

GUILHERME AUGUSTO TEODORO ATHAYDE

**Avaliação dinâmica da função miocárdica e dissincronia
intraventricular em pacientes com cardiopatia chagásica
crônica - DyssynChagas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli
Filho

São Paulo

2022

GUILHERME AUGUSTO TEODORO ATHAYDE

**Avaliação dinâmica da função miocárdica e dissincronia
intraventricular em pacientes com cardiopatia chagásica
crônica - DyssynChagas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli
Filho

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Athayde, Guilherme Augusto Teodoro
Avaliação dinâmica da função miocárdica e
dissincronia intraventricular em pacientes com
cardiopatia chagásica crônica - DyssynChagas /
Guilherme Augusto Teodoro Athayde. -- São Paulo,
2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Cardiomiotopia chagásica
2.Disfunção ventricular 3.Dissincronia
intraventricular 4.Ecocardiografia sob estresse

USP/FM/DBD-278/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos pacientes com cardiopatia chagásica, que sofrem e têm sua qualidade de vida dissipada pela doença, pela falta de tratamento apropriado, pelo dificultoso acesso ao sistema de saúde e pela ausência de investimento em pesquisa sobre uma enfermidade ainda marginalizada, dedico esta tese.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, fonte de conhecimento, orientações, sabedoria e amor à pesquisa. Agradeço pelo acolhimento, confiança, pelo exemplo de humanidade, por me auxiliar a trilhar o árduo e gratificante caminho da pesquisa científica e por inculcar, em todos ao seu redor, a chama da excelência em tudo o que executa.

A Débora, meu grande amor, por ser minha maior incentivadora, meu porto-seguro nos momentos de tribulação, por compartilhar das alegrias e das preocupações e por ser a rocha que une nossa família.

A Luísa, por ser a alegria dos meus dias, uma menina linda que me inspira a ser diferença no mundo e por representar a realização do meu sonho de paternidade.

A minha mãe, Goreth, por ter me proporcionado os pilares de educação, retidão moral e de amor e dedicação ao trabalho e à família. Por ter acreditado em mim, em momentos em que até eu mesmo duvidava.

A meu pai, Dilermando Júnior, por ter investido neste projeto de 33 anos, sacrificando tudo o que tinha (e o que não tinha) na busca de me proporcionar a melhor educação que eu pudesse ter.

Aos meus sogros, José e Selma; meus cunhados, João, Elisa e Bruno; e aos meus sobrinhos, Pedro e Yasmin, por me incentivarem, mesmo quando minha ausência era inevitável e por dar todo o suporte que minha família precisava em todos os momentos.

Aos meus avós, Rita, Fernando (*in memorian*), Antônia (*in memorian*) e Dilermando (*in memorian*), pelas lições e pelo amor que carrego todos os dias em meu coração.

A todos os assistentes da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca, doutores Silvana Nishioka, Anísio Pedrosa, Sérgio Siqueira, Sérgio Martins, Cynthia Guirão, Caio Spaggiare, Ricardo Alkmim, Marcos Martinelli e Thiago Hueb, que foram, além de inspiração, ombros amigos sempre dispostos a me levar adiante.

A minhas queridas amigas Janete Caetano, Aline Loriene, Camila Oliveira e Andréia Pinheiro, sem as quais esta tese seria impossível. Gratidão por todo o suporte, carinho, amizade e por serem luz em meu caminho e por onde passam.

Às queridas Aline Biaggio, Karol, Marli, Cris, Mônica, Jeane e Michelle por tanto me ajudarem no acompanhamento dos pacientes e por serem o sorriso que deixava os dias mais leves.

Ao querido amigo Bruno Carter, por ser fundamental na realização dos exames, na seleção dos pacientes, no desenvolvimento da parte teórica e na parceria, que culminou na publicação. E por estar tantas horas ao meu lado, acreditando neste projeto. Esta tese também é sua.

