



Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CHAGAS E DAS
ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS PELO MÉTODO *SPECKLE TRACKING* EM
PESSOAS ACOMPANHADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda

Brasília
2019

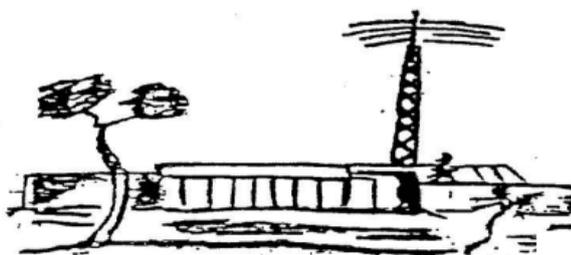
**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CHAGAS E DAS
ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS PELO MÉTODO *SPECKLE TRACKING* EM
PESSOAS ACOMPANHADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas

Orientadora: Profa. Dra. Elza Ferreira Noronha

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira



Brasília
2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

AAR779a Arruda, Hilda Maria Benevides da Silva
AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CHAGAS E DAS
ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS PELO MÉTODO SPECKLE TRACKING EM
PESSOAS ACOMPANHADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
/ Hilda Maria Benevides da Silva Arruda; orientador Elza
Noronha; co-orientador Maria Oliveira. -- Brasília, 2019.
190 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Doença de Chagas.. 2. Ecocardiografia. . 3. Speckle
tracking. 4. kDNA.. 5. Efeitos colaterais relacionados a
medicamentos. I. Noronha, Elza, orient. II. Oliveira,
Maria, co-orient. III. Título.

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA TESE

31 de outubro 2019

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Elza Ferreira Noronha (presidente)
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro (membro)
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero (membro)
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Alexandre Sousa Soares (membro)
Universidade de Brasília

Profa. Dra. Noêmia Urrut Leão Tavares (suplente)
Universidade de Brasília

*Aos meus filhos e meu marido, Hugo, Lucas e Carlos
Alfredo, que são a razão e a inspiração da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é resultado da cooperação de várias pessoas. Quero sinceramente agradecer as valiosas colaborações prestadas. Em particular, destaco os agradecimentos que seguem.

À Dra. Elza Ferreira Noronha, minha orientadora, pelo ensinamento acadêmico, pelo apoio infinito dispensado no decorrer deste trabalho, pela amizade e pelo companheirismo durante a execução da pesquisa.

À Professora Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira, minha co-orientadora, exemplo de profissional competente e comprometida com a educação dos seus alunos, pelas orientações e contribuições essenciais ao desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, exemplo de pesquisador. Muito obrigada pelos valiosos ensinamentos e por toda a colaboração durante a preparação e execução deste trabalho.

Às colegas Marcelle Araújo Ribeiro, Katerine Gontijo e Joseane Brostel, por todo o apoio e as contribuições.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Cleudson Nery de Castro, Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, Dra. Nadjar Nitz Silva Lociks de Araújo e Dra. Noêmia Urrut Leão Tavares, pela revisão cuidadosa do trabalho e pelas contribuições valiosas.

Aos colegas e professores do doutorado, pelos momentos compartilhados e pelo apoio nesta fase da minha vida.

A minha assistente Aline Cristina Ferreira, pela dedicação e zelo na digitação do banco de dados.

Aos servidores da Cardiologia do HUB pela paciência com que atenderam minhas inúmeras solicitações.

Aos funcionários do Núcleo Medicina Tropical, em especial Lúcia de Fátima Guedes Martins, pelo acolhimento e por todo o apoio provido.

Aos amigos e familiares que sempre incentivaram a minha vida pessoal e profissional – em especial, agradeço à Daniela Pereira da Silva Siqueira.

À amiga Antônia Marilene da Silva pelos comentários, contribuições e sugestões.

Ao amigo Ícaro Aragão de Barros pelos comentários e sugestões.

A minha irmã Ilíada, pelo incentivo e solidariedade e pela ajuda com a formatação e digitação deste trabalho.

A minha mãe, pelo apoio e suporte dado a Hugo e Lucas durante todo o curso.

Ao meu marido, pelo apoio e suporte.

Aos pacientes, pela cooperação fundamental na realização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. História natural da doença de Chagas	23
Figura 2. <i>Speckle tracking</i>	28
Figura 3. Tipos de <i>strain</i>	29
Figura 4. Rastreamento automático de pontos (<i>speckles</i>) por software	30
Figura 5. <i>Strain global longitudinal</i> do VE	31
Figura 6. <i>Strain global longitudinal</i> do VE	31
Figura 7. Fluxograma de inclusão e acompanhamento dos participantes	40
Figura 8. Modelo esquemático de diferentes segmentações do VE	44
Figura 9. Recomendações para quantificação das câmaras cardíacas pela ecocardiografia em adultos	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação funcional da NYHA	42
Quadro 2. Dados da submissão do primeiro artigo	48
Quadro 3. Dados da submissão do segundo artigo	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação de médias do estudo longitudinal com ecocardiograma (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC	105
Tabela 2. Comparação de médias do estudo longitudinal com ecocardiograma (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC	108
Tabela 3. Médias do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC	107
Tabela 4. Médias do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC	111
Tabela 5. <i>Global longitudinal strain</i> , carga parasitária e uso de benznidazol	113
Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do <i>strain</i> dos pacientes com a forma indeterminada da DC	114
Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do <i>strain</i> dos pacientes com a forma cardíaca da DC	117
Tabela 8. Variáveis qualitativas dos pacientes	148
Tabela 9. Variáveis quantitativas dos pacientes	151
Tabela 10. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> dos pacientes	152
Tabela 11. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> dos pacientes com a forma indeterminada da DC	155
Tabela 12. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> dos pacientes com a forma cardíaca da DC	158
Tabela 13. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o <i>strain</i> dos pacientes com a forma cardíaca da DC	161
Tabela 14. Análise de associação do estudo longitudinal comparando as variáveis da evolução clínica dos 139 pacientes com DC	164

LIST OF TABLES

Table 1. Distribution of the social and demographic characteristics of 171 participants according to the clinical form of CD.....	69
Table 2. Distribution of clinical characteristics according to the clinical form of Chagas disease	71
Table 3. Conventional echocardiographic variables.	72
Table 4. Sociodemographic and clinical data of 62 patients with CD who started treatment with benznidazole.....	82
Table 5. Frequencies of systems affected and main adverse reactions to benznidazole.....	83
Table 6. Classification of 105 suspected adverse reactions to benznidazole..	83

LISTA DE ABREVIÇÕES

ASC	área de superfície corpórea
CCC	cardiopatía chagásica crônica
DC	doença de Chagas
ECG	eletrocardiograma
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase
qPCR	PCR quantitativo em tempo real
RAM	reação adversa ao medicamento
RI	região de interesse
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UnB	Universidade de Brasília
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

FINANCIAMENTO

Instituição financiadora: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF)

Edital: 03/2015 – protocolo n. 8436.48.33871.20112015

Projeto: Identificação de marcadores moleculares para diagnóstico e prognóstico da doença de Chagas

Coordenador: Doutor Vicente de Paulo Martins (NMT-UnB)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 História natural.....	19
1.2 Diagnóstico etiológico	23
1.3 Diagnóstico do envolvimento cardíaco.....	25
1.4 Ecocardiografia com <i>speckle tracking/strain</i> miocárdico na DC	27
1.5 Tratamento etiológico	32
2 JUSTIFICATIVA	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 Geral.....	36
3.2 Específicos	36
4 MÉTODOS	37
4.1. Tipo de estudo	37
4.2 Local de estudo	37
4.3 População e período de estudo	38
4.4 Delineamento do estudo de coorte clínica	39
4.5 Ecocardiograma bidimensional e <i>speckle tracking (strain)</i>	43
4.6 Técnica ecocardiográfica para aquisição de imagens para análise pelo método de <i>speckle tracking</i>	44
4.7 Desfechos clínicos no seguimento dos participantes	45
4.8 Análise dos dados	46
4.9 Considerações éticas.....	47
4.10 Conflito de interesses	47
5 RESULTADOS	48
5.1 Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease	50
5.2 Adverse reaction to benznidazole on patients with Chagas disease in the Federal District, Brazil.....	73
5.3 Estudo da progressão para a forma cardíaca da doença de Chagas: linha de base da coorte clínica do Hospital Universitário de Brasília.....	84

6 CONCLUSÕES	140
7 REFERÊNCIAS	140
APÊNDICE A – TABELAS COMPLEMENTARES.....	148
ANEXO A – PARECER DO CEP	166
ANEXO B – TCLE.....	173
ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	177
ANEXO D – MANUAL DO QUESTIONÁRIO	195
ANEXO E – FICHA DE ECOCARDIOGRAMA	198
ANEXO F – FICHA <i>STRAIN</i>	199

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é um problema de saúde pública na América Latina. Cerca de 30% dos pacientes acometidos evoluem para cardiopatia. O *strain* miocárdico avaliado por meio do *speckle tracking* do ventrículo esquerdo (VE) fornece uma avaliação quantitativa da função regional e global do VE.

Objetivo: Avaliar a progressão clínica da forma cardíaca, caracterizar as suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAMs) e das alterações ecocardiográficas por *speckle tracking* em pessoas com DC atendidas no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Brasília.

Método: Estudo longitudinal com enfoque na progressão clínica e das alterações ecocardiográficas detectadas por *speckle tracking*. Os participantes foram incluídos entre abril de 2016 e dezembro de 2017.

Resultados: A população do estudo foi de 171 indivíduos, 65,0% de mulheres. A mediana de 45 anos. Quanto à forma clínica da doença, 69,51% apresentavam a forma indeterminada. Apenas 14,6% dos participantes relataram uso de benznidazol. Quanto à carga parasitária, um resultado positivo foi encontrado em 63 (56%) dos participantes. Observou-se progressão da doença em 11 (3,97) % dos indivíduos. Em 62 pacientes que usaram benznidazol, 41 (66%) apresentaram 105 RAMs e 23 (37%) descontinuaram o tratamento. Durante o seguimento, os testes moleculares foram realizados em 96 indivíduos, dos quais 65 apresentaram reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo. Foi encontrada integração do DNA em 80(89,58%) dos 96 indivíduos que realizaram o teste de integração. Os valores do *strain* longitudinal global obtidos nesse grupo de pacientes em todas as três incidências avaliadas estavam diminuídos. A média encontrada foi de -11,19% na avaliação inicial. Quando se compararam as médias das medidas dos dois momentos resultados do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC, verificou-se diferença estatística significativa entre medidas relativas ao 4C: basal lateral *strain* longitudinal, médio lateral longitudinal *strain*, global 4C longitudinal *strain*; ao 2C: basal anterior longitudinal *strain*, lateral inferior médio longitudinal *strain*; 3C: septal anterior médio longitudinal *strain*, septal anterior basal longitudinal *strain*, global 3C longitudinal *strain*. Para todas essas variáveis do *strain*, observou-se piora do exame traduzido pela diminuição do *strain* em módulo. Não se identificou associação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com *strain* miocárdico avaliada pelo *speckle tracking*.

Conclusão: O estudo demonstrou uma taxa de progressão em um ano de doença de 3,97% em uma população de maioria mulheres, mediana de idade de 45 anos, alta incidência para RAMs relacionadas ao benznidazol, piora no padrão do *strain* após um ano de seguimento, principalmente na forma indeterminada, e ausência de

associação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com *strain* miocárdico avaliado pelo método de *speckle tracking*.

.Palavras-chave: Efeitos colaterais relacionados a medicamentos. Doença de Chagas. Ecocardiografia. kDNA. *Speckle tracking*. *Strain*.

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is a public health problem in Latin America. About 30% of affected patients develop heart disease. Myocardial strain assessed by left ventricular (LV) speckle tracking provides a quantitative assessment of LV regional and global function. **Objective:** To evaluate the clinical progression of the cardiac form, to characterize suspected adverse drug reactions (ADRs) and speckle tracking echocardiographic changes in people with CD treated at the infectious disease outpatient clinic of the University Hospital of Brasilia, Brazil. **Method:** Longitudinal study of the clinical progression and echocardiographic changes detected by speckle tracking. Participants were included between April 2016 and December 2017. **Results:** The study population was composed of 171 individuals, 65.0% women. The median age was 45 years. Regarding the clinical form of the disease, 69.51% had the indeterminate form. Only 14.6% of the participants reported use of benznidazole. As for the parasite load, a positive result was found in 63 (56%) of the participants. Disease progression was observed in 11 (3.97%) of the individuals. Of the 62 patients treated with benznidazole, 41 (66%) had 105 ADRs and 23 (37%) discontinued treatment. During follow-up, 96 participants underwent molecular tests, of whom 65 had a positive polymerase chain reaction (PCR). DNA integration was found in 80 (89.58%) of the 96 individuals who performed the integration test. The global longitudinal strain values obtained in this group of patients were decreased in all three evaluated incidences. The average found was -11.19% in the initial evaluation. When comparing the measurements made in the two moments resulting from the patients' strain with the indeterminate form of CD, a statistically significant difference was found in relation to 4C: basal lateral longitudinal strain, median lateral longitudinal strain, global 4C longitudinal strain; 2C: anterior basal longitudinal strain, lower lateral median longitudinal strain; and 3C: anterior septal median longitudinal strain, anterior septal basal longitudinal strain, global 3C longitudinal strain. For all these strain variables, there was worsening of the exam translated by the decrease of the modulus strain. No association was found between parasite load and the amount of myocardial strain integrations assessed by speckle tracking. **Conclusion:** The study demonstrated a one-year disease progression rate of 3.97% in a mostly female population, median age 45, high incidence of benznidazole-related ADRs, worsening of the strain pattern after one year of follow-up, mainly in the indeterminate form of the disease, and absence of association between the parasite load and the amount of myocardial strain integrations assessed by the speckle tracking method. **Key-words:** Drug-related side effects. Chagas disease. Echocardiography. kDNA. Speckle tracking. Strain.

1 INTRODUÇÃO

Descrita em 1909 pelo cientista brasileiro Carlos Chagas, a doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). É um dos grandes problemas de saúde pública no Brasil e na América Latina (Martins-Melo et al., 2014; World Health Organization, 2010). Nos últimos anos, também foram registrados casos na América do Norte e na Europa devido à migração internacional. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima em 6 milhões a 7 milhões o número de pessoas infectadas no mundo, a maioria na América Latina. Números recentes para 21 países latino-americanos indicavam 5.742.167 pessoas infectadas por *T. cruzi*, das quais 3.581.423 (62,4%) residiam em nações da iniciativa dos Países do Cone Sul, destacando-se Argentina (1.505.235), Brasil (1.156.821) e México (876.458), seguidos da Bolívia (607.186) (World Health Organization, 2015). Cerca de 70 milhões de pessoas permanecem sob risco de adquirir a infecção nas Américas (Pan-American Health Organization, 2018).

Houve redução significativa da transmissão por vetores ou por transfusões sanguíneas do *T. cruzi* no Brasil após as campanhas de erradicação do vetor e a testagem do sangue antes de transfusões, tanto que em 2006 a OMS forneceu ao Brasil o certificado de erradicação de transmissão por vetor dentro do domicílio, permanecendo ainda o risco de transmissão oral e outras vias, como a vertical (Martins-Melo et al., 2014). Porém, o número de notificações por transmissão oral por meio de alimentos contaminados tem se elevado muito nos últimos anos, a maioria dos casos ocorrendo na Região Norte. A incidência média anual de DC aguda no país foi de 0,061 caso a cada 100.000 habitantes, e as maiores incidências médias foram observadas no estado do Amapá, seguido do Pará, com 1,74 e 1,18 a cada 100.000 habitantes, respectivamente (boletim epidemiológico-2012-2016).

Além disso, o aumento da sobrevida das pessoas infectadas pelo *T. cruzi* levou ao surgimento de associações e interações com outras doenças crônicas, como hipertensão arterial, diabetes melitus, HIV/aids e outras

condições imunodepressoras, como os transplantes que levam à reativação da DC (Coura; Borges-Pereira, 2012).

A DC tem grande impacto socioeconômico, pois afeta jovens, adultos em fase laborativa e, devido ao envelhecimento da população brasileira, também idosos. Entre as miocardiopatias, a cardiopatia chagásica é aquela que tem pior prognóstico (Barbosa et al., 2011). Ela é responsável por muitas internações hospitalares por insuficiência cardíaca (IC), representando um enorme gasto em saúde pública (Abuhab, 2013). No Brasil, estima-se que de 1 milhão a 4,6 milhões são portadores crônicos, com 3,4 mortes por 100 mil habitantes (Martins-Melo et al., 2014).

1.1 História natural

O *T. cruzi* também infecta, além do homem, mais de 100 espécies de mamíferos domésticos e silváticos e pode ser transmitido por mais de 140 espécies de insetos hemípteros da subfamília *Triatominae* (*Reduviidae*) (Schofield; Galvão, 2009). Existem 15 gêneros que transmitem a infecção aos seres humanos, principalmente *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, que normalmente residem em fendas das paredes ou telhados de edifícios mal construídos, casas e áreas rurais e periurbanas em toda a América Latina.

A transmissão da DC se dá principalmente quando as formas infectantes do *Trypanosoma* encontradas nas fezes do vetor transmissor infectam o hospedeiro mamífero. No entanto, pode ocorrer também por ingestão de alimentos contaminados, transfusão sanguínea, transmissão vertical, transplante de órgãos e acidentes em laboratório (Figura 1).

A história natural é constituída por uma fase aguda e uma fase crônica (Ribeiro et al., 2012). Na fase aguda, os parasitos presentes na corrente sanguínea disseminam-se amplamente pelo organismo do hospedeiro, e a lesão de órgãos é secundária à ação direta do parasita e à aguda resposta inflamatória. Ninhos de amastigotas de *T. cruzi* são encontrados em tecidos (principalmente cardíacos, esqueléticos e musculares lisos) e em outros locais – sistema nervoso central, gônadas e mononucleares (Perez-Molina; Molina,

2018). Nesta fase, um controle altamente eficiente do parasita é o resultado de um intenso processo inflamatório com produção ativa de anticorpos e ativação de resposta imune inata (células assassinas naturais e macrófagos) por citocinas pró-inflamatórias Th1 como fator de necrose tumoral α e interferon γ . Por esses fatos, as manifestações sintomáticas da fase aguda – como febre prolongada, dor de cabeça, mialgia, linfadenite, hepatomegalia e esplenomegalia – geralmente cessam mesmo sem o uso de drogas específicas (Pinto Dias, 1995).

No caso de transmissão vetorial, o indivíduo infectado pode apresentar sinais clínicos resultantes da inoculação de *T. cruzi* no portal de entrada: chagoma quando a entrada ocorreu através da pele ou sinal de Romaña quando ocorreu através da mucosa periorbital (Lidani et al., 2019). Após um período de quatro a oito semanas, a parasitemia diminui e as manifestações clínicas desaparecem espontaneamente em 90% dos casos, quando a doença entra na fase crônica. Entre 40% a 60% dos casos agudos se transformam em crônicos. Desses, de 25% a 35% dos pacientes apresentarão algum comprometimento cardiológico, dos quais 10% desenvolverão cardiopatia grave (Pinto Dias, 1995).

A fase aguda pode ocorrer após a infecção primária ou a reativação da fase crônica, como acontece nos pacientes imunossuprimidos. A letalidade da fase aguda quando a transmissão é vetorial é menor do que 5%. Nos casos agudos causados por ingestão de alimentos contaminados, por exemplo, caldo de cana ou açaí, a doença aguda costuma ser mais grave, mas a letalidade mantém-se inferior a 5%. Acredita-se que a elevada letalidade observada na primeira década deste século se devesse à falta de suspeição da doença e à demora no diagnóstico, levando ao agravamento do quadro clínico e a uma evolução desfavorável (Dias et al., 2016).

Na fase crônica, quatro situações clínicas podem acontecer: a forma indeterminada, a digestiva, a cardíaca e a mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente). A forma clínica indeterminada caracteriza-se por sorologia positiva sem cardiopatia estrutural, sem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e sem alterações digestivas (Andrade

et al., 2011; Marin-Neto, 2002). As formas digestivas mais comuns se dão no megaesôfago e megacólon. A forma cardíaca crônica apresenta-se como três grandes síndromes, que podem coexistir no mesmo paciente: forma arritmogênica, IC e tromboembolismo (sistêmico e pulmonar). A apresentação clínica varia amplamente de acordo com a duração da doença e a extensão e localização das lesões cardíacas (Rassi; Rassi; Marin-Neto, 2010).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica sintomática mais prevalente da DC, responsável pela elevada carga de morbimortalidade, com grande impacto social e médico-trabalhista (Coura; Dias, 2009; Prata, 2001). Complicações diretas da doença cardíaca, em especial distúrbios de condução, arritmias e IC, foram definidas em mais de 35% dos óbitos, seguidas por choque (15%) (Dias et al., 2016). A CCC se caracteriza por infiltrados focais ou difusos, lise de miócitos e deposição progressiva de tecido fibrótico (Higuchi et al., 1987). É complexa e multifatorial: os miócitos, as células do sistema de condução e as células cardíacas são afetadas pelo processo inflamatório com lise celular seguida de retração secundária a necrose e lesão irreversível dos sistemas de condução (Higuchi, 1995).

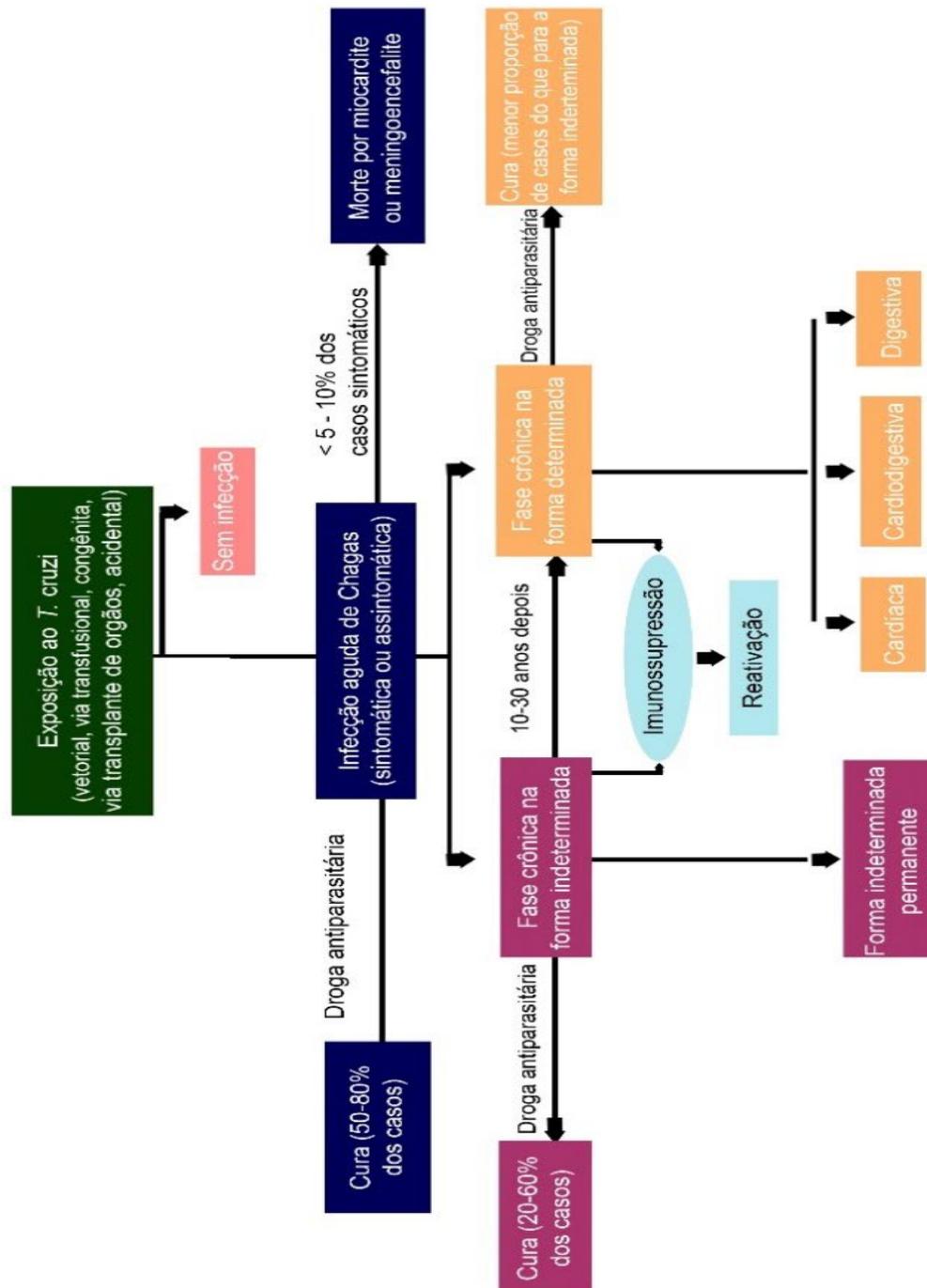
O mecanismo responsável pela cardiopatia não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que haja uma combinação dos seguintes fatores: quebra de tolerância a antígenos próprios induzidos pela ativação policlonal do sistema imune provocada pela presença do parasito ou pela resposta imune cruzada de antígenos *T. cruzi* e antígenos próprios do hospedeiro; e lesões microvasculares comprovadas por defeitos de perfusão quando da realização de testes funcionais (Rassi; Marin, 2017).

Há um consenso crescente de que o equilíbrio entre persistência da infecção e resposta imune do hospedeiro é crucial para o estabelecimento e a progressão da cardiomiopatia (Rassi; Marin, 2017). Durante a fase crônica, a inflamação é o principal determinante da progressão; potenciais fatores contribuintes são virulência da cepa *T. cruzi* e tropismo tecidual. Ambiente inflamatório predomina na forma cardíaca, com a produção de citocinas como interferon γ e necrose tumoral fator α e outros mecanismos citotóxicos

envolvendo Células T CD8 +, que levam a danos nos tecidos e, finalmente, a cardiomiopatia grave (Lidani et al., 2019).

Historicamente em estudos histopatológicos convencionais sempre se caracterizou a ausência de parasito nos tecidos acometidos pela DC, mas, com o surgimento de técnicas de imuno-histoquímica e da detecção de DNA do parasito pela técnica de PCR quantitativo em tempo real (qPCR, do inglês *quantitative real time polymerase chain reaction*), têm sido identificados antígenos do *T. cruzi* em focos inflamatórios de biopsia e autopsia de pacientes com DC crônica (Higuchi et al., 1993), que reforçam a hipótese da relação da persistência do parasito com a lesão miocárdica. Paralelamente a esses resultados, começou-se a identificar sequências de DNA do parasito em células hospedeiras (Teixeira et al., 1994). Acredita-se que integrações de minicírculos de kDNA influenciem a evolução da patogênese da DC. Em algum ponto no desenvolver da infecção, haveria transferência genética do DNA do parasito para o hospedeiro, e essa mutação resultaria no desenvolvimento de respostas autoimunes (Nitz et al., 2004; Teixeira et al., 2011).

Figura 1. História natural da doença de Chagas



Fonte: Rassi et al. (2010)

1.2 Diagnóstico etiológico

A parasitemia é baixa e intermitente na doença crônica. Por isso, o diagnóstico depende de testes sorológicos a fim de detectar anticorpos IgG contra o *T. cruzi* (Dias et al., 2016). As técnicas sorológicas são baseadas em antígenos parasitários e extratos purificados (testes convencionais) e em antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos (testes não convencionais). Os testes mais comuns são ensaio fluorescente indireto, hemaglutinação indireta e ELISA (Dias et al., 2016). Caso nenhum teste padrão esteja disponível, o diagnóstico deve basear-se na presença de IgG contra vários antígenos *T. cruzi* pelo uso de pelo menos dois ensaios sorológicos com diferentes antígenos (Dias et al., 2016). Os resultados dos exames sorológicos podem ser discordantes, e as amostras podem produzir persistentes resultados inconclusivos (3% em um laboratório clínico geral). Um terceiro ensaio é então indicado para esclarecer o *status* da infecção. Técnicas como *western blot* podem ser úteis nessas circunstâncias, especialmente em países onde a *Leishmania spp* é endêmica (Riera et al., 2012). Dada a alta sensibilidade e especificidade do ELISA, um único teste pode ser suficiente para triagem, oferecendo a confirmação sorológica necessária apenas em caso de resultado positivo (Brasil et al., 2010).

Testes de diagnóstico (por exemplo, ensaios imunocromatográficos com proteínas recombinantes) não são suficientemente sensíveis para oferecer um diagnóstico sorológico de primeira linha (Sánchez-Camargo et al., 2014). No entanto, os testes com uso de antígenos e o uso de amostras de sangue seco são uma boa opção para pacientes que têm dificuldade de acesso a serviços de saúde ou para triagens em larga escala (Chappuis et al., 2010; Holguín et al., 2013; Pinazo et al., 2017; Sánchez-Camargo et al., 2014). Para o diagnóstico de infecção crônica por *T. cruzi*, a PCR apresenta baixa sensibilidade, que varia de 50% a 90% (Brasil et al., 2010). Fatores que contribuem para essa variabilidade são volume sanguíneo, metodologia, genes direcionados, fase da infecção, presença de imunossupressão, país de origem do paciente e diversidade genética de *T. cruzi* (Araújo et al., 2000;

Schijman et al., 2011). No entanto, a PCR pode ser útil quando os resultados da sorologia são inconclusivos, bem como para monitorar a detecção precoce da falha do tratamento e o manejo de pacientes imunossuprimidos (Perez-Molina; Molina, 2018).

1.3 Diagnóstico do envolvimento cardíaco

Na fase crônica, quatro situações clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente). A forma clínica indeterminada caracteriza-se por sorologia positiva sem cardiopatia estrutural, sem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e sem alterações digestivas (Andrade et al., 2011, Marin-Neto et al., 2002). Sabe-se que de 2 a 5% dos pacientes por ano evoluem para forma clínica crônica da doença (Prata, 2001). Os pacientes com forma indeterminada são um grupo heterogêneo que ou permanecerão indeterminados, ou evoluirão com a progressão da doença. Se fosse possível identificar os pacientes com maior risco de progressão, mais pessoas poderiam se beneficiar da terapêutica de proteção cardiovascular ou da terapêutica específica contra o parasito, já que existem evidências de que a progressão da doença está ligada à presença do parasita no hospedeiro (Acquatella, 2007).

Os pacientes com DC, normalmente, procuram cuidados por apresentarem sintomas relacionados à IC, às arritmias, aos fenômenos tromboembólicos, aos sintomas digestivos ou por detecção sorológica em exames laboratoriais de triagem. A cardiomiopatia é a forma crônica mais comum. Ela pode ser classificada, conforme recomendações internacionais adaptadas à etiologia chagásica (Dias et al., 2016), em estágios A, B, C e D de envolvimento cardíaco. No estágio A estão os pacientes sem sintomas presentes ou progressos de IC e com ECG e radiografia de tórax normais. No estágio B se enquadram os pacientes com cardiopatia estrutural que nunca tiveram sinais ou sintomas de IC. Esse estágio se divide em B1, que abrange pacientes com alterações no ECG, mas sem disfunção ventricular, e B2, onde

estão os pacientes com disfunção ventricular. No estágio C estão os pacientes com sintomas prévios ou atuais de IC e disfunção ventricular. No estágio D, os pacientes encontram-se com sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico maximizado e necessitando de intervenções especializadas e intensivas.

Devido à gravidade e à frequência da forma cardíaca, focaremos nos exames complementares que avaliam o grau de comprometimento cardíaco. Os exames indicados são ECG, radiografia torácica e ecocardiograma em avaliação inicial, podendo a investigação ser aprofundada de acordo com a manifestação clínica.

O ECG é fundamental para classificar o estágio da doença em pacientes na fase crônica da DC. A falta de anormalidades no ECG em portadores de *T. cruzi* é diagnóstico da forma indeterminada doença. Os achados normais do ECG são raros na presença de disfunção moderada ou grave do ventrículo esquerdo (VE), enquanto maior número de alterações no ECG correlaciona-se com pior função do VE, principalmente quando há bloqueio do ramo esquerdo.

