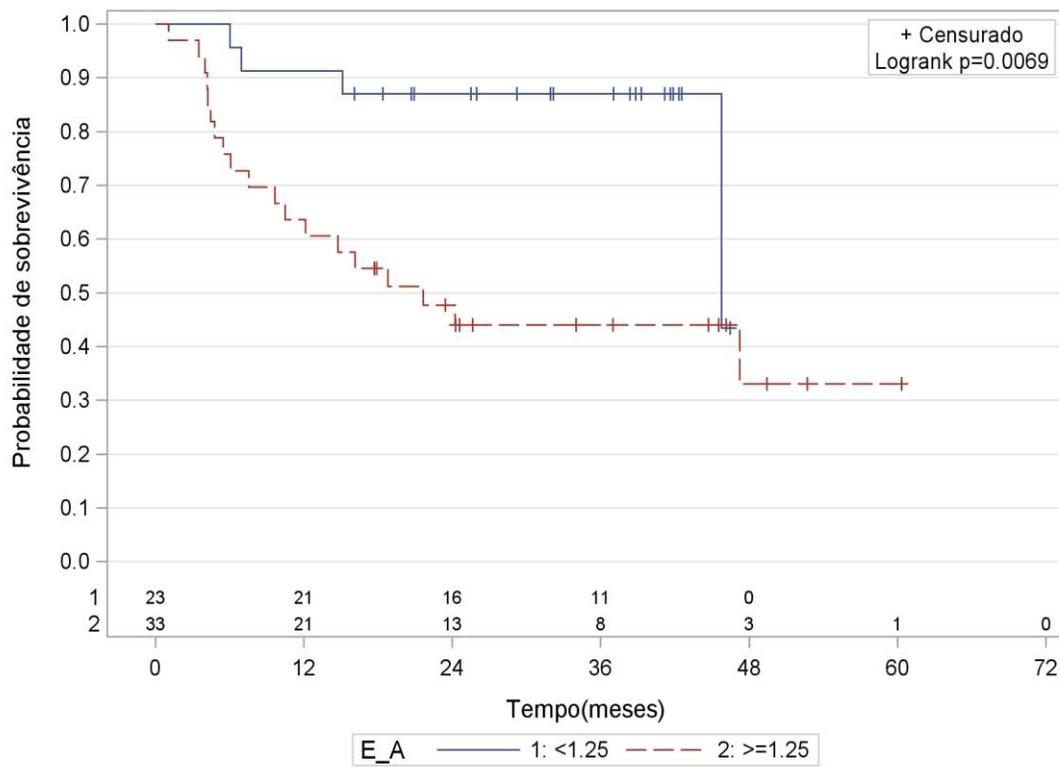


Figura 9. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida e a relação E/A.

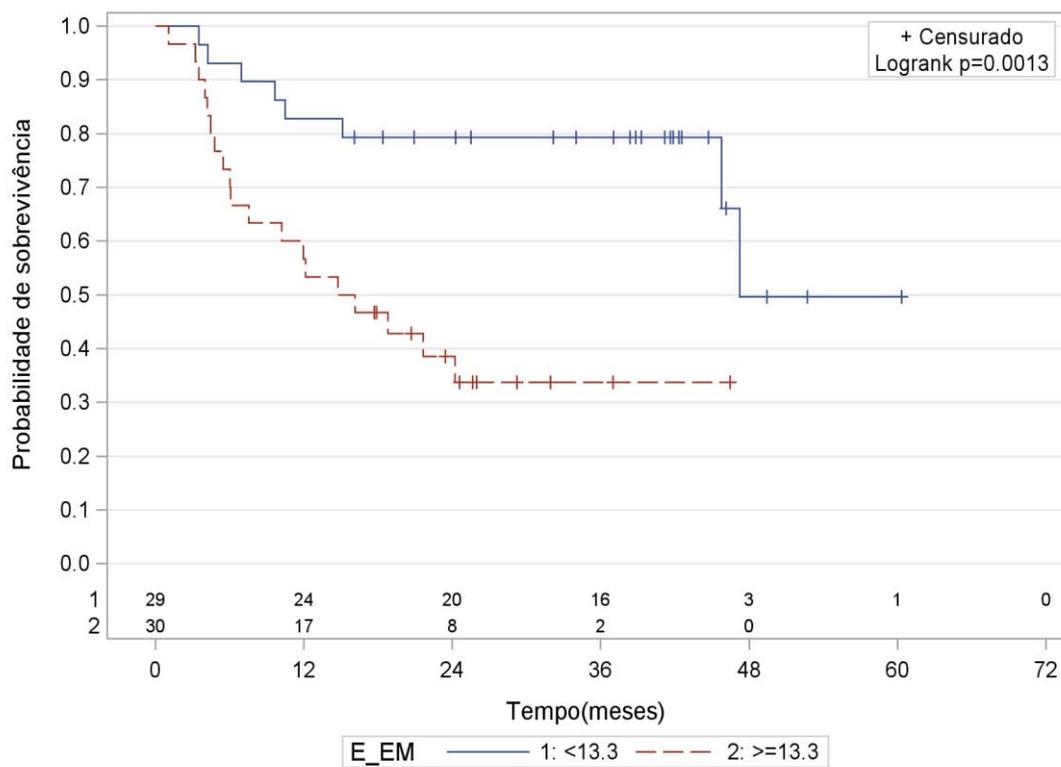


Figura 10. Demonstra relação entre a taxa de sobrevivência e a relação E/Em.