A toda a equipe da Ecocardiografia do InCor-FMUSP, na pessoa do Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior, que, além de abrir as portas da unidade para a realização da pesquisa, orientou com maestria cada exame, com cuidado e sabedoria.

A toda a equipe da Arritmia Clínica e da Eletrofisiologia, Profs. Drs. Maurício Scanavacca, Francisco Darrieux, Luciana Sacilotto, Tan Chen Wu, Denise Hachul, Pedro Veronese, Sávila Bueno, Cristiano Pisani, por consolidarem em mim o amor por esta área tão fascinante.

A todos os assistentes das demais áreas, residentes de Cardiologia, *fellows* de Arritmia Clínica e de Eletrofisiologia, funcionários do InCor-FMUSP que me auxiliaram no seguimento dos pacientes e que, direta ou indiretamente, participaram deste processo.

E, principalmente, a Deus. Pelo dom da vida, da Medicina, por uma família e amigos maravilhosos, por tantas oportunidades que me fizeram chegar a este instante.

Epígrafe

"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana."
(Carl Jung)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Index ed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS**LISTA DE TABELAS****LISTA DE FIGURAS****RESUMO****ABSTRACT**

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Avaliação da dissincronia intraventricular pela ecocardiografia	3
1.2 Avaliação da dissincronia intraventricular e da função miocárdica pela ecocardiografia Speckle Tracking	5
1.3 Avaliação da função miocárdica e da dissincronia intraventricular pelo ecocardiograma sob estresse	7
1.4 Terapia de ressincronização cardíaca e dissincronia intraventricular.....	8
1.5 Terapia de ressincronização cardíaca e cardiopatia chagásica crônica	9
1.6 Hipótese do estudo	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Primário	12
2.2 Objetivos Secundários	12
2.3 Desfechos Clínicos	12
3 MÉTODOS	13
3.1 Entrevista clínica e eletrocardiograma de 12 derivações	15
3.2 Ecocardiograma em repouso e sob estresse	15
3.3 Distribuição da Casuística	17
3.4 Seguimento dos pacientes	18
3.5 Riscos e benefícios ao Paciente	19
3.6 Análise Estatística	19
4 RESULTADOS	21
4.1 Características clínicas e eletrocardiográficas da amostra	22
4.2 Características Ecocardiográficas e do Teste de Estresse	25
4.3 Reclassificação da Função Miocárdica.....	30
4.4 Variabilidade intra e interobservador.....	31
4.5 Análise de Desfechos Clínicos	32
5 DISCUSSÃO	38
5.1 Limitações.....	44
6 CONCLUSÕES	46
7 ANEXOS	48
8 REFERÊNCIAS	59

Listas

BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CCC	Cardiopatía chagásica crônica
DCEI	Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DCh	Doença de Chagas
DIV	Dissincronia intraventricular
DP	Desvio padrão
DT	Doppler tecidual
DVE	Disfunção ventricular esquerda
ECG 12d	Eletrocardiograma de 12 derivações
ESE	Ecocardiograma sob estresse
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICFER	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida
MSC	Morte súbita cardíaca
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
TAPSE	Excursão sistólica do plano anular tricúspide
TCIV	Transtorno de condução intraventricular
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
VE	Ventrículo esquerdo

Tabela 1	Características clínicas e eletrocardiográficas da população estudada.....	24
Tabela 2	Características ecocardiográficas e do teste ergométrico da população estudada.....	26
Tabela 3	Variabilidade intra e interobservador das medidas do <i>Strain</i> longitudinal global de 20 pacientes selecionados aleatoriamente do nosso banco de dados.....	31
Tabela 4	Desfechos primário e secundário na amostra total e entre os grupos divididos pelo comportamento do delta <i>Strain</i> longitudinal global.....	32
Tabela 5	Comparação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de teste ergométrico entre os grupos de sobreviventes e de pacientes que apresentaram o desfecho composto.....	36
Tabela 6	Análise de regressão logística binária, utilizando o R^2 de Nagelkerke para a predição do desfecho primário pelas variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de teste ergométrico.....	37