As primeiras anormalidades no ECG na DC geralmente envolvem o sistema de condução, manifestando-se mais frequentemente como bloqueio de ramo e/ou bloqueio fascicular anterior esquerdo. O bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau também tem sido fortemente relacionado com cardiomiopatia em regiões endêmicas. A disfunção do nódulo sinusal pode se apresentar como episódios de bloqueio sinoatrial com bradicardia ou taquicardia atrial ectópica.

O ECG pode detectar alterações que podem preceder em muitos anos o aparecimento de sintomas e sinais clínicos. É prático e sensível para acompanhamento do paciente. São típicos os achados de bloqueio de ramo direito e bloqueio anterossuperior esquerdo, mas podemos encontrar bloqueios atrioventriculares, extrassístole ventricular polimórfica, bradicardia sinusal, alterações do segmento ST-T, e ainda ondas T e Q anormais.

A radiografia torácica revela, nas fases avançadas, cardiomegalia global muito acentuada, que, em geral, contrasta com graus discretos ou

ausência de congestão pulmonar. É de baixa sensibilidade em detectar formas clínicas iniciais (Pompeu, 1990).

O ecocardiograma é um exame bem estabelecido na prática clínica. Ele avalia a função e a estrutura cardíacas, completando as informações do ECG na DC. É usado, na rotina, para avaliar a progressão da doença e fazer estudos de sobrevida (Acquatella, 2007). Das várias alterações encontradas no paciente com DC, a mais característica é o aneurisma de ponta, que pode acontecer em até 2% dos casos em pacientes com alteração no ECG (Acquatella, 2001). Outra alteração segmentar é detectada na parede posteroinferior, em uma prevalência de 20% em pacientes assintomáticos.

O paciente na forma indeterminada tem, invariavelmente, função sistólica preservada (Acquatella, 2007), mas alguns podem ter alteração no ecocardiograma, pois um resultado normal não afasta alteração miocárdica. Estudos têm demonstrado que a presença de alteração na contratilidade segmentar nos pacientes portadores de DC está associada com a progressão da disfunção ventricular (Acquatella, 2007).

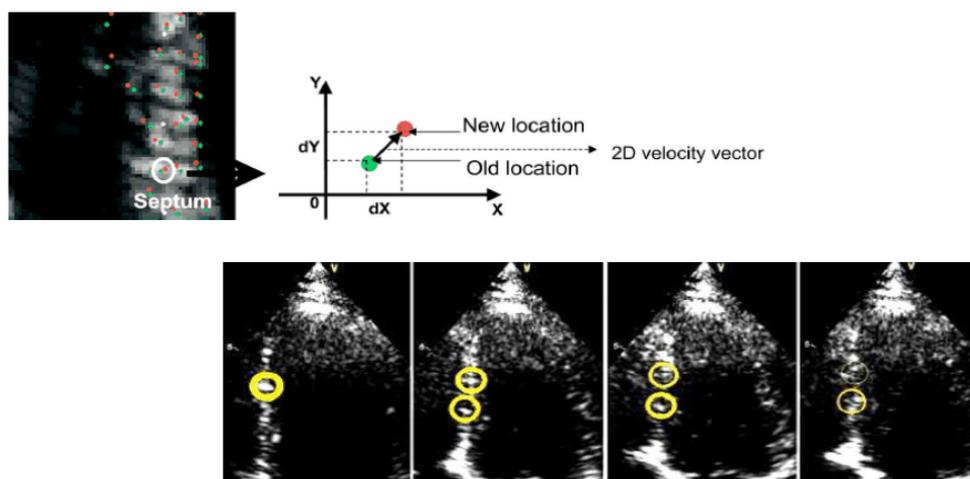
Como mencionado anteriormente, a ausência de anormalidades no ECG não exclui cardiomiopatia. No entanto, é razoável executar pelo menos um exame ecocardiográfico simples (avaliação basal) em todos os pacientes com sorologia positiva para DC e repetir durante o seguimento se os achados do ECG se tornarem anormais para documentar a progressão da doença. Pacientes com DC sintomático (IC) podem apresentar VEs dilatados, predominantemente hipocinéticos, com diminuição da fração de ejeção ou dilatação biventricular. Embora infrequentes, mesmo indivíduos assintomáticos podem exibir anormalidades sutis no ecocardiograma bidimensional (2D), como pequenos aneurismas ou movimento atípico da parede.

1.4 Ecocardiografia com *speckle tracking/strain* miocárdico na DC

A imagem de deformação miocárdica é uma técnica relativamente nova para avaliação quantitativa da contratilidade miocárdica (Geyer et al., 2010).

O *strain* é uma medida da deformação miocárdica definida como a mudança no comprimento miocárdico relativo ao seu tamanho original. A imagem da deformação miocárdica com ecocardiografia pode ser obtida utilizando o Doppler tecidual e o *speckle tracking* ecocardiográfico, nas técnicas bi e tridimensional (Figura 2).

Figura 2. *Speckle tracking*



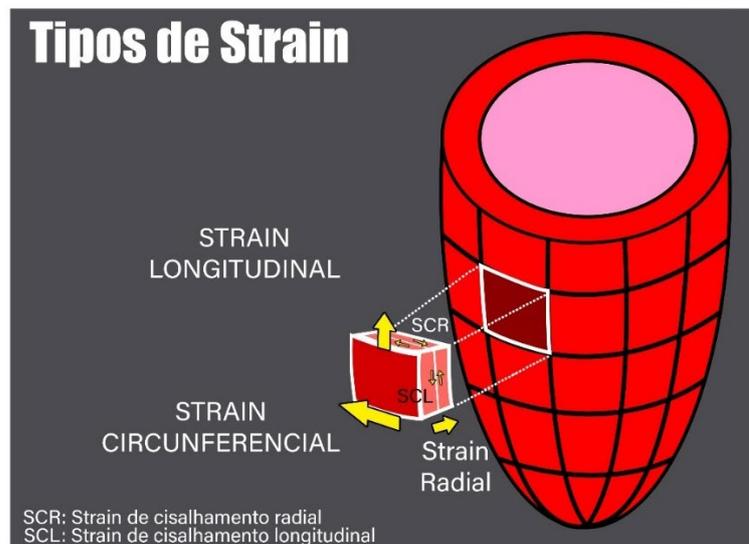
Um conjunto de pixels da imagem 2D constitui uma identidade acústica (*speckle pattern*) que se mantém inalterada durante o ciclo cardíaco.

Fonte: Marwick (2006)

Nessa tecnologia, baseada no rastreamento de pontos (*speckle tracking*), as pequenas granulações que formam a imagem das paredes miocárdicas no registro bidimensional são capturadas digitalmente pelo sistema e acompanhadas quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco (Blessberger; Binder, 2010). Esses pontos geram *loops* de movimento que começam e terminam na mesma posição. Os pontos que devem ser selecionados na imagem bidimensional são transformados em vetores, cuja direção e magnitude indicam a velocidade instantânea da deformação, o que permite deduzir a taxa de deformação (*strain rate*). Como não há restrição ao ângulo de incidência, esse método permite aferir as deformações no sentido longitudinal pela projeção apical (*strain* longitudinal e deformação por cisalhamento, *shear strain* circunferencial longitudinal) e pelo eixo transversal

do VE (*strain* circunferencial, *strain* radial e *shear strain* circunferencial e radial). Os planos que medem a deformação longitudinal, circunferencial e radial são perpendiculares entre si (Figura 3).

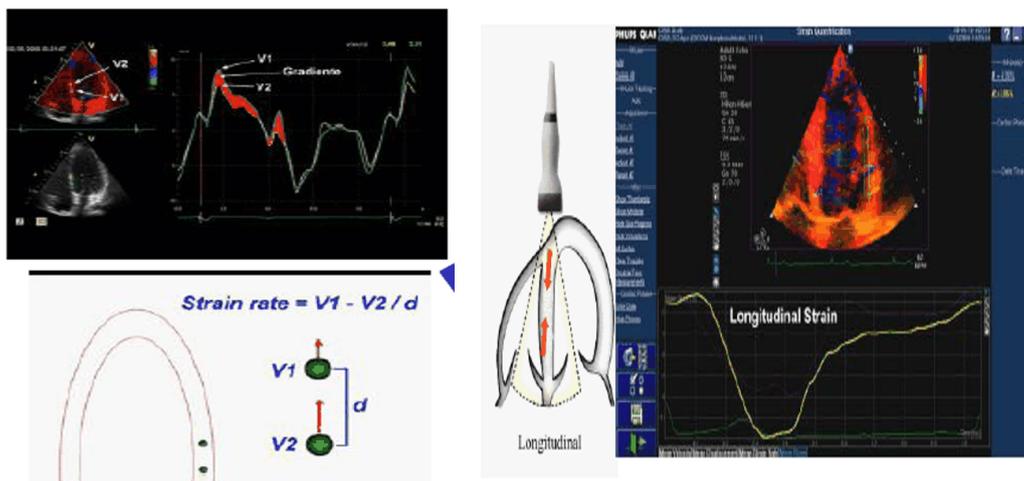
Figura 3. Tipos de *strain*



Fonte: (Geyer et al., 2010).

O *strain* obtido do Doppler tecidual tem algumas limitações, particularmente em relação à dependência do ângulo de aquisição e à interferência sonora. Assim, medidas do *strain* baseadas no *speckle tracking* têm se tornado o método de escolha para avaliar a deformação miocárdica em razão de sua independência em relação à angulação. O *speckle tracking* ecocardiográfico tem permitido melhor reconhecimento da disfunção miocárdica subclínica, especialmente em pacientes com a forma indeterminada da DC.

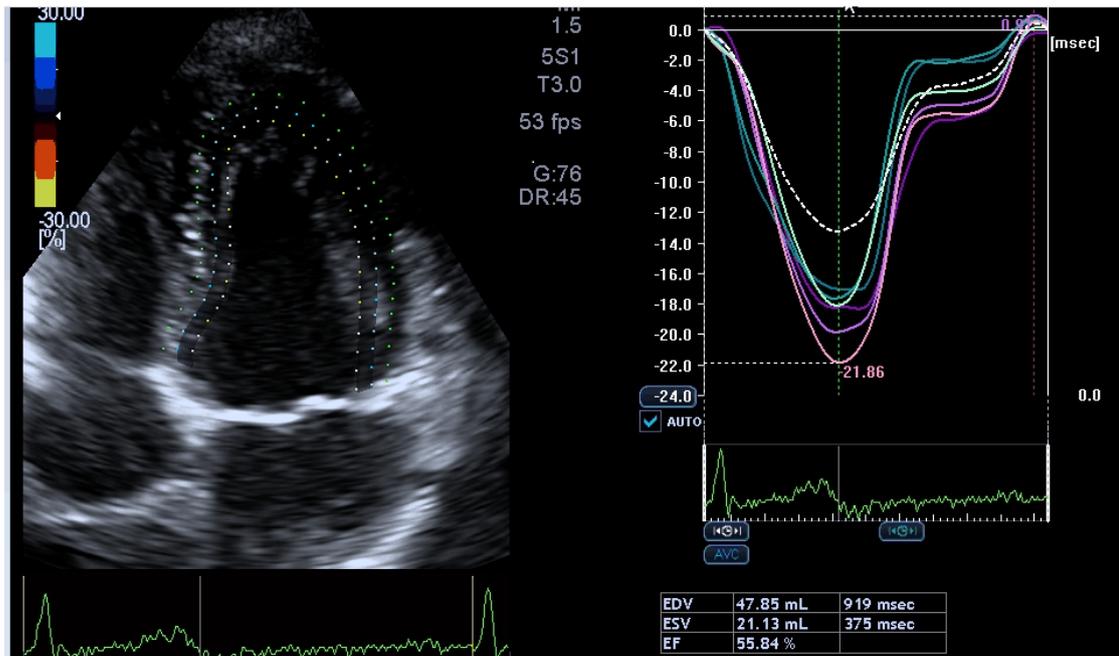
Figura 4. Rastreamento automático de pontos (speckles) por software



Fonte: (Marwick, 2006)

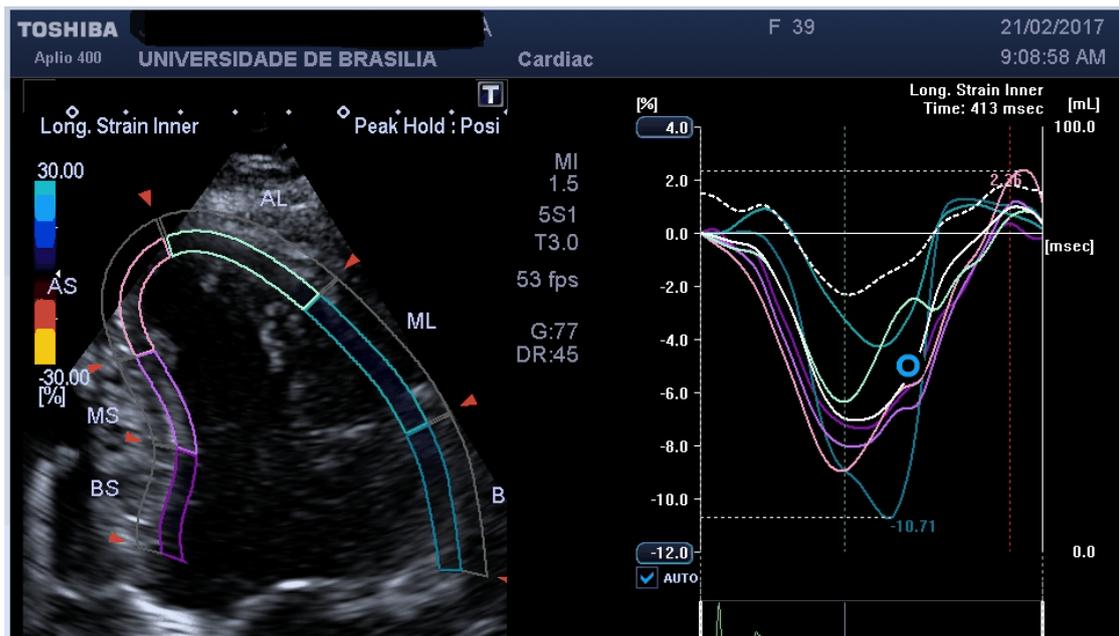
O *Strain Global Longitudinal* é o método mais validado para detecção da disfunção subclínica do VE em pacientes com cardiopatia chagásica, assim como para outras miocardiopatias, estando altamente relacionado com a quantidade de fibrose miocárdica detectada pela ressonância magnética (Gomes et al., 2016). Esse método é definido como a deformação longitudinal média ao longo dos segmentos miocárdicos. Além disso, o *strain* regional é de particular interesse na DC, uma vez que é comum o comprometimento segmentar do miocárdico (sobretudo apical e inferior/inferolateral). Além de auxiliar na detecção precoce da agressão miocárdica na DC, o *strain* tem sido estudado como potencial preditor de progressão de doença, sinalizada por um aumento do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e pela piora da disfunção diastólica (Garcia-Alvarez et al., 2011; Gomes et al., 2016; Nascimento et al., 2013; Silva et al., 2005). Um corpo crescente de evidências sugere que a avaliação da função cardíaca por meio de parâmetros ecocardiográficos de deformação miocárdica fornece informações adicionais em determinados cenários clínicos (Gripp et al., 2018, Sanfilippo et al., 2018) .

Figura 5. Strain global longitudinal do VE



Achados normais em paciente com DC. Janela apical quatro câmaras.
 Fonte: Exame de participante deste estudo.

Figura 6. Strain global longitudinal do VE



Achados anormais em paciente com DC. Janela apical de quatro câmaras.
 Fonte: Exame de participante deste estudo.

O impacto clínico da detecção precoce das alterações miocárdicas, por meio destas técnicas ecocardiográficas avançadas, em prever a progressão da DC ainda necessita ser mais bem definido. Nos estudos sobre a progressão dessa doença, não foi comprovada a hipótese de que as alterações segmentares precoces de contratilidade que se observam no ecocardiograma em pacientes com ECG normal pudessem sinalizar uma piora posterior da função dessa câmara (Pazin-Filho, 2006). Mas, naqueles indivíduos com cardiopatia, a disfunção contrátil aparece como preditor de mal prognóstico independente, avaliado tanto pela radiografia de tórax como pela fração de ejeção. Poucos são os trabalhos realizados com *speckle tracking* em portadores de DC. Todavia, de forma geral, os estudos sugerem que pacientes assintomáticos sem doença cardíaca detectável pelos métodos convencionais podem apresentar *strain* longitudinal reduzido (Barbosa et al., 2014).

1.5 Tratamento etiológico

Apesar de a DC ser descrita há mais de cem anos, uma terapia eficaz começou a ser usada com sucesso apenas na década de 1970 (Pinto Dias, 1995). Vários foram os fatores para o atraso no desenvolvimento de uma medicação adequada para a DC. Um deles, por exemplo, deve-se ao fato de que a pesquisa em seres humanos, por questões éticas óbvias, é limitada. Outro é que os modelos animais são limitados em função da complexidade da patogenia dessa doença (Dias et al., 2016).

Atualmente, duas drogas são usadas no tratamento da DC: nifurtimox e o benznidazol. No Brasil, tradicionalmente a terapêutica específica, parasiticida, para DC crônica é o benznidazol. O benznidazol é apresentado em comprimidos de 100mg. A dose em adultos é 5mg/kg/dia, por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias. A dose máxima recomendada é de 300mg/dia. O nifurtimox retornou a ser disponibilizado no Brasil, apresentado em comprimidos de 120 mg. É utilizado na dose de 15 mg/kg/dia em crianças e na dose de 10 mg/kg/dia em adultos. O

medicamento é usado em três doses diárias, por 60 dias. O nifurtimox tem sido fornecido pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde por demanda em casos específicos de resistência ou intolerância ao benzonidazol (Dias et al., 2016).

Embora haja divergência quanto aos percentuais de cura no tratamento antiparasitário da DC, existem evidências consistentes sobre a sua utilidade em ambas as fases (aguda e crônica) da doença e em todas as formas clínicas da infecção crônica, uma vez que as lesões orgânicas dependem exclusivamente (fase aguda) ou pelo menos em parte (fase crônica) da presença do parasito. Além disso, há supressão evidente da parasitemia com a terapêutica antiparasitária vigente.

Por sua vez, o percentual de cura e sua comprovação dependem de alguns fatores, como a fase e o tempo de duração da doença, a idade do paciente, os exames utilizados para a avaliação de eficácia terapêutica, o tempo de seguimento pós-tratamento, as condições associadas e a suscetibilidade da cepa de *T. cruzi* aos medicamentos antiparasitários.

Na fase aguda, o tratamento deve ser realizado em todos os casos e o mais rápido possível, independentemente da via de transmissão do parasito. Estudos de séries de casos seguidos por mais de 20 anos comprovaram percentuais de cura acima de 50% nesta fase da doença. Devem ser tratadas todas as crianças até 12 anos. Para os indivíduos com DC na faixa de 19 a 50 anos, sem infecção recente documentada, o tratamento antiparasitário deve ser considerado de forma individualizada, seja na forma indeterminada, seja na forma crônica determinada sem cardiopatia avançada. O tratamento de mulheres cronicamente infectadas em idade fértil, realizado antes de gravidez, tem o efeito de reduzir a transmissão congênita. Esta pesquisa teve como intuito de avaliar longitudinalmente pacientes atendidos em hospital terciário com DC e uso de novas tecnologias como marcadores de evolução da doença. Esperamos obter conhecimento futuro aplicável ao tratamento mais adequado.

2 JUSTIFICATIVA

A doença de Chagas é considerada uma doença negligenciada e possui alta morbidade e mortalidade na América Latina. Após a fase aguda, aproximadamente 30% a 40% dos pacientes podem progredir para a fase crônica com sintomas cardíacos, digestivos ou, mais raramente, neurológicos (Ribeiro; Rocha, 1998). Apesar dos esforços para entender por que o parasito tem tropismo para certos tecidos, como o coração, os fatores envolvidos na progressão clínica da forma indeterminada para um indivíduo sintomático ainda são desconhecidos.

Até agora, considerava-se que, durante o período assintomático, não havia risco de mortalidade associado à DC. Porém, novas investigações demonstram que esse risco não só existe, como é praticamente duas vezes maior comparado ao de quem não tem a doença (Capuani et al., 2017).

Um fator prognóstico é uma característica que pode ser usada para prever o desenrolar de determinada doença. Esses preditores e sua importância variam entre os eventos de interesse, e sua capacidade de previsão varia quando consideradas isoladamente ou em combinação com outros preditores (Steyerberg, 2013).

O escore de Rassi, publicado em 2006, é uma das melhores formas de prever o prognóstico de um indivíduo com DC (Rassi et al., 2006). No entanto, apesar do conceito na literatura que a DC na forma indeterminada tem bom prognóstico, alguns estudos mais recentes têm mostrado um excesso de mortalidade mesmo entre pacientes assintomáticos (Capuani et al., 2017; Cucunubá et al., 2016). Isso levanta a hipótese de que a mortalidade dos indivíduos com DC pode estar subestimada, além do que a população está envelhecendo e a associação com outras comorbidades aumenta (Guariento et al., 2009; Pereira et al., 2015).

A DC chegou aos 112 anos de seu descobrimento enfrentando ainda grandes desafios. Há muitas perguntas ainda sem respostas. Talvez o melhor caminho para achar essas respostas seja aquele dado pelos estudos de coorte, que permitem avaliar novas tecnologias e conhecer particularidades

de uma população. Este estudo incorpora novas tecnologias de diagnóstico de injúria miocárdica, como o *speckle tracking*, na tentativa de identificar marcadores de adoecimento precoces visando ao tratamento mais adequado.

O estudo longitudinal pode avaliar a progressão da forma indeterminada para forma cardíaca. Os dados obtidos neste tipo de trabalho garantirão prognóstico mais preciso e identificar os indivíduos mais em risco, estimativas mais acuradas da mortalidade e incorporação de novas tecnologias e capaz de promover medidas preventivas.

As avaliações de prognósticos e a incorporação de novas tecnologias realizadas e conduzidas pela presente tese descrevem as características da população atendida no hospital de ensino superior, as variáveis prognósticas e a avaliação seriada do *speckle tracking*.

Por fim, destaca-se a importância dos dados descritivos apresentados neste estudo, cuja amostra é formada predominantemente por mulheres diagnosticadas na forma indeterminada de DC. O estudo de fatores prognósticos em grupos específicos é importante para entender a progressão da doença na DC e contribuir para o aprimoramento tecnológico da detecção, da progressão e do tratamento da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a progressão de doença cardíaca e de alterações ecocardiográficas por *speckle tracking* em pessoas com DC atendidas no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário da Universidade de Brasília (HUB/UnB).

3.2 Específicos

- Descrever as formas clínicas da DC de pacientes acompanhados em hospital de ensino terciário:
- caracterizar as suspeitas de RAMs para benznidazol em pacientes ambulatoriais em tratamento para DC no HUB;
- descrever a função miocárdica dos pacientes com DC utilizando a metodologia do ecocardiograma convencional e o estudo ecocardiográfico pelo método de *speckle tracking*;
- avaliar a taxa de progressão de doença clínica cardíaca nas pessoas com DC;
- comparar a dinâmica de contração ventricular esquerda obtida pelos o método ecocardiográfico e o método de *speckle tracking* nos pacientes com forma indeterminada e forma cardíaca acompanhados no início e ao final do primeiro ano de seguimento.

4 MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Conduziu-se estudo observacional, de coorte, com indivíduos com diagnóstico de DC atendidos no Hospital Universitário de Brasília.

O estudo teve duas etapas:

i) estudo transversal das características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de DC no ambulatório do HUB incluídos de 1º de abril de 2016 a 17 de dezembro de 2017 (período de captação);

ii) estudo de coorte clínica para avaliar a progressão da forma cardíaca em cinco anos de acompanhamento.

Nesta tese, são apresentados os dados do primeiro ano de seguimento – abril de 2016 a maio de 2018.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Cardiologia e Unidade de Clínica Geral do HUB/UnB, nos serviços de cardiologia e infectologia.

O HUB-UnB é administrado pela Empresa Brasileira de Hospitais Universitários (EBSERH), está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) por meio de contratualização com a Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal; oferta serviços de média e alta complexidade e atua como referência distrital para recursos escassos, como oncologia, radioterapia, transplantes e hemodiálise. A área de abrangência de atendimento são as 31 regiões administrativas do DF e os municípios que compõem a Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE), sendo 19 municípios de Goiás e de três de Minas Gerais. Atende 31 especialidades, possui 19 leitos de terapia intensiva, oito leitos de cuidados intermediários, assistência multiprofissional de média e alta complexidade. A internação é composta por

206 leitos operacionais. As equipes da cardiologia e das doenças infecciosas estão organizadas para o atendimento da demanda assistencial da Região de Saúde Leste, bem como para dar suporte ao Distrito Federal em agravos como a DC.

Atualmente no HUB são acompanhados cerca de 500 pacientes com diagnóstico de DC nas variadas formas clínicas. O hospital é referência para o acolhimento e a avaliação das pessoas recém-diagnosticadas encaminhadas a partir da Fundação Hemocentro de Brasília. Estima-se que pelo menos dois novos casos por mês foram encaminhados ao HUB. O laboratório multidisciplinar de Chagas da Faculdade de Medicina da UnB tem 750 metros quadrados de área construída para trabalho de pesquisa, com salas de pesquisadores, biblioteca e pequeno auditório para seminários, e oferece condições didático-pedagógicas adequadas para o treinamento em bancada. Além disso, tem uma variedade de equipamentos e infraestrutura para o desenvolvimento de pesquisa multidisciplinar (genética molecular, bioquímica, imunologia, parasitologia e epidemiologia genética).

4.3 População e período de estudo

Foram incluídas no estudo as pessoas com diagnóstico sorológico de DC atendidas no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do HUB UnB de abril de 2016 a maio de 2017. Os critérios de inclusão foram:

- ser maior de 18 anos;
- ter comprovação arquivada em prontuário do diagnóstico confirmado de DC, com dois testes sorológicos diferentes com resultado positivo, entre os quais imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e/ou hemaglutinação indireta (HAI).
- estar em acompanhamento regular ou em primeira consulta no HUB.

Foram critérios para exclusão ter valvopatias de repercussão pelo menos moderada, doença arterial coronária, hipertensão arterial grave ou diabetes mellitus descompensado e má qualidade de imagem.

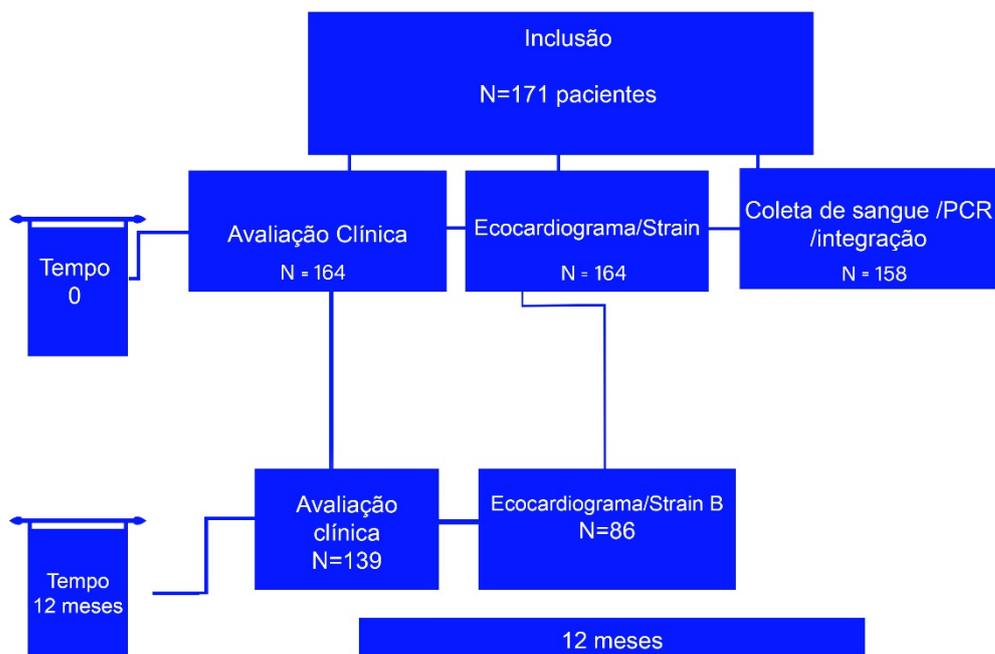
Foi adotada a estratégia universal de captação de pacientes atendidos de 1º de abril de 2016 a 17 de dezembro de 2017. Os pacientes foram convidados durante as consultas clínicas no serviço de infectologia, receberam as informações sobre o estudo e, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (anexo A), foram encaminhados para o acompanhamento do serviço de cardiologia com agendamento de exames e consultas subsequentes.

4.4 Delineamento do estudo de coorte clínica – Coorte clínica de pacientes com doença de Chagas crônica do Hospital Universitário de Brasília (estudo DCCHUB)

Após a assinatura do TCLE, foi feita uma entrevista com os participantes, com preenchimento de uma ficha de coleta de dados e coleta de amostra de sangue para os testes moleculares. Além disso, foi agendada consulta cardiológica para a avaliação clínica e a realização do primeiro exame de ECG e ecocardiograma bidimensional, bem como do ecocardiograma *speckle tracking*. Durante o seguimento, os participantes foram agendados para a avaliação clínica e ecocardiográfica anual. Para os participantes sintomáticos, foram facultadas consultas rotineiras de acordo com a necessidade clínica.

A Figura 7 sintetiza como foi feita a inclusão e o acompanhamento dos participantes desta pesquisa.

Figura 7. Fluxograma de inclusão e acompanhamento dos participantes do estudo



Os pacientes foram entrevistados pelos alunos de doutorado participantes do projeto e avaliados em consulta clínica inicial pela equipe da infectologia, quando foram preenchidas as fichas de coleta de dados (apêndice A). Foram obtidas informações adicionais dos prontuários dos pacientes para complementação de dados de exames realizados anteriormente. A coleta de amostra sanguínea foi realizada com tubo EDTA, anticoagulante recomendado, e encaminhadas ao laboratório multidisciplinar de DC.

Cada participante foi submetido ao seguinte protocolo geral sistematizado de exame: anamnese e exame físico geral, com tomada da pressão arterial e da frequência cardíaca em decúbito supino; caracterização clínico-antropométrica – medida de peso e altura em balança clínica (marca Filizola); traçado do ECG; ecocardiograma; e exames complementares

adicionais quando necessário ou como parte do estudo. Os participantes foram avaliados no tempo inicial, no mês 6 e no mês 12, com realização de consulta ambulatorial na cardiologia, onde foi avaliado o surgimento de novos sintomas e a classe funcional segundo a New York Heart Association (NYHA) (Dolgin; Fox, 1994) (Quadro 1). Após realização do primeiro ecocardiograma e gravação dos vídeos para análise posterior do *strain off line* por meio do método *speckle tracking*, foi agendado o procedimento seguinte.

As variáveis do estudo incluíram dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade, estado civil, renda familiar, situação empregatícia, procedência, local de moradia, local provável de infecção); queixas clínicas (dor no peito, falta de ar, constipação, disfagia); hábitos de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo); comorbidades autorreferidas (diabetes, hipertensão, tuberculose, hepatite crônica, doenças reumatológicas; uso autorreferido de medicamentos, inclusive o benznidazol; exame físico completo, incluindo pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e exames cardiovascular, pulmonar e digestivo. A avaliação dos hábitos de vida foi baseada nos questionários do IBGE e do Ministério da Saúde usados na Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, elaborada pela equipe desse grupo, Ministério da Saúde e IBGE (IBGE, 2007).

As formas clínicas foram classificadas em indeterminada, cardíaca, digestiva e mista, de acordo com os critérios do II Consenso Brasileiro de DC (Dias et al., 2016). Na forma crônica indeterminada, definida como a ausência das síndromes clínicas predominantes da moléstia, há positividade sorológica e/ou parasitológica para DC; ocorre ausência de sintomas e/ou sinais da moléstia; e o ECG convencional encontra-se normal, assim como os estudos radiológicos de coração, esôfago e cólon.

Os pacientes com forma cardíaca foram classificados inicialmente de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Andrade et al., 2011):

- estágio A: pacientes sem sintomas presentes ou pregressos de IC e com ECG e radiografia de tórax normais;

- estágio B: pacientes com cardiopatia estrutural que nunca tiveram sinais ou sintomas de IC. Esse estágio se divide nos Estágios B1 e B2. No B1, estão os pacientes com alterações no ECG, mas sem disfunção ventricular. No B2, encontram-se os pacientes que já apresentam disfunção ventricular;
- estágio C: pacientes com sintomas prévios ou atuais de IC e com disfunção ventricular;
- estágio D: pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico maximizado e necessitando de intervenções especializadas e intensivas.

Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda (estágios C e D), foi utilizada também a classificação baseada na intensidade dos sintomas, conforme proposto pela New York Heart Association (Dolgin; Fox, 1994) (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação funcional da NYHA

Classe I	Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
Classe II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas
Classe III	Sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços
Classe IV	Sintomas em repouso

A forma digestiva pode ser subdividida em esofagopatia, colopatia e outras. O paciente pode ter sintomas de disfagia sem relação com dilatação ou sintomas relacionados a dificuldade de esvaziamento e de dilatação. A colopatia produz meteorismo, disquesia, obstipação e fecalomas. O diagnóstico é realizado por clister opaco e esofagograma.

A forma mista corresponde à associação das complicações cardíacas e digestivas.

A radiografia do tórax e o ecocardiograma convencional foram realizados de acordo com a rotina do HUB. A forma digestiva foi avaliada por meio dos sintomas atuais de constipação e disfagia e do resgate de eventuais exames anteriores nos prontuários. O clister opaco e esofagograma foram

obtidos do prontuário, sendo considerados válidos aqueles realizados por até um ano da inclusão.

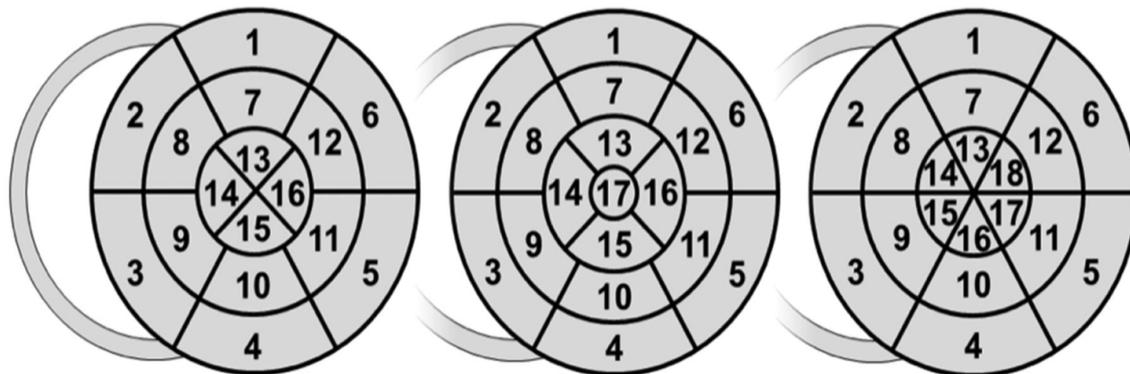
Amostras de sangue foram testadas para a detecção quantitativa do DNA do *T. cruzi*, utilizando-se a técnica de qPCR e o sistema de dissociação ou curva de dissociação realizada no final dos ciclos de amplificação da qPCR para pico indicando a presença de integração do kDNA. Essa curva indica o ponto correspondente à temperatura de dissociação dos iniciadores específicos para as sequências-alvo pesquisadas (Marcon et al., 2002).

4.5 Ecocardiograma bidimensional e *speckle tracking* (strain)

O exame ecocardiográfico foi realizado pela pesquisadora com equipamento ecocardiográfico da Toshiba modelo TUS-A 400 (Aplio 400), equipado com transdutores lineares de banda larga com frequência de 4-2 MHz e 5-2Mhz. As imagens foram adquiridas em posição supina, decúbito lateral esquerdo, sob rotina padronizada. Os diâmetros das cavidades foram medidos pela imagem bidimensional obtida pela incidência longitudinal da janela ecocardiográfica paraesternal esquerda. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método biplanar de Simpson, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Diretriz Brasileira de Ecocardiografia. A análise da função segmentar foi realizada avaliando-se a mobilidade dos 18 segmentos do VE (Lang et al., 2015). O índice de massa ventricular esquerda foi determinado pela fórmula de Devereux indexado pela área de superfície corpórea, utilizando-se medidas lineares da cavidade e da espessura da parede miocárdica do VE. Foi utilizado o Doppler pulsátil e contínuo, além do mapeamento em cores para a análise dos fluxos valvares. A pressão sistólica na artéria pulmonar, estimada pela análise da curva espectral de insuficiência da válvula tricúspide e a insuficiência da válvula mitral, foi graduada segundo essas mesmas diretrizes. Por meio de análise diastólica, foram determinadas as velocidades máximas das ondas E e A na curva espectral de Doppler do fluxo mitral, bem como a relação entre elas. Além disso, foi realizado Doppler tecidual do anel

mitral septal e lateral para determinação da velocidade das ondas E', A' e S', para cálculo da relação E/E', que é um conhecido método não invasivo para estimar a pressão de enchimento ventricular.

Figura 8. Modelo esquemático de diferentes segmentações do VE



all models

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| 1. basal anterior | 7. mid anterior |
| 2. basal anteroseptal | 8. mid anteroseptal |
| 3. basal inferoseptal | 9. mid inferoseptal |
| 4. basal inferior | 10. mid inferior |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral |

16 and 17 segment model

- | |
|---------------------|
| 13. apical anterior |
| 14. apical septal |
| 15. apical inferior |
| 16. apical lateral |

17 segment model only

- | |
|----------|
| 17. apex |
|----------|

18 segment model only

- | |
|--------------------------|
| 13. apical anterior |
| 14. apical anteroseptal |
| 15. apical inferoseptal |
| 16. apical inferior |
| 17. apical inferolateral |
| 18. apical anterolateral |

alternatively, walls are commonly labelled as:

3., 9., 15(18-seg):. septal; 5., 11., 17(18-seg):. posterior; 6., 12., 18(18-seg):. lateral

Fonte: Voigt et al. (2015).

4.6 Técnica ecocardiográfica para aquisição de imagens para análise pelo método de *speckle tracking*

Para aquisição das imagens bidimensionais, foi utilizada a imagem em segunda harmônica, em escala de cinza, com taxa de enquadramento (*frame rate*) ajustada entre 40 e 80 quadros/s, conforme preconizado pelo fabricante e seguindo a maioria das publicações na literatura. Foram capturadas imagens na janela paraesternal, eixo curto transversal do VE em seus três principais cortes: basal, médio e apical. O nível basal do VE teve como referência anatômica a válvula mitral, e o nível médio do VE teve como referência anatômica os músculos papilares. Já o nível apical, sem marcador anatômico próprio, foi adquirido como o ponto mais próximo possível do segmento 17 do VE, no qual ainda se manteve adequada visibilização miocárdica, observando-se também se existia pelo menos uma tendência a

rotação em algum sentido, horário ou anti-horário. Subsequentemente, foram obtidas imagens na janela apical do VE nas incidências 3 ou longitudinal (APLAX), 4 (A4C) e nas duas câmeras (A2C). Esta sequência seguiu a padronização do programa de análise.

Terminada a aquisição, o exame foi salvo no próprio aparelho para análise. Após a marcação de pontos na face interna do VE, houve a delimitação semiautomática da borda endocárdica e o limite epicárdico, as chamadas regiões de interesse (RIs). Dentro destas regiões, padrões pontilhados miocárdicos (*speckles*) foram detectados e acompanhados automaticamente, quadro a quadro, ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática da acurácia do seguimento do padrão pontilhado foi fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. Quando não aprovadas, novos ajustes na RI foram realizados quando possível, para propiciar um seguimento mais acurado. Todo este processo foi realizado nas janelas apical e transversal, sendo obtidos diversos parâmetros que compõem a análise da mecânica de contração do VE. Esta análise foi realizada segmento a segmento, e as curvas geradas foram codificadas por cores. Finalmente, estes dados foram exportados para o programa Microsoft Excel 2007.

Os valores de referência do *strain* estão baseados na literatura (Takigiku et al., 2012; Yingchoncharoen et al., 2013; Zito et al., 2018).

4.7 Desfechos clínicos no seguimento dos participantes Coorte clínica de pacientes com doença de Chagas crônica do Hospital Universitário de Brasília (estudo DCCHUB)

Os pacientes foram convidados para retornar com seis meses, para avaliação cardiológica, e com doze meses, para avaliação cardiológica e realização do segundo ecocardiograma. Quando os indivíduos não retornavam na época determinada, os pesquisadores realizavam contato telefônico pelo menos três vezes. Foram incluídos na coorte os participantes que tiveram avaliação clínica e ecocardiográfica completas após a inclusão e que concordaram em comparecer às avaliações anuais sistemáticas.

No mês 12, foram avaliados eventos de piora clínica e de progressão de alterações da função miocárdica. Foram considerados desfechos a piora da classificação clínica adotada após um ano segundo um ou mais critérios:

- mudança para o *status* da classe na classificação clínica geral ou superior da IC;
- nova alteração no ECG (onda Q e/ou distúrbio de condução);
- diminuição da fração de ejeção ao ecocardiograma convencional;
- evolução para óbito;
- parada cardiorrespiratória revertida;
- taquicardia ventricular sustentada, para implantação de marcapasso definitivo ou cardiodesfibrilador;
- acidente vascular encefálico, ou com eventos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares;
- introdução de novos medicamentos para IC e antiarrítmicos.

4.8 Análise dos dados

Os dados obtidos a partir das fichas clínicas e de laudos ecocardiográficos foram registrados e capturados por meio do software Microsoft Excel. Utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0, para a construção e análise do banco de dados. Características demográficas e clínicas foram expressas em percentuais. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio-padrão ou em valores da mediana e intervalo interquartil (IIQ: 25;75%) dependendo da distribuição. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para análise da normalidade das distribuições em nível de decisão estatístico a 5%. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, realizaram-se testes não paramétricos para a comparação antes e depois (teste de Wilcoxon para amostras relacionadas).

Fez-se, ainda, análise de correlação de Pearson para avaliar se as medidas do *strain* estavam linearmente associadas à carga parasitária e à quantidade de integrações nos dois tempos estudados (*strain A*).

Todas as medidas do ecocardiograma foram realizadas por um único investigador (HMBSA).

4.9 Considerações éticas

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e foi desenvolvido em anuência do HUB (parecer n. 1.521.680).

O TCLE, baseado na Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, foi assinado em duas vias, com uma cópia retida pelo participante ou seu representante legal e a outra arquivada pelo coordenador da pesquisa.

4.10 Conflito de interesses

Não houve conflito de interesses na realização desta pesquisa.

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo são apresentados em formato de artigo, conforme sintetizado a seguir.

Artigo 1: *Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease*, submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Autores: Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda, Marcelle Araújo Ribeiro, Antônia Marilene da Silva, Daniel Vasconcelos, Maria Regina Fernandes de Oliveira, Elza Ferreira Noronha.

Quadro 2. Dados da submissão do primeiro artigo

Journal	<i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i>
Manuscript ID	RSBMT-2018-0541.R6
Manuscript Type	Major Article
Keywords	epidemiological profile, university hospital, Chagas disease

Artigo 2: *Characterization of adverse reaction of benznidazole on patients with Chagas disease in the Federal District, Brazil*. Este artigo foi co-orientado e está em submissão como *short report* na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Autores: Maria Katarine Costa Lucas Gontijo, Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda, Elza Ferreira Noronha, Maria Inês de Toledo.

Quadro 3. Dados da submissão do segundo artigo

Journal	<i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i>
Manuscript ID	RSBMT-2019-0150.R1
Manuscript Type	Short Communications
Keywords	benznidazole, drug-related side effects and adverse reactions, Chagas disease

Artigo 3: Estudo da progressão para forma cardíaca da Doença de Chagas: Coorte clínica do Hospital Universitário de Brasília (CH_HUB_UnB).

Autores: Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda, Marcelle Araújo Ribeiro, Joseane Brostel Figueiredo David, Antônia Marilene da Silva, Maria Regina Fernandes de Oliveira, Nadjar Nitz, Elza Ferreira Noronha.

5.1 Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease

Introduction: Chagas disease is a major public health problem endemic in Brazil and Latin America. This study assesses the socioeconomic, demographic, and clinical characteristics of individuals with Chagas disease at Brasília University Hospital, Federal District, Brazil. **Methods:** A cross-sectional study was conducted by means of a clinical epidemiological questionnaire, as well as electrocardiography, echocardiography and blood quantitative detection of the *Trypanosoma cruzi* DNA using the qRT-PCR technique. **Results:** The study population was composed of 171 individuals. Their median age was 45 years, and 65.0% of them were women. Concerning educational attainment, 26.3% participants had full elementary education, while 13.2% were illiterate. Most of them, 63.6%, belonged to economic class C, and 51.5% were born in the state of Bahia. A total of 62.0% participants reported previous contact with the triatomine bug. Regarding the clinical form of the disease, 69.51% presented the indeterminate form, 15.24% presented the cardiac form, 10.37% presented the digestive form, and 4.88% presented the mixed form. The most common electrocardiographic abnormality was complete right bundle branch block in association with a divisional anterosuperior block. Only 14.6% of the participants reported use of benznidazole for at least 60 days. Only 164 subjects underwent an echocardiogram. As for the parasite load, a positive result was found in 56%

of the participants. **Conclusions:** In this study, Chagas disease affected mostly women, who had the indeterminate chronic form of the disease.

Key-words: Epidemiological profile. University hospital. Chagas disease.

Introduction

Chagas disease (CD) remains a major public health problem in Brazil and Latin America¹⁻³. Brazil has an estimated 2 to 3 million infected individuals and approximately 6,000 deaths recorded annually¹, while Latin America has reportedly 8 to 10 million infected patients⁴.

Even though CD was previously considered to be a rural disease, the epidemiological profile of this condition is shifting to include a wider geographical distribution, possibly due to the success of programs to control the transmission by the vector in endemic areas and migration at both regional and international levels⁵. Currently, the disease is also reported in the United States and in some European countries^{5,6}. Although this phenomenon could be related to the distribution of the chronic form of the disease, mostly in its indeterminate form, other serious conditions, such as the cardiac and digestive forms, may represent increased costs to the health system, besides the possibility of transmission through other routes, such as maternal and oral, and also by reactivation in cases of immunosuppression. In Brazil, the limited number of systematic, population-based studies hinders an estimated evaluation of the magnitude of CD in the country. Up to the decade of 1960-70¹, CD typically affected individuals at a young age, in rural areas, who were possibly infected by the vector, with a low education level, and dedicated to manual labor. At that time, the estimated prevalence of the disease was 4.2% of the total population, corresponding to 6.5 million infected individuals, mostly in rural areas¹. However, CD has now spread to urban areas as a result of

migratory movements, especially after the decade of 1960 with the urban-industrial development of the country. In fact, nowadays 65% of the population with CD in Brazil is estimated to live in urban areas⁷.

The migration and urbanization phenomenon have improved the survival rates of patients affected by the disease. Development has improved housing conditions, decreased the population in rural areas, and granted greater access to the health care system where patients have access to cardiopathy-specific medications, permanent pacemaker implant, cardiac transplantation, and stricter screening of blood donors⁸. The Brazilian urbanization and the increased survival of individuals infected by *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) led to the emergence of associations and interactions with other chronic diseases (e.g., hypertension and diabetes mellitus) and immunosuppressed conditions (e.g., HIV and transplantation) that induce a reactivation of the CD⁴.

The social costs associated with the disease are very high, since it affects patients in productive ages. Besides that, the disease is neglected in regard to therapeutic options and research investment. This scenario justifies a study of the profile of patients with CD and requires attention by public health agencies. Proper follow-up of the patients and organization of a health care network adapted to this new reality has become necessary, especially considering that the disease has substantial potential for the development of severe cardiopathy.

This study aimed to assess the socioeconomic, demographic, and clinical characteristics, along with the echocardiographic findings and parasite

load of individuals with CD treated at Brasília University Hospital (HUB). These individuals derived from a cohort selected for the evaluation of prognostic factors for the progression to the cardiac form of the disease.

Methods

This was a descriptive study of individuals with CD seen at the cardiology and infectious disease units at HUB. The study included all patients older than 18 years followed between April 2016 and December, 2017 due to a confirmed diagnosis of CD according to criteria by the 2015 Brazilian Consensus on CD⁹—two positive serological tests by chemiluminescence and indirect hemagglutination. The patients were invited to participate and included in the study after answering a structured interview (a clinical epidemiological questionnaire) and undergoing a thorough clinical evaluation followed by routine hematological and biochemical laboratory tests, electrocardiography, and conventional echocardiography. Blood samples were collected for quantitative detection of the *T. cruzi* DNA by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR)¹⁰. The variables evaluated included sociodemographic data (age, sex, education level, marital status, household income, employment status, economic classification¹¹, origin, place of residence, probable location of infection); clinical history (current complaints), life habits (smoking, alcoholism, sedentary lifestyle), comorbidities, use of medication, previous treatment with benznidazole, and results of physical examination.

The classification of the clinical forms of the disease followed the criteria by the 2015 Brazilian Consensus on CD⁹. Echocardiography was performed on commercially available ultrasound system (Toshiba, model TUS-A 400). The biplane method of disks (modified Simpson's rule) is the currently 2D method to assess left ventricular ejection fraction (LVEF) recommended by the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging¹². Diastolic function was evaluated by mitral inflow E/A pattern and anular tissue Doppler curves (e'/a') as recommended by the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging¹³.

Statistical analysis

The statistical analysis included a description of the data according to the variables of interest. Categorical data are represented as absolute and relative frequencies and quantitative data as measures of central tendency and dispersion. The Kolmogorov-Smirnov test was carried out to analyze the normality of the distributions at a level of statistical significance of 5%. The software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 17.0, was used to build and analyze the database.

The patients were invited to participate in the study during routine clinical appointments and included after signing an informed consent form. The project was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine at University of Brasilia (UnB) on April,29, 2016 (protocol number 1.521.680).

Results

The study included 171 participants. In total, 164 of them (95.91%) underwent conventional echocardiographic evaluation. A total of 158 among these 164 (96%) volunteered to undergo the qRT-PCR exam for *T. cruzi* DNA. As shown in Table 1, most participants were women (n=112, 65%), and the median age of the entire cohort was 45 years (range 24 to 74 years). Overall, 88 (51.5%) patients were originally from the state of Bahia (Northeast Brazil), while 108 (63.2%) resided in the Federal District. Most patients had some education, and 23 (13.2%) were illiterate. Most patients were married or were in a stable union (n=116, 67.8%). As for self-reported ethnicity, 60% (n=103) declared to be mixed/*pardo*, 19.9% (n=34) white, and 13.5% (n=23) Afro-Brazilian. Based on economic classification, most individuals were class C (n=77, 63.7%), and a minority of them (n=6, 63.5%) were class E. At the moment of the interview, 94 (55%) patients stated that they were working, mostly in domestic jobs or assisting in general services. Regarding lifestyle habits, 133 (77.8%) patients reported not consuming alcoholic beverages and 12 (7%) reported smoking. In total, 88 (51%) patients had sedentary lifestyle. Among participants who worked, 6% reported walking considerably at work, of whom 49% performed heavy physical activities.

The distribution of the epidemiological characteristics in relation to the clinical forms is shown in Table 1. At the interview, 137 (80%) individuals reported living in an urban area, while 160 (93.6%) reported having ever lived in a rural area. Also, 129 (75.0%) patients reported ever living in a 'wattle and daub' dwelling. A total of 106 (62.0%) patients mentioned ever having contact

with the triatomine bug, while 28 (49.1) reported having a relative with a cardiac problem below the age of 40 years.

Of all patients included in the study (171), 37 (21.6%) had arterial hypertension, 35 (20.5%) had dyslipidemia, 27 (15.8%) suffered from depression/anxiety, and 9 (7.8%) had diabetes. The medications used by the patients included antidiabetics, lipid-lowering drugs, and antidepressants. The most frequent medications were angiotensin-converting enzyme inhibitors and renin-angiotensin system blockers, reported by 33 (19%) patients (Table 2). Of the 171 individuals, 59 (34.5%) were treated with benznidazole and 112 (65.5%) were not treated with benznidazole; of those treated with benznidazole, 24 (14%) received complete treatment and 15 (8.8%) received incomplete treatment.

All of the participants of the study underwent electrocardiographic exams. In the cardiac and mixed forms, the most common electrocardiographic abnormality was complete right bundle branch block (RBBB) in association with a divisional anterosuperior block (ASDB), which was found in 11 of the 171 patients (6%). The individual result of complete RBBB was found in only seven patients (4%). First-degree atrioventricular block was found in three patients (2%). Regarding the classification of the disease by clinical form, 114 (69.51%) patients had the indeterminate form, 25 (15.24%) had the cardiac form, 17 (10.37%) had the digestive form, and 8 (4.88%) had the mixed form. As for the distribution of the cardiac forms, we found ten patients classified as A, nine as B1, four as B2, and two as C. The distribution of the proportion of echocardiographic abnormalities in relation to

the clinical form of the disease showed abnormalities in 22 patients (19.64%) with the indeterminate form, but this finding is benign or proper to aging, eight (38.09%) with the cardiac form, four (23.53%) with the digestive form, and four (50%) with the mixed form. Table 3 comprises cardiac variables obtained by conventional echocardiography.

Regarding the echocardiographic findings, no statistically significant differences were found in echocardiographic variables (Table 3). Of 164 patients, only two had apical aneurysm with apical thrombus (1.8%), which was related to the cardiac form of CD.

A total of 158 of 164 (96%) patients volunteered to undergo the qRT-PCR exam for *T. cruzi* DNA (Table 2). As for the parasite load, a positive result was found in 63 (56.7%) patients with the indeterminate form, 16 (55.2%) with the cardiac form, seven (43.8%) with the digestive form, and six (75%) with the mixed form of the disease. The parasite load was statistically significant, showing that the amount of parasites was significantly different depending on the form of the CD (Table 2). The mixed form had significantly greater parasitic load than the other three forms (cardiac, indeterminate, and digestive).

Discussion

The cohort of this study had a mean age of 45 years and comprised mostly women. Most participants had complete elementary education, were employed in domestic or general services jobs, and resided in the Federal District. About 62% of them reported contact with the triatomine bug. Since the

population of the present study derived mostly from an outpatient clinic, the predominance of females may be related to a greater demand for medical services by women, as reported by Bozelli et al.¹⁴, Vizzoni¹⁵ et al., and Martins-Melo et al. in a recent meta-analysis¹. The age of the participants is similar to those reported by Bozelli et al.¹⁴ and Araújo et al.¹⁶, but different from those reported by Vizzoni et al.¹⁵, Alves et al.¹⁶, and Pereira et al.¹⁸, who reported a highest age group. We consider this difference due to the profile of patients attending the HUB service, most of whom are referred from blood donation screening; women who were diagnosed in prenatal care in previous periods; and patients referred from primary care.

The education level of the participants in the present study was higher than that in previous studies (Table 1), which reported an average duration of education of four years¹⁹⁻²⁰.

Most patients reported a remembrance of having been bitten by the triatomine bug, reinforcing the hypothesis of infection via vector transmission. These findings have been reported by other authors²⁰.

Hypertension was the most frequent comorbidity (21.6%), which is aligned with its reported prevalence in Brazil, estimated at 20%–25%²¹⁻²⁵. The second most common comorbidity was dyslipidemia, at 20.5%. The prevalence rates of dyslipidemias vary widely, depending on the cultural and lifestyle habits of the population studied; the prevalence of dyslipidemia in the adult population is believed to be around 20%–30%²⁶. Chronic diseases may lead to depression. In CD, this association is attributed to psychological factors, but in a study by Villar-Pereira et al., a relationship of immunological

and neurochemical disorders associated with depressive manifestations was observed in animal models²⁷. Reports of rates of depression in CD are scarce. In a study by Osaki et al. which included 110 patients, the authors found symptoms of depression in 40.9% of the cohort, especially in patients with heart disease²⁸. In the present study, depression was reported in 8% of the patients. It is possible that there may have been underestimation of disease detection due to the use of a self-reporting method.

Overall, 24 (14.6%) patients were treated with benznidazole. This is below the rate reported in other studies²⁹⁻³², which may be explained by the low acceptance of the recommended treatment offered or because this study involved individuals who were initiating follow-up in the routine of the service at HUB.

The distribution of the clinical forms of CD in patients seen at HUB has not been previously reported. Most patients in the present study were diagnosed with the indeterminate form of the disease (64.3%), which contrasts with recent studies¹⁴. Probably this was due to the fact that the cohort derived from outpatient clinics and that HUB is a referral center for CD in the Federal District, receiving patients referred after screening by Brasília's blood bank, Hemocentro.

In individuals infected by *T. cruzi*, qRT-PCR is an accurate method to evaluate the serum amount of the protozoan's DNA. In the present study, the difference in parasitic load between the groups was statistically significant. The parasitic load of the mixed form was significantly higher than those of the other three (cardiac, indeterminate and digestive). In fact, this finding differs from the

literature, where reports suggest that the higher the chronicity, the lower the parasite load³³. This finding should be carefully analyzed due to the small sample size of the groups studied. One fact that could explain this is the influence of treatment on parasite load; however, the use of benznidazole in the study population was 34.5%, and there was no significant difference between clinical forms (Table 2).

Echocardiography is a valuable tool to evaluate patients with CD, as it is able to assess the cardiac function and structure, complementing information obtained by electrocardiography. This method is routinely used to assess disease progression in survival studies³⁴⁻³⁶. Previous studies have demonstrated that alterations in ventricular segmental contractility in patients with CD are associated with disease progression^{37,38}. Left ventricular apical aneurysms are found in about 2% of the patients with CD, which increases to 24% in patients with electrocardiographic abnormalities³⁴. In the present study, two (1.8%) patients had an apical aneurysm and 33 (19,3%) had electrocardiographic abnormalities. But this depends on the type of study and the predominant clinical forms. Other studies show different results. For instance, Pereira et al.¹⁸ show electrocardiographic abnormalities in 48% of individuals, and Andrade et al.³⁵ detected alterations in electrocardiogram in 10.8% of their subjects.

Aneurysms are associated with left ventricular thrombi and embolic stroke within two years from detection of these abnormalities. Apical aneurysm and intracavitary thrombi are the main factors associated with cerebrovascular ischemic events in CD patients. Subclinical atherosclerosis assessed by

carotid IMT did not appear to have a major role in the genesis of ischemic events in CD^{39,40}. Therefore, a rigorous follow-up of these patients is needed, with methods able to detect early changes, considering that the indeterminate form of CD presents a heterogeneous pattern of clinical behavior, in which factors related to progression to more severe forms are still unknown.

This study identified the profile of outpatients with CD treated at a referral university hospital, highlighting a predominance of the female sex, at a young age, and with increased average education level.

This is a preliminary study for the composition of a clinical cohort to evaluate the progression of patients with CD to cardiac form. The purpose of this report was to describe the characteristics of the population treated at the university hospital, contributing to the composition of the sample for a subsequent study. All possible prognostic variables, such as treatment with specific medication, will be evaluated in the cohort. We highlight the importance of the descriptive data presented in this study because its sample is composed mostly of women diagnosed with the indeterminate form of CD. The study of prognostic factors in specific groups is important to understand the progression of the CD and contribute to the technological improvement of the detection of disease progression and treatment.

References

1. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr., Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2014; 130:167-74.
2. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2010;51(10):E69-E75.
3. IBGE. Pesquisa nacional por amostras de domicílios: práticas de esportes e atividade física [internet]. Rio de Janeiro; 2017. Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
4. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(3):286-96.
5. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373(5):456-66.
6. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop* 2010;115(1-2):22-7.
7. França SB, Abreu DMX. Morbidade hospitalar por doença de Chagas no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996;29(2):109-15.
8. Dias JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saúde Pública* 2007;23:S13-S22.

9. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2016; 25:7-86.
10. Marcon GE, Andrade PD, de Albuquerque DM, Wanderley Jda S, de Almeida EA, Guariento ME, et al. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(1):39-43.
11. Brasil CPCE, Filiadas BE. ABEP—associação brasileira de empresas de pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. Available from: <http://www.abep.org/codigodeguias/criteriobrasil2012pdf>. 2012.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;17(12):1321-60.

14. Bozelli CE, Araújo SM, Guilherme ALF, Gomes ML. Clinical and epidemiological profile of patients with Chagas disease at the University Hospital in Maringá, Paraná, Brazil. *Cad Saude Publica* 2006;22(5):1027-34.
15. 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. *Parasit Vectors* 2018;11(1):354.
16. Araújo SM, Andó MH, Cassarotti DJ, Mota D, Borges SMR, Gomes ML. Programa ACHEI: atenção ao chagásico com educação integral no município de Maringá e região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33(6):565-72.
17. 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. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(6):622-8.
18. Pereira L.S. S, Freitas EC, Fidalgo AS, Andrade MC, Candido D. S, da Silva Filho JD, et al. Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceara State, Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015;57(2):145-52.
19. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(2 Suppl 3):1-48.

20. Glass IR, Santos AD, Varjão AEL, Costa IS, Correia D, Silva ÂM. Clinical and epidemiological characteristics of Chagas disease in an endemic area of Sergipe State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018; 51:660-4.
21. de Souza L, Freitas GL, Ward LS, de Almeida EA, Wanderley JS, Alegre SM. Evolução de pacientes chagásicos acompanhados em um serviço de referência. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33:II-91.
22. Rocha A, de Oliveira LCM, Alves RS, Lopes ER. Despopulação neuronal pancreática em chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(1):43-9.
23. dos Santos VM, da Cunha SFC, de Paula V, Teixeira A, Monteiro JP, dos Santos JAM, et al. Frequência de diabetes mellitus e hiperglicemia em mulheres chagásicas e não-chagásicas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(5):489-96.
24. Gurgel CBFM, Almeida EA. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):191-200.
25. Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
26. Lessa I, Conceição JL, Souza MLAd, Oliveira V, Carneiro J, Melo J, et al. Prevalência de dislipidemias em adultos da demanda laboratorial de Salvador, Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(6):395-400.

27. Vilar-Pereira G, Silva AA, Pereira IR, Silva RR, Moreira OC, de Almeida LR, et al. *Trypanosoma cruzi*-induced depressive-like behavior is independent of meningoencephalitis but responsive to parasiticide and TNF-targeted therapeutic interventions. *Brain Behav Immun* 2012;26(7):1136-49.
28. Ozaki Y, Guariento ME, de Almeida EA. Quality of life and depressive symptoms in Chagas disease patients. *Qual Life Res* 2011;20(1):133-8.
29. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127(1):151-62.
30. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002;44(1):29-37.
31. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):641-5.
32. Fragata Filho AA, Boianain E, Silva MAD, Correia EB, Borges Filho R, Martins C, et al. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da doença de Chagas com benznidazol. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(Supl I):71.
33. Moreira, OC, Ramirez, JD, Velazquez, E, Melo, M, Lima-Ferreira, C, Guhl, F, et al. Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. *Acta Trop* 2013; 125:23-31.

34. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115(9):1124-31.
35. Andrade CM, Câmara ACJ, Nunes DF, Guedes PMM, Pereira WO, Chiari E, et al. Chagas disease: morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48:706-15.
36. Nunes MCL, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012 Sep;10(9):1173-84.
37. Pazin-Filho AL, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(4):483-7.
38. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004;90(6):655-60.
39. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(7):761-7.
40. Dias Junior JO, Rocha, MOC, Souza AL, Kreuserb LJ, Dias LA, Tanc TC, et al. Assessment of the source of ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1352-4.