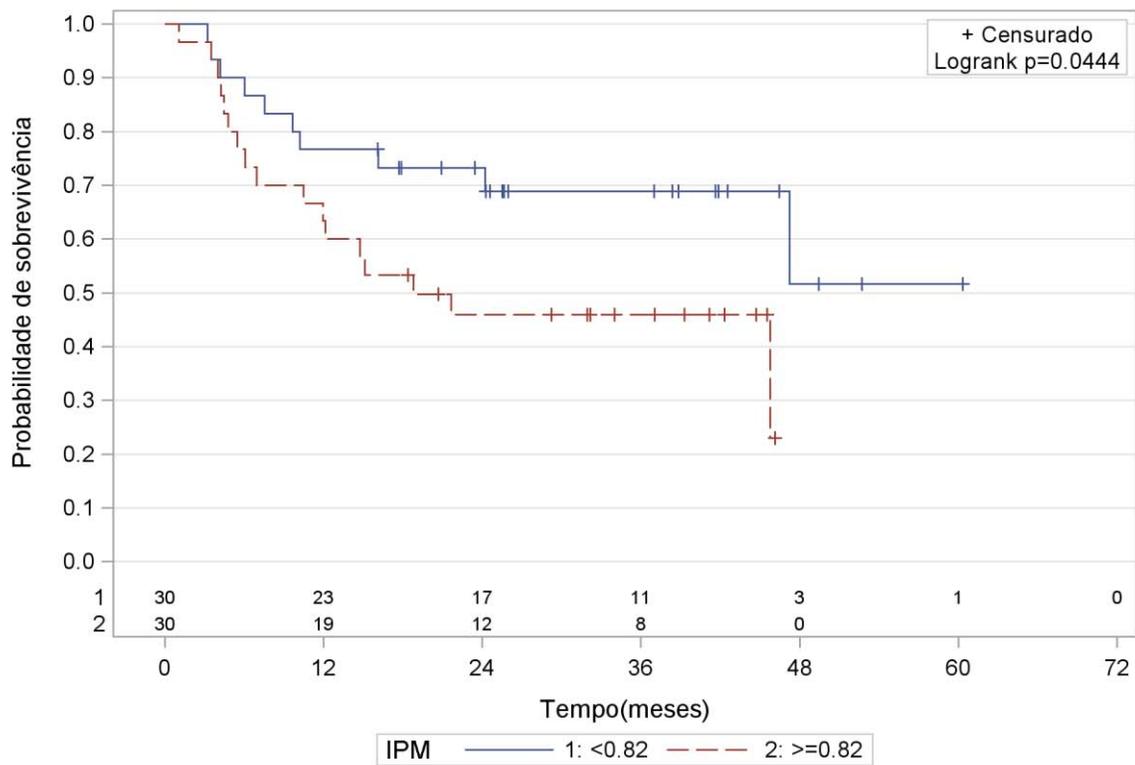


Figura 11. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida com o índice de performance miocárdica (IPM).

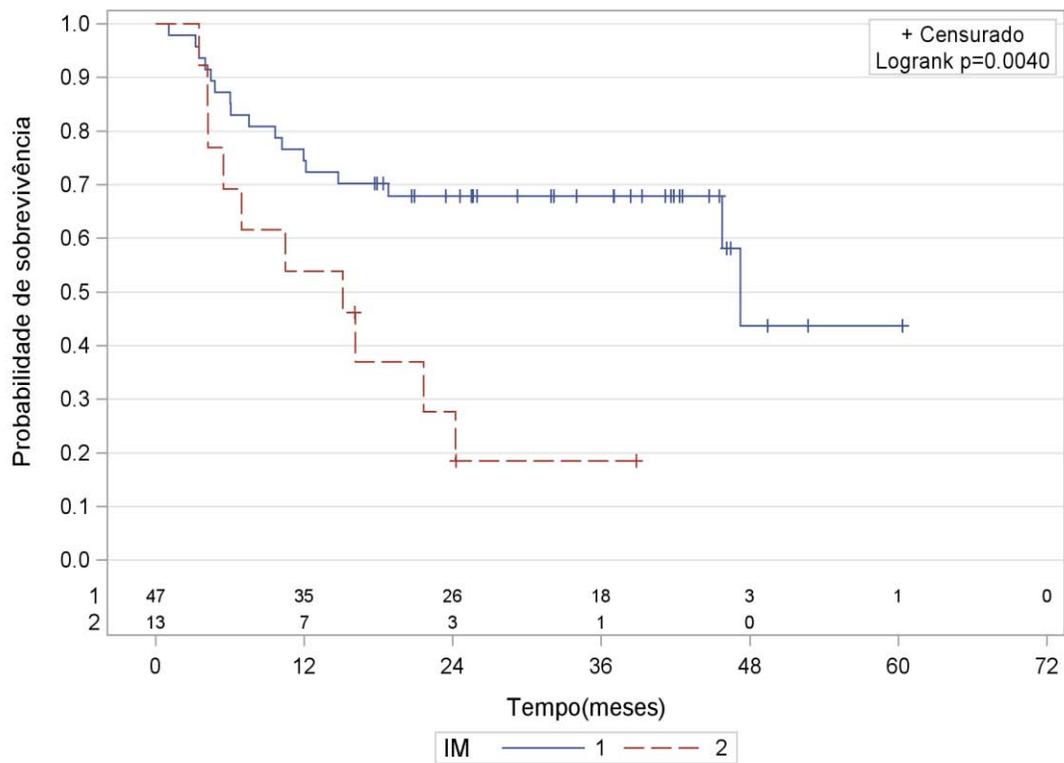


Figura 12. Demonstra relação entre a taxa de sobrevida com a presença de insuficiência mitral discreta (IM1) ou moderada (IM2).