Figura 1	Fluxograma metodológico da distribuição dos pacientes entre os grupos de estudo e seguimento.....	18
Figura 2	Fluxograma do estudo e distribuição dos pacientes.....	22
Figura 3	Exemplos que ilustram o comportamento da mecânica miocárdica (strain longitudinal global e dissincronia intraventricular) em repouso e após o exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica entre os grupos do estudo.....	27
Figura 4	<i>Bull's eye</i> do ventrículo esquerdo e valores do <i>Strain</i> longitudinal regional (\pm DP) em repouso (A) e no esforço (B).....	28
Figura 5	Avaliação dinâmica da dissincronia intraventricular (índice de Yu) entre o repouso e o esforço (A) e da função ventricular (<i>Strain</i> Longitudinal Global) (B) na totalidade da amostra.....	29
Figura 6	Reclassificação da função ventricular baseada no <i>Strain</i> Longitudinal Global e na presença de reserva contrátil.....	30
Figura 7	Gráficos de Bland-Altman para análise de concordância intra e interobservador. A variabilidade intraobservador (A) e interobservador (B) para o <i>Strain</i> longitudinal global mostra a maioria das medidas entre os limites de concordância ($MD \pm 1,96 DP$).....	32
Figura 8	Curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevida livre do desfecho primário composto a partir do comportamento do <i>Strain</i> longitudinal global ao esforço em relação ao repouso (A), do comportamento da dissincronia intraventricular ao esforço em relação ao repouso (B) e dos grupos avaliados no estudo (C).....	34
Figura 9	Curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevida livre de morte e de transplante cardíaco a partir do comportamento do <i>Strain</i> longitudinal global ao esforço em relação ao repouso (A), do comportamento da dissincronia intraventricular ao esforço em relação ao repouso (B) e dos grupos avaliados no estudo (C).....	35

Resumo

Athayde GAT. *Avaliação dinâmica da função miocárdica e dissincronia intraventricular em pacientes com cardiopatia chagásica crônica – DyssynChagas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: Na cardiopatia chagásica crônica (CCC), parâmetros ecocardiográficos de repouso são utilizados como marcadores terapêuticos e prognósticos. Contudo, existem pacientes com grave disfunção miocárdica em repouso que apresentam melhor prognóstico. **OBJETIVO:** Avaliar o valor prognóstico da função miocárdica e da dissincronia intraventricular (DIV) sob avaliação ecocardiográfica dinâmica em pacientes com CCC, função miocárdica reduzida e sem bloqueio de ramo esquerdo (BRE). **MÉTODOS:** Neste estudo de coorte prospectiva, observacional, unicêntrica e piloto, foram incluídos pacientes consecutivos com CCC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, sem BRE e sem dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. Eles foram submetidos a ecocardiograma em repouso, teste de exercício em esteira e, em seguida, análise da função miocárdica pelo *Strain* longitudinal global (SLG) e análise de DIV (índice de Yu), no primeiro minuto da recuperação. A amostra foi dividida em quatro grupos, com base na variação significativa do SLG e da DIV entre repouso e exercício: SLG+DIV+ (9 pacientes); SLG+DIV- (9 pacientes); SLG-DIV+ (10 pacientes); SLG-DIV- (10 pacientes). O desfecho primário foi um composto de morte, transplante cardíaco e internação por insuficiência cardíaca. O desfecho secundário foi mortalidade total e transplante cardíaco. **RESULTADOS:** Foram incluídos 40 pacientes, porém 1 apresentou taquicardia ventricular bem tolerada no esforço e em 1 não foi possível a avaliação da DIV por intensa trabeculação. Em repouso, a mediana da FEVE foi de 28% (21,3%-33%) e o SLG (-7% (-5% a -9,3%)), não sendo diferente entre os grupos. A resposta média do SLG foi um aumento de 0,74% em relação ao repouso e a resposta média da DIV foi uma diminuição de 6,9 ms. O grupo SLG-DIV+ apresentou mais dissincronia em repouso ($p=0,01$). O volume do átrio esquerdo (maior no SLG-DIV-) ($p=0,022$) e o TAPSE (maior no SLG+DIV+) ($p=0,015$) também foram diferentes entre os grupos na avaliação inicial. Dos 40 pacientes avaliados, 27 (67,5%) apresentavam disfunção ventricular esquerda (DVE) muito grave (GLS $< -8\%$). Dentre eles, 11 pacientes apresentaram reserva contrátil após realização de ecocardiograma de estresse. Após seguimento médio de 729 (± 33) dias, 20 (50%) pacientes apresentaram o desfecho primário composto, mais frequente no SLG-DIV- (61,9%) ($p=0,005$). A função do VD pelo TAPSE e o índice de Yu no esforço foram os únicos preditores independentes do desfecho primário composto. **CONCLUSÃO:** Em pacientes com CCC, DVE grave e não-BRE, a avaliação do SLG e da DIV entre repouso e exercício foi capaz de reclassificar a função miocárdica, identificar subgrupos com reserva contrátil e dissincronopatia significativa e de se associar ao desfecho primário composto de morte, transplante cardíaco e internação por insuficiência cardíaca.