Table 1. Distribution of the social and demographic characteristics of 171 participants according to the clinical form of CD. HUB, Brasília

Total		Indeterminate (N=116)	Cardiac (N=29)	Mixed (N=8)	Digestive (N=18)	P*	
Sex	M	31 (26.7%)	14 (48.3%)	5 (62.5%)	9 (50.0%)	0.014	
	F	85 (73.3%)	15 (51.5%)	3 (37.5%)	9 (50.0%)		
Age (median. IQ range)		45.00 (12.00)	45.00 (16.00)	50.00 (14.00)	45.50(14.00)	0.647	
Illiterate		16 (13.8%)	2 (6.9%)	2 (25.0%)	3 (16.7%)	0.108	
Elementary 1		21 (18.1%)	(13.8%)	0.0	1 (5.6%)		
Elementary 2		23 (19.8%)	11 (37.9%)	5 (62.5%)	6 (33.3%)		
Incomplete high school		20 (17.2%)	4 (13.8%)	0.0	3 (16.7%)		
Complete high school		22 (19.0%)	6 (20.7%)	1 (12.5%)	4 (22.5%)		
Complete university		14 (12.5%)	2 (6.9%)	0.0	1 (5.6%)		
White		25 (21.6%)	2 (6.9%)	3 (37.5%)	4 (22.5%)		
Black		15 (12.9%)	7(24.1%)	0.0	1 (5.6%)		0.503
Yellow		2 (1.7%)	3 (10.3%)	0.0	1 (5.6%)		
Dark skin		69 (59.5%)	17 (58.6%)	5 (62.5%)	12 (66.7)		
Indigenous		1 (0.9%)	0.0	0.0	0.0		
Unknown		3 (2.6%)	0.0	0.0	0.0		
Declined to inform		1 (0.9%)	0.0	0.0	0.0		
	A	1 (0.9%)	0.0	0.0	0.0	0.858	
	B	18 (15.5%)	3 (10.3%)	0.0	2 (11.1%)		
Economic level	C	73 (62.9%)	20 (69.0%)	5 (62.5%)	11 (61.1%)		
	D	19 (16.4%)	6 (20.7%)	3 (37.5%)	4 (22.2%)		
	E	5 (4.3%)	0.0	0.0	1 (5.6%)		
Employed		66 (56.9%)	12 (41.4%)	4 (50.0%)	12 (66.7%)	0.348	
Domestic worker		20 (17.5%)	0	1 (12.5%)	3 (15.8%)	0.546	
General services assistant		15 (14.3%)	2 (6.9%)	2 (25.0%)	4 (22.2%)		
Trading services assistant		17 (14.7%)	6 (20.7%)	0.0	2 (11.1%)		
Missionary		0.0	1 (3.4%)	0.0	1 (5.3%)	(Continua)	

Table 1. Distribution of the social and demographic characteristics of 171 participants according to the clinical form of CD. HUB, Brasília (continuação)

	Indeterminate (N=116)	Cardiac (N=29)	Mixed (N=8)	Digestive (M=18)	P*
Health care services assistant	2 (1.7%)	0.0	0.0	0.0	
Teacher	4 (3.4%)	0.0	0.0	1 (5.6%)	
Pensioner/retired	3 (2.6%)	0.0	0.0	1 (5.6%)	
Government employee	2 (1.7%)	0.0	0.0	1 (5.6%)	
Rural worker	5 (4.3%)	4 (13.8%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)	
Homemaker	5 (4.3%)	2 (6.9%)	0.0	1 (5.6%)	
Rural residence	20 (17.2%)	7 (24.1%)	4 (50.0%)	3 (16.7%)	0.129
Urban residence	96 (82.8%)	22 (75.9%)	4 (50.0%)	15 (83.3%)	
Previously bitten by the triatomine bug	69 (59.5%)	21 (74.2%)	6 (75.0%)	10 (55.6%)	0.760
Family history of Chagas disease	84 (72.4%)	22 (75.9%)	4 (50.0%)	13 (72.2%)	0.465
Lived in a rural area	107 (92.2%)	28 (96.6%)	8 (100.0%)	17 (94.4%)	0.805
Time outside the endemic (years. median)	20.00 (31.00)	20.00 (30.00)	10.00 (35.00)	26.00 (18.00)	0.262

Abbreviations: M- male; F- female; median (interquartile interval) Freq.- frequency. Domestic employment = housekeeper, child caregiver, house cleaner, and gardener. General services assistant = cook, kitchen assistant, kitchen helper, firefighter, room maid, kitchen maid, street cleaner, concierge, security. Trading services assistant = attendant, treasurer, clerk, hairdresser, merchant, deliverer, waiter, manicure, assembler, repository, cab driver. Health care services assistant =nursing assistant, lab technician.

* Pearson's chi-square with Monte Carlo correction for qualitative variables and Kruskal-Wallis test for quantitative variable.

Table 2. Distribution of clinical characteristics according to the clinical form of Chagas disease.
HUB. Brasília

	Indeterminate(N=116)	Cardiac(N=29)	Mixed(N=8)	Digestive(N=18)	P*
Hypertension	26 (22.4%)	5 (17.2%)	2 (25.0%)	4 (22.2%)	0.941
Dyslipidemia	30 (25.9%)	2 (6.9%)	2 (25.0%)	1 (5.6%)	0.240
Depression	12 (10.3%)	2 (6.9%)	0.0	1 (5.6%)	0.904
Anxiety	8 (6.9%)	2 (6.9%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)	0.957
Diabetes	9 (7.8%)	0.0	0.0	0.0	0.932
Hyperthyroidism	3 (2.6%)	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.817
Gastritis	2 (1.7%)	0.0	0.0	0.0	0.893
Acquired immunodeficiency syndrome	0.0	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.349
Asthma	1 (0.9 %)	0.0	0.0	1 (5.6%)	0.479
Hypothyroidism	3 (2.6%)	0.0	0.0	0.0	0.817
Celiac disease	1 (0.9%)	0.0	0.0	0.0	0.853
Antiphospholipid syndrome	0.0	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.349
ACEI/ABR**	25 (21.6%)	4 (13.8%)	2 (25%)	2 (11.1%)	0.566
Lipid-lowering agent	11 (9.5%)	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.579
Antidepressant	8 (6.9%)	2 (6.9%)	0.0	1 (5.6%)	0.901
Beta-blocker	3 (2.6%)	7 (24.1%)	0.0	0.0	0.002
Omeprazole	5 (4.3%)	1 (3.4%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)	0.352
Aspirin	4 (3.4%)	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.882
Spironolactone	0.0	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.320
Diuretic	12 (10.3%)	2 (6.9%)	0.0	0.0	0.700
Amiodarone	1 (0.9%)	0.0	0.0	0.0	0.746
Warfarin	0.0	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.320
Antidiabetic agents	4 (3.4%)	1 (3.4%)	0.0	0.0	0.900
Other drugs	12 (10.3%)	3 (10.3%)	0.0	0.0	0.740
Consumption of alcoholic drinks	22 (19.0%)	9 (31.0%)	2 (25.0%)	5 (27.8%)	0.515
Smoking	8 (6.9%)	1 (3.4%)	0.0	2 (11.1%)	0.751
Physical activity	53 (45.7%)	15 (51.7%)	6 (75.0%)	10 (55.6%)	0.334
Benznidazole	38 (22,2%)	10(5,8%)	5 (2,9%)	6 (3,5%)	0,960
Positive PCR***	63 (56.7%)	16 (55.2%)	6 (75.0%)	7 (43.8%)	0.578
Parasite load ****	0.01 (0.09)	0.02 (0.12)	0.05 (8.63)	0.00 (0.01)	0.038

* Pearson's chi-square with Monte Carlo correction for qualitative variables and Kruskal-Wallis test for quantitative variable.

** ACEI/ABR - angiotensin-converting enzyme inhibitors.

*** Polymerase Chain Reaction.

**** Quantitative evaluation of the parasite load equivalent parasites/100 ng DNA.

Table 3. Conventional echocardiographic variables, HUB, Brasília

	Indeterminate (n=114)		Cardiac (n= 25)		Mixed (n=8)		Digestive (n= 17)		P*
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
LV EDV (mL/m ²)	27.81	3.08	27.37	4.48	26.97	2.53	26.72	5.46	0.168
LA (mm/m ²)	18.02	3.80	16.79	4.15	15.87	5.72	17.85	3.51	0.484
RV (mm/m ²)	14.55	4.12	14.31	5.17	14.19	5.17	14.17	5.61	0.836
TAPSE (cm)	2.51	0.65	2.27	0.43	2.72	0.79	2.56	0.48	0.070
Color Doppler S Wave (cm/s)	13.40	2.72	13.60	2.45	13.40	2.85	13.45	2.90	0.776
RA VOL (mL/m ²)	17.20	8.15	14.80	11.10	14.80	9.33	16.60	5.23	0.663
TEI / RV	0.39	0.33	0.41	0.35	0.43	0.39	0.40	0.38	0.750
FAC RV %	0.44	0.18	0.41	0.11	0.34	0.31	0.46	0.21	0.495
LA Vol (mL/m ²)	18.75	9.23	17.63	6.78	23.90	11.68	20.73	8.85	0.578
LVEF %	70.16	10.52	69.90	12.61	70.28	8.80	67.53	13.07	0.839
LV MASS (g/m ²)	71.30	25.95	65.70	29.80	60.45	20.75	64.15	22.23	0.230
Mitral flow E velocity (cm/s)	77.90	28.70	82.30	25.70	90.80	26.85	79.90	24.80	0.335
Mitral flow A velocity (cm/s)	58.70	22.37	63.20	23.10	51.35	53.38	60.00	34.50	0.762
S Vel (cm/s)	7.90	1.90	7.90	1.10	8.80	1.50	7.90	1.60	0.373
A' Vel (cm/s)	8.90	2.80	9.30	2.15	8.55	1.10	8.90	2.20	0.630
E' Vel septal	10.00	3.40	9.70	2.80	11.00	3.18	9.40	3.65	0.537
E/A RATIO	1.33	0.68	1.30	0.63	1.42	0.94	1.57	0.77	0.439
Average e'' (cm/s)	11.15	3.57	11.05	4.50	11.72	4.86	9.97	2.72	0.544
Mitral DT (ms)	0.19	0.07	0.20	0.08	0.18	0.07	0.20	0.059	0.297
E/e' (average e')	7.08	2.80	7.35	3.33	7.98	4.60	8.10	2.98	0.610

Abbreviations: RV - right ventricle; TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion; Vol. - volume; RA - right atrium; TEI / RV myocardial performance index of the right ventricle; FAC - fractional area change; LA - left atrium; LV= left ventricle; VEL - velocity; EF - ejection fraction; TD - deceleration time.

*Kruskal-Wallis test.

5.2 Adverse reaction to benznidazole on patients with Chagas disease in the Federal District, Brazil

Introduction: Benznidazole is used in the treatment for Chagas disease (CD). This cross-sectional study aimed to characterize benznidazole adverse drug reactions (ADRs) at a public hospital in the Federal District of Brazil. **Methods:** The medical records of patients were analyzed and the ADRs were categorized by type, intensity, seriousness, and causality. **Results:** Of the 62 patients, 41 (66%) had 105 ADRs and 23 (37%) discontinued the treatment. Most reactions were possible (81%), severe (63%), serious (67%), and dose-dependent (56%). **Conclusion:** The high incidence of ADRs as a cause of treatment withdrawal revealed the need for safer alternatives to the treatments for CD.

Keywords: Chagas disease. Benznidazole. Drug-related side effects and adverse reactions.

Worldwide, roughly seven million people are living with Chagas disease (CD), 80% of whom have no access to diagnosis or treatment^{1,2}. There are an estimated 12,000 deaths from the disease every year^{1,2}.

Benznidazole, a nitromidazolic drug, has been adopted globally. In the Brazilian Treatment Protocol and Therapeutic Guidelines for DC¹, it is the first-line treatment, due to its more tolerable adverse drug reactions (ADRs) as compared to nifurtimox, the second-line option^{1,3}. Benznidazole is recommended in doses of 5 mg/kg/day for 60 days or 300mg/day up to 80 days. Dermatological, gastrointestinal, nervous, musculoskeletal, hematological, and other manifestations may arise as ADRs to this drug^{1,2,4}.

Since 2008, Brazil has been the patent holder of benznidazole, with Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco as the sole producer of the drug up until 2012^{3,5}. With a half-life of roughly 12 hours, the drug can be administered orally, with excellent gastrointestinal absorption. Maximum plasma concentration is attained within 2 to 4 hours, with extra and intracellular distribution, including the cerebrospinal fluid. Because excretion is performed by the liver (~30%) and kidneys (60-70%), benznidazole is contraindicated for patients with severe disorders in these organs^{1,3,9}.

ADRs and long treatment periods have been associated with low adherence rates, hindering the evaluation of treatment responses^{2,11}. The knowledge on the incidence and features of benznidazole-related ADRs, as well as on their impact on users, can help improve treatment outcomes and the management of these reactions.

The purpose of this investigation was to characterize suspected ADRs to benznidazole in outpatients undergoing treatment for CD at Brasilia University Hospital (HUB), a public teaching hospital in the Federal District of Brazil. To do so, an observational, cross-sectional study of patients who started CD treatment with benznidazole at HUB between December 2014 and March, 2016 was conducted.

The study included patients with CD confirmed by indirect immunofluorescence and indirect hemagglutination assay (two tests based on different reagents) under treatment with benznidazole. The inclusion criterion was the patient's attendance of follow-up evaluations at one, six, and twelve months after start of treatment. Patients with incomplete information and those who missed follow-up appointments were excluded.

To help identify suspected events, a table of ADR triggers based on published sources¹⁻¹² was used. Information on sociodemographic variables (age, ethnicity, place of birth, place of abode), clinical variables (disease stage, diagnosis date), pharmacoepidemiologic variables (dosage, ADRs, comorbidities), and ADR management and evolution were collected from medical records. ADR categorization was based on the World Health Organization's (WHO) concepts regarding reaction type, severity, and seriousness. The Naranjo algorithm¹³ was applied to establish causal links between drug administration and adverse reactions. Data were imported to Excel 2017 spreadsheets and exported to Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 software for the descriptive statistical analysis of frequencies and the construction of a cross reaction table.

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine at University of Brasilia (protocol number 1521680).

Six of the 68 patients failed to meet the inclusion criterion on the grounds of insufficient information about treatment. Thirty-four (54.8%) completed treatment with no dosage changes, 5 (8.1%) completed treatment with dosage adjustments, and 23 (37.1%) discontinued treatment.

The median age of the 62 patients (46 females, 66.7%) included in the study was 45.4 years. Thirty-five (56.4%) self-identified as mixed black and white, 39 (62.9%) were originally from Northeast Brazil, and 35 (56.4%) lived in the Federal District. CD clinical presentation during treatment was indeterminate in 43 (69.3%) subjects. Mild cardiomyopathy was present in 10 (16.1%). Earliest and latest diagnoses were reached in 1980 and 2015.

Thirty-five patients had at least one comorbidity – systemic arterial hypertension in 15 (24.1%), dyslipidemia in 10 –, and 31 (50%) were taking long-term control medications, even while taking benznidazole, of which anti-hypertensives (angiotensin II receptor blockers and thiazide diuretics) and antidepressants were the most reported (Table 1).

Thirty-seven (59.7%) patients used benznidazole at 300 mg/day. The mean duration of benznidazole treatment was 47 days, although the drug had been prescribed for 60, 90, or 180 days. Forty-one subjects (66.1%) reported suspected ADRs that were later associated with benznidazole use. Among these patients, treatment ranged from one to 90 days (mean, 36 days).

A total of 105 suspected ADRs (range, 1-10 per patient; mean, 2.7) were identified, encompassing 41 types. Pruritus, nausea, unspecified allergic reaction, exanthema, and epigastralgia were the most frequent reactions.

Dermatological reactions predominated, manifesting in 18 (81.8%) of the 22 (53.6%) patients with ADRs who discontinued treatment (Table 2). Other ADRs as anorexia, anxiety, dyspnea, tachycardia, infection, presyncope, blurred vision, arthralgia, and edema were also reported.

Thirteen (31.7%) of the 41 patients with suspected ADRs underwent symptomatic treatment, predominantly with anti-allergic drugs, mainly antihistamines (12 drugs, seven patients), followed by corticoids (four drugs, four patients).

Most (56.2%) of the 105 suspected ADRs were type A (dose-dependent). Eighty-five (80.9%) were categorized as probable, 71 (67.5%) as serious, and 66 (63.4%) as severe (Table 3).

The mean age of patients with suspected ADRs who discontinued treatment was 44 years. The mean length of treatment was approximately 15 days. Patients who discontinued benznidazole had 2.3 suspected ADRs on average, with rash (nine), nausea (five), unspecified allergic reaction (five), and exanthema (three) as the principal causes.

The present study showed relation between most suspected ADRs, which affected 66% of patients, and the use of benznidazole. The ADR contributed significantly for the rate treatment suspension (37%).

Chagas heart disease, described as the prevalent chronic symptomatic presentation of CD², affected 16% of patients in this study. Most patients lived in regions of risk of vectoral transmission (Carinhanha, in Bahia state)^{2,14}. Systemic arterial hypertension was the principal comorbidity. In Brazil, cardiopathies and circulatory diseases were the most frequent comorbidities in CD patients who died in 1999-2007³.

In a systematic review of benznidazole-related reactions, Viotti et al.⁸ found a 50% incidence of ADRs in chronic patients (mean age, 36.9 years), with allergic dermatitis as the most common manifestation (25.3%) and treatment withdrawal rates of 12%-18%. In a prospective observational study of Latin Americans who sought treatment at a hospital in Barcelona, Pinazo et al.⁹ reported that 98% of 57 patients (mean age, 37 years) evaluated for 60 days had ADRs, which accounted for treatment discontinuation in 20.5% of these individuals.

In a multicenter, triple-blind controlled investigation of 249 patients, Sosa-Estani et al.¹⁰ found 57% of patients developed benznidazole-related ADRs, with morbilliform exanthema, pruritus, headache, and epigastralgia as the predominant symptoms. Treatment was discontinued in 17.7% of subjects. Similar results were found by Pinazo et al.¹¹ among 105 patients, 57.1% of whom developed ADRs, with headache (56.2%) and pruritus (43.4%) as the principal manifestations, and 16.2% who did not complete the treatment. In a prospective and retrospective cohort study of 33 patients receiving benznidazole at 5 mg/kg/day for 30 days, Fabbro et al.¹² found maculopapular erythema and pruritus as the predominant ADRs, affecting 27% of the individuals assessed. ADRs were found in 87.5% of the subjects, and treatment was discontinued in 25%. Pruritus was the principal reaction (50%), followed by paresthesia (43.8%). ADRs contributed significantly to treatment discontinuation.

In this investigation, ADRs (80.9%) had a probable causal link with benznidazole, while this link was definite for only 2.9% of cases. Of the ADRs, 63.4% were categorized as severe and 67.6% as serious. No lethal reactions associated with benznidazole were reported. Pontes et al.¹⁵ reported 60.7% of

ADRs as probable, 28.5% as possible, and 3.6% as definite. Of the total cases, 73% were mild and 27% moderate, and no serious or lethal reactions were reported.

Owing to its cross-sectional, retrospective design, this study has limitations concerning the records of suspected ADRs, even though data have been reviewed using the clinical cohort database. This limitation can hinder comparisons with prospective uniform across investigations.

The high incidence and relevance observed for benznidazole-related ADRs as a cause of treatment withdrawal revealed the need for safer alternatives to the treatment for CD. However, benznidazole remains the first-line option. The results of this investigation indicate the need to improve ADRs management by adopting protocols for adjunctive symptomatic treatment and early evaluation of patients⁶ initiating treatment.

Conflict of interests

The authors declare the absence of conflicts of interest. The authors have received support from FAP-DF (Foundation for Research Support of the Federal District).

References

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2018:1-144.
2. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(esp):7-86.

3. Dias LC, Dessoy MA, Silva JJN, Thiemann OH, Oliva G, Andricopulo AD. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Quim Nov* 2009;32(9):2444-57.
4. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002;44(1):29-37.
5. Dias JCP, Coura JR, Yasuda MAS. The present situation, challenges, and perspectives regarding the production and utilization of effective drugs against human Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47(1):123-5.
6. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127(1):151-62.
7. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: Insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(suppl. 1):167-80.
8. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(2):157-63.
9. Pinazo M-J, Guerrero L, Posada E, Rodriguez E, Soy D, Gascon J. Benznidazole-related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(1):390-5.
10. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Vera BR, Vigliano C, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Med (Buenos Aires)* 2004; 64:1-6.

11. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4896-9.
12. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, Del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe City (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: Parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40(1):1-10.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;661-4.
14. Ministério de Saúde. Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde* 2015;46(21):1-9.
15. Pontes VMO de, Souza Júnior AS de, Cruz FMT da, Coelho HLL, Dias ATN, Coelho ICB, et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(2):182-7.

Table 1. Sociodemographic and clinical data of 62 patients with CD who started treatment with benznidazole at HUB between December 2014 and March 2016

Variable	Frequency % (n)	
	Total of patients	Patients with ADRs
Number of patients	(62)	(41)
Age (years)		
30-45	59.7 (37)	73.2 (30)
>45	28.6 (25)	26.8 (11)
Sex		
Female	74.2 (46)	75.6 (31)
Male	25.8 (16)	24.4 (10)
Reported skin color/ethnicity		
Mixed black and white	56.4 (35)	58.5 (24)
White (Caucasian)	21 (13)	19.5 (8)
Black (African Brazilian)	12.9 (8)	2.4 (1)
Yellow (East Asian)	1.6 (1)	
Place of birth		
Midwest Brazil	11.3 (7)	14.6 (6)
Northeast Brazil	62.9 (39)	70.7 (29)
Southeast Brazil	24.2 (15)	14.6 (6)
Place of residence		
Federal District	56.4 (35)	58.5 (24)
Elsewhere in Brazil	38.7 (24)	36.6 (15)
Clinical presentation		
Indeterminate	69.3 (43)	56.1 (23)
Cardiac mild	16.1 (10)	31.7 (13)
Digestive	6.5 (4)	4.9 (2)
Mixed	3.2 (2)	2.4 (1)
Long-term control medications		
Yes	50 (31)	43.9 (18)
No	38.7 (24)	41.4 (17)
Comorbidities		
Yes	56.4 (35)	48.7 (20)
No	32.3 (20)	34.1 (14)

Table 2. Frequencies of systems affected and main adverse reactions to benznidazole in 62 patients with CD who started treatment at HUB between December 2014 and March 2016.

System	Frequency % (n)	Main reactions	Frequency % (n)
Dermatological	48,4 (30)	Pruritus	25,8 (16)
		Unspecified allergic reaction	14,5 (9)
Gastrointestinal	22,6 (14)	Nausea	14,5 (9)
		Epigastralgia	9,6 (6)
Nervous	21 (13)	Vertigo	8,1 (5)
		Dyspnea	4,8 (3)
Musculoskeletal	14,5 (9)	Myalgia	4,8 (3)
		Asthenia	4,8 (3)
Others	8,1 (5)	Headache	4,8 (3)
		Fever	3,2 (2)

Table 3. Classification of 105 suspected adverse reactions to benznidazole, by causality (as per the Naranjo algorithm), intensity, seriousness, and type, in 62 patients with CD who started treatment at HUB between December 2014 and March 2016

		Frequency (%)
Causality	Probable	80,9
	Possible	12,4
	Definite	3,8
	Doubtful	2,9
Intensity	Severe	63,4
	Mild	19,5
	Moderate	12,2
Seriousness	Serious	67,6
Type	A (dose-dependent)	56,2
	B (dose-independent)	43,8

5.3 Estudo da progressão para a forma cardíaca da doença de Chagas: Coorte clínica de pacientes com doença de Chagas crônica do Hospital Universitário de Brasília (estudo DCCHUB)

Introdução: A doença de Chagas (DC) é um problema relevante na América Latina e em outros países. Cerca de 30% dos pacientes acometidos pela doença evoluem para cardiopatia, sua forma mais grave, e é importante identificar marcadores prognósticos relacionados à pior evolução. **Objetivo:** Avaliar a progressão clínica e as alterações estruturais e funcionais do miocárdio de pessoas com DC utilizando o método ecocardiográfico do *speckle tracking* para a avaliação do *strain* miocárdico, a carga parasitária e a integração do DNA hospedeiro à procura de alterações precoces nos indivíduos com DC atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Trata-se de estudo longitudinal que propõe acompanhar esses pacientes durante cinco anos. **Métodos:** Foram incluídos participantes com diagnóstico da doença em todas as suas formas. Foi aplicado um questionário epidemiológico clínico, realizado o exame físico completo, testadas amostras de sangue para a detecção quantitativa do DNA do *Trypanossoma cruzi* utilizando a técnica de qPCR (*quantitative real time polymerase chain reaction*) do DNA do parasito, com incorporação do DNA. Também foram realizados exame ecocardiográfico convencional e *speckle tracking*, onde se avaliou o *strain* miocárdio em três incidências apicais, a comparação das duas medidas do *strain* e a correlação entre os testes moleculares e o *strain* inicial. **Resultados:** Observou-se progressão da doença em 4,32% dos indivíduos, piora no padrão do *strain* após um ano de seguimento, principalmente na forma indeterminada, e ausência de associação entre a carga

parasitária e a quantidade de integrações com *strain* miocárdico avaliado pelo método de *speckle tracking*. Ressalta-se a necessidade de continuar a avaliação da coorte e o acompanhamento para conclusões de mais longo prazo.

Palavras-chave: Chagas disease. kDNA. PCR. Ecocardiografia. *Strain*. *Speckle tracking*.

Introdução

A doença de Chagas (DC) é um problema epidemiológico relevante em diversos países, sendo causa importante de óbitos na América Latina, e atualmente também atinge a Europa e os Estados Unidos^{1,2}. Na evolução da DC são descritas duas fases, conhecidas como a aguda e a crônica, que envolvem complexos mecanismos fisiopatogênicos. A fase aguda da DC é marcada por parasitos microscopicamente detectáveis no sangue cuja carga diminui após oito a 12 semanas. Nessa fase, que muitas vezes é subclínica, os parasitos presentes na corrente sanguínea disseminam-se amplamente pelo organismo do hospedeiro. O paciente pode apresentar febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, miocardite e, mais raramente, meningoencefalite. A fase aguda pode ocorrer após a infecção primária ou a reativação da fase crônica, como acontece nos pacientes imunossuprimidos.

Na fase crônica, quatro situações clínicas podem ocorrer: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente). A forma clínica indeterminada caracteriza-se por sorologia positiva sem cardiopatia estrutural, sem sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e sem alterações digestivas.³ As formas digestivas mais comuns são megaesôfago e megacólon. Aproximadamente 70% dos infectados permanecem na forma indeterminada, caracterizada pela positividade da sorologia para pesquisa de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), por ausência de síndromes clínicas e resultados normais à eletrocardiografia e ecocardiografia convencional, e por estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais.^{3,4}

Apesar dos avanços no conhecimento da evolução da DC, ainda há lacunas na compreensão dos fatores preditores da evolução da forma indeterminada para as formas crônicas, principalmente para a cardíaca. Cerca de 30% a 40% dos indivíduos infectados evoluem da forma indeterminada para a forma cardíaca, podendo levar décadas para a evolução clínica. Desses, de 25% a 35% dos pacientes apresentarão algum comprometimento cardiológico e cerca de 10% desenvolverão cardiopatia grave.⁵

A cardiopatia grave é a pior manifestação da doença, levando à probabilidade aumentada de adoecimento e morte pela DC, e é o determinante fundamental do prognóstico da doença. A patogênese da cardiopatia chagásica, no entanto, não está bem estabelecida na literatura. Acredita-se que um conjunto de situações interaja no desenvolvimento da doença, como distúrbios neurogênicos, alteração da microcirculação, dano dependente do parasito e injúria tecidual imunomediada.⁶

Em estudos histopatológicos convencionais, sempre se caracterizou a ausência de parasito nos tecidos acometidos, mas com o surgimento de técnicas de imuno-histoquímica e da detecção de DNA do parasito pela técnica de qPCR (*quantitative real time polymerase chain reaction*), têm sido identificados antígenos do *T. cruzi* em focos inflamatórios de biopsia e autopsia de pacientes com DC crônica⁷, que reforçam a hipótese da relação da persistência do parasito com a lesão miocárdica. Associado a esses resultados, começou-se a identificar fragmentos de DNA do parasito em células hospedeiras⁸. Acredita-se que integrações de minicírculos de kDNA influenciem na evolução da patogênese da DC. No desenvolver da infecção, em algum ponto haveria transferência genética

do parasito para o hospedeiro, e essa mutação resultaria no desenvolvimento de lesões autoimunes^{9,10}.

Para a avaliação da evolução clínica dos pacientes com DC, são necessárias estratégias que utilizem vários exames complementares, entre eles, o ecocardiograma convencional, exame de uso bem estabelecido na prática clínica, que avalia a estrutura e a função cardíacas. O ecocardiograma tem papel fundamental na avaliação dos pacientes com DC, e tem sido usado na rotina para avaliar a progressão da doença e de sobrevida¹¹.

O ecocardiograma bidimensional com *speckle tracking* é uma técnica nova e promissora com potencial para fornecer importantes informações sobre a dinâmica miocárdica na detecção precoce de alterações nos pacientes com DC. Essa tecnologia é baseada na marcação e no rastreamento de pontos brilhantes no miocárdio (*speckle tracking*)¹² de qualquer segmento ventricular durante o ciclo cardíaco. A variação de movimentação desses pontos, quadro a quadro, e a velocidade com que eles se deslocam permitem o cálculo da deformidade do segmento em questão; e as pequenas granulações que formam a imagem das paredes miocárdicas, quando se realiza o registro bidimensional, são capturadas digitalmente pelo sistema e acompanhadas, quadro a quadro, ao longo do ciclo cardíaco. A análise do deslocamento entre esses pontos fornece curvas de deformação e vetores de movimentação em todas as direções, não necessitando de parâmetros do Doppler. Isso permite a análise de regiões apicais, pois não há influência do ângulo de incidência acústica. Assim, é possível avaliar a deformidade do ventrículo esquerdo (VE) em vários planos anatômicos (longitudinal, radial e circunferencial).

Considerando que ainda não são conhecidos os fatores preditores de evolução da DC para as formas clínicas mais graves, torna-se importante a realização de estudos que contribuam para o entendimento das lesões miocárdicas, o que pode contribuir para a identificação de fatores prognósticos relacionados a pior evolução. Esta pesquisa é parte de um estudo longitudinal que está sendo conduzido para avaliar a progressão clínica e as alterações estruturais e funcionais do miocárdio de pessoas com DC com o método ecocardiográfico do *speckle tracking* para a avaliação do *strain* miocárdico. Neste artigo, é apresentada a primeira avaliação da progressão, após um ano de acompanhamento.

Método

Foi realizado um estudo de coorte clínica de pacientes atendidos entre abril de 2016 e dezembro de 2017 no serviço de infectologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Os pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de DC de acordo com o II Consenso Brasileiro de DC¹³ foram convidados e incluídos no estudo. Foi adotada a estratégia de amostra por conveniência para o universo de pessoas atendidas no período de coleta. Após a inclusão, foram realizados entrevista estruturada, coleta de dados dos prontuários dos pacientes, exame clínico detalhado, coleta de amostra de sangue para detecção do DNA do parasito, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma convencional e ecocardiograma pelo método do *speckle tracking* para avaliação do *strain* miocárdico.