4.2.2 Análise univariada dos parâmetros ecocardiográficos

A associação entre os parâmetros ecocardiográficos e o desfecho final foi inicialmente avaliado pela análise univariada (tabela 2) que demonstrou que pacientes com maior diâmetro sistólico final, volume diastólico e sistólico final, diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo, volume indexado do átrio esquerdo, pressão sistólica em artéria pulmonar, índice de performance miocárdica, velocidade da onda E, relação E/A, relação E/Em apresentavam maior número de eventos cardiovasculares. Da mesma forma, pacientes com menor fração de ejeção, tempo de desaceleração da onda E e velocidade da onda A também possuíam maior número de óbitos. Na avaliação qualitativa da insuficiência mitral foi observado que quanto maior sua gravidade, maior a mortalidade neste grupo de pacientes. As variáveis diâmetro diastólico final, integral da velocidade do fluxo aórtico, derivada pressão/derivada tempo, tempo de relaxamento isovolumétrico, velocidade das ondas Em, Am e Sm não apresentaram significância estatística em relação ao desfecho primário

Tabela 3. Análise univariada dos preditores de eventos cardiovasculares

<i>Parâmetro</i>	<i>N</i>	<i>Eventos</i>	<i>HR</i>	<i>Lower 95%CI</i>	<i>Upper 95%CI</i>	<i>p - valor</i>
FE	60	27	0,932	0,873	0,994	0,031*
DDFVE	60	27	1,036	0,988	1,087	0,1464
DSFVE	60	27	2,573	0,972	6,81	0,057
VDFVE	60	27	1,005	1,001	1,009	0,0275*
VSFVE	60	27	1,005	1	1,01	0,0403*
AE	60	27	1,064	1,021	1,109	0,0031*
VAE	60	27	1,015	1,008	1,021	<.0001*
VAE m²	60	24	1,036	1,021	1,051	<.0001*
PSAP	50	27	1,039	1,012	1,067	0,0039*
VTI AO	59	26	0,947	0,852	1,053	0,3151
DTA	60	27	0,993	0,987	0,998	0,0093*
IPM	60	27	2,423	1,032	5,689	0,0421*
DP/DT	60	27	1	0,998	1,003	0,7342
TRIV	60	27	0,997	0,99	1,004	0,3499
A	56	23	0,976	0,956	0,996	0,0212*
E	60	27	1,029	1,013	1,046	0,0004*
E/A	56	23	1,589	1,205	2,096	0,001*
Am	56	23	0,847	0,687	1,044	0,1192
Em	60	27	1,003	0,805	1,249	0,9815
Sm	60	27	0,726	0,514	1,026	0,07*
E/ EM	59	27	1,083	1,019	1,151	0,0104*
IM 1 vs.2	60	27	0,325	0,146	0,728	0,0063*

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, dP/dT: derivada de pressão/ derivada de tempo, IPM: índice de performance miocárdica, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, AE: medida ântero-posterior do átrio esquerdo, VAE: volume do átrio esquerdo, VAE/m²: volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea, VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo, VTI Ao: integral da velocidade do fluxo aórtico, E: velocidade transmitral do enchimento ventricular precoce, A: velocidade transmitral do enchimento ventricular tardio, Em e Am: velocidades teciduais diastólicas, Sm: velocidade tecidual sistólica, IM 1 vs 2: insuficiência mitral discreta vs moderada.

4.2.3 Análise multivariada dos parâmetros ecocardiográficos

Baseado na relevância clínica e buscando a inclusão de dados anatômicos e funcionais foi selecionado para a análise multivariada três parâmetros ecocardiográficos de forma a garantir precisão e acurácia das estimativas dos coeficientes de regressão. Os parâmetros selecionados foram: fração de ejeção, volume do átrio esquerdo indexado e relação E/Em (tabela 4).

Dentre os parâmetros avaliados somente o volume do átrio esquerdo indexado demonstrou relevância estatística em relação ao desfecho final.

Tabela 4. Análise multivariada dos preditores de eventos cardiovasculares

<i>Parâmetro</i>	<i>Coefficiente de regressão (Beta)</i>	<i>de HR</i>	<i>Lower 95%CI</i>	<i>Upper 95%CI</i>	<i>p-valor</i>
FE	-0,0508945	0,95	0,89	1,014	0,1261
VAE/m²	0,0321653	1,033	1,017	1,049	<0,0001*
E/ Em	0,0337537	1,034	0,961	1,114	0,3704

FE: fração de ejeção, VAE/m²: volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea, E/Em: relação da velocidade das ondas E (Doppler pulsado transmitral) e Em (Doppler pulsado tecidual).

4.2.4 Análise do volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea pela curva ROC

O melhor valor de corte para o VAE/ m² foi de 70,71 ml/m², com uma área sob a curva de 0,827 (IC 95% de 0,708 a 0,913) como demonstrado abaixo (figura 13).