Descritores: Cardiomiopatia chagásica; Disfunção ventricular; Dissincronia intraventricular; Ecocardiografia sob estresse.

Abstract

Athayde GAT. *Dynamic evaluation of myocardial function and intraventricular dyssynchrony in patients with chronic Chagas' cardiomyopathy – DyssynChagas* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”;2022.

Background: In chronic Chagas cardiopathy (CCC), resting echocardiographic parameters are used as therapeutic and prognostic markers. However, there are patients with severe myocardial dysfunction at rest who maintain a better prognosis. **Objective:** To assess the prognostic value of myocardial function and intraventricular dyssynchrony (IVD) under dynamic echocardiographic assessment in patients with CCC, reduced myocardial function and without left bundle branch block (LBBB). **Methods:** In this single-center prospective pilot study, 40 patients with CCC, left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 35% and non-LBBB underwent rest echocardiography and then treadmill exercise stress echocardiography with global longitudinal strain (GLS) and IVD analysis (Yu index). The sample was divided into four groups, based on GLS and IVD significant variation between rest and exercise: GLS+IVD+ (9 patients); GLS+IVD- (9 patients); GLS-IVD+ (10 patients); GLS-IVD- (10 patients). The primary endpoint was a composite of death, hospitalization for heart failure and heart transplantation. The secondary endpoint was death and heart transplantation. **Results:** 40 patients were included, but 1 presented well-tolerated ventricular tachycardia on exertion and in 1 it was not possible to evaluate the IVD due to intense trabeculation. At rest, median LVEF was 28% (21.3% - 33%) and GLS (-7% (-5% to -9.3%)), were not different among groups. The average response of GLS was an increase of 0.74% over rest values, and the average response of IVD was a decrease of 6.9 ms. Group GLS-IVD+ presented more dyssynchrony at rest ($p=0.01$). Left atrial (LA) volume (higher in GLS-IVD-) ($p=0.022$) and TAPSE (higher in GLS+IVD+) ($p=0.015$) were also different among groups at baseline. Of the 40 patients evaluated, 27 (67.5%) had very severe left ventricular dysfunction (LVD) (GLS $<$ -8%). In addition, among these patients, 11 patients had contractile reserve after undergoing stress echocardiography. After a mean follow-up of 729 (\pm 33) days, 20 (50%) patients had the composite primary outcome, which was more frequent in the SLG-DIV- (61.9%) ($p=0.005$). RV function (TAPSE) and Yu index at exercise were the only independent predictors of the composite primary outcome. **Conclusion:** In patients with CCC, severe LVD and non-LBBB, the assessment of GLS and IVD between rest and exercise was able to reclassify myocardial function, identify subgroups with contractile reserve and significant dyssynchronopathy, and was associated with the primary composite outcome of death, heart transplantation and hospitalization for heart failure.