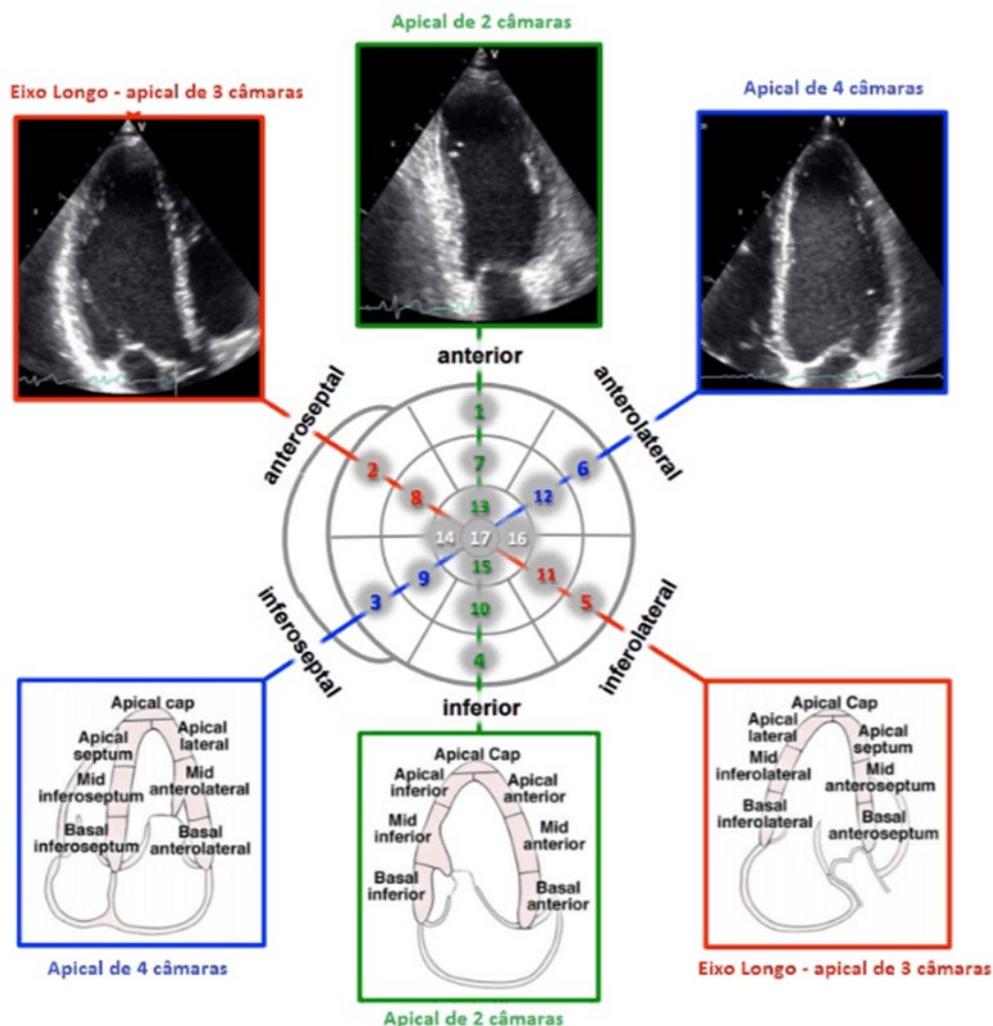
Foram avaliadas variáveis como idade, sexo, peso, procedência, naturalidade e etnicidade, índice de massa corporal, frequência cardíaca e

pressão arterial, bem como carga parasitária, integração do KDNA e alterações ecocardiográficas; classificação da forma clínica; antecedentes de hipertensão, diabetes, dislipidemias, tabagismo e uso de medicações e tratamento com benznidazol. A classe funcional foi avaliada segundo a New York Heart Association (NYHA)¹⁴.

O acompanhamento foi feito por consultas ambulatoriais e exames previamente agendados. Pacientes com consultas perdidas nos ambulatórios foram pesquisados ativamente por meio de telefonemas.

Os exames ecocardiográficos (convencional e de *speckle tracking*) foram realizados com equipamento da marca Toshiba, modelo TUS-A 400 (Aplio 400). Neste aparelho, o software de *speckle tracking* na projeção apical avalia 18 segmentos. Na projeção apical de quatro câmaras, as porções do VE avaliado são lateral (basal, médio e apical) e septal (basal, médio e apical); na projeção apical de duas câmaras, são anterior (basal, médio e apical) e inferior (basal, médio e apical); e na projeção apical de três câmaras são septal anterior basal, septal anterior médio, anterior apical, lateral apical, lateral inferior médio e lateral inferior basal (Figura 1)¹⁵. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método biplanar de Simpson, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular¹⁵.

Figura 9. Recomendações para quantificação das câmaras cardíacas pela ecocardiografia em adultos



Fonte: atualização da Sociedade Americana de Ecocardiografia (2015) de Imagem Cardiovascular¹⁵

Amostras de sangue foram coletadas para testar as detecções qualitativa e quantitativa do DNA do *T. cruzi* utilizando-se a técnica de qPCR¹⁶. A quantificação dos eventos de integração do KDNA do parasito no genoma do hospedeiro foi realizada segundo o protocolo desenvolvido por Moraes¹⁷. O seguimento dos participantes foi realizado aos seis e aos doze meses e será realizado anualmente por cinco anos por meio de avaliação clínica, exames laboratoriais, ECG e ecocardiograma. Os desfechos de progressão de doença foram relacionados à piora de parâmetros da avaliação cardiológica, como

mudança de *status* na classificação clínica geral ou superior da IC; surgimento de nova alteração no ECG, diminuição da fração de ejeção, óbito, parada cardíaca revertida, taquicardia ventricular sustentada com implantação de marcapasso definitivo ou cardiodesfibrilador, acidente vascular encefálico ou fenômenos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares e, paralelamente, avaliação longitudinal dos valores do *strain* miocárdico nesses pacientes.

Para a construção e a análise do banco de dados, utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0. Foi testada a normalidade das distribuições por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, no nível de decisão crítico a 5%. Foram calculadas proporções para as variáveis qualitativas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas. Utilizou-se o teste t de Student de amostras pareadas para o estudo longitudinal, tanto para as variáveis do *strain* quanto para as variáveis do ecocardiograma. Para os pacientes que não apresentavam distribuição normal (forma indeterminada), foi realizado teste não paramétrico (teste de Wilcoxon para amostras relacionadas). Foi utilizada correlação de Pearson para avaliar se as medidas do *strain* estavam linearmente associadas à carga parasitária e à quantidade de integrações.

Todas as medidas e exames ecocardiográficos foram realizadas por um único investigador (HMBSA) no tempo zero e após 1 ano.

Os pacientes atendidos foram convidados a participar do estudo durante as consultas clínicas habituais e incluídos após a assinatura do Termo Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília em 29 de abril de 2016, por meio do Parecer de n. 1.521.680.

Resultados

De abril de 2016 a dezembro de 2017, foram entrevistados 171 pacientes no ambulatório de doenças infecciosas do HUB com diagnóstico confirmado de DC. Desses 171 pacientes, 164 (95,9%) realizaram avaliação clínica e ecocardiograma convencional (tempo A) e, após um ano, uma segunda avaliação (tempo B); e 139 pacientes (81,3%) realizaram segunda avaliação clínica. O ecocardiograma convencional e o *strain*, nos dois tempos (A e B), foram realizados por 86 participantes (59,6%).

A análise descritiva da linha de base do universo de participantes, composta por 171 indivíduos, foi apresentada no artigo em publicação *Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease* (seção 5.1 desta tese). A idade média era de 45 anos, e 65,0% eram mulheres. Quanto à escolaridade, 26,3% dos participantes possuíam ensino fundamental completo, enquanto 13,2% eram analfabetos. A maioria, 63,6%, pertencia à classe econômica C e 51,5% nasceram no estado da Bahia. Um total de 62,0% dos participantes relatou contato prévio com o triatomíneo. Em relação à forma clínica da doença, 69,51% apresentaram a forma indeterminada, 15,24% a forma cardíaca, 10,37% a forma digestiva e 4,88% a forma mista na linha de base.

Neste artigo, é apresentado o primeiro ano de seguimento da coorte clínica considerando os desfechos clínicos de progressão de doença cardíaca e alterações ecocardiográficas.

Desfechos clínicos

O estudo da progressão foi feito com 139 participantes com todas as formas de DC, que fizeram as duas avaliações clínicas (mês 1 e mês 12) e apresentavam as mesmas características epidemiológicas e clínicas da população do estudo. Houve progressão da doença cardíaca em 11 (3,97%) indivíduos: quatro pacientes (2,9%) apresentaram piora na classe funcional, um paciente (0,7%) teve diminuição da fração de ejeção e um paciente (0,7%) apresentou trombo no VE. Em relação à classe funcional, cinco pacientes (3,6%) mudaram da classe 1 para a classe 2, cinco pacientes (3,6%) mudaram da classe 2 para a classe 1 e um paciente (0,7%) mudou da classe 3 para a classe 1, configurando melhora. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a variáveis como frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e índice de massa corpórea.

Ecocardiograma bidimensional antes e depois

Esse estudo foi realizado em 86 pacientes com as formas indeterminada e cardíaca da DC, com ecocardiograma bidimensional em dois períodos. Os pacientes voltaram para realizar a segunda medida do ecocardiograma em torno de um ano depois da primeira medida (A), sendo que a média de acompanhamento foi de 57,31 semanas (13,37 meses ou 1,06 ano) entre uma medida e outra para todos os pacientes; e de 56,13 semanas (13,10 meses ou 1,08 ano) para os pacientes com as formas indeterminada e cardíaca.

Oitenta e um (81,0%) pacientes tiveram exame ecocardiográfico normal na linha de base. As alterações encontradas foram de disfunção diastólica do VE

em dez pacientes com forma indeterminada, em um paciente na forma mista e em um paciente na forma digestiva. Foi encontrado aneurisma com trombo em um paciente na forma cardíaca e comprometimento difuso do miocárdio em um paciente com a forma cardíaca. Dos pacientes acometidos pela forma cardíaca, a maioria não tinha disfunção sistólica significativa. As variáveis ecocardiográficas convencionais estão descritas na tabela 1 (forma indeterminada) e na tabela 2 (forma cardíaca). Em relação aos pacientes com a forma indeterminada da doença, verificou-se diferença significativa entre o antes e o depois para as medidas ventrículo direito/ASC, mas a média das duas medidas estava dentro da variação normal. Para a forma cardíaca da doença (tabela 2), não se observou diferença significativa entre o antes e o depois para as medidas.

Oitenta e seis pacientes com as formas indeterminada e cardíaca voltaram para realizar a segunda medida do *strain* (B) em torno de um ano depois da primeira medida (A), sendo que a média do seguimento foi de 56,13 semanas (13,10 meses). Ressalta-se que, na primeira avaliação dos pacientes, observou-se *strain* longitudinal global diminuído nas três projeções estudadas na forma indeterminada: *global 4C longitudinal strain* -13,09% ($\pm 3,13$), *global 2C longitudinal strain* -12,01% ($\pm 3,82$), *global 3C longitudinal strain* -11,73% ($\pm 3,44$), PCR positivo em 40 indivíduos (54,1%) e uso de benznidazol em 28 (37,8%). Um ano depois, constatou-se *global 4C longitudinal strain* -11,86% ($\pm 3,44$), *global 2C longitudinal strain* -10,70% ($\pm 4,46$) e *global 3C longitudinal strain* -10,09% ($\pm 3,53$) (tabela 5).

Quando se compararam as médias das medidas dos dois momentos resultados do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC (tabela 3),

houve significância estatística entre medidas relativas ao 4C: basal lateral *strain* longitudinal, médio lateral longitudinal *strain*, *global 4C longitudinal strain*; ao 2C: basal anterior longitudinal *strain*, lateral inferior médio longitudinal *strain*; e ao 3C: septal anterior médio longitudinal *strain*, septal anterior basal longitudinal *strain*, *global 3C longitudinal strain*. Para todas essas variáveis do *strain*, observou-se piora do exame traduzido pela diminuição do *strain* em módulo.

Para o *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC (tabela 4), a variável estatisticamente significativa foi *global 3C longitudinal strain* apenas. Houve uma piora do coração para os pacientes com a forma cardíaca da DC em relação ao *global 3C longitudinal strain* no período avaliado.

Análise de correlação

Foi avaliado se as medidas do *strain* estavam linearmente associadas à carga parasitária e à quantidade de integrações. Para os pacientes com a forma indeterminada e cardíaca da doença, não houve correlação estatisticamente significativa entre a carga parasitária e o *strain* longitudinal nem em relação à quantidade de integrações (tabelas 6,7).

Discussão

Do ponto de vista clínico o presente estudo mostra o perfil de pacientes ambulatoriais com DC atendidos em um hospital universitário de referência, destacando a predominância do sexo feminino, a idade jovem e o aumento da escolaridade média. Como a população do presente estudo deriva principalmente de um ambulatório, a predominância do sexo feminino pode estar relacionada a uma maior demanda de serviços médicos por mulheres, conforme relatado por Bozelli et al. (14), Vizzoni (15) et al. E Martins-Melo et al. em uma recente metanálise (1). A idade dos participantes é semelhante relatada por

autores como Bozelli et al. (14) e Araújo et al. (16), mas diferentes de outros autores, como Vizzoni (15) et al., Alves (16) et al., Pereira (18) et al., Que relataram uma faixa etária mais alta. Consideramos essa diferença devido ao perfil dos pacientes atendidos no serviço HUB, a maioria encaminhada pela triagem do hemocentro; mulheres diagnosticadas no pré-natal em períodos anteriores; e pacientes encaminhados da atenção primária.

Observou-se progressão da doença em 3,97% dos indivíduos. Cerca de 2%-5% dos pacientes com a forma indeterminada da DC evoluem para a doença sintomática a cada ano¹⁸. Classicamente, o prognóstico era considerado favorável; após cinco a dez anos, postula-se que um terço dos pacientes evoluirão para a forma cardíaca. A morte súbita é uma complicação rara, mas pode ser a primeira manifestação da doença¹⁸. A estratificação do risco deve ser individual e é necessária para permitir o reconhecimento por meio de métodos clínicos e não invasivos de grupos de risco aumentado, passíveis de intervenções terapêuticas. Além disso, o tratamento etiológico pode prevenir o aparecimento da cardiopatia, por isso seu papel no manejo da forma indeterminada deve ser reavaliado¹⁹.

A avaliação ecocardiográfica convencional deveria ser realizada em todos os pacientes com sorologia positiva para DC em razão de se tratar de um exame de fácil execução e amplamente desenvolvido. Em geral, alterações no ecocardiograma dos pacientes com a forma indeterminada são consideradas infrequentes. No entanto, quando encontradas, permitem a identificação de “agravos”, como trombos no ventrículo, que são usualmente associados a embolia sistêmica. Na forma cardíaca, o acometimento já está definido, mas a disfunção pode apresentar-se em graus variados, desde a alteração segmentar de contratilidade até a disfunção sistólica, com dilatação das câmaras cardíacas⁴. Nessa avaliação, não se observaram diferenças significativas após

um ano do ecocardiograma convencional, lembrando que, para a DC, esse tempo de evolução é considerado pequeno¹⁸ e o ecocardiograma não consegue detectar lesões incipientes.

Os resultados dos exames de ecocardiograma pelo método do *speckle tracking* mostraram-se alterados na avaliação inicial, considerando a média do *strain* longitudinal global nas três projeções estudadas tanto na forma indeterminada quanto na cardíaca. Esses achados estão de acordo com o estudo de Castillo²⁰ somente para a forma indeterminada, pois foram identificadas alterações nos exames de *speckle tracking* em alguns segmentos do miocárdio. No estudo de Ana García Álvares²¹, com várias formas da DC, foram identificados resultados alterados de exames de *speckle tracking* também na forma indeterminada. No estudo de Barbosa²², com ampla maioria de pacientes do sexo feminino, os exames de *speckle tracking* de 78 pacientes na forma indeterminada revelaram resultados alterados em relação aos exames de *speckle tracking* de 38 indivíduos do grupo de controle saudáveis. No estudo de Márcio Miguel, com uma amostra de 47 pacientes com DC e 38 indivíduos do grupo de controle pareados pela fração de ejeção, foram observados exames de *speckle tracking* de oito pacientes na forma indeterminada com resultados também alterados²³.

Quando se compararam as médias das medidas para o *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC, os resultados estatisticamente significativos foram relacionados a: basal lateral *strain* longitudinal, médio lateral longitudinal *strain*, global 4C longitudinal *strain*, basal anterior longitudinal *strain*, lateral inferior médio longitudinal *strain*, septal anterior médio longitudinal *strain*, septal anterior basal longitudinal *strain* e global 3C longitudinal *strain*. Para todas

essas variáveis do *strain*, observou-se uma diminuição. Em vários seguimentos, não uniforme, mas em múltiplos focos, corroborando o conhecimento que a DC é multifocal, de baixa intensidade, mas persistente⁶. Isso significa que houve uma piora do coração para todos os pacientes com a forma indeterminada da DC entre uma medida e outra. Cada vez mais se somam evidências de que o *speckle tracking* pode detectar alterações miocárdicas precoces em relação aos métodos atuais. O significado clínico desses achados poderá vir com o seguimento da coorte.

Acredita-se que o acúmulo de integrações do DNA do *T. cruzi* ao longo do tempo poderia ser um fator importante no desenvolvimento das manifestações clínicas presentes na fase crônica da DC. Este é o primeiro estudo que descreve correlação entre um exame de imagem (*speckle tracking*) e a carga parasitária e integração do DNA do parasito ao DNA do hospedeiro.

Este trabalho apresenta limitações como a perda de seguimento de participantes ao longo do ano, apesar das estratégias utilizadas para minimizá-las, como o contato telefônico com os pacientes para confirmar o retorno ao hospital. Outros fatores limitantes são a amostragem de conveniência e os vieses atribuídos a cointervenções. Os testes moleculares foram realizados em número pequeno de indivíduos e contaram com uma única coleta de sangue. Entretanto, obtiveram-se informações importantes como diagnóstico da doença miocárdica subclínica que poderão contribuir para o melhor conhecimento dos mecanismos relacionados à progressão da forma cardíaca da DC.

Conclusão

O estudo demonstrou uma taxa de progressão de 4,32% em um ano de doença cardíaca em uma população de maioria mulheres, mediana de idade de 45 anos, um *strain* longitudinal global inicialmente alterado em média na forma cardíaca e indeterminada com evidente progressão da disfunção miocárdica. Não houve correlação dos achados com *strain* e carga parasitária ou integração do kDNA.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF), protocolo n. 8436.48.33871.20112015.

Referências

1. Tanowitz HB, Weiss LM, Montgomery SP. Chagas disease has now gone global. PLOS Negl Trop Dis 2011;5(4): e1136.
2. Pan-American Health Organization (PAHO). Chagas disease portal [internet]. 2018. Recuperado de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743 (pt)
3. Bern C. Chagas' disease. N Engl J Med 2015;373(5):456-66.
4. 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). *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(1):3-25.

5. Pinto Dias JC. [Natural history of Chagas disease]. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(4):359-66.

6. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115(9):1109-23.

7. Higuchi M de L, De Brito T, Martins Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993;2(2):101-6.

8. Teixeira ARL, Argañaraz ER, Freitas Jr LH, Lacava ZGM, Santana JM, Luna H. Possible integration of *Trypanosoma cruzi* kDNA minicircles into the host cell genome by infection. *Mutat Res* 1994;305(2):197-209.

9. Nitz N, Gomes C, Rosa AC, D'Souza-Ault MR, Moreno F, Lauria-Pires L, et al. Heritable Integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma cruzi* into the avian genome: insights into human Chagas disease. *Cell*. 2004; 118:175-86.

10. Teixeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(3):592-630.

11. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115(9):1124-31.

12. Blessberger H, Binder T. Two-dimensional *speckle tracking* echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010;96(24):2032-40.
13. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25:7-86.
14. Dolgin M., Evin, R., Fox, C. & Gorlin, R. The Criteria Committee of the New York Heart Association. In *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, lww handbooks, 1994.9, 253-256.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
16. Marcon GE, Andrade PD, de Albuquerque DM, Wanderley Jda S, de Almeida EA, Guariento ME, et al. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(1):39-43.

17. Moraes AS. Dinâmica das integrações de minicírculos de kDNA de *Trypanosoma cruzi* no genoma hospedeiro [dissertação]. <http://repositorio.unb.br/handle/10482/20928>: Brasília: Universidade de Brasília; 2016.
18. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Ver Soc Bras Med Trop* 1989; 22:147-56.
19. Rassi A, Marin JA. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112(3):224-235.
20. Castillo JM, Herszkowicz N, Rego L, Silva Y., Moro, D., Maia A., et al. Left Ventricular two dimensional strain in indeterminate form of Chagas' disease. In: N, H. (ed.). *Revista brasileira de imagem cardiovascular* 2009.22(1):31-5.
21. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail* 2011;17(12):1028-34.
22. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro R de C, Araujo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking *strain* in Chagas' disease. *Echocardiogr* 2014;31(5):623-30.

23.Lima, M. S. M., Villarraga, H. R., Abduch, M. C. D., Lima, M. F., Cruz, C. B. B. V., Bittencourt, M. S., Voos, M. C., Sbrano, J. C. N., Mathias, W. & Tsutsui, J. M. 2016. Comprehensive left ventricular mechanics analysis by speckle tracking echocardiography in Chagas disease. *Cardiovascular Ultrasound*, 14, 20

Tabela 1. Comparação de médias do estudo longitudinal com ecocardiograma (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

	<u>Ecocardiograma A</u>				<u>Ecocardiograma B</u>				<i>P</i>	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Ventrículo direito/ASC	14,950	2,780	9,670	22,620	16,930	3,570	8,780	26,790	<0,001	1,980	1,347	2,613
TAPSE	2,470	0,400	1,670	3,520	2,450	0,410	1,230	3,600	0,753	-0,020	-0,111	0,071
Onda S lateral VD	13,460	2,670	2,410	20,400	15,190	7,420	1,800	70,900	0,093	1,730	1,122	2,338
Volume AD/ASC	18,830	15,040	5,700	138,000	16,660	5,570	5,000	38,100	0,103	-2,170	-5,597	1,257
Volume AE/ASC	20,660	6,640	7,180	35,740	25,250	36,410	9,190	323,980	0,267	4,590	3,077	6,103
AE/ASC	18,530	4,170	11,770	44,700	18,650	4,060	7,160	34,030	0,833	0,120	-0,830	1,070
Fração de ejeção (Teichholz)	68,720	7,070	41,530	81,100	69,050	9,780	21,800	80,900	0,884	0,330	-1,281	1,941
Volume diastólico final/ASC	27,900	3,390	18,980	35,920	28,460	3,520	22,500	40,210	0,490	0,560	-0,212	1,332
Massa VE/ASC	73,460	20,860	39,800	125,000	77,020	24,600	37,300	213,700	0,863	3,560	-1,193	8,313
Velocidade da onda E mitral	80,290	20,920	10,600	133,300	80,220	20,350	7,700	133,300	0,955	-0,070	-4,837	4,697
Velocidade da onda A mitral	62,780	22,100	9,500	165,500	65,140	19,480	36,100	165,500	0,283	2,360	-2,675	7,395
Velocidade sistólica septal	8,000	1,330	5,000	12,300	8,590	1,440	4,600	15,600	0,009	0,590	0,287	0,893
Velocidade A' Septal	9,850	8,040	4,100	76,000	9,940	2,460	1,000	17,600	0,952	0,090	-1,742	1,922
Velocidade E'(cm/s) septal	10,750	6,070	3,700	56,600	10,800	4,850	3,700	43,100	0,971	0,050	-1,333	1,433
Relação E/A	1,460	1,040	0,010	8,650	1,310	0,390	0,150	1,950	0,255	-0,150	-0,387	0,087
Média E'	11,510	4,350	3,100	38,500	12,850	7,740	3,700	69,100	0,172	1,340	0,349	2,331

(continua)

Tabela 1. Comparação de médias do estudo longitudinal com ecocardiograma (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 - (Continuação)

Tempo desaceleração	219,650	98,560	88,000	830,000	243,260	179,560	0,000	1179,000	0,301	23,610	1,154	46,066
Relação E/Média ± E	8,210	5,530	0,940	48,800	7,680	6,380	1,050	57,100	0,617	-0,530	-1,790	0,730

* teste de Wilcoxon para amostras relacionadas.

Tabela 2. Comparação de médias do estudo longitudinal com ecocardiograma (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

	<u>Ecocardiograma A</u>				<u>Ecocardiograma B</u>				<i>P</i>	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Ventrículo direito/ASC	16,040	2,710	13,270	22,490	17,370	2,490	14,550	22,090	0,209	1,330	-0,203	2,863
TAPSE	2,080	0,520	1,200	2,940	2,210	0,480	1,230	3,100	0,424	0,130	-0,164	0,424
Onda S lateral VD	12,330	3,270	5,900	17,800	12,560	2,910	7,600	16,900	0,386	0,230	-1,620	2,080
Volume AD/ASC	18,660	7,350	8,000	32,600	16,660	5,320	9,800	27,500	0,350	-2,000	-6,159	2,159
Volume AE/ASC	20,440	5,500	9,630	31,120	24,340	8,650	11,530	39,520	0,136	3,900	0,788	7,012
AE/ASC	18,590	4,540	10,620	26,770	21,230	5,470	14,860	35,840	0,182	2,640	0,071	5,209
Fração de ejeção (Teichholz)	59,090	15,600	31,000	78,500	52,830	19,500	22,700	75,400	0,091	-6,260	-15,087	2,567
Volume diastólico final/ASC	30,510	4,290	26,300	38,880	32,130	3,620	27,340	40,210	0,071	1,620	-0,807	4,047
Massa VE/ASC	78,920	22,450	45,300	124,100	87,210	22,830	50,200	120,650	0,239	8,290	-4,412	20,992
Velocidade da onda E mitral	70,860	25,470	13,500	95,500	65,810	28,000	9,100	108,500	0,721	-5,050	-20,102	10,002
Velocidade da onda A mitral	48,660	28,330	6,500	89,000	61,990	21,230	36,200	106,800	0,009	13,330	-3,412	30,072
Velocidade sistólica septal	7,360	1,510	4,800	10,000	8,200	1,860	5,600	11,500	0,102	0,840	-0,014	1,694
Velocidade A' septal	9,060	2,030	5,500	12,100	9,880	2,170	5,500	12,600	0,208	0,820	-0,380	2,020
Velocidade E'(cm/s) septal	8,520	3,950	3,900	15,600	9,330	3,330	4,800	15,000	0,068	0,810	-1,524	3,144
Relação E/A	2,910	3,520	0,230	11,980	1,170	0,630	0,140	2,240	0,051	-1,740	-3,820	0,340
Média E'	9,010	5,180	0,000	18,750	10,380	4,480	4,700	17,350	0,083	1,370	-1,561	4,301
Tempo desaceleração	204,640	53,620	104,000	300,000	240,080	69,120	167,000	416,000	0,114	35,440	3,753	67,127
Relação E/Média E'	7,670	2,880	3,180	12,140	6,560	3,970	0,610	13,010	0,646	-1,110	-2,812	0,592

(Continua)

Tabela 3. Médias do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 - (continuação)

Variável	<i>Strain A</i>				<i>Strain B</i>				P	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	-13,000	6,200	-32,210	-2,100	-10,600	6,400	-19,470	-2,100	0,020	2,400	0,948	3,852
Médio lateral <i>strain</i> longitudinal	-10,210	4,890	-22,580	-0,840	-8,080	4,780	-18,820	-1,170	0,006	2,130	0,984	3,276
Apical lateral <i>strain</i> longitudinal	-10,280	5,200	-24,750	-0,160	-9,440	5,320	-21,620	-1,070	0,541	0,840	-0,378	2,058
Apical septal <i>strain</i> longitudinal	-16,040	4,450	-26,180	-4,650	-15,820	4,940	-28,860	-6,170	0,838	0,220	-0,822	1,262
Médio septal <i>strain</i> longitudinal	-16,960	3,400	-24,320	-10,380	-15,960	3,950	-26,050	-4,140	0,088	1,000	0,203	1,797
Basal septal <i>strain</i> longitudinal	-15,040	12,980	-117,410	-5,630	-12,820	4,310	-22,290	-0,240	0,172	2,220	-0,821	5,261
Global 4C <i>strain</i> longitudinal	-13,090	3,130	-20,450	-6,680	-11,860	3,440	-19,020	-3,280	0,015	1,230	0,497	1,963
Basal anterior <i>strain</i> longitudinal	-11,510	6,110	-28,480	-0,600	-9,520	6,220	-23,430	-0,100	0,017	1,990	0,516	3,464
Médio anterior <i>strain</i> longitudinal	-9,090	5,420	-23,230	-0,200	-7,430	5,610	-21,230	-0,460	0,084	1,660	0,342	2,978
Apical anterior <i>strain</i> longitudinal	-8,990	5,380	-21,220	-0,700	-8,190	5,290	-26,790	-0,540	0,548	0,800	-0,508	2,108
Apical inferior <i>strain</i> longitudinal	-13,990	5,760	-25,390	-1,640	-13,670	5,470	-29,050	-2,830	0,700	0,320	-1,070	1,710
Médio inferior <i>strain</i> longitudinal	-15,760	4,890	-25,550	-1,310	-14,910	5,000	-23,810	-3,110	0,479	0,850	-0,330	2,030
Basal inferior <i>strain</i> longitudinal	-13,670	7,470	-28,520	-2,190	-13,430	5,430	-21,870	-1,540	0,890	0,240	-1,562	2,042

(Continua)

Tabela 3. Médias do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 - (continuação)

Variável	<u>Strain A</u>				<u>Strain B</u>				P	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	-13,340	6,490	-28,780	-0,340	-11,040	6,230	-23,900	-0,980	0,097	2,300	0,710	3,890
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	-10,590	4,940	-21,290	-2,360	-8,480	5,700	-23,550	-1,490	0,020	2,110	0,900	3,320
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	-9,110	5,330	-22,800	-0,890	-8,920	4,630	-22,370	-1,180	0,521	0,190	-1,096	1,476
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	-13,850	5,300	-30,050	-2,590	-12,960	5,460	-30,550	-0,900	0,207	0,890	-0,389	2,169
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	-13,910	4,330	-22,800	-2,260	-12,010	4,530	-21,490	-3,400	0,012	1,900	0,855	2,945
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	-11,060	4,770	-20,400	-0,950	-8,970	4,350	-18,120	-1,010	0,027	2,090	0,912	3,268
Global 3C longitudinal <i>strain</i>	-11,730	3,440	-18,930	-3,700	-10,090	3,530	-18,520	-1,480	0,001	1,640	0,810	2,470

* teste de Wilcoxon para amostras relacionadas.

Tabela 4. Médias do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	<i>Strain A</i>				<i>Strain B</i>				P	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	-12,050	7,230	-28,640	-3,100	-10,360	7,130	-21,580	-0,290	0,433	1,690	-2,401	5,781
Médio lateral <i>strain</i> longitudinal	-10,430	6,400	-24,040	-2,740	-8,210	5,150	-20,280	-1,770	0,117	2,220	-1,401	5,841
Apical lateral <i>strain</i> longitudinal	-9,890	4,540	-18,180	-3,060	-8,120	4,460	-16,260	-1,500	0,060	1,770	-0,799	4,339
Apical septal <i>strain</i> longitudinal	-13,680	4,920	-19,500	-6,220	-13,050	4,450	-19,210	-6,400	0,480	0,630	-2,154	3,414
Médio septal <i>strain</i> longitudinal	-14,070	6,480	-23,100	-0,850	-11,780	4,800	-19,200	-2,560	0,328	2,290	-1,376	5,956
Basal septal <i>strain</i> longitudinal	-11,570	5,420	-19,920	-2,940	-10,370	4,860	-18,900	-3,590	0,480	1,200	-1,867	4,267
Global 4C <i>strain</i> longitudinal	-11,010	5,830	-21,190	-0,010	-10,370	4,280	-18,110	-5,220	0,308	0,640	-2,659	3,939
Basal anterior <i>strain</i> longitudinal	-9,450	6,280	-19,720	-0,050	-10,400	6,460	-22,420	-0,020	0,754	-0,950	-4,503	2,603
Médio anterior <i>strain</i> longitudinal	-9,060	7,150	-25,370	-0,740	-7,600	5,050	-15,260	-0,150	0,239	1,460	-2,585	5,505
Apical anterior <i>strain</i> longitudinal	-9,060	8,780	-30,060	-0,230	-7,340	4,500	-13,490	-0,870	0,638	1,720	-3,248	6,688
Apical inferior <i>strain</i> longitudinal	-11,730	7,070	-24,260	-0,530	-12,490	5,710	-20,280	-1,960	0,875	-0,760	-4,760	3,240
Médio inferior <i>strain</i> longitudinal	-12,540	7,050	-22,910	-0,730	-13,520	5,320	-20,480	-5,310	0,859	-0,980	-4,969	3,009
Basal inferior <i>strain</i> longitudinal	-10,520	6,080	-18,580	-0,660	-11,830	6,030	-19,160	-0,920	0,433	-1,310	-4,750	2,130
Global 2C <i>strain</i> longitudinal	-9,220	6,680	-21,440	-0,500	-10,070	4,930	-17,400	-0,900	0,638	-0,850	-4,630	2,930 (continua)

Tabela 4. Médias do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Variável	<u>Strain A</u>				<u>Strain B</u>				P	Dif Média	I.C. 95%	
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo			Inferior	Superior
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	-9,910	6,380	-20,510	-0,040	-8,420	5,270	-17,850	-1,000	0,286	1,490	-2,120	5,100
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	-8,880	7,500	-23,370	-0,880	-7,130	4,250	-13,140	-1,330	0,182	1,750	-2,494	5,994
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	-10,800	5,900	-19,940	-3,270	-9,710	5,890	-17,340	-1,290	0,328	1,090	-2,248	4,428
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	-11,990	4,570	-19,040	-4,330	-11,140	4,820	-18,740	-3,750	0,286	0,850	-1,736	3,436
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	-10,070	5,950	-23,650	-0,290	-9,410	5,510	-18,240	-2,860	0,354	0,660	-2,707	4,027
Global 3C longitudinal <i>strain</i>	-10,250	3,910	-15,160	-3,770	-8,740	4,510	-15,920	-2,190	0,041	1,510	-0,702	3,722

* teste de Wilcoxon para amostras relacionadas.