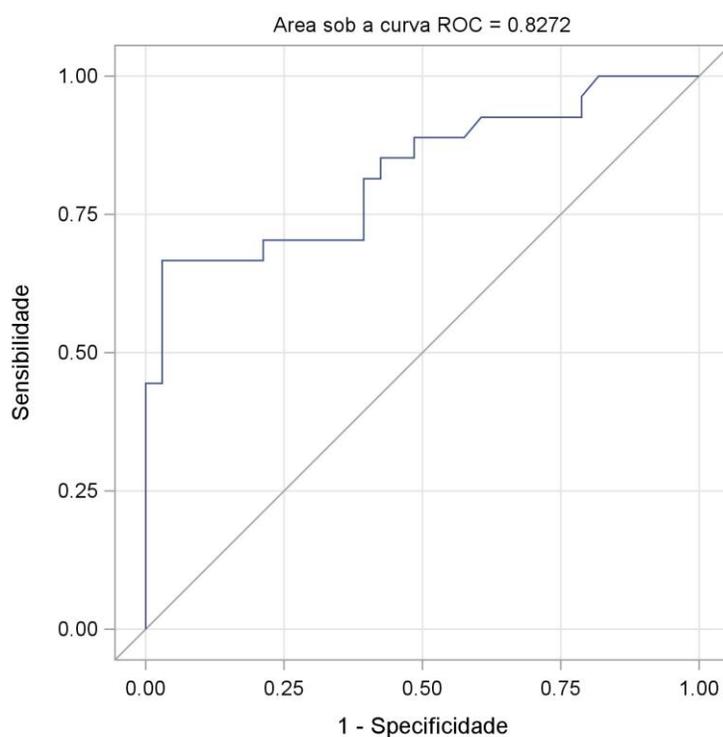


Figura 13. Demonstra a curva ROC do VAE /m².

4.2.5. Correlação entre a relação E/Em, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e dosagem de BNP

Para a avaliação do objetivo secundário foram obtidos a medida ecocardiográfica da relação E/Em, valor da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo durante o estudo hemodinâmico e dosagem sérica de BNP.

Os resultados demonstraram baixa correlação entre os níveis de BNP com a medida da relação E/Em e PDFVE (tabela 5, figuras 14 e 15).

Tabela 5 Correlação entre pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), relação E/Em e BNP

Variável 1	Variável 2	N	Correlação de Pearson	Pearson 95% CI Lower	Pearson 95% CI Upper	Pearson P-Value
PDFVE	BNP	50	0.328	0.054	0.555	0.020*
E/ Em	BNP	59	0.032	-.226	0.286	0.81

PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, E/Em : relação da velocidade das ondas E (Doppler pulsado transmitral) e Em (Doppler pulsado tecidual), BNP: peptídeo natriurético cerebral.

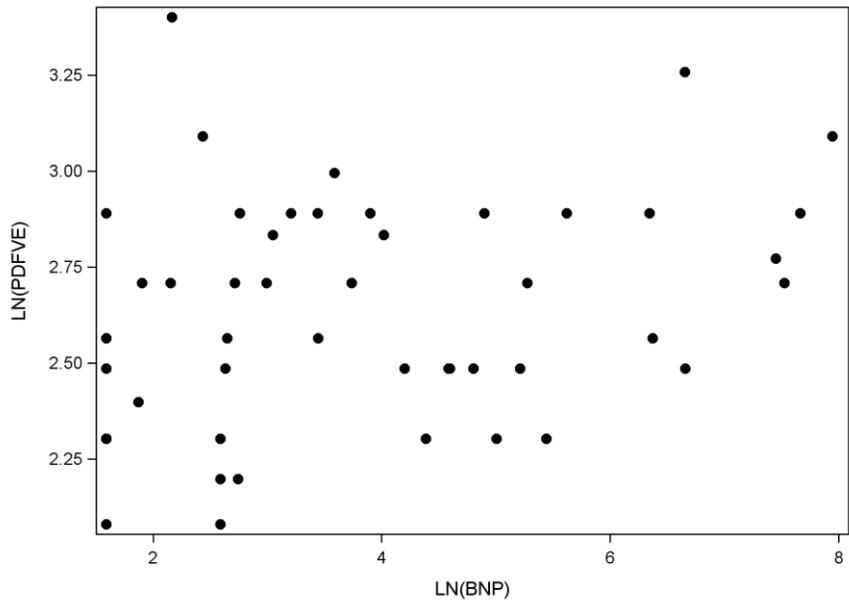


Figura 14. Demonstra a heterogeneidade da relação entre a PDFVE e BNP.

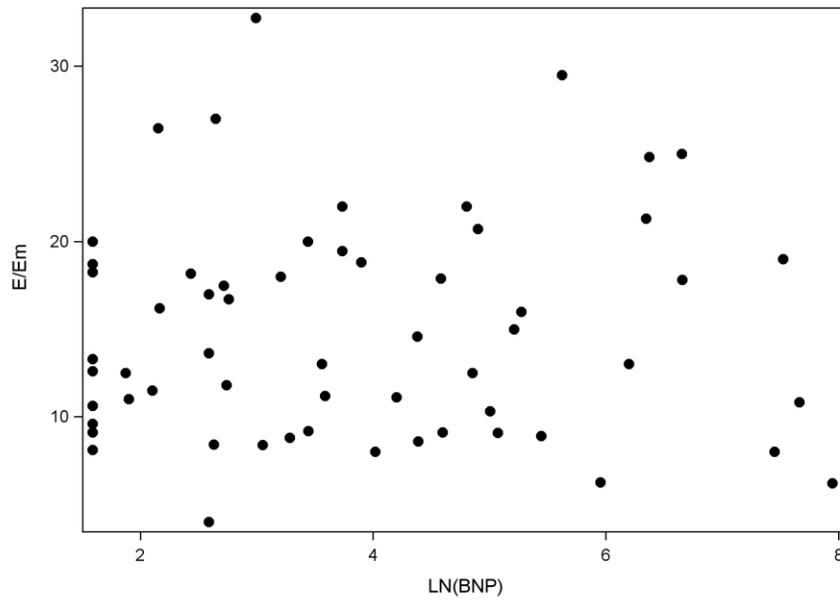


Figura 15. Demonstra a heterogeneidade da relação entre a relação E/Em e BNP.