Descriptors: Chagas cardiomyopathy; Ventricular dysfunction; Intraventricular dyssynchrony; Echocardiography stress.

1 Introdução

A doença de Chagas (DCh) é um problema endêmico na América Latina, onde há milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, e assumiu, recentemente, relevância clínica e epidemiológica em vários outros países por fatores sociais migratórios e globalizantes. A mortalidade está associada ao comprometimento de vários órgãos ou sistemas, dentre os quais se destaca o cardiovascular. A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) ocorre em 30-50% dos indivíduos infectados, provocando consideráveis taxas de morbimortalidade¹.

A CCC tem largo espectro de apresentações clínicas e de acometimento miocárdico global e segmentar². Arritmias cardíacas e transtornos de condução átrio e intraventriculares são comuns³. A taquiarritmia ventricular está associada à maior ocorrência de morte súbita cardíaca (MSC)^{4,5}, e as bradiarritmias comumente se associam à ocorrência de síncope por disfunção sinusal ou bloqueio atrioventricular avançado⁶. Bloqueio de ramo direito (BRD) é o transtorno de condução intraventricular (TCIV) mais comum e o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) tem baixa prevalência⁷.

A presença de TCIV pode estar associada à importante dissincronia intraventricular (DIV) e piorar o comportamento clínico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE)^{8,9}. A DIV é uma condição frequente em pacientes com disfunção miocárdica e IC, independentemente da morfologia e duração do QRS⁸. Além disso, a DIV tem impacto prognóstico, associando-se a maior risco de eventos cardiovasculares, como hospitalização por IC descompensada ou arritmias ventriculares^{8,9}.

A identificação da DIV francamente associada a esse perfil clínico e hemodinâmico desfavorável é essencial na abordagem terapêutica atual dessa

população¹⁰. Neste sentido, a análise da DIV ganhou enorme destaque, recentemente, devido ao surgimento da terapia de ressincronização cardíaca (TRC), procedimento muito eficaz para pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFER) e DIV¹¹.

A ecocardiografia tem contribuído substancialmente, nos últimos anos, na avaliação da função miocárdica, na documentação das alterações da contratilidade global e segmentar e da DIV, utilizando ferramentas auspiciosas para o refinamento diagnóstico e prognóstico.

1.1 Avaliação da dissincronia intraventricular pela ecocardiografia

A DIV representa uma disfunção mecânica do VE, a qual pode comprometer sua capacidade funcional e hemodinâmica⁸. Além disso, a DIV comumente está associada ao TCIV, marcador de dissincronia elétrica, fenômeno adequadamente identificado pelo eletrocardiograma de 12 derivações (ECG 12d), contudo pode ocorrer inclusive em pacientes com QRS estreito⁹.

Vários estudos realizados em pacientes com cardiopatias diversas e TCIV demonstraram sua importância clínica e prognóstica, relacionada à morfologia e duração do complexo QRS¹². Em pacientes com IC, a presença de BRE com duração superior a 150 ms ao ECG 12d caracteriza DIV expressiva, com importância diagnóstica e terapêutica¹²⁻¹⁶.

O ecocardiograma tem sido nos últimos anos, o exame complementar de eleição na documentação da DIV. Inicialmente foi utilizado o Doppler

tecidual (DT), que mede a diferença temporal de contratilidade dos segmentos regionais do VE. Vários estudos avaliaram a validação clínica do DT na identificação da DIV, entretanto o estudo multicêntrico em larga escala PROSPECT¹⁷, realizado em 2014, que avaliou 12 parâmetros ecocardiográficos de dissincronia em 498 pacientes que apresentavam os critérios vigentes para a indicação de TRC (fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, classe funcional III ou IV pela NYHA, e duração do QRS ≥ 130 ms, sob terapia medicamentosa otimizada), revelou que nenhum dos parâmetros avaliados foi capaz de prever, com boa acurácia, a resposta à TRC avaliada por um escore clínico, e a melhora do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) $\geq 15\%$ na avaliação de 6 meses após a ressincronização.