Tabela 5. *Global longitudinal strain*, carga parasitária e uso de benznidazol no HUB de 2016 a 2018

	Indeterminada (n=74)	Cardíaca (n=12)
Global 4C longitudinal <i>strain</i> %	-13,09 ±3,13	-11,00 ± 5,33
Global 2C longitudinal <i>strain</i> %	-12,01± 3,82	-9,22 ± 6,68
Global 3C longitudinal <i>strain</i> %	-11,73 ± 3,44	-10,25 ± 3,91
PCR positivo*	40 (54,1%)	(9) 75%
Benznidazol	28 (37,8%)	2 (16,7%)

* parasitos equivalentes/100ng DNA

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variáveis		Carga parasitária N=46	Quantidade de Integrações N=62
Basal lateral strain longitudinal	r	-0,194	0,076
	P	0,118	0,557
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	r	-0,017	0,027
	P	0,891	0,836
Apical lateral longitudinal <i>strain</i>	R	0,021	-0,042
	P	0,868	0,746
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	R	0,024	-0,071
	P	0,850	0,581

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio septal longitudinal <i>strain</i>	r	0,127	-0,048
	P	0,310	0,711
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	R	-0,017	0,243
	P	0,891	0,057
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	R	-0,003	0,001
	P	0,981	0,994
Basal lateral LS <i>ratestrain</i>	R	-0,055	0,294
	P	0,661	0,021
Médio lateral LS <i>rate</i>	r	-0,101	0,112
	P	0,420	0,384

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Apical lateral LS rate	r	-0,003	-0,198
	P	0,981	0,123
Apical septal LS rate	r	0,043	0,037
	P	0,730	0,773
Médio septal LS rate	R	0,127	0,053
	P	0,310	0,683
Basal septal LS rate	R	-0,019	0,024
	P	0,882	0,853
Global 4C longitudinal <i>strainrate</i>	R	-0,011	-0,072
	P	0,928	0,578

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	r	-0,133	0,133
	P	0,303	0,318
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	R	-0,202	0,300
	P	0,119	0,023
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	R	-0,053	0,159
	P	0,687	0,237
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	R	0,157	0,078
	P	0,223	0,562
Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	r	-0,014	0,082
	P	0,917	0,540

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	r	-0,234	0,070
	P	0,067	0,602
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	R	-0,159	0,188
	P	0,217	0,157
Basal anterior longitudinal <i>strainrate</i>	R	-0,011	-0,048
	P	0,932	0,724
Médio anterior longitudinal <i>strainrate</i>	R	-0,087	0,112
	P	0,509	0,411
Apical anterior longitudinal <i>strainrate</i>	R	-0,041	-0,055
	P	0,756	0,686

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Apical inferior longitudinal <i>strainrate</i>	r	0,155	0,057
	P	0,234	0,672
Médio inferior longitudinal <i>strainrate</i>	r	0,003	0,110
	P	0,982	0,417
Basal inferior longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,170	0,025
	P	0,189	0,855
Global 2C longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,107	0,151
	P	0,410	0,261
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	r	-0,211	0,193
	P	0,106	0,155

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	r	-0,087	0,150
	P	0,510	0,268
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	r	0,078	-0,016
	P	0,549	0,906
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	r	0,074	0,004
	P	0,566	0,974
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	r	0,100	0,072
	P	0,438	0,593
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	r	-0,055	-0,085
	P	0,680	0,538

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Global 5C longitudinal <i>strain</i>	r	-0,028	0,102
	P	0,832	0,444
Lateral inferior basal longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,042	0,018
	P	0,748	0,898
Lateral inferior médio longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,095	0,252
	P	0,469	0,064
Lateral apical longitudinal <i>strainrate</i>	r	0,060	0,021
	P	0,644	0,880
Apical anterior longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,118	-0,070
	P	0,365	0,607

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Septal anterior médio longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,020	0,034
	P	0,880	0,805
Septal anterior basal longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,103	-0,058
	P	0,443	0,681
Global 5C longitudinal <i>strainrate</i>	r	-0,121	0,128
	P	0,351	0,348
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	r	-0,017	0,035
	P	0,894	0,800
Médio posterior <i>strain</i> circunferencial	r	-0,012	0,311
	P	0,926	0,019

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	r	-0,064	0,342
	P	0,620	0,009
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	r	0,020	0,217
	P	0,879	0,105
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	r	0,024	0,132
	P	0,851	0,326
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	r	0,063	-0,121
	P	0,627	0,371
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	r	0,011	0,283
	P	0,935	0,033

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio inferior <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,060	-0,047
	P	0,641	0,729
Médio posterior <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,052	-0,038
	P	0,689	0,778
Médio lateral <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,082	0,021
	P	0,526	0,875
Médio anterior <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,038	0,041
	P	0,768	0,760
Médio anterior septal <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,074	-0,005
	P	0,567	0,973

(Continua)

Tabela 6. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio septal <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,081	-0,047
	P	0,529	0,729
Global transversal médio <i>strain</i> rate circunferencial	r	-0,104	-0,038
	P	0,421	0,778

* Pearson's chi-square with Monte Carlo correction.

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variáveis		Carga parasitária	Quantidade de Integrações
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	rô	-0,382	0,208
	P	0,221	0,457
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,353	0,244
	P	0,260	0,381
Apical laterallongitudinal <i>strain</i>	rô	-0,100	0,197
	P	0,758	0,481
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	rô	0,121	-0,057
	P	0,707	0,839

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio septal longitudinal <i>strain</i>	rô	0,046	-0,082
	P	0,886	0,770
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,021	0,061
	P	0,947	0,829
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,196	0,197
	P	0,541	0,481
Basal lateral LS <i>ratestrain</i>	rô	-0,603	0,057
	P	0,038	0,839
Médio lateral LS <i>rate</i>	rô	-0,378	0,301
	P	0,226	0,276

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Apicallateral LS <i>rate</i>	rô	-0,095	0,233
	P	0,770	0,403
Apical septal LS <i>rate</i>	rô	-0,032	0,135
	P	0,921	0,632
Médio septal LS <i>rate</i>	rô	-0,059	0,002
	P	0,856	0,995
Basal septal LS <i>rate</i>	rô	-0,377	0,650
	P	0,227	0,009
Global 4C longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,088	0,106
	P	0,787	0,707

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	<i>r</i> ô	0,125	-0,201
	<i>P</i>	0,699	0,473
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	<i>r</i> ô	-0,125	0,079
	<i>P</i>	0,699	0,780
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	<i>r</i> ô	-0,061	0,194
	<i>P</i>	0,852	0,489
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	<i>r</i> ô	0,153	-0,079
	<i>P</i>	0,634	0,78
Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	<i>r</i> ô	0,210	-0,272
	<i>P</i>	0,512	0,326

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	rô	0,096	0,054
	P	0,766	0,849
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	rô	0,068	-0,068
	P	0,834	0,809
Basal anterior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	0,061	-0,015
	P	0,859	0,958
Médio anterior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,061	0,007
	P	0,858	0,982
Apical anterior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,175	0,156
	P	0,586	0,579

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Apical inferior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	0,018	0,079
	P	0,956	0,780
Médio inferior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,000	-0,065
	P	1,000	0,819
Basal inferior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,235	0,548
	P	0,462	0,034
Global 2C longitudinal <i>strainrate</i>	rô	0,025	0,097
	P	0,939	0,732
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,218	0,007
	P	0,497	0,980

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,374	0,330
	P	0,231	0,230
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,195	0,249
	P	0,544	0,370
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,064	0,115
	P	0,843	0,684
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	rô	0,082	-0,057
	P	0,800	0,839
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	rô	0,178	-0,384
	P	0,579	0,158

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Global 5C longitudinal <i>strain</i>	rô	-0,285	0,108
	P	0,369	0,703
Lateral inferior basal longitudinal <i>strainrate</i>	rô	0,138	0,052
	P	0,670	0,854
Lateral inferior médio longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,252	0,246
	P	0,430	0,377
Lateral apical longitudinal <i>strainrate</i>	rô	-0,057	0,163
	P	0,860	0,561
Apical anterior longitudinal <i>strainrate</i>	rô	0,113	0,056
	P	0,728	0,844

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Septal anterior médio longitudinal <i>strainrate</i>	<i>r</i> ô	-0,053	0,086
	<i>P</i>	0,869	0,761
Septal anterior basal longitudinal <i>strainrate</i>	<i>r</i> ô	-0,135	0,172
	<i>P</i>	0,675	0,540
Global 5C longitudinal <i>strainrate</i>	<i>r</i> ô	-0,198	0,188
	<i>P</i>	0,537	0,501
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,250	-0,409
	<i>P</i>	0,486	0,165
Médioposterior <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,444	-0,431
	<i>P</i>	0,199	0,142

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,388	-0,337
	<i>P</i>	0,268	0,260
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,225	-0,381
	<i>P</i>	0,532	0,199
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,169	-0,398
	<i>P</i>	0,641	0,178
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,006	0,116
	<i>P</i>	0,986	0,706
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,088	-0,348
	<i>P</i>	0,810	0,244

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio inferior <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,025	-0,271
	<i>P</i>	0,945	0,371
Médio posterior <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	-0,395	0,296
	<i>P</i>	0,258	0,325
Médio lateral <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,038	-0,243
	<i>P</i>	0,918	0,424
Médio anterior <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,103	-0,488
	<i>P</i>	0,776	0,091
Médio anterior septal <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	0,113	-0,398
	<i>P</i>	0,757	0,178

(Continua)

Tabela 7. Análise de correlação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com os resultados do módulo do *strain* dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018 (Continuação)

Médio septal <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	-0,175	-0,381
	<i>P</i>	0,629	0,199
Global transversal médio <i>strainrate</i> circunferencial	<i>r</i> ô	-0,044	-0,564
	<i>P</i>	0,904	0,045

* Pearson's chi-square with Monte Carlo correction

Tabela 8. Distribuição das características sociodemográficas e clínicas dos 11 participantes que tiveram evolução da doença. HUB, Brasília.

Código Paciente	Idade (anos)	Cor/ Raça	Sexo*	Naturalidade	Grau instrução	Procedência	Ocupação	Domicílio	Classificação econômica	Carga ** Parasitaria	Quantidade de integrações
124	46	Parda	M	BA	Fundamental II completo	DF	Pedreiro	Urbano	C	0	79,55
174	46	Negra	M	DF	Fundamental II completo	DF	Comércio	Urbano	B	0	1,97
2	43	Parda	M	BA	Analfabeto	BA	Lavrador	Rural	D	0,09	1,7
136	41	Amarela	F	BA	Fundamental I completo	DF	Do lar	Urbano	D	0,08	1,94
94	40	Parda	M	BA	Médio incompleto	DF	Lavrador	Rural	D	0,3	1,57
130	24	Parda	F	GO	Médio completo	GO	Emprego doméstico	Urbano	C	0	84,83
169	42	Branca	F	CE	Superior completo	GO	Servidor público	Urbano	C	0	101,89
146	37	Branca	F	BA	Fundamental I completo	DF	Não referida	Urbano	D	0	91,1
9	42	Parda	F	BA	Fundamental II completo	GO	Comércio	Urbano	B	1,51	0
59	73	Parda	M	DF	Fundamental II completo	DF	Não referida	Urbano	C	0	1
56	40	Parda	F	GO	Fundamental I completo	DF	Comércio	Urbano	B	0	2,11

Continua

Tabela 8. Distribuição das características sociodemográficas e clínicas dos 11 participantes que tiveram evolução da doença. HUB, Brasília.

Código Paciente	Moradia em zona rural	Lembrança picadura pelo Barbeiro	Benznidazol	Comorbidades	Uso de medicamento	Forma clínica da DC avaliação inicial	Continuação	
							Diagnóstico ecocardiográfico	Fração ejeção (%)
124	Sim	Sim	Sim			Indeterminada	Normal	65,35
174	Sim	Não	Não	-	-	Indeterminada	Aneurisma apical com trombo	79,94
2	Sim	Sim	Sim	-	-	Indeterminada	Insuficiência mitral discreta	61,29
136	Sim	Sim	Não	-	-	Cardíaca	Movimento paradoxal septo	64,22
94	Sim	Sim	Sim	HAS	BRA	Digestiva	Normal	75,27
130	Sim	Sim	Sim	-	-	Indeterminada	Normal	64,19
169	Sim	Sim	Sim	-	-	Indeterminada	Calcificação aórtica leve	76,77
146	Sim	Sim	Sim	-	-	Indeterminada	Normal	63,59
9	Sim	Sim	Não	-	-	Indeterminada	Comprometimento do miocárdio discreto	49,43
59	Sim	Sim	Não	DLP	-	Digestiva	Normal	76,07
56								

*M=masculino F= feminino; HAS= hipertensão arterial sistêmica BRA= bloqueadores de receptores da angiotensina;

**= parasitos equivalentes/100ng DNA

6 CONCLUSÕES

A população do estudo foi composta predominantemente por mulheres, com mediana de idade de 45 anos, nascidas no estado da Bahia, sendo que 69,51% dos participantes tinham a forma indeterminada da DC.

Dos 62 pacientes, 41 (66%) apresentaram 105 RAMs ao benznidazol e 23 (37%) interromperam o tratamento. A maioria das reações foi classificada como possível (81%), grave (63%), séria (67%) e dose-dependente (56%).

Durante o seguimento, testes moleculares foram realizados em 96 indivíduos, 65 dos quais tiveram PCR positivo. Foi encontrada integração do DNA em 80 dos 96 indivíduos que realizaram o teste. Os valores do *strain* longitudinal global obtidos nesse grupo de pacientes em todas as três incidências avaliadas estavam diminuídos. A média encontrada foi de -11,19%. Não se verificou associação entre a carga parasitária e a quantidade de integrações com *strain* miocárdico avaliado pelo método de *speckle tracking*.

Observou-se progressão da doença em 3,97% dos indivíduos, havendo associação entre a quantidade de integrações e o aumento do *strain* longitudinal. Observou-se piora no padrão de *strain* após um ano de seguimento principalmente na forma indeterminada.

7 REFERÊNCIAS

- Abuhab, A. et al. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *International Journal of Cardiology*, v. 168, n. 3, p. 2375-2380, 2013.
- Acquatella, H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*, v. 115, n. 9, p. 1124-1131, 2007.
- _____. Regional diastolic dysfunction in chronic Chagas' heart disease. *European Journal of Echocardiography*, v. 3, p. 76-77, 2001.
- Andrade, J. P.; Marin-Neto, J. A.; Paola, A. A.; Vilas-Boas, F.; Oliveira, G. M.; Bacal, F. et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 97, n. 2 (suppl. 3), p. 1-48, 2011.
- Araújo, S. M.; Andó, M. H.; Cassarotti, D. J.; Mota, D.; Borges, S. M. R.; Gomes, M. L. Programa ACHEI: atenção ao chagásico com educação integral no município de Maringá e região noroeste do Paraná, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, p. 565-572, 2000.
- Barbosa, A. P.; Cardinalli Neto, A.; Otaviano, A. P.; Rocha, B. F.; Bestetti, R. B. Comparação do desfecho entre a cardiopatia chagásica e a miocardiopatia dilatada idiopática Comparação do desfecho entre a cardiopatia chagásica e a miocardiopatia dilatada idiopática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 97, n. 6, p. 517-525, 2011.
- Barbosa, M. M.; Costa Rocha, M. O.; Vidigal, D. F.; Bicalho Carneiro, R. de C.; Araujo, R. D; Palma, M. C. et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional *speckle tracking strain* in Chagas' disease. *Echocardiography*, v. 31, n. 5, p. 623-630, 2014.
- Blessberger, H.; Binder, T. Two-dimensional *speckle tracking* echocardiography: clinical applications. *Heart*, v. 96, n. 24, p. 2032-2040, 2010.
- Brasil, P. E.; De Castro, L.; Hasslocher-Moreno, A. M.; Sangenis, L. H.; Braga, J. U. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, n. 10, p. 337, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Disponível em <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em 26 set.2019.

Capuani, L.; Bierrenbach, A. L.; Pereira Alencar, A.; Mendrone, A. JR.; Ferreira, J. E.; Custer, B. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996–2000) in São Paulo, Brazil: a death certificate linkage study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 1, n. 5, p. e0005542, 2017.

Chappuis, F.; Mauris, A.; Holst, M.; Albajar-Vinas, P.; Jannin, J.; Luquetti, A. O. Jackson Y. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 48, p. 2948-2952, 2010.

Coura, J. R.; Borges-Pereira, J. Chagas disease: what is known and what should be improved: a systemic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 3, p. 286-296, 2012.

Coura, J. R.; Dias, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease-100 years after its discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 31-40, 2009.

Cucunubá, Z. M.; Okuwoga, O.; Basáñez, M.-G.; Nouvellet, P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*, v. 9, p. 42, 2016.

Dias, J. C. P.; Ramos, Jr. A. N.; Gontijo, E. D.; Luquetti, A.; Shikanai-Yasuda, M. A.; Coura, J. R et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e S* Dolgin M., Evin, R., Fox, C. & Gorlin, R. The Criteria Committee of the New York Heart Association. In Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, lww handbooks, 1994.9, 253-256.

Dolgin M., Evin, R., Fox, C. & Gorlin, R. The Criteria Committee of the New York Heart Association. In Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, lww handbooks, 1994.9, 253-256.

Garcia-Alvarez, A.; Sitges, M.; Regueiro, A.; Poyatos, S.; Jesus Pinazo, M.; Posada, E et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of *speckle tracking* echocardiography. *Journal of Cardiac Failure*, v. 17, n. 12, p. 1028-1034, 2011.

Geyer, H.; Caracciolo, G.; Abe, H.; Wilansky, S.; Carerj, S.; Gentile, F. et al. Assessment of myocardial mechanics using *speckle tracking* echocardiography: fundamentals and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 23, p. 351-369, 2010.

Gomes, V. A.; Alves, G. F.; Hadlich, M.; Azevedo, C. F.; Pereira, I. M.; Santos, C. R. et al. Analysis of regional left ventricular *strain* in patients with Chagas disease and normal left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 29, n. 7, p. 679-688, 2016.

Gripp, E. D. A., Oliveira, G. E. D., Feijó, L. A., Garcia, M. I., Xavier, S. S. & Sousa, A. S. D. 2018. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 110, 140-150.

Guariento, M. E.; Alliegro, F. C.; Almeida, E. Doença de Chagas associada a doenças crônicas em pacientes assistidos em ambulatório de hospital universitário. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, p. 84-88, 2009.

Higuchi, M. de L. Chagas disease: importance of the parasite in the pathogenesis of the cardiac chronic disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 64, p. 251-254, 1995.

Higuchi, M. de L.; De Brito, T.; Martins Reis, M.; Barbosa, A.; Bellotti, G.; Pereira-Barreto, A. C. et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovascular Pathology*, v. 2, n. 2, p. 101-106, 1993.

Higuchi, M. de L.; De Moraes, C. F.; Pereira Barreto, A. C.; Lopes, E. A.; Stolf, N.; Bellotti, G.; Pileggi, F. et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clinical Cardiology*, v. 10, n. 665-670, 1987.

Holguín, A.; Norman, F.; Martín, L.; Mateos, M. L.; Chacón, J.; López-Vélez, R.; Pérez-Molina, J. A. Dried blood as an alternative to plasma or serum for *Trypanosoma cruzi* IgG detection in screening programs. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 20, p. 1197-1202, 2013.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares (SIPD). Coordenação de Trabalho e Rendimento. *Texto para discussão 24*. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/sipd/texto_discussao_24.pdf
- Lang, R. M.; Badano, L. P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F. A. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015.
- Lidani, K. C. F.; Andrade, F. A.; Bavia, L.; Damasceno, F. S.; Beltrame, M. H.; Messias-Reason, I. J.; Sandri, T. L. Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. *Frontiers in Public Health*, v. 7, n. 166, 2019.
- Marcon, G. E.; Andrade, P. D.; De Albuquerque, D. M.; Wanderley, J. D. A. S.; De Almeida, E. A.; Guariento, M. E.; Costa, S. C. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 43, p. 39-43, 2002.
- Marin-Neto, J. A.; Almeida Filho, O. C.; Pazin-Filho, A.; Maciel, B. C. Indeterminate form of Chagas' disease: proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 79, n. 6, p. 623-627, 2002.
- Martins-Melo, F. R.; Ramos, A. N. Jr.; Alencar, C. H.; Heukelbach, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*, v. 130, p. 167-174, 2014.
- Marwick, T. H. Measurement of *strain* and *strain rate* by echocardiography. Ready for Prime Time? *Journal of the American College of Cardiology*, v. 47, n. 7, p. 1313-1327, 2006.
- Nascimento, C. A.; Gomes, V. A.; Silva, S. K.; Santos, C. R.; Chambela, M. C.; Madeira, F. S. et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 26, n. 12, p. 1424-1433, 2013.
- Nitz, N.; Gomes, C.; Rosa, A. C.; D'Souza-Ault, M. R.; Moreno, F.; Lauria-Pires, L. et al. Heritable Integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma*

cruzi into the avian genome: insights into human Chagas disease. *Cell*, v. 118, p. 175-186, 2004.

Pan-American Health Organization (PAHO). *Chagas disease portal*. 2018 Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743(=pt.

Pazin-Filho, A.; Romano, M. M. D.; Almeida-Filho, O. C.; Furuta, M. S.; Viviani, L. F.; Schmidt, A. et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 39, n. 4, p. 483-487, 2006.

Pereira, L. D. S.; Freitas, E. C.; Fidalgo, A. S. O. D. B.; Andrade, M. C.; Candido, D. D. S.; Silva Filho, J. D. D. et al. Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará State, Northeastern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 57, n. 2, p. 145-152, 2015.

Perez-Molina, J. A.; Molina, I. Chagas disease. *Lancet*, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 2018.

Pinazo, M. J.; Pinto, J.; Ortiz, L.; Sanchez, J.; Garcia, W.; Saravia, R. et al. A strategy for scaling up access to comprehensive care in adults with Chagas disease in endemic countries: the Bolivian Chagas Platform. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 8, p. e0005770, 2017.

Pinto Dias, J. C. [Natural history of Chagas disease]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 65, n. 4, p. 359-366, 1995.

Pompeu, F. R. Estudo longitudinal da doença de Chagas em trabalhadores rurais do município de Luz, Minas Gerais (1976-1985). 1990. Tese de Doutorado. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 1, n. 2, p. 92-100, 2001.

Rassi, A.; Little, W. C.; Xavier, S. S.; Rassi, S. G.; Rassi, A. G.; Rassi, G. G. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *New England Journal of Medicine*, v. 355, p. 799-808, 2006.

Rassi, A.; Marin, J. A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the

BENZnidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 112, n. 3, p. 224-235, 2017.

Rassi, A.; Rassi, A.; Marin-Neto, J. A. Chagas disease. *The Lancet*, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010.

Ribeiro, A. L.; Nunes, M. P.; Teixeira, M. M.; Rocha, M. O. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, v. 9, n. 10, p. 576-589, 2012.

Ribeiro, A. L.; Rocha, M. O. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 31, p. 301-314, 1998.

Riera, C.; Verges, M.; Iniesta, L.; Fisa, R.; Gállego, M.; Tebar, S.; Portús, M. Identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in human sera. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 86, p. 412-416, 2012.

Sánchez-Camargo, C. L.; Albajar-Viñas, P.; Wilkins, P. P.; Nieto, J.; Leiby, Da; Paris, L. et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 52, p. 2506-2512, 2014.

Sanfilippo, F., Corredor, C., Fletcher, N., Tritapepe, L., Lorini, F., Arcadipane, A., et al. 2018. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22, 183.

Schijman, A. G.; Bisio, M.; Orellana, L.; Sued, M.; Duffy, T.; Mejia Jaramillo, A. M. et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, p. e931, 2011.

Schofield, C.; Galvão, C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Tropica*, v. 110, n. 2-3, p. 88-100, 2009.

Silva, C. E.; Ferreira, L. D.; Peixoto, L. B.; Monaco, C. G.; Gil, M. A.; Ortiz, J. et al. Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial *strain*) obtained through tissue

Doppler echocardiography. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 84, n. 4, p. 285-291, 2005.

Steyerberg, E. W.; Moons, K. G.; Van Der Windt, D. A.; Hayden, J. A.; Perel, P.; Schroter, S. et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Medicine*, v. 10, p. e1001381, 2013.

Takigiku, K.; Takeuchi, M.; Izumi, C.; Yuda, S.; Sakata, K.; Ohte, N. et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional *strain*. *Circulation Journal*, v. 76, p. 2623-2632, 2012.

Teixeira, A. R. L.; Argañaraz, E. R.; Freitas Jr., L. H.; Lacava, Z. G. M.; Santana, J. M.; Luna, H. Possible integration of *Trypanosoma cruzi* kDNA minicircles into the host cell genome by infection. *Mutation Research*, v. 305, n. 2, p. 197-209, 1994.

Teixeira, A. R. L.; Hecht, M. M.; Guimaro, M. C.; Sousa, A. O.; Nitz, N. Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 24, n. 3, p. 592-630, 2011.

Voigt, J.-U.; Pedrizzetti, G.; Lysyansky, P.; Marwick, T. H.; Houle, H.; Baumann, R. et al. Definitions for a common standard for 2D *speckle tracking* echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2015.

World Health Organization. *Chagas disease: control and elimination*. World Health Assembly Report, 2010.

_____. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*, n. 90, p. 33-44, 2015.

Yingchoncharoen, T.; Agarwal, S.; Popović, Z. B.; Marwick, T. H. Normal ranges of left ventricular *strain*: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 26, p. 185-191, 2013.

Zito, C.; Longobardo, L.; Citro, R.; Galderisi, M.; Oreto, L.; Carerj, M. L. et al. Ten years of 2D longitudinal *strain* for early myocardial dysfunction detection: a clinical overview. *BioMed Research International*, 8979407 p. 1-14, 2018

APÊNDICE A – TABELAS COMPLEMENTARES

Tabela 1. Variáveis qualitativas dos pacientes acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	30	29,4
Feminino	72	70,6
Estado de procedência		
BA	10	9,8
DF	64	62,7
GO	26	25,5
MG	1	1,0
PI	1	1,0
Apresentou problema no coração com idade inferior a 40 anos		
Sim	50	49,0
Não	52	51,0
No momento está trabalhando		
Sim	58	56,9
Não	44	43,1
Cor ou raça		
Branca	21	20,6
Negra	3	11,8
Amarela	12	2,9
Parda	66	64,7
Domicílio		
Urbana	81	79,4
Rural	21	20,6
Já morou em zona rural		
Sim	95	93,1
Não	7	6,9
Já foi picado pelo barbeiro		
Sim	62	60,8
Não	38	37,3
Não sabe	2	2,0
Alguém na família tem Chagas		
Sim	76	74,5
Não	24	23,5
Não sabe	2	2,0
Grau de instrução		
Analfabeto	11	10,8
Fundamental I completo	16	15,7
Fundamental II completo	25	24,5

(Continua)

Tabela 2. Variáveis qualitativas dos pacientes acompanhados no HUB de 2016 a 2018
Continuação

Variável	N	%
Estado conjugal atual		
Solteiro	21	20,6
Casado	54	52,9
União estável	15	14,7
Viúvo	5	4,9
Divorciado	6	5,9
Não informou	1	1,0
Consumo de bebida alcoólica		
Sim	23	22,5
Não	79	77,5
Atualmente fuma		
Sim	9	8,8
Não	93	91,2
Atividade física nos últimos 3 meses		
Sim	51	50,0
Não	51	50,0
Frequência semanal de atividade física		
1 a 2 por semana	11	10,8
3 a 4 por semana	16	15,7
5 a 6 por semana	23	22,5
Todos os dias	1	1,0
Não faz	51	50,0
Classificação econômica		
B1	1	1,0
B2	9	8,8
C1	28	27,5
C2	38	37,3
D	22	21,6
E	4	3,9
Benzonidazol		
Sim	35	34,3
Não	67	65,7
HAS		
Sim	21	20,6
Não	81	79,4
DLP		
Sim	19	18,6
Não	83	81,4
Diabetes		
Sim	6	5,9
Não	96	94,1
Ansiedade		
Sim	5	4,9
Não	97	95,1

(Continua)

Tabela 3. Variáveis qualitativas dos pacientes acompanhados no HUB de 2016 a 2018
Continuação

Variável	N	%
Depressão		
Sim	11	10,8
Não	91	89,2
Gastrite		
Sim	1	1,0
Não	101	99,0
Hipertireoidismo		
Sim	4	3,9
Não	98	96,1
Asma		
Sim	2	2,0
Não	100	98,0
Hipotireoidismo		
Sim	1	1,0
Não	101	99,0
Doença celíaca		
Sim	1	1,0
Não	101	99,0
S. Antifosfolípideo		
Sim	1	1,0
Não	101	99,0
HIV		
Sim	1	1,0
Não	101	99,0
Tratamento de comorbidades		
Sim	40	39,2
Não	62	60,8
Forma clínica da DC		
Indeterminada	74	72,5
Cardíaca	12	11,8
Mista	5	4,9
Digestiva	11	10,8
Patologias associadas		
Sim	59	57,8
Não	43	42,2
Recodificação da carga parasitária		
Negativo	42	41,2
< 1	50	49,0
>1	6	5,9
Não realizado	2	3,9
Total	102	100,0

Tabela 4. Variáveis quantitativas dos pacientes acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	n	Ausente	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	102	0	45,71	10,80	24,00	74,00
Frequência cardíaca	98	4	66,14	12,78	1,00	115,00
Pressão arterial sistólica	101	1	138,61	130,18	12,30	1417,00
Pressão arterial diastólica	101	1	72,68	10,21	44,00	96,00
Altura	102	0	160,13	9,98	120,00	181,00
Peso	102	0	68,98	14,19	40,00	122,00
Índice de massa corpórea	102	0	27,02	5,66	17,31	48,21
Área de superfície corpórea	102	0	1,71	0,19	1,31	2,39
Carga parasitária	98	4	0,19	0,55	0,00	3,92
Quantidade de integrações	98	4	41,37	163,03	0,00	1594,00

Tabela 5. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	n	Ausente	<u>Strain A</u>				<u>Strain B</u>				P
			Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	95	7	-12,11	6,32	-32,21	-3,10	-10,45	6,41	-22,12	-2,10	0,052
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	96	6	-9,91	4,96	-24,04	-0,84	-8,18	4,81	-20,28	-1,17	0,004
Apical lateral longitudinal <i>strain</i>	96	6	-10,23	4,89	-24,75	-0,16	-9,43	5,19	-21,62	-1,07	0,366
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	97	5	-15,58	4,49	-26,18	-4,48	-15,58	4,89	-28,86	-6,17	0,918
Médio septal longitudinal <i>strain</i>	97	5	-16,39	4,13	-24,96	-0,85	-15,58	4,23	-26,05	-2,56	0,125
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	97	5	-14,31	11,30	-117,41	-2,94	-12,67	4,62	-22,29	-0,24	0,187
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	97	5	-12,57	3,61	-21,19	-0,01	-11,78	3,47	-19,02	-3,28	0,060
Basal lateral LS <i>rate strain</i>	95	7	-0,77	0,89	-8,25	-0,26	-0,84	1,54	-15,39	-0,25	0,639
Médio lateral LS <i>rate</i>	97	5	-0,56	0,28	-1,42	-0,11	-0,60	1,13	-11,70	-0,13	0,718
Apical lateral LS <i>rate</i>	97	5	-0,49	0,26	-1,30	-0,22	-0,79	3,13	-32,00	-0,08	0,337
Apical septal LS <i>rate</i>	97	5	-0,71	0,30	-1,48	-0,17	-1,37	6,17	-63,00	-0,28	0,287
Médio septal LS <i>rate</i>	97	5	-0,81	0,20	-1,36	-0,33	-0,77	0,28	-1,31	-0,27	0,129
Basal septal LS <i>rate</i>	97	5	-0,72	0,29	-2,40	-0,38	-0,75	0,24	-1,80	-0,21	0,307
Global 4C longitudinal <i>strain rate</i>	97	5	-0,64	0,83	-8,50	-0,31	-0,54	0,19	-0,91	-0,32	0,273
Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	85	17	-11,09	5,97	-28,48	-0,60	-9,53	6,29	-23,43	-2,13	0,029
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	87	15	-9,06	5,60	-25,37	-0,16	-7,52	5,36	-21,23	-0,15	0,032
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	78	24	-9,08	5,94	-30,06	-0,23	-8,00	5,00	-26,79	-0,54	0,173
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	88	14	-13,77	6,08	-25,42	-0,53	-13,61	5,37	-29,05	-1,96	0,790
Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	87	15	-15,49	5,41	-25,55	-1,31	-15,10	4,96	-26,01	-3,11	0,735
Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	86	16	-13,54	7,02	-28,52	-2,19	-13,49	5,52	-24,10	-1,54	0,797
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	88	14	-11,69	4,44	-21,44	-0,50	-10,77	4,39	-20,45	-0,23	0,133
Basal anterior longitudinal <i>strain rate</i>	82	20	-1,21	3,80	-36,00	-0,06	-0,67	0,52	-1,96	-0,17	0,182
Médio anterior longitudinal <i>strain rate</i>	83	19	-0,68	1,17	-11,18	-0,08	-0,49	0,31	-1,65	-0,04	0,134
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	85	17	-1,63	6,55	-50,00	-0,05	-0,45	0,26	-1,51	-0,06	0,090