5 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos ecocardiográficos envolvendo pacientes com CCC procurou correlacionar parâmetros ecocardiográficos com sobrevida, utilizando modelos de risco proporcional (modelos de COX). As populações avaliadas nestes estudos possuíam variável expressão variável da doença, desde nenhum comprometimento cardíaco até doença grave, com sintomas importantes. Neste estudo foram selecionados exclusivamente pacientes que apresentavam comprometimento estrutural cardíaco de grande magnitude e com disfunção sistólica importante¹⁴.

5.1 Critérios ecocardiográficos morfológicos e funcionais

5.1.1 Diâmetro diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo

Nossos dados não demonstraram correlação entre o aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e a diminuição na taxa de sobrevida. Este fato não foi constatado por Bestetti RB e cols⁴¹, na análise de uma série de 56 pacientes e com seguimento de 2 anos. Também não foi demonstrado correlação entre o aumento do diâmetro sistólico e mortalidade, como foi avaliado por Viotti e cols²⁰, em uma coorte de 849 pacientes e com um seguimento médio de 9,9 anos. Mesmo resultado obtiveram Salles e cols⁴², em uma coorte de 783 pacientes e com seguimento médio de 58 meses. Evidências de alterações na contração segmentar ou global, e um aumento no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, tiveram correlação significativa

com desfecho de mortalidade em uma coorte retrospectiva de 424 pacientes avaliados por Rassi Jr A e cols⁴³. O motivo da não confirmação destes achados em nossa coorte pode ser pelo fato da CCC acometer o ventrículo de forma não homogênea. A simples medida dos diâmetros diastólico e sistólico, através do modo M, pode não refletir a mudança real na geometria do ventrículo esquerdo, em pacientes com alterações na contração segmentar. A população de nosso estudo possuía acometimento difuso do ventrículo esquerdo, com disfunção sistólica importante, diferente dos estudos anteriormente citados onde a maioria dos pacientes possuía apenas discreto dano estrutural.

5.1.2 Volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção

Os aumentos dos volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, assim como a diminuição da fração de ejeção, demonstraram correlação com a taxa de sobrevida, neste grupo de pacientes na análise univariada. Todos os três parâmetros foram obtidos pelo mesmo método, através do contorno dos bordos endocárdicos do ventrículo esquerdo, na diástole e sístole. A partir destas duas medidas obteve-se a fração de ejeção, pelo método de Simpson, após a divisão do ventrículo esquerdo em cilindros de altura semelhante.

A variável mais comumente relacionada como preditora independente de morte, entre os estudos já realizados, é a fração de ejeção. Ela avalia a função sistólica do ventrículo esquerdo e pode ser obtida por diferentes métodos na

ecocardiografia. Não só na CCC, mas na maioria das etiologias de insuficiência cardíaca, a queda da fração de ejeção está relacionada com a diminuição da taxa de sobrevida³¹. Numerosas séries avaliaram o impacto da queda da fração de ejeção em relação à sobrevida, em pacientes chagásicos. Aquatella H. em uma metanálise de 6 séries ecocardiográficas envolvendo 3135 pacientes mostra com clareza estes achados¹⁴.

Especificamente, nas séries que envolveram pacientes chagásicos com IC grave, o único dado ecocardiográfico que se mostrou estatisticamente significativo entre os sobreviventes pela análise multivariada foi a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A primeira delas foi conduzida por Mady C e cols⁴⁴, onde foram avaliados 104 pacientes em classe funcional de II a IV, com mortalidade de 50% em um seguimento de 47 meses. A segunda foi conduzida por Bestetti RB e cols⁴¹ onde foram avaliados 56 pacientes em classe funcional III e IV, com mortalidade de 28% em um seguimento de 24 meses.

5.1.3 Diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo.

Em nosso estudo houve uma correlação significativa entre o diâmetro do átrio esquerdo ântero-posterior, volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo com a taxa de sobrevida destes pacientes. O parâmetro volume do átrio esquerdo indexado mostrou ser o único parâmetro ecocardiográfico na análise multivariada, como preditor independente de mortalidade cardiovascular

nesta população. Quando foi obtido, utilizando-se o ponto de corte ótimo de 70,71 ml/m² através da análise ROC (Receive Operatoring Characteristic), observou-se uma área sob a curva de 0,827 (IC 95% de 0,708 a 0,913).

Estes resultados estão de acordo com um recente estudo conduzido por Nunes MCP e cols ⁴⁵ que avaliaram 192 pacientes chagásicos de maneira prospectiva e com seguimento de 33,8 meses, evidenciando que o aumento do volume do átrio esquerdo indexado é um preditor independente de morte cardiovascular (HR 1,037 ml/m²) e adiciona valor incremental a outros parâmetros, como fração de ejeção e medidas derivadas do Doppler para a avaliação da diástole.