A baixa reprodutibilidade dos parâmetros pode ter contribuído para os baixos valores preditivos¹⁸. Além disso, a variabilidade interobservador foi considerada alta, enquanto o uso de várias plataformas e equipamentos diferentes pode ter exacerbado esta variabilidade.

Em pacientes com CCC e disfunção ventricular esquerda (DVE) importante, a DIV, analisada pelo DT, é muito prevalente e independe da duração do QRS¹⁹. Recentemente, a incorporação da ecocardiografia *Speckle Tracking* e do ecocardiograma sob estresse (ESE) vem trazendo novas perspectivas e refinamento da capacidade da ecocardiografia transtorácica na avaliação da contratilidade, função miocárdica e DIV.

1.2 Avaliação da dissincronia intraventricular e da função miocárdica pela ecocardiografia Speckle Tracking

A avaliação da DIV e da função miocárdica pela ferramenta *Speckle Tracking*, através da análise do *Strain* miocárdico, vem adicionando maior capacidade na determinação terapêutica e prognóstica de pacientes com IC, adicionalmente aos critérios eletrocardiográficos tradicionais²⁰⁻²⁵.

A avaliação da função miocárdica é de vital importância para a abordagem terapêutica e para a determinação do prognóstico de pacientes com IC¹¹. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida pelo ecocardiograma é o índice mais utilizado na avaliação desses pacientes há décadas, sendo que valores reduzidos estão associados a piores desfechos²⁶.

No entanto, para o cálculo exato da FEVE, é necessária uma boa qualidade de imagem e experiência do operador²⁷. Com a recente introdução da análise do *Strain* miocárdico, através da ferramenta *Speckle Tracking*, houve uma melhoria na capacidade da ecocardiografia para avaliação da contratilidade, função miocárdica e DIV, em oposição ao que vemos na FEVE, que é derivada de alterações volumétricas²⁸.

O *Strain* miocárdico é o espessamento ativo da parede do VE, o qual reflete a verdadeira mecânica regional²⁹. Ele pode ser medido por meio do *Speckle Tracking*, uma ferramenta de avaliação de marcadores acústicos naturais (*Speckles*) que se movem em conjunto com o tecido miocárdico³⁰. Os *Speckles* são temporariamente estáveis e não mudam seu padrão significativamente entre quadros adjacentes da imagem do tecido no ecocardiograma. Assim, o *Speckle Tracking* é um método utilizado para estimar

a localização e o vetor do miocárdio regional em imagens sequenciais no modo B³¹.

Quatro tipos diferentes de avaliações do *Strain* miocárdico do VE pelo *Speckle Tracking* são descritos, incluindo o *Strain* radial (espessamento miocárdico) e o circunferencial (encurtamento miocárdico), avaliados pelas janelas de eixo curto; e o *Strain* transversal (espessamento miocárdico) e o longitudinal (encurtamento miocárdico), avaliados pela janela apical²⁰.

O *Strain* longitudinal global (SLG) é o parâmetro mais bem estudado para a avaliação da função miocárdica e da contratilidade global e segmentar, identificando-se disfunções subclínicas do VE em diversas circunstâncias, incluindo doença miocárdica, isquêmica e valvar³². Além disso, a avaliação do *Strain* miocárdico parece ter valor adicional à FEVE na determinação de prognóstico em pacientes com IC^{28,33,34}.