Apical inferior longitudinal <i>strain rate</i>	86	16	-0,89	1,56	-15,46	-0,01	-0,69	0,25	-1,62	-0,24	0,239
Médio inferior longitudinal <i>strain rate</i>	86	16	-0,88	0,97	-9,80	-0,46	-0,78	0,26	-1,98	-0,27	0,372
Basal inferior longitudinal <i>strain rate</i>	85	17	-0,81	0,43	-3,19	-0,54	-0,77	0,26	-1,92	-0,21	0,379
Global 2C longitudinal <i>strain rate</i>	86	16	-0,67	1,00	-10,07	-0,17	-0,53	0,21	-1,19	-0,18	0,211
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	78	24	-12,52	6,37	-28,78	-0,34	-10,23	6,41	-23,90	-0,98	0,022
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	78	24	-10,32	5,15	-21,29	-0,04	-8,36	5,51	-23,55	-2,49	0,007
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	81	21	-9,33	5,54	-23,37	-0,88	-8,52	4,46	-22,37	-1,18	0,073
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	81	21	-13,42	5,35	-30,05	-2,59	-12,39	5,33	-30,55	-0,90	0,059
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	81	21	-13,54	4,39	-22,80	-2,26	-11,81	5,15	-25,55	-1,77	0,008
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	76	26	-10,75	4,88	-23,65	-0,29	-9,13	4,75	-18,70	-2,28	0,046
Global 5C longitudinal <i>strain</i>	82	20	-11,41	3,55	-18,93	-1,70	-9,57	3,83	-18,52	-1,89	<0,001
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain rate</i>	77	25	-1,02	1,85	-17,51	-1,01	-0,97	1,52	-14,02	-0,18	0,857
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain rate</i>	77	25	-0,60	0,30	-1,65	-0,08	-0,84	2,23	-19,09	-0,44	0,280
Lateral apical longitudinal <i>strain rate</i>	79	23	-0,55	0,32	-1,59	-0,06	-0,64	1,60	-15,37	-0,09	0,640
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	79	23	-0,76	0,49	-2,64	-0,59	-0,78	1,44	-14,02	-0,13	0,989
Septal anterior médio longitudinal <i>strain rate</i>	78	24	-0,76	0,33	-2,43	-0,13	-0,83	1,70	-16,65	-0,14	0,743
Septal anterior basal longitudinal <i>strain rate</i>	72	30	-0,84	0,74	-6,00	-0,27	-0,87	1,32	-12,49	-0,09	0,756
Global 5C longitudinal <i>strain rate</i>	78	24	-0,56	0,23	-1,15	-0,25	-0,54	0,66	-6,50	-0,15	0,667
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	73	29	-19,99	15,56	-153,53	-1,12	-19,04	6,60	-32,39	-4,84	0,575
Médio posterior <i>strain</i> circunferencial	74	28	-16,83	7,78	-30,51	-1,76	-16,73	6,83	-33,25	-1,49	0,431
Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	74	28	-15,10	6,97	-31,97	-1,57	-14,60	7,19	-30,91	-1,71	0,358
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	74	28	-17,21	7,43	-36,38	-0,33	-16,24	7,68	-34,57	-0,64	0,213
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	74	28	-21,87	7,79	-41,45	-1,38	-21,67	8,09	-37,09	-2,76	0,882
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	73	29	-19,90	8,47	-35,99	-2,79	-22,28	7,64	-41,35	-1,65	0,031
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	74	28	-18,11	5,80	-33,98	-1,70	-18,33	5,69	-28,42	-0,97	0,884
Médio inferior <i>strain rate</i> circunferencial	72	30	-1,26	1,95	-14,65	-0,39	-1,11	1,07	-10,08	-0,09	0,414
Médio posterior <i>strain rate</i> circunferencial	72	30	-1,17	1,34	-10,92	-0,59	-0,95	0,35	-2,68	-0,34	0,113
Médio lateral <i>strain rate</i> circunferencial	73	29	-1,02	0,93	-7,05	-0,24	-0,85	0,38	-1,79	-0,28	0,096

Médio anterior <i>strain rate</i> circunferencial	73	29	-1,05	0,93	-7,97	-0,14	-1,59	6,75	-63,00	-0,17	0,049
Médio anterior septal <i>strain rate</i> circunferencial	72	30	-1,22	1,03	-10,03	-0,27	-1,07	0,35	-2,00	-0,29	0,204
Médio septal <i>strain rate</i> circunferencial	73	29	-1,34	1,86	-15,24	-0,72	-1,19	1,37	-13,05	-1,01	0,514
Global transversal médio <i>strain rate</i> circunferencial	73	29	-1,10	1,38	-9,86	-0,14	-0,88	0,27	-1,69	-0,29	0,113

Tabela 6. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma indeterminada da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	n	Strain A					Strain B					P
		Ausente	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo		
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	70	4	-13,00	6,20	-32,21	-2,10	-10,60	6,40	-19,47	-2,10	0,020	
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	70	4	-10,21	4,89	-22,58	-0,84	-8,08	4,78	-18,82	-1,17	0,006	
Apical lateral longitudinal <i>strain</i>	70	4	-10,28	5,20	-24,75	-0,16	-9,44	5,32	-21,62	-1,07	0,541	
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	70	4	-16,04	4,45	-26,18	-4,65	-15,82	4,94	-28,86	-6,17	0,838	
Médio septal longitudinal <i>strain</i>	70	4	-16,96	3,40	-24,32	-10,38	-15,96	3,95	-26,05	-4,14	0,088	
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	70	4	-15,04	12,98	-117,41	-5,63	-12,82	4,31	-22,29	-0,24	0,172	
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	70	4	-13,09	3,13	-20,45	-6,68	-11,86	3,44	-19,02	-3,28	0,015	
Basal lateral LS <i>rate strain</i>	70	4	-0,73	0,49	-2,02	-0,26	-0,70	0,51	-1,60	-0,35	0,780	
Médio lateral LS <i>rate</i>	70	4	-0,58	0,29	-1,42	-0,11	-0,65	1,32	-11,70	-0,13	0,652	
Apical lateral LS <i>rate</i>	70	4	-0,49	0,28	-1,30	-0,12	-0,91	3,67	-32,00	-0,10	0,321	
Apical septal LS <i>rate</i>	70	4	-0,72	0,32	-1,48	-0,17	-0,78	0,29	-1,84	-0,28	0,154	
Médio septal LS <i>rate</i>	70	4	-0,83	0,17	-1,19	-0,45	-0,81	0,19	-1,31	-0,36	0,549	
Basal septal LS <i>rate</i>	70	4	-0,73	0,33	-2,40	-0,18	-0,77	0,24	-1,80	-0,26	0,365	
Global 4C longitudinal <i>strain rate</i>	70	4	-0,68	0,97	-8,50	-0,11	-0,55	0,19	-0,91	-0,12	0,279	
Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	66	8	-11,51	6,11	-28,48	-0,60	-9,52	6,22	-23,43	-0,10	0,017	
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	65	9	-9,09	5,42	-23,23	-0,20	-7,43	5,61	-21,23	-0,46	0,084	
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	65	9	-8,99	5,38	-21,22	-0,70	-8,19	5,29	-26,79	-0,54	0,548	
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	66	8	-13,99	5,76	-25,39	-1,64	-13,67	5,47	-29,05	-2,83	0,700	

Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	66	8	-15,76	4,89	-25,55	-1,31	-14,91	5,00	-23,81	-3,11	0,479
Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	66	8	-13,67	7,47	-28,52	-2,19	-13,43	5,43	-21,87	-1,54	0,890
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	66	8	-12,01	3,82	-21,34	-0,89	-10,70	4,46	-20,45	-0,23	0,075
Basal anterior longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-1,29	4,39	-36,00	-0,06	-0,64	0,55	-1,96	-0,17	0,254
Médio anterior longitudinal <i>strain rate</i>	64	10	-0,56	0,40	-3,00	-0,08	-0,49	0,33	-1,65	-0,04	0,294
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	64	10	-1,89	7,70	-50,00	-0,05	-0,44	0,25	-1,30	-0,06	0,144
Apical inferior longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,74	0,32	-1,79	-0,02	-0,69	0,25	-1,62	-0,24	0,450
Médio inferior longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,79	0,24	-1,17	-0,26	-0,77	0,28	-1,98	-0,27	0,961
Basal inferior longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,78	0,37	-2,04	-0,34	-0,78	0,25	-1,92	-0,31	0,714
Global 2C longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,57	0,15	-1,02	-0,27	-0,53	0,21	-1,00	-0,18	0,242
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	64	10	-13,34	6,49	-28,78	-0,34	-11,04	6,23	-23,90	-0,98	0,097
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	64	10	-10,59	4,94	-21,29	-2,36	-8,48	5,70	-23,55	-1,49	0,020
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	66	8	-9,11	5,33	-22,80	-0,89	-8,92	4,63	-22,37	-1,18	0,521
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	66	8	-13,85	5,30	-30,05	-2,59	-12,96	5,46	-30,55	-0,90	0,207
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	66	8	-13,91	4,33	-22,80	-2,26	-12,01	4,53	-21,49	-3,40	0,012
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	63	11	-11,06	4,77	-20,40	-0,95	-8,97	4,35	-18,12	-1,01	0,027
Global 5C longitudinal <i>strain</i>	66	8	-11,73	3,44	-18,93	-3,70	-10,09	3,53	-18,52	-1,48	0,001
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain rate</i>	64	10	-1,13	2,14	-17,51	-0,21	-0,85	0,68	-4,42	-0,21	0,364
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain rate</i>	64	10	-0,61	0,31	-1,65	-0,08	-0,66	1,27	-10,20	-0,14	0,610
Lateral apical longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,55	0,31	-1,59	-0,06	-0,49	0,29	-1,58	-0,10	0,146
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,77	0,50	-2,64	-0,59	-0,65	0,27	-1,39	-0,20	0,032
Septal anterior médio longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,78	0,35	-2,43	-0,13	-0,66	0,22	-1,27	-0,14	0,009

Septal anterior basal longitudinal <i>strain rate</i>	61	13	-0,89	0,83	-6,00	-0,27	-0,76	0,43	-2,40	-0,09	0,372
Global 5C longitudinal <i>strain rate</i>	65	9	-0,57	0,24	-1,15	-0,25	-0,48	0,16	-0,85	-0,17	0,000
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	64	10	-20,68	17,95	-153,53	-1,12	-19,48	6,45	-32,39	-0,23	0,606
Médio posterior <i>strain</i> circunferencial	65	9	-16,74	7,81	-29,54	-1,76	-17,17	6,96	-33,25	-1,49	0,652
Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	65	9	-15,28	6,56	-31,97	-1,57	-15,02	7,37	-30,91	-1,71	0,472
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	65	9	-17,22	7,35	-29,14	-0,33	-16,11	8,07	-34,57	-0,64	0,264
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	65	9	-21,71	7,50	-38,16	-1,38	-20,87	8,28	-34,03	-2,76	0,530
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	65	9	-19,40	8,76	-31,55	-2,79	-21,40	7,61	-34,83	-1,65	0,120
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	65	9	-18,15	5,55	-28,27	-1,70	-18,24	5,81	-28,42	-0,97	0,928
Médio inferior <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,37	2,26	-14,65	-0,39	-1,15	1,23	-10,08	-0,36	0,335
Médio posterior <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,23	1,55	-10,92	-0,29	-0,93	0,26	-1,60	-0,34	0,081
Médio lateral <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,08	1,06	-7,05	-0,27	-0,84	0,40	-1,79	-0,88	0,069
Médio anterior <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,12	1,07	-7,97	-0,14	-0,88	0,37	-1,95	-0,17	0,060
Médio anterior septal <i>strain rate</i> circunferencial	64	10	-1,29	1,19	-10,03	-0,27	-1,05	0,35	-2,00	-0,29	0,137
Médio septal <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,44	2,17	-15,24	-0,32	-1,21	1,61	-13,05	-1,01	0,448
Global transversal médio <i>strain rate</i> circunferencial	65	9	-1,20	1,61	-9,86	-0,14	-0,86	0,24	-1,30	-0,29	0,068

Tabela 7. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	n	Strain A					Strain B				P
		Ausente	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	12	0	-12,05	7,23	-28,64	-3,10	-10,36	7,13	-21,58	-0,29	0,433
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,43	6,40	-24,04	-2,74	-8,21	5,15	-20,28	-1,77	0,117
Apical lateral longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,89	4,54	-18,18	-3,06	-8,12	4,46	-16,26	-1,50	0,060
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-13,68	4,92	-19,50	-6,22	-13,05	4,45	-19,21	-6,40	0,480
Médio septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-14,07	6,48	-23,10	-0,85	-11,78	4,80	-19,20	-2,56	0,328
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,57	5,42	-19,92	-2,94	-10,37	4,86	-18,90	-3,59	0,480
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,01	5,83	-21,19	-0,01	-10,37	4,28	-18,11	-5,22	0,308
Basal lateral LS <i>rate strain</i>	12	0	-1,30	2,22	-8,25	-0,19	-0,75	0,27	-1,14	-0,38	0,477
Médio lateral LS <i>rate</i>	12	0	-0,61	0,36	-1,31	-0,11	-0,49	0,26	-0,98	-0,16	0,326
Apical lateral LS <i>rate</i>	12	0	-0,48	0,23	-0,82	-0,13	-0,37	0,18	-0,73	-0,08	0,060
Apical septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,64	0,18	-0,89	-0,37	-5,79	18,02	-63,00	-0,33	0,655
Médio septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,71	0,23	-1,09	-0,36	-0,67	0,18	-1,00	-0,37	0,388
Basal septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,65	0,19	-1,03	-0,35	-0,63	0,22	-0,96	-0,21	0,694
Global 4C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,51	0,22	-1,00	-0,25	-0,46	0,21	-0,86	-0,25	0,169
Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,45	6,28	-19,72	-0,05	-10,40	6,46	-22,42	-0,02	0,754
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,06	7,15	-25,37	-0,74	-7,60	5,05	-15,26	-0,15	0,239
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,06	8,78	-30,06	-0,23	-7,34	4,50	-13,49	-0,87	0,638
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,73	7,07	-24,26	-0,53	-12,49	5,71	-20,28	-1,96	0,875

Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-12,54	7,05	-22,91	-0,73	-13,52	5,32	-20,48	-5,31	0,859
Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,52	6,08	-18,58	-0,66	-11,83	6,03	-19,16	-0,92	0,433
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,22	6,68	-21,44	-0,50	-10,07	4,93	-17,40	-0,90	0,638
Basal anterior longitudinal <i>strain rate</i>	11	1	-0,67	0,25	-1,12	-0,33	-0,78	0,47	-1,58	-0,23	0,386
Médio anterior longitudinal <i>strain rate</i>	11	1	-0,60	0,31	-1,27	-0,16	-0,46	0,25	-0,84	-0,09	0,114
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,52	0,52	-2,01	-0,05	-0,49	0,25	-0,86	-0,10	0,722
Apical inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,61	0,32	-1,43	-0,27	-0,62	0,21	-0,98	-0,27	0,624
Médio inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,61	0,31	-1,08	-0,01	-0,69	0,19	-0,92	-0,39	0,838
Basal inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,66	0,22	-0,98	-0,27	-0,67	0,26	-1,05	-0,21	0,878
Global 2C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,49	0,29	-1,16	-0,17	-0,50	0,20	-0,86	-0,24	0,859
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,73	5,44	-21,17	-1,08	-10,54	6,26	-18,71	-1,36	0,374
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,91	6,38	-20,51	-0,04	-8,42	5,27	-17,85	-1,00	0,286
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	12	0	-8,88	7,50	-23,37	-0,88	-7,13	4,25	-13,14	-1,33	0,182
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,80	5,90	-19,94	-3,27	-9,71	5,89	-17,34	-1,29	0,328
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,99	4,57	-19,04	-4,33	-11,14	4,82	-18,74	-3,75	0,286
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,07	5,95	-23,65	-0,29	-9,41	5,51	-18,24	-2,86	0,354
Global 5C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,25	3,91	-15,16	-3,77	-8,74	4,51	-15,92	-2,19	0,041
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,85	0,46	-1,96	-0,24	-0,79	0,27	-1,50	-0,51	0,423
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,68	0,26	-1,03	-0,19	-0,57	0,20	-0,89	-0,20	0,062
Lateral apical longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,55	0,42	-1,22	-0,06	-0,48	0,34	-1,40	-0,09	0,333
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,61	0,35	-1,39	-0,13	-0,55	0,28	-0,99	-0,13	0,398
Septal anterior médio longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,67	0,28	-1,20	-0,26	-0,59	0,21	-0,81	-0,16	0,213

Septal anterior basal longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,79	0,50	-2,28	-0,37	-0,69	0,26	-1,27	-0,34	0,878
Global 5C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,52	0,23	-0,91	-0,15	-0,49	0,20	-0,87	-0,19	0,155
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-16,52	7,54	-31,95	-9,02	-18,54	5,52	-27,15	-9,15	0,401
Médio posterior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-14,14	8,67	-30,51	-3,28	-13,45	3,62	-18,56	-8,26	0,889
Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	10	2	-11,43	7,98	-29,10	-2,32	-11,56	4,69	-19,31	-2,75	1,000
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-14,65	10,18	-36,38	-2,11	-14,34	7,11	-25,15	-4,83	0,575
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	10	2	-18,92	11,00	-41,45	-3,95	-21,47	9,16	-37,09	-6,72	0,484
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	10	2	-19,22	8,55	-35,99	-6,28	-24,06	9,47	-41,35	-9,29	0,161
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	10	2	-15,32	8,11	-33,98	-8,08	-16,76	5,46	-26,39	-8,47	0,484
Médio inferior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-1,03	0,71	-2,86	-0,30	-0,96	0,31	-1,51	-0,41	0,161
Médio posterior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-1,15	0,55	-2,23	-0,71	-0,81	0,28	-1,48	-0,41	0,069
Médio lateral <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,83	0,40	-1,76	-0,41	-0,87	0,33	-1,47	-0,45	0,362
Médio anterior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,75	0,36	-1,36	-0,21	-0,73	0,24	-1,00	-0,24	0,889
Médio anterior septal <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,90	0,41	-1,61	-0,35	-1,00	0,35	-1,59	-0,41	0,484
Médio septal <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-1,04	0,54	-2,20	-0,38	-1,07	0,41	-1,79	-0,43	0,208
Global transversal médio <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,81	0,44	-1,74	-0,33	-0,87	0,37	-1,69	-0,40	0,327

Tabela 8. Análise de associação do estudo longitudinal comparando o *strain* (em dois momentos) dos pacientes com a forma cardíaca da DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

Variável	n	Ausente	<u>Strain A</u>				<u>Strain B</u>				P
			Mediana	Intervalo interquartilic o	Mínimo	Máximo	Mediana	Intervalo interquartilic o	Mínimo	Máximo	
Basal lateral <i>strain</i> longitudinal	12	0	-10,42	9,18	-28,64	-3,1	-8,42	12,15	-21,58	-0,29	0,433
Médio lateral longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,37	8,30	-24,04	-2,74	-7,89	7,26	-20,28	-1,77	0,117
Apical lateral longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,49	7,35	-18,18	-3,06	-8,39	6,46	-16,26	-1,5	0,06
Apical septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-15,34	9,75	-19,5	-6,22	-12,49	8,65	-19,21	-6,4	0,48
Médio septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-13,46	8,80	-23,1	-0,85	-11,21	7,01	-19,2	-2,56	0,328
Basal septal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,87	10,27	-19,92	-2,94	-9,42	8,11	-18,9	-3,59	0,48
Global 4C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,25	8,04	-21,19	-0,01	-9,90	7,85	-18,11	-5,22	0,308
Basal lateral LS <i>rate strain</i>	12	0	-0,66	0,71	-8,25	-0,19	-0,80	0,53	-1,14	-0,38	0,477
Médio lateral LS <i>rate</i>	12	0	-0,52	0,54	-1,31	-0,11	-0,47	0,42	-0,98	-0,16	0,326
Apical lateral LS <i>rate</i>	12	0	-0,46	0,39	-0,82	-0,13	-0,37	0,27	-0,73	-0,08	0,06
Apical septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,64	0,35	-0,89	-0,37	-0,60	0,45	-63	-0,33	0,655
Médio septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,77	0,43	-1,09	-0,36	-0,65	0,23	-1	-0,37	0,388
Basal septal LS <i>rate</i>	12	0	-0,70	0,29	-1,03	-0,35	-0,62	0,35	-0,96	-0,21	0,694
Global 4C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,41	0,28	-1	-0,25	-0,42	0,38	-0,86	-0,25	0,169
Basal anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-7,99	7,95	-19,72	-0,05	-9,88	11,19	-22,42	-0,02	0,754
Médio anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-7,48	9,27	-25,37	-0,74	-7,42	9,70	-15,26	-0,15	0,239
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-7,20	13,12	-30,06	-0,23	-7,38	8,47	-13,49	-0,87	0,638
Apical inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-9,53	11,66	-24,26	-0,53	-12,14	9,44	-20,28	-1,96	0,875
Médio inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-12,50	11,58	-22,91	-0,73	-13,80	9,06	-20,48	-5,31	0,859
Basal inferior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,27	11,50	-18,58	-0,66	-11,46	9,57	-19,16	-0,92	0,433
Global 2C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-7,54	11,91	-21,44	-0,5	-9,78	8,07	-17,4	-0,9	0,638
Basal anterior longitudinal <i>strain rate</i>	11	1	-0,62	0,42	-1,12	-0,33	-0,74	0,90	-1,58	-0,23	0,386
Médio anterior longitudinal <i>strain rate</i>	11	1	-0,66	0,34	-1,27	-0,16	-0,40	0,43	-0,84	-0,09	0,114

Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,34	0,47	-2,01	-0,05	-0,57	0,39	-0,86	-0,1	0,722
Apical inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,50	0,36	-1,43	-0,27	-0,62	0,36	-0,98	-0,27	0,624
Médio inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,58	0,53	-1,08	-0,01	-0,65	0,33	-0,92	-0,39	0,838
Basal inferior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,67	0,33	-0,98	-0,27	-0,59	0,40	-1,05	-0,21	0,878
Global 2C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,39	0,45	-1,16	-0,17	-0,47	0,43	-0,86	-0,24	0,859
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,47	8,44	-21,17	-1,08	-12,51	12,09	-18,71	-1,36	0,374
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,31	11,61	-20,51	-0,04	-9,16	8,07	-17,85	-1	0,286
Lateral apical longitudinal <i>strain</i>	12	0	-6,74	12,70	-23,37	-0,88	-6,01	8,75	-13,14	-1,33	0,182
Apical anterior longitudinal <i>strain</i>	12	0	-12,22	11,04	-19,94	-3,27	-9,14	9,76	-17,34	-1,29	0,328
Septal anterior médio longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,44	7,70	-19,04	-4,33	-11,55	9,65	-18,74	-3,75	0,286
Septal anterior basal longitudinal <i>strain</i>	12	0	-10,06	6,26	-23,65	-0,29	-11,03	9,80	-18,24	-2,86	0,354
Global 5C longitudinal <i>strain</i>	12	0	-11,22	7,41	-15,16	-3,77	-9,17	7,44	-15,92	-2,19	0,041
Lateral inferior basal longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,85	0,55	-1,96	-0,24	-0,75	0,24	-1,5	-0,51	0,423
Lateral inferior médio longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,70	0,39	-1,03	-0,19	-0,64	0,28	-0,89	-0,2	0,062
Lateral apical longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,41	0,82	-1,22	-0,06	-0,45	0,26	-1,4	-0,09	0,333
Apical anterior longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,55	0,46	-1,39	-0,13	-0,50	0,40	-0,99	-0,13	0,398
Septal anterior médio longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,69	0,49	-1,2	-0,26	-0,60	0,25	-0,81	-0,16	0,213
Septal anterior basal longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,67	0,36	-2,28	-0,37	-0,65	0,23	-1,27	-0,34	0,878
Global 5C longitudinal <i>strain rate</i>	12	0	-0,51	0,29	-0,91	-0,15	-0,46	0,32	-0,87	-0,19	0,155
Médio inferior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-13,50	13,20	-31,95	-9,02	-20,57	7,24	-27,15	-9,15	0,401
Médio posterior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-12,50	13,10	-30,51	-3,28	-13,42	6,46	-18,56	-8,26	0,889
Médio lateral <i>strain</i> circunferencial	10	2	-9,23	7,03	-29,1	-2,32	-11,75	6,22	-19,31	-2,75	1,000
Médio anterior <i>strain</i> circunferencial	10	2	-12,75	14,29	-36,38	-2,11	-13,49	12,82	-25,15	-4,83	0,575
Médio anterior septal <i>strain</i> circunferencial	10	2	-19,08	12,71	-41,45	-3,95	-23,55	12,71	-37,09	-6,72	0,484
Médio septal <i>strain</i> circunferencial	10	2	-20,69	12,39	-35,99	-6,28	-23,91	12,59	-41,35	-9,29	0,161
Global transversal médio <i>strain</i> circunferencial	10	2	-13,40	10,22	-33,98	-8,08	-16,06	7,29	-26,39	-8,47	0,484
Médio inferior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,83	0,60	-2,86	-0,3	-1,02	0,40	-1,51	-0,41	0,161

Médio posterior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,94	0,64	-2,23	-0,71	-0,77	0,27	-1,48	-0,41	0,069
Médio lateral <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,78	0,46	-1,76	-0,41	-0,80	0,43	-1,47	-0,45	0,362
Médio anterior <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,80	0,62	-1,36	-0,21	-0,79	0,32	-1	-0,24	0,889
Médio anterior septal <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,89	0,70	-1,61	-0,35	-1,02	0,46	-1,59	-0,41	0,484
Médio septal <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-1,02	0,70	-2,2	-0,38	-1,14	0,56	-1,79	-0,43	0,208
Global transversal médio <i>strain rate</i> circunferencial	10	2	-0,70	0,64	-1,74	-0,33	-0,78	0,40	-1,69	-0,4	0,327

Tabela 9. Análise de associação do estudo longitudinal comparando as variáveis da evolução clínica (em dois momentos) dos 139 pacientes com DC acompanhados no HUB de 2016 a 2018

	n	Média	Evolução clínica A			Evolução clínica B			P	
			Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mínimo		Máximo
Frequência cardíaca	139	67,90	11,17	45,00	115,00	68,40	11,48	40,00	120,00	0,597
Pressão arterial sistólica	139	137,68	110,83	95,00	1417,00	124,76	17,86	84,00	174,00	0,175
Pressão arterial diastólica	139	74,89	10,66	44,00	100,00	75,48	15,87	10,00	169,00	0,661
Altura (cm)	139	161,14	10,01	120,00	192,00	161,37	10,14	105,00	190,00	0,734
Peso (kg)	139	67,89	13,08	40,00	122,00	68,50	12,64	40,00	110,00	0,223
Índice de massa corpórea	139	26,31	5,50	17,31	48,21	26,48	5,42	17,31	49,89	0,701

Tabela 12. Distribuição dos pacientes com doença de Chagas acompanhados no HUB segundo variáveis sócio demográficas. Brasília de 2016 a 2018

Variáveis	Frequência	Porcentagem, em %
Sexo		
Masculino	59	34,5
Feminino	112	65,5
Idade dos indivíduos (anos)		
Média		46,7
Mediana		45
Desvio-padrão		10,28
Escolaridade		
Analfabeto	23	13,5
Fundamental I completo	26	15,2
Fundamental II completo	45	26,3
Médio incompleto	27	15,8
Médio completo	33	19,3
Raça/Cor		
Branco	34	19,9
Negro/pardo	126	73,7
Amarelo/indígena	7	4,1
Não sabem	3	1,8
Não quis informar	1	0,6
Classificação econômica		
A	1	0,6
B	23	13,5
C	109	63,7
D	32	18,7
E	6	3,5
Empregabilidade		
Empregados	94	55
Desempregados	77	45
Ocupação*		
Não referida	65	38,0
Auxiliar de serviços do comércio	25	14,6
Empregado doméstico	24	14,0
Auxiliar de serviços gerais	23	13,5

Trabalhador rural	11	6,4
Do lar	8	4,7
Professor	5	2,9
Pensionista/aposentado	4	2,3
Servidor público	3	1,8
Auxiliar serviços de saúde	2	1,2
Missionário	1	0,6
Domicílio		
Urbano	137	80,1
Rural	34	19,9
Continua		

Variáveis	Frequência	Porcentagem, em % continua
Hábitos		
Consumo de bebida alcoólica		
Sim	38	22,2
Tabagismo		
Sim	11	6,4
Atividade física		
Sim	84	49,1
Histórico		
Já foram picados por “Barbeiro”	129	75,4
História familiar para Doença de Chagas	106	62
Viveram na zona rural	123	71,9
Forma da DC		
Indeterminada	110	64,3
Cardíaca	30	17,5
Mista	12	7
Digestiva	19	11,1
Patologias associadas		
HAS	37	21,6
Dislipidemia	35	20,5
Depressão	15	8,8
Ansiedade	12	7
Diabetes	9	5,3
Hipertireoidismo	4	2,3
Gastrite	2	1,2
Síndrome da imunodeficiência humana	1	0,6
Antifosfolípideo	1	0,6
Uso de medicamentos		
Outros medicamentos	15	8,8
Antidislipemia	12	7
Antidepressivo	11	6,4
Betabloqueador	10	5,8
Omeprazol	9	5,3
Antidiabéticos	5	2,9
Ácido acetilsalicílico	5	2,9

*Nota: Emprego doméstico = doméstica, cuidadora de criança, diarista e jardinagem

Auxiliar de serviços gerais = Cozinheiro, Ajudante de cozinha, Auxiliar de cozinha, Bombeiro civil,
Camareira, Copeira. Camareira, Cozinheiro, Gari, Porteiro, Segurança
Auxiliar de serviços do comércio = Atendente, Tesouraria, Balconista, Cabelereira, Comerciante,
Comércio, Entregador, Garçom, Manicure, Montador, Repositor,
Taxista
Auxiliar serviços de saúde = auxiliar enfermagem, Auxiliar laboratório

ANEXO A – PARECER DO CEP

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Novas Tecnologias aplicadas ao diagnóstico e identificação de marcadores genéticos prognósticos para a Doença de Chagas crônica **Pesquisador:** Elza Ferreira Noronha **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 53663015.4.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.521.680

Apresentação do Projeto:

No anterior

Objetivo da Pesquisa:

No anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No anterior

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No anterior

Recomendações:

Recomendamos acrescentar o currículo do Dr Daniel Vasconcelos, que está listado como pesquisador, mas o currículo não foi acrescentado.

Recomendamos acertar a data de início do projeto para após aprovação por esse comitê de ética

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendamos acrescentar o currículo do Dr Daniel Vasconcelos, que está listado como pesquisador, mas o currículo não foi acrescentado.