5.2 Critérios ecocardiográficos hemodinâmicos

5.2.1 Velocidade das ondas E, A, relação das ondas E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDA).

Na amostra total do estudo, foi observado que o aumento da velocidade da onda E, diminuição da velocidade da onda A, aumento da relação E/A e diminuição do tempo de desaceleração da onda E se relacionaram de maneira significativa com a diminuição da taxa de sobrevida na análise univariada. Todos esses parâmetros citados estão envolvidos na dinâmica do enchimento ventricular e conseqüentemente avaliam a diástole. A piora do grau da disfunção sistólica está associada com a deterioração também da função

diastólica, expressa exatamente por essas alterações hemodinâmicas descritas acima.

Esses resultados obtidos, através da avaliação do Doppler, estão de acordo com dados publicados por Nunes MCP e cols⁴⁵ que também avaliaram as velocidades de enchimento ventricular, demonstrando que esses parâmetros são preditores de evento cardiovascular, com significância estatística.

5.2.2 Velocidade tecidual das ondas Em, Am e Sm

Neste grupo de pacientes não foi demonstrada correlação com significância estatística entre a alteração das velocidades das ondas Em e Am e sobrevida. Houve uma tendência para a correlação da onda Sm com a taxa de sobrevida ($p=0,07$). A avaliação destas velocidades através do Doppler tecidual é de grande importância, pois as duas primeiras permitem a avaliação do padrão diastólico e a última da sístole ventricular. A avaliação das velocidades teciduais foram realizadas na parede septal inferior (segmento basal) e muitos pacientes chagásicos podem apresentar um comprometimento mais intenso nesta região, assim como no segmento basal da parede inferior, ínfero-lateral e ápex. Talvez o local mais adequado para a essas medições seja outra parede, com menor probabilidade de comprometimento segmentar. Outro motivo que pode ter prejudicado nossos parâmetros teciduais foi o fato de que aproximadamente 30% dos pacientes apresentavam uso de marcapasso e 6,6% possuíam ritmo de fibrilação atrial. Estes fatores também dificultam a avaliação tecidual da diástole.

Apesar da não correlação destes parâmetros em nossa coorte, Barros MVL e cols⁴⁶ na avaliação de um grupo de 89 pacientes chagásicos, procurou estabelecer o uso do Doppler tecidual e os classificou em normal (sem alteração da velocidade tecidual) ou pseudonormal (com alteração da velocidade tecidual). Os pacientes que apresentavam esta última alteração, possuíam maior diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, maior alteração do índice de contratilidade e menor fração de ejeção, sendo todos esses parâmetros relacionados a um pior prognóstico.

No estudo conduzido por Nunes MCP e cols⁴⁵ foi demonstrado que as velocidades das ondas Em, Am e Sm eram preditoras de eventos cardiovasculares (HR 0,89/ 0,88/ 0,75 e $p < 0,05$ respectivamente), sendo que o número de pacientes com marcapasso, na população deste estudo, era de aproximadamente 10%.

5.2.3 Relação das velocidades das ondas E/Em

Na avaliação da relação das velocidades das ondas E/Em foi demonstrado que seu aumento implicou em uma diminuição da taxa de sobrevida destes pacientes. Esse resultado está de acordo com estudos prévios, pois um valor aumentado da relação destas velocidades implica, na maioria das vezes, em pressão de enchimento ventricular elevada e conseqüentemente uma dinâmica sistólica e diastólica não adequada. O valor normal desta relação é de 8, e quando obtemos um valor igual ou inferior a

este, podemos inferir que a pressão de enchimento ventricular se encontra dentro dos limites da normalidade.

Nunes MCP e cols⁴⁵ mostraram um aumento na mortalidade em sua população estudada, quando o valor da relação E/Em era maior que 8 (HR 2,03 e p, 0,039). Este mesmo estudo concluiu que pelo fato de terem obtido um valor baixo da relação E/Em, como preditor independente de eventos adversos, poderia-se supor que em pacientes chagásicos e com disfunção de ventrículo direito, possa haver níveis elevados de hipertensão pulmonar e baixo débito cardíaco sem evidências clínicas de pressões elevadas de enchimento ventricular. Comparativamente, em nosso estudo uma relação E/Em maior que 13, obtida através do ponto de corte ótimo da curva ROC, mostrou-se como o melhor valor para distinção entre as curvas de sobrevida pela análise de Kaplan-Meier (figura 1).

5.2.4 Derivada pressão/derivada tempo (dP/dT)

Também concluímos que a dP/dT não relacionou-se com a queda da taxa de sobrevida (HR=1, p< 0,734).

Esta derivada é marcadora da contratilidade ventricular esquerda e relativamente independente de cargas de enchimento. Um valor da dP/dT maior que 1200 mmHg/s indica fração de ejeção preservada, enquanto que valores inferiores a 1000 mmHg/s indicam disfunção sistólica, sendo o valor inferior a 400 mmHg/s presente nos casos de disfunção sistólica grave³⁵.

A obtenção deste dado de forma acurada é dependente de uma curva espectral bem definida durante o emprego do Doppler contínuo, no jato da insuficiência mitral. Quanto maior a insuficiência mitral, maior a definição desta curva espectral. Em nosso grupo de pacientes apenas 11% apresentavam insuficiência moderada e o restante apenas insuficiência mitral discreta. Este dado dificultou de sobremaneira a aquisição correta da curva para o cálculo da dP/dt , o que pode ter interferido na significância em nossa amostra.

5.2.5 Integral da velocidade do fluxo aórtico (VTI Ao), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).

A diminuição da velocidade da integral do fluxo aórtico e o tempo de relaxamento isovolumétrico não apresentaram significância estatística em relação ao desfecho primário, no presente estudo.

A integral da velocidade do fluxo aórtico demonstra indiretamente a dinâmica da contração ventricular, sendo que em situações onde há queda da performance de contração ventricular, espera-se uma diminuição de seu valor³⁶.

O tempo de relaxamento isovolumétrico está reduzido em estágios avançados de disfunção diastólica. Como já descrito anteriormente, estes estágios avançados de alteração da diástole estão também presentes em pacientes com disfunção sistólica importante³⁷.

O aumento da pressão sistólica em artéria pulmonar se mostrou como parâmetro estatisticamente relevante no que tange ao aumento da mortalidade na análise univariada desta coorte de pacientes. Em nosso estudo este dado foi não foi obtido em 10 pacientes devido ao fato deles não apresentarem insuficiência tricúspide, condição essencial para a sua medida. Já é estabelecido que a presença de hipertensão arterial pulmonar pode alterar o prognóstico de um paciente com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, independentemente da etiologia da cardiomiopatia⁴⁷.

5.2.6 Índice de performance miocárdica (IPM)

Neste grupo de pacientes demonstrou-se que um aumento no valor do índice de performance miocárdica está relacionado com a diminuição da taxa de sobrevida na análise univarada.

Este parâmetro visa englobar intervalos diastólicos e sistólicos, representando a função global do ventrículo esquerdo. A disfunção sistólica resulta no prolongamento do tempo de contração isovolumétrico (TCI) e encurtamento do tempo de ejeção. Quando há diminuição da função ventricular há aumento proporcional do IPM³⁶.

Este dado também é concordante com o estudo conduzido por Nunes MCP e cols⁴⁵ onde o seu aumento esteve relacionado com o aumento da mortalidade em seu grupo de pacientes (HR 10,94 e $p < 0,001$).

5.2.7 Insuficiência mitral (IM)

A insuficiência mitral estava presente em todos os pacientes avaliados em nosso estudo e o aumento de sua gravidade se mostrou como mais um parâmetro envolvido com o desfecho mortalidade na análise univarada.

Nos pacientes chagásicos a insuficiência mitral é decorrente da dilatação e alteração da geometria ventricular esquerda, que passa da forma elíptica para a esferoidal. A forma esférica causa dilatação do anel valvar e alinhamento anormal dos músculos papilares e conseqüentemente das cúspides, com falha de coaptação devido retesamento das cordoalhas. A presença de insuficiência mitral está relacionada com piora da classe funcional, refratariedade à terapia medicamentosa e a um pior prognóstico dos pacientes, independente da etiologia da insuficiência cardíaca ⁴⁸.

5.3 Correlação entre o parâmetro ecocardiográfico relação E/Em, com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e dosagem plasmática de BNP.

Foi observada baixa correlação entre as medidas da relação E/Em obtida pelo ecocardiograma, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo obtido pelo estudo hemodinâmico e dosagem plasmática do BNP, nesta população de pacientes chagásicos e com disfunção sistólica importante. Dentre estas comparações, a única com significância estatística foi a correlação PDFVE e BNP.

Em um estudo publicado de grande impacto na literatura conduzido por Ommem SR e cols³⁹, o achado da relação E/Em maior que 15, possui capacidade de identificar pressões elevadas de enchimento ventricular (PDFVE maior que 15 mmHg) com especificidade de 86% e um valor preditivo positivo de 64%. Quando esta relação é menor que 8, foi observado neste mesmo estudo que as pressões de enchimento se encontram no limite da normalidade, com valor preditivo negativo de 97%.

Nos pacientes chagásicos, o papel do Doppler tecidual (DT) e do BNP na avaliação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo foi analisado por Oliveira BNR e cols⁴⁹. Foram avaliados 43 pacientes com fração de ejeção média de $45,14\% \pm 13,41$. Neste estudo, os níveis de BNP se correlacionaram com disfunção diastólica, independente da gravidade da função sistólica. A relação E/Em, obtida pelo Doppler tecidual na parede inferior, foi o único

parâmetro isolado de disfunção diastólica, que foi associado, de forma independente com os níveis de BNP. Em nosso estudo, a velocidade tecidual da onda E foi avaliada na parede septal, diferente do único dado com significância na correlação em questão obtido por Oliveira BNR e cols⁴⁹.

Em um estudo recente conduzido por Mullens W e cols⁵⁰, não foi encontrado correlação entre a velocidade das ondas E adquiridas nas paredes septal ou lateral com a PDFVE em um grupo de pacientes com disfunção sistólica grave ($r = 0,18$ e $p < 0,07$). Quando esses pacientes foram divididos em grupos com a relação E/Em < 8 , 8 a 15 e >15 , a PDFVE foi semelhante entre eles (19 ± 4 mmHg, 19 ± 7 mmHg, 20 ± 6 mmHg respectivamente). Além disso, em um seguimento de 49% dos pacientes deste grupo, não foi demonstrada qualquer correlação entre a mudança absoluta da PDFVE e a relação E/Em, levando a um questionamento dos autores sobre a influência de disfunção sistólica importante, remodelamento ventricular e presença da marcapasso biventricular sobre os valores obtidos.