Recomendamos acertar a data de início do projeto para após aprovação por esse comitê de ética

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto foi avaliado na 4ª Reunião Ordinária deste CEP. Após apresentação pelo relator e discussão pelos membros do Colegiado o projeto foi aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_628619.pdf	12/04/2016 14:34:40		Aceito
Outros	MariaRegina.pdf	22/02/2016 22:10:48	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Hilda.pdf	22/02/2016 22:07:10	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	CesarC.pdf	22/02/2016 22:05:59	ElzaFerreira Noronha	Aceito

Outros	Hagstrom.pdf	22/02/2016 22:05:22	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Mariana.pdf	22/02/2016 22:03:37	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Cleudson.pdf	22/02/2016 22:03:02	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Gustavoromero.pdf	22/02/2016 22:02:24	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Nadjar.pdf	22/02/2016 22:01:26	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Vicente.pdf	22/02/2016 21:59:31	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	ElzaNoronha.pdf	22/02/2016 21:58:05	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Resumo.pdf	19/11/2015 17:10:12	ElzaFerreira Noronha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tecnologiasChagas.pdf	19/11/2015 17:08:22	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TecnologiasprognosticoChagas.pdf	19/11/2015 17:07:26	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Ciencia.pdf	19/11/2015	ElzaFerreira	Aceito

Outros	Ciencia.pdf	17:04:32	Noronha	Aceito
Outros	Responsabilidade.pdf	19/11/2015 17:02:38	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Declaração do Patrocinador	fpdf.pdf	19/11/2015 17:00:30	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Outros	Carta.pdf	19/11/2015 16:46:38	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia.pdf	19/11/2015 16:45:39	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Manuseio.pdf	19/11/2015 16:44:43	ElzaFerreira Noronha	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	19/11/2015 16:44:25	ElzaFerreira Noronha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Abril de 2016

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

ANEXO B – TCLE

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA/NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

TÍTULO DA PESQUISA: Novas tecnologias aplicadas ao diagnóstico e identificação de marcadores genéticos prognósticos para Doença de Chagas.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE PESQUISA

Novas estratégias diagnósticas e identificação de marcadores genéticos prognósticos para Doença de Chagas.

Pesquisadores Responsáveis

Hilda Maria Benevides da Silva de Arruda (Aluna de Pós-graduação (Doutorado) em Medicina Tropical)

Prof. Dra. Elza Ferreira Noronha (Professora Adjunta Faculdade Medicina/Núcleo de Medicina tropical)

Prof. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira (Professora Adjunta Faculdade Medicina/Núcleo de Medicina tropical)

Pesquisadora responsável: Hilda Benevides

Telefone celular e WhatsApp: 61/ 8119-5137 – Telefones fixos 61/ 2028-5326 ou 3107-0084.

E-mail: hbenevides.arruda@gmail.com

Universidade de Brasília/ Faculdade de Medicina/ Núcleo de Medicina Tropical

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, com _____ anos de idade, _____ (Carteira de Identidade e órgão expedidor) abaixo assinado, declaro ter compreendido o que está escrito neste documento, por meio do qual do meu consentimento para participação como voluntário(a) nessa pesquisa médica, que diz o seguinte:

Termo de Consentimento para participação em Projeto de Pesquisa

1. Estou participando por minha vontade, de uma pesquisa para estudar melhor a Doença de Chagas.
2. Fui informado que sou portador da Doença de Chagas. Foi-me explicado como adquiri a Doença de Chagas e de suas várias formas de apresentação.
3. Para participar da pesquisa, terei que me submeter a consulta e realização de exames no Hospital Universitário de Brasília(HUB), ao exame físico geral, a exames como eletrocardiograma, ecocardiograma, e um outro tipo de eletrocardiograma por meio de um aparelho que ficará colocado por fora do meu corpo durante um dia e uma noite (Exame de Holter de 24 horas), Rx de tórax, além de coleta de sangue , duas coletas, para confirmação do diagnóstico da doença e exames laboratoriais comuns feitos para minha doença.
4. Estes exames serão solicitados pela médica pesquisadora e realizados no hospital universitário.
5. Todos estes exames são normalmente feitos nos casos da minha doença para que ela seja bem conhecida e controlada e para observar o efeito dos remédios.
6. Nenhum destes exames oferece qualquer tipo de perigo ou de incômodo maior.

7. Fui informado (a) que receberei os tratamentos preconizados pelo Ministério da Saúde durante o acompanhamento médico recebido durante a pesquisa.
8. Fui esclarecido que uma parte do sangue coletado será usado para realizar testes em laboratório e que podem ser estocados para realização de testes em período posterior a coleta.
9. Nenhum tipo de pagamento será feito e nenhum benefício a mais será obtido por mim pela participação nessa pesquisa, a não ser o melhor conhecimento da minha doença e a possibilidade do seu melhor tratamento de acordo como que for descoberto. Não terei, também, qualquer despesa financeira pela minha participação que esteja diretamente relacionada com a pesquisa.
10. Os pesquisadores declaram guardar segredo dos meus dados e informações pessoais e que os resultados da pesquisa somente serão informados para mim e para outros médicos pesquisadores.
11. Se eu quiser, tenho o direito de deixar de participar dessa pesquisa a qualquer momento, bastando comunicar aos pesquisadores. Neste caso, não terei qualquer prejuízo ou problema para continuar com o meu atendimento, com meus exames e com meu tratamento, que continuarão sendo feitos normalmente.
12. No caso em que haja necessidade de utilizar o material armazenado você pode autorizar seu uso neste termo de consentimento de duas formas: conceder ao pesquisador o uso desse material sem precisar de nova autorização ou ser contatado novamente para dar autorização a uma nova pesquisa (assinalando o que você prefere no final do presente termo). A qualquer momento você tem o direito de pedir esse material excedente de volta, ou retirar seu consentimento para seu uso quando bem quiser. Você será comunicado caso esse material excedente, que vai ficar estocado sob guarda do pesquisador, venha a ser descartado ou perdido. O projeto poderá ser encerrado caso ocorram efeitos adversos além dos esperados e

que posam prejudicá-lo. Ainda, você aceita que o material biológico seja armazenado para outros objetivos de pesquisa e não há necessidade de me contactar para novo termo de consentimento.

Sendo assim, por estar devidamente esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente você expressa seu consentimento e/ou do seu responsável para ser incluído como participante nesta pesquisa. Ainda, Você:

() Aceita que o material biológico seja armazenado para outros objetivos de pesquisa e não há necessidade de me contactar para novo termo de consentimento.

() Aceito que o material biológico seja armazenado para outros objetivos de pesquisa, mas desejo ser contactado para assinar novo termo de consentimento quando o material for reutilizado.

() Não Aceito que o material biológico seja armazenado para outros objetivos de pesquisa.

13. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. A este comitê cabe a solução ou o encaminhamento de quaisquer questões éticas implicadas nesta pesquisa, de interesse do Sujeito Voluntário ou dos Pesquisadores responsáveis.

Brasília, _____ de _____ de _____.

_____.

Voluntário

Impressão dactiloscópica (p/ analfabeto).

_____ Testemunha

Dra. Hilda Maria B. da Silva de Arruda – CRM-DF 7791.

Prof. Dra. Elza Ferreira Noronha

N.B.: Com cópia para Voluntário.

ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE MEDICINA/NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

FICHA Nº 1

Ficha de coleta de dados

Nº do paciente: _____

Pesquisador: _____ Data: / /

INFORMAÇÕES PESSOAIS

1.Nome do Paciente:		2.Nº do Prontuário:	
3.Nome da mãe:			
4.Endereço onde mora:			
5.CEP:			
6.Telefones para contato:() _____ / () _____ / () _____			
7. E-mail			
8.Data Atendimento			

NAS PRÓXIMAS PERGUNTAS ABORDAREMOS QUESTÕES SOBRE ONDE O SENHOR OU SENHORA NASCEU, COMO ERA O LOCAL, SEUS HÁBITOS DE VIDA COMO FUMAR, BEBER, E OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES PARA CONHECERMOS MELHOR O SEU ESTADO DE SAÚDE

DADOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS/ECONÔMICOS

<p>9. Quando o (a) sr. (a) nasceu? Data de nascimento: _____ Município _____ 10. Estado _____</p>	<p>11. Procedência (estado) _____ 12. Sexo 1 () M 2 () F</p>
<p>13. A sua cor ou raça é: 1 () branca 2 () preta 3 () amarela 4 () parda 5 () indígena 777 () não sabe 888 () não quis informar</p>	
<p>14. Atualmente, o (a) Sr. (a) mora em área urbana ou rural?</p>	<p>1 () urbana 2 () rural</p>
<p>15. Quanto tempo mora nesse lugar?</p>	<p>1 () < 1 ano 2 () > 1 ano</p>
<p>16. Quando acima de 1 ano, perguntar: Quantos anos mora nesse lugar?</p>	<p>_____ anos</p>
<p>17. O (a) sr. (a) já morou em zona rural? 18. Quanto tempo morou? 19. Há quanto tempo não mora mais?</p>	<p>1 () sim 2 () não (EM CASO DE RESPOSTA NEGATIVA, PULE PARA A QUESTÃO 20). _____ _____ anos. _____ _____ anos.</p>

<p>20. O (a) sr. (a) mora ou já morou em residência pau a pique</p> <p>21. Quanto tempo morou?</p> <p>22. Há quanto tempo não mora mais?</p>	<p>1() sim 2() não (EM CASO DE RESPOSTA NEGATIVA, PULE PARA A QUESTÃO 23).</p> <p>_____ anos</p> <p>_____ anos.</p>
<p>23. Já foi picado pelo Barbeiro?</p>	<p>1() sim 2() não</p>
<p>24. Alguém na família tem doença de Chagas (pai, mãe, irmãos ou filhos)?</p>	<p>1() sim 2() não</p>
<p>25. Alguém teve problema no coração com idade inferior a 40 anos (pai, mãe, irmãos ou filhos)?</p>	<p>1() sim 2() não</p>
<p>26. No momento, o senhor (a) está trabalhando?</p>	<p>1() sim 2() não (EM CASO DE RESPOSTA NEGATIVA, PULE PARA A QUESTÃO 29).</p>
<p>Se sim,</p> <p>27. Qual é a sua ocupação atual?</p>	
<p>28. Quantos anos está na ocupação atual?</p>	
<p>29. E qual foi a sua ocupação anterior?</p>	<p>(EM CASO DE NÃO HAVER OCUPAÇÃO ANTERIOR, PULE PARA A QUESTÃO 31).</p>
<p>30. Quanto tempo ficou na ocupação anterior? (Anos)</p>	<p>_____ anos</p>

31. Por quantos anos o(a) sr. (a) frequentou a Escola?

_____ (anos)

2 () Não estudou (SE NÃO ESTUDOU, PULE PARA A QUESTÃO 33).

32. Qual é a sua escolaridade, ou seja, até que série ou ano concluiu, com aprovação(1)*?

1. () curso primário () 1 () 2 () 3 () 4 [1, 2, 3, 4]

2. () admissão () 4

3. () curso ginásial ou ginásio () 1 () 2 () 3 () 4 [5, 6, 7, 8]

4. () 1º grau ou fundamental ou supletivo de 1º grau () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 [1 a 8]

5. () 2º grau ou colégio ou técnico ou normal ou científico ou ensino médio ou supletivo de 2º grau () 1 () 2 () 3 [9, 10, 11]

6. () 3º grau ou curso superior

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 ou + [12 a 19]

7. () pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado) () 1 ou + [20] 8. () nunca estudou [0]

777 () não sabe

888 ()

não quis responder

33. Qual seu estado conjugal atual?	1 () solteiro(a) 2 () casado (a) legalmente 3 () tem união estável há mais de seis meses 4 () viúvo(a) 5 () separado (a) ou divorciado (a) 888 () não quis informar
34. O (a) sr. (a) costuma consumir bebida alcoólica*? 1 () sim 2 () não 888 () não quis informar (EM CASO DE OPÇÕES 2 OU 888, PULE PARA A QUESTÃO 39). 35. Com que frequência o (a) sr. (a) costuma consumir alguma bebida alcoólica? 1 () 1 a 2 dias por semana 2 () 3 a 4 dias por semana 3 () 5 a 6 dias por semana 4 () todos os dias (inclusive sábado e domingo) 5 () menos de 1 dia por semana 6 () menos de 1 dia por mês	

QUESTÃO 36 É SÓ PARA HOMENS, SE FOR MULHER, PULE PARA A QUESTÃO 37

36. Nos últimos 30 dias, o sr. chegou a consumir cinco ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião*? (cinco doses de bebida alcoólica seriam cinco latas de cerveja, cinco taças de vinho ou cinco doses de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada)

1 () sim (**PULE PARA QUESTÃO 35**) 2 () não (**PULE PARA QUESTÃO 39**)

QUESTÃO 37 É SÓ PARA MULHERES,

37. Nos últimos 30 dias, a sra. chegou a consumir quatro ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião*? (Quatro doses de bebida alcoólica seriam quatro latas de cerveja, quatro taças de vinho ou quatro doses de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada).

1 () sim (**VÁ PARA QUESTÃO 38**). 2 () não (**PULE PARA QUESTÃO 39**).

38. Em quantos dias do mês isto ocorreu*?

1 () em um único dia no mês

2 () em 2 dias

3 () em 3 dias

4 () em 4 dias

5 () em 5 dias

6 () em 6 dias

7 () em 7 ou mais dias

777 () não sabe

AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE FUMO DE CIGARROS OU DE OUTROS PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS TAIS COMO CHARUTO, CIGARRILHA, CACHIMBO, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI) E NARGUILÉ (OU CACHIMBOS D'ÁGUA). POR FAVOR, NÃO RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

39. Atualmente, o (a) sr. (a) fuma*?

1 () sim, diariamente (**VÁ PARA QUESTÃO 40**).

2 () sim, mas não diariamente (**PULE PARA QUESTÃO 41**).

3 () não (**PULE PARA QUESTÃO 43**)

40. Quantos cigarros o (a) sr. (a) fuma por dia*?

1 () 1 a 4

2 () 5 a 9

3 () 10 a 14

4 () 15 a 19

5 () 20 a 29

6 () 30 a 39

() 40 ou +

41. Quantos cigarros o (a) sr. (a) fuma por semana*?

1 () 1 a 4

2 () 5 a 9

3 () 10 a 14

4 () 15 a 19

5 () 20 a 29

6 () 30 a 39

7 () 40 ou +

42. Que idade o (a) sr. (a) tinha quando começou a fumar regularmente*?

_____ anos

777 () não se lembra

43. No passado, o(a) sr.(a) já fumou*?

1 () sim, diariamente

2 () sim, mas não diariamente

3 () não

44. Alguma das pessoas que moram com o(a) sr.(a) costuma fumar dentro de casa*?

1 () sim 2 () não 888 () não quis informar

45. Algum colega do trabalho costuma fumar no mesmo ambiente onde o(a) sr.(a) trabalha*?

1 () sim 2 () não 888 () não quis informar

46. Nos últimos três meses, o (a) sr. (a) praticou algum tipo de exercício físico no lazer ou esporte*?

1 () sim 2 () não (**PULE PARA QUESTÃO 51**) (não vale fisioterapia).

47. Qual o tipo principal de exercício físico no lazer ou esporte que o (a) sr. (a) praticou?

ANOTAR APENAS O PRIMEIRO CITADO

1 () caminhada (não vale deslocamento para o trabalho)

2 () caminhada em esteira

3 () corrida (cooper)

4 () corrida em esteira

5 () musculação

6 () ginástica aeróbica (spinning, step, jump)

7 () hidroginástica

8 () ginástica em geral (alongamento, pilates, ioga)

9 () natação

10 () artes marciais e luta (jiu-jitsu, karatê, judô, boxe, muay thai, capoeira) 11 () bicicleta (inclui ergométrica)

11 () futebol/futsal

12 () basquetebol

13 () voleibol/futevôlei

14 () tênis

15 () dança (balé, dança de salão, dança do ventre)

16 () outros _____

48. O (a) sr. (a) pratica o exercício pelo menos uma vez por semana*?

1 () sim

2 () não (PULE PARA QUESTÃO 51).

49. Quantos dias por semana o (a) sr. (a) costuma praticar exercício físico ou Esporte*?

1 () 1 a 2 dias por semana

2 () 3 a 4 dias por semana

3 () 5 a 6 dias por semana

4 () todos os dias (inclusive sábado e domingo)

50. No dia em que o(a) sr.(a) pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade*?

1 () menos que 10 minutos

2 () entre 10 e 19 minutos

3 () entre 20 e 29 minutos

4 () entre 30 e 39 minutos

5 () entre 40 e 49 minutos

6 () entre 50 e 59 minutos

7 () 60 minutos ou mais

51. Nos últimos três meses, o(a) sr.(a) trabalhou*? 1 () sim 2 () não (PULE PARA QUESTÃO 58).

52. No seu trabalho, o(a) sr.(a) anda bastante a pé*?

1 () sim 2 () não 777 () não sabe

53. No seu trabalho, o(a) sr.(a) carrega peso ou faz outra atividade pesada*?

1 () sim 2 () não (PULE PARA QUESTÃO 56) 777 () não sabe (PULE PARA QUESTÃO 56).

54. Em uma semana normal, em quantos dias o (a) sr. (a) faz essas atividades no seu trabalho*?

Número de dias _____

555 () menos de 1 vez por semana

888 () não quis responder (PULE PARA A QUESTÃO 58)

55. Quando realiza essas atividades, quanto tempo costuma durar? Horas _____
Minutos _____

56. Para ir ou voltar ao seu trabalho, faz algum trajeto a pé ou de bicicleta*?

1 () sim, todo o trajeto

2 () sim, parte do trajeto

3 () não (PULE PARA QUESTÃO 58)

57. Quanto tempo o (a) sr. (a) gasta para ir e voltar neste trajeto (a pé ou de bicicleta) *?

- 1 () menos de 10 minutos
- 2 () entre 10 e 19 minutos
- 3 () entre 20 e 29 minutos
- 4 () entre 30 e 39 minutos
- 5 () entre 40 e 49 minutos
- 6 () entre 50 e 59 minutos
- 7 () 60 minutos ou mais _____

58. Atualmente, o (a) sr. (a) está frequentando algum curso/escola ou leva alguém a algum curso/escola*?

- 1 () sim
- 2 () não (PULE PARA QUESTÃO 61).
- 888 () não quis informar (PULE PARA QUESTÃO 61).

59. Para ir ou voltar deste curso ou escola, faz algum trajeto a pé ou de bicicleta*?

- 1 () sim, todo o trajeto
- 2 () sim, parte do trajeto
- 3 () Não (PULE PARA QUESTÃO 61).

60. Quanto tempo o (a) sr. (a) gasta para ir e voltar neste trajeto (a pé ou de bicicleta) *?

- 1 () menos de 10 minutos
- 2 () entre 10 e 19 minutos
- 3 () entre 20 e 29 minutos
- 4 () entre 30 e 39 minutos
- 5 () entre 40 e 49 minutos
- 6 () entre 50 e 59 minutos
- 7 () 60 minutos ou mais

61. Quem costuma fazer a faxina da sua casa*?

- 1 () eu sozinho(a) (PULE PARA QUESTÃO 63).
- 2 () eu com outra pessoa
- 3 () outra pessoa (PULE PARA QUESTÃO 65).

62. A parte mais pesada da faxina fica com*:

- 1 () o(a) sr.(a)
- 2 () outra pessoa
- 3 () ambos

63. Em uma semana normal, em quantos dias o (a) sr. (a) realiza a faxina da sua casa*?

- Número de dias _____
- 555 () menos de 1 vez por semana
 - 888 () não quis responder

64. E quanto tempo costuma durar a faxina*? Horas _____
Minutos _____

65. Em média, quantas horas por dia o (a) sr. (a) costuma ficar assistindo à Televisão*?

- 1 () menos de 1 hora
2 () entre 1 e 2 horas
3 () entre 2 e 3 horas
4 () entre 3 e 4 horas
5 () entre 4 e 5 horas
6 () entre 5 e 6 horas
7 () mais de 6 horas
8 () não assiste à televisão

CLASSIFICAÇÃO SOCIO-ECONÔMICA –

POSSE DE ITENS	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 OU +
TELEVISÃO A CORES	0	1	2	3	4
RÁDIO	0	1	2	3	
BANHEIROS	0	4	5	6	
AUTOMÓVEL	0	4	7	9	
EMPREGADA MENSALISTA	0	3	4	4	
MÁQUINA DE LAVAR	0	2	2	2	
GELADEIRA	0	4	4	4	
FREEZER OU GELADEIRA DUPLEX	0	2	2	2	2

GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DE FAMÍLIA

NOMECLATURA ANTIGA	NOMECLATURA ATUAL	PONTOS
ANALFABETO/PRIMÁRIO INCOMPLETO	ANALFABETO/FUNDAMENTAL 1 INCOMPLETO	0
PRIMÁRIO COMPLETO/GINASIAL INCOMPLETO	FUNDAMENTAL 1 COMPLETO/ FUNDAMENTAL 2 INCOMPLETO	1
GINASIAL COMPLETO/COLEGIAL INCOMPLETO	FUNDAMENTAL 2 COMPLETO/ MÉDIO INCOMPLETO	2
COLEGIAL COMPLETO/SUPERIOR INCOMPLETO	MÉDIO COMPLETO/ SUPERIOR INCOMPLETO	4
SUPERIOR COMPLETO	SUPERIOR COMPLETO	8

PONTUAÇÃO ECONÔMICA: _____ CLASSE

USO DE BENZONIDAZOL NO PASSADO?	() 0 sim () 1 não
Idade do uso:	
Ano do uso	
Tempo de uso	Dias
Quantidade total de comp. prescritos	
Dose diária (mg/Kg/dia):	
Dose total ingerida durante o tto (g)	
Efeito colateral	() 0 sim () 1 não
Qual:	
Tratamento:	

MEDICAMENTOS QUE UTILIZA (uso contínuo)

No.	Medicamento			Data inicio	Observação
1.	IECA		()sim () não		
2.	BRA		()sim () não		
3.	ESPIROLAC		()sim () não		
4.	FUROSEM		()sim () não		
5.	DIURÉTICO		()sim () não		
6.	DIGITAL		()sim () não		
7.	AMIOD		()sim () não		
8.	WARFARINA		()sim () não		
9.	INSULINA		()sim () não		
10.	ANTIDIABÉTICO		()sim () não		
11.	BETABLOQ		()sim () não		
12.	Outros Medicamentos				

Algum médico ou profissional de saúde já disse que o senhor (a) tem alguma dessas doenças?

- (1) Colesterol alto; (2) Hipertensão arterial; (3) Infarto do miocárdio
 (4) Asma ou bronquite
 (5) Diabetes; (6) Hipertireoidismo;
 (7) Insuficiência Renal crônica
 (8) Depressão; (9) Ansiedade/nervosismo; (10) HIV

MUITO OBRIGADO (A) PELA SUA PARTICIPAÇÃO! AS INFORMAÇÕES QUE O (A) SR (A) NOS FORNECEU SERÃO MUITO VALIOSAS PARA O ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA.

EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS LABORATORIAIS E CLÍNICOS

EXAMES	1 ^a	2 ^a	OBSERVAÇÕES
BIOQUÍMICOS	COLETA	COLETA	
	___/___/___	___/___/___	
	—	—	
Hb g/dL			
Ht %			
Uréia (mg/dL)			
Creat. (mg/dL)			
TGO (U/L)			
TGP (U/L)			
Colesterol total (mg/dL)			
Triglicerídeos (mg/dL)			
LDL (mg/dL)			
HDL (mg/dL)			
Glicose (mg/dL)			
Na ⁺ /k ⁺ (mmol/dL)			
Globulina (g/dL)			

Albumina (g/dL)				
Proteínas totais (g/dL)				
TESTES PARA CHAGAS	1ª COLETA ___/___/___ —	2ª COLETA ___/___/___ —	OBSERVAÇÕES	
HAI	() 0 sim () 1 não	() 0 sim () 1 não	Titulo:	
IFI	() 0 sim () 1 não	() 0 sim () 1 não	Titulo:	
ELISA	() 0 sim () 1 não	() 0 sim () 1 não	Titulo:	
Xenodiagnóstico	() 0 sim () 1 não	() 0 sim () 1 não		
OUTROS PARÂMETROS	1ª COLETA ___/___/___ —	2ª COLETA ___/___/___ —		
PA (mmHg)				
FC				
Peso				
Altura				
Massa corpórea (Kg)				

EXAMES CLÍNICOS

ECG tempo 1			
ECG NORMAL	()0sim ()1 não	Arritmia supra	
Ritmo sinusal	()0sim ()1 não	ESSV	()0sim ()1 não
Atrial	()0sim ()1 não	TPSV	()0sim ()1 não
Taquicardia atrial	()0sim ()1 não	Arritmia ventricular	
Juncional	()0sim ()1 não	ESV multiplas	()0sim ()1 não
Fibrilação atrial	()0sim ()1 não	Pares	()0sim ()1 não
Idioventricular	()0sim ()1 não	Salvas	()0sim ()1 não
TV sustentada	()0sim ()1 não	Fenômeno R/T	()0sim ()1 não
Marcapasso	()0sim ()1 não	TVS e TVNS	()0sim ()1 não

Distúrbios da condução ventricular			
BAV 1º grau	()0sim ()1 não		
BAV 2:1	()0sim ()1 não		
BAV 3º	()0sim ()1 não		
Préexcit.vent	()0sim ()1 não		
Dissociação AV	()0sim ()1 não		

Eletrocardiograma	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Anormal					
Ecocardiograma	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Anormal					
Holter	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Anormal					
RX coração	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Dilatação					
RX esôfago	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Dilatação					
Enema opaco	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	OBSERVAÇÕES
(0) Normal					
(1) Dilatação					

EXAMES CLÍNICOS

ECG tempo 2			
ECG NORMAL	() 0sim () 1 não	Arritmia supra	
Ritmo sinusal	() 0sim () 1 não	ESSV	() 0sim () 1 não
Atrial	() 0sim () 1 não	TPSV	() 0sim () 1 não
Taquicardia atrial	() 0sim () 1 não	Arritmia ventricular	
Juncional	() 0sim () 1 não	ESV multiplas	() 0sim () 1 não
Fibrilação atrial	() 0sim () 1 não	Pares	() 0sim () 1 não
Idioventricular	() 0sim () 1 não	Salvas	() 0sim () 1 não
TV sustentada	() 0sim () 1 não	Fenômeno R/T	() 0sim () 1 não
Marcapasso	() 0sim () 1 não	TVS e TVNS	() 0sim () 1 não

Distúrbios da condução ventricular			
BAV 1º grau	() 0sim () 1 não		
BAV 2:1	() 0sim () 1 não		
BAV 3º	() 0sim () 1 não		
Préexcit.vent	() 0sim () 1 não		
Dissociação AV	() 0sim () 1 não		

Eletrocardiograma (0) Normal (1) Anormal	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES
Ecocardiograma (0) Normal (1) Anormal	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES
Holter (0) Normal (1) Anormal	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES
RX coração (0) Normal (1) Dilatação	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES
RX esôfago (0) Normal (1) Dilatação	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES
Enema opaco (0) Normal (1) Dilatação	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	OBSERVAÇÕES

Classificação clínica inicial (tempo 0):				
() Forma indeterminada () Forma cardíaca () Forma Digestiva () Forma Mista				
CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS				
A	B1	B2	C	D
Sorol +	Sorol +	Sorol +	Sorol +	Sorol +
ECG Normal	ECG alterado ou ECO alterado	FE alterada	FE alterada	FE alterada
FE Normal	FE Normal Assintomático	Assintomático	Sintoma de IC	Sintoma de IC Refratário

Classificação clínica final T2:				
() Forma indeterminada () Forma cardíaca () Forma Digestiva () Forma Mista				
CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS				
	B1	B2	C	D
Sorol +	Sorol +	Sorol +	Sorol +	Sorol +
ECG Normal	ECG alterado ou ECO alterado	FE alterada	FE alterada	FE alterada
FE Normal	FE Normal Assintomático	Assintomático	Sintoma de IC	Sintoma de IC Refratário

*1. Brasil V. vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2013. 2013.

ANEXO D – MANUAL DO QUESTIONÁRIO

Manual do Questionário

Informações Pessoais

- Nome completo do paciente (sem abreviação)
- Endereço atual com CEP
- Telefones com código DDD

Questões Socioeconômicas

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir. Para aparelhos domésticos em geral deve-se considerar os seguintes casos:

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses
- Não considerar os seguintes casos
 - a. Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
 - b. Bem quebrado há mais de 6 meses
 - c. Bem alugado em caráter eventual
 - d. Bem de propriedade de empregados ou pensionistas
- Televisores
 - a. Considerar apenas os televisores em cores.
 - b. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.
- Rádio
 - a. Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor.
 - b. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais.
 - c. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.
- Banheiro
 - a. O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário.
 - b. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s).
 - c. Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

- Automóvel
 - a. Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.
- Empregado doméstico
 - a. Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego.
 - b. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.
 - c. Note bem: o termo empregados mensalistas se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.
- Máquina de Lavar
 - a. Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática O tanquinho NÃO deve ser considerado.
- Videocassete e/ou DVD
 - a. Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.
- Geladeira e Freezer
 - a. No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:
 - i. Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse de geladeira; Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2a. porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.
 - ii. As possibilidades são
 - iii.

Sistema de atribuição de pontos para posse de Geladeira e Freezer

Não possui nem geladeira e nem freezer	0 pontos
Possui geladeira simples e não possui freezer	4 pontos
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	6 pontos
Possui geladeira de duas portas e freezer	6 pontos
Possui freezer mas não possui geladeira (raro)	2 pontos

Critérios do Corte Brasil

Classe	Pontos	Renda Média bruta Familiar no mês em R\$
A1	42 – 46	Acima de 11037
A2	35 – 41	11037
B1	29 – 34	6006
B2	23 – 28	3118
C1	18 – 22	1865
C2	14 – 17	1277
D	8 – 13	895
E	0 – 7	895

ANEXO E – FICHA DE ECOCARDIOGRAMA

Medicação

Data exame:

Data de nascimento	Idade	Altura	Peso
	Classe funcional	Fc	PA
Aorta	AE (mm)= átrio esquerdo	Volume AE= 4c (<34ml)	Volume AE= 2c
DDVE=	DSVE=	FE =(Teichholz)	FE =(Simpson)
Septo IV	PP	Massa do VE	Índice de massa VE
V D	TAPSE ($\geq 1,6$ CM)	Onda S lateral (>9,5cm/s)	
Medio=			
Basal=			
Vol átrio D			
TEI DO VD- TDI	A= final a' ao inicio e'	B = Duração onda S	A-B / B
2DFAC >35%	a= área diastólica final	B=área Sistólica final	a-b/a
Seio coronário	sistólico	diastólico	
E=	A=	Razão E/A	TD (ms)
TRIV (ms)	Velocidade pico sistólico pulmonar	Velocidade pico diastólico pulmonar	Velocidade pico do fluxo atrial reverso
Parede Septal			
Velocidade E' (cm/s)	Velocidade A'	Velocidade Sistólica	Duração do fluxo atrial reverse da veia pulmonar (a dur)
Parede Lateral			
Velocidade E' (cm/s)	Velocidade A'	Velocidade Sistólica	Duração da velocidade transmitral da onda A (A dur)

ANEXO F – FICHA STRAIN

APLAX							
	Velocidade Longitudinal	Deslocamento longitudinal	Strain Longitudinal	Strain Rate Longitudinal			
basPost							
midPost							
apPost							
apAntSept							
midAntSept							
basAntSept							
A4C							
basSept							
midSept							
apSept							
apLat							
midLat							
basLat							
A2C							
basInf							
midInf							
apInf							
apAnt							
midAnt							
basAnt							
	Strain Circunferencial	Strain Rate Circunferencial	Strain Radial	Strain Rate Radial	Rotação	Velocidade de Rotacional	Deslocamento Radial
Transversal Basal							
AntSept							
Ant							
AntLateral							
InfLat							

Inf							
InfSeptal							
	Strain Circunferencial	Strain Rate Circunferencial	Strain Radial	Strain Rate Radial	Deslocamento Radial	Rotação	Velocidade Rotacional
Transversal Médio							
AntSept							
Ant							
AntLateral							
InfLat							
Inf							
InfSeptal							
	Strain Circunferencial	Strain Rate Circunferencial	Strain Radial	Strain Rate Radial	Deslocamento Radial		
Transversal Apical							
Septal							
Anterior							
Lateral							
Inferior							