5.4 Limitações do estudo

Este é um estudo retrospectivo, que implica nas limitações inerentes a esta qualidade de análise. Entretanto, estes pacientes foram reavaliados e tratados clinicamente, por um único cardiologista, com experiência no manejo de pacientes com IC, na Clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

A outra limitação deste estudo se deve ao fato de os dados ecocardiográficos analisados terem sido coletados e quantificados por um único examinador. O que atenua esta limitação é que os exames foram feitos pelo mesmo ecocardiografista, com ampla experiência em sua realização, devidamente treinado para a obtenção dos parâmetros mensurados e no mesmo aparelho da instituição.

Não houve cálculo amostral para a análise de desfechos, pois a coorte disponível era de 60 pacientes. Isto limita possíveis conclusões adicionais, devido ao número reduzido de desfecho primário (mortalidade).

6 CONCLUSÕES

- Em nosso estudo, o ecocardiograma foi eficaz na correlação de parâmetros ecocardiográficos com o desfecho da mortalidade, em pacientes chagásicos e com disfunção sistólica importante.
- O aumento do volume do átrio esquerdo indexado mostrou-se, na análise multivariada, como único parâmetro ecocardiográfico preditor de mortalidade cardiovascular, nesta população de chagásicos grave.
- Não foi observada correlação entre a relação E/Em, PDFVE e BNP plasmático.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Control of Chagas' disease: Second Report of the WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. Technical Report Series 905.
2. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955;50:492-527.
3. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035-1060.
4. Rosenbaum MB. Chagasic myocardopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964;7:199-225.
5. Storino R. Non-invasive studies. In: Storino R, Milei J, eds. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Argentina: Doyma Argentina; 1994:359-454.
6. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987;75:1140-1145.
7. Elizari MV. Chagasic myocardopathy: historical perspective. *Medicina (B Aires)* 1999;59(suppl 2):25-40.
8. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115:1101-8.
9. 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. *Arc Bras Cardiol* 2001;77:59–62.
10. Carrasco H, Palacios E, Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza R. Clinical, histochemical and ultrastructural correlations in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients. *Am Heart J* 1987;113:716-724.
11. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas heart disease. *Curr Prob Cardiol* 1995;20:825-928.
12. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-e82.
13. Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Application of the new classification of cardiac insufficiency (ACC/AHA) in chronic Chagas cardiopathy: a critical analysis of the survival curves. *SOCERJ* 2005;18:227-232.
14. Acquatella H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation* 2007;6:1124-31.
15. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997;60:49-54.

16. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis* 2004;8:454-460.
17. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:162-163.
18. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:31-38.
19. Acquatella H. Present situation of Chagas disease in Venezuela and therapeutic management. *Gac Med Caracas* 2003;111:136-156.
20. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Ruiz Vera B, Armenti B. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004;90:655-660.
21. Camara EJM. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiomyopathy with and without ventricular dilatation. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:151-155.
22. Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:761-767.

23. Patel AR, Lima C, Parro A, Arsenault M, Vannan MA, Pandian NG.
Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape in Chagas cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:197-202.
24. Nunes MCP, Barbosa MM, Brum VAA, Rocha MOC. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94:79-85.
25. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB.
Unlocking the Mysteries of Diastolic Function. *JACC*. 2008; 51 (7): 679-89.
26. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, Costa Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: An echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiography* 2004; 5(3):182-188.
27. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93 (1 supl.1):1-71.
28. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Nascimento T, Barojas MM, e cols. BNP in Chagas disease heart failure. *Congestive Heart Failure* 2008;14:121-6.
29. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, e cols. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.
30. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, e cols: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from

Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study.

Circulation 2002; 106:416-422.

31. Bocchi EA, Braga, Ferreira SMA, Rohde LEP e cols. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1): 1-71
32. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, e cols. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A.
33. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
34. Ferreira LDC. Avaliação da Função Sistólica Ventricular. In: Silva CES. *Ecocardiografia-Princípios e aplicações*. 1ª ed. Rio de Janeiro. Livraria e Editora Revinter, 2007.
35. Armstrong WF, Ryan T. Left and Right Atrium, and Ventricle. In: Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

36. Otto CM. Função Sistólica Ventricular Esquerda e Direita. In: Otto CM. Fundamentos de Ecocardiografia Clínica. 4th ed. Rio de Janeiro. Elsevier,2010.
37. Armstrong WF, Ryan T. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. In: Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
38. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10:246-70.
39. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. Circulation 2000; 102:1788-94.
40. Weyman AE. The year in Echocardiography. JACC. 2010;54(4): 2033-44.
41. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. Cardiology 1994;84:261-267.
42. 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;108:305-312.

43. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799–808
44. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098-3102.
45. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left Atrial Volume Provides Independent Prognostic Value in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(1):82-88.
46. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:353-359.
47. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical Aspects of Heart Failures; Pulmonary Edema; High-Output Failure. In: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. 7th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005.
48. Brant RR, Sperzel J, Pitschner HF, Hamm CW. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6(suppl D); D25-28
49. Oliveira BMR, Botoni FA, Ribeiro ALP, Pinto AS, Reis AM, Nunes MCP, Rocha MOC. Correlation Between BNP Level and Doppler Echocardiography

Parameters of Left Ventricle Filling Pressure in Patients with Chagas
Cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009; 26(5):521-27.

50. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, TangWH. Tissue Doppler
imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated
patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62–70.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – TCLE

Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

Anexo 4 – Tabela de dados