Na CCC, que frequentemente manifesta alterações segmentares da contratilidade ventricular, a análise do *Strain* miocárdico pelo ecocardiograma é de fundamental importância na avaliação da mecânica cardíaca regional². Mesmo pacientes com a forma indeterminada, sem comprometimento cardíaco, tiveram contratilidade reduzida em comparação aos controles, quando avaliados pela análise do *Strain*³⁵. Além disso, valores reduzidos de SLG foram associados a piores desfechos³⁶ e fibrose miocárdica na ressonância magnética cardíaca³⁷.

1.3 Avaliação da função miocárdica e da dissincronia intraventricular pelo ecocardiograma sob estresse

O ESE é um teste seguro, com baixos índices de complicações³⁸. Quando realizado sob estresse físico, permite a avaliação não invasiva dos parâmetros hemodinâmicos de maneira mais fisiológica que o estresse farmacológico³⁹ e estuda simultaneamente a manifestação dos sintomas, capacidade aeróbica e reserva funcional de pacientes com IC durante o exercício⁴⁰. Além disso, o ESE é preditor de resultados em diferentes cenários⁴¹⁻⁴⁴.

O aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo após o estresse é esperado em pacientes sem cardiomiopatias⁴⁵ e está associado à melhora da função miocárdica em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática de início recente⁴⁶, prediz sobrevida em pacientes com IC e cardiomiopatia não isquêmica⁴⁷ e é preditor de resposta à TRC⁴⁸.

Já a DIV também não é um fenômeno estável, logo sua presença e extensão podem ser significativamente alterados por mudanças das condições de enchimento, isquemia, exercício ou administração de drogas⁴⁹⁻⁵⁵. A avaliação da DIV dinâmica do VE vem sendo estudada nos últimos anos, através do ESE por exercício ou farmacológico com dobutamina.

O aumento da DIV após o estresse é mais prevalente em pacientes com IC em relação a controles saudáveis, associa-se à piora da regurgitação mitral, com mudanças no débito cardíaco⁵⁰, é determinante independente do pico de VO_2 durante o teste cardiopulmonar⁵² e preditor independente de menor sobrevida livre de eventos (morte, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência mecânica)⁵¹. Além disso, em conjunto com a

ausência de reserva contrátil (não melhora da função miocárdica após o estresse), associa-se a piores desfechos⁵⁵. Até o momento, não existem estudos avaliando o comportamento e a importância clínica da avaliação da função miocárdica e da DIV pelo ESE em pacientes com CCC.

1.4 Terapia de ressincronização cardíaca e dissincronia intraventricular

A TRC é um tratamento bem estabelecido para os pacientes com IC, FEVE reduzida e complexo QRS alargado^{13-16,56,57}, e é utilizada com fins de terapêutica para a IC há anos, quando, a partir de estimulação biventricular, observou-se aumento do débito cardíaco e queda da pressão de oclusão da artéria pulmonar em pacientes com miocardiopatia dilatada⁵⁸. Desde então, diversos estudos clínicos foram desenvolvidos, provando sua eficácia no tratamento da IC.

Foi desenvolvida a partir da identificação de piores desfechos clínicos em pacientes que apresentavam DIV, levando a uma piora do débito cardíaco, a partir do atraso na sístole e da diminuição das pressões de enchimento diastólicas⁵⁹.

O complexo QRS com morfologia de BRE é marcador de pior prognóstico para miocardiopatas. Foi observado que esses pacientes apresentam melhor resposta à TRC, com redução na progressão da IC, a partir de remodelamento reverso dos diâmetros do VE e redução do risco de taquiarritmias ventriculares¹².

Além disso, vários estudos demonstram maior benefício da TRC nos pacientes com BRE, considerando o desfecho composto morbidade/mortalidade, comparados aos pacientes com TCIV não-BRE^{12,60,61}. Contudo, mesmo entre os pacientes com BRE e disfunção ventricular esquerda importante, há cerca de 30% de não respondedores à TRC¹⁷.

Embora, de um modo geral, pacientes com QRS alargado e TCIV não-BRE sejam preteridos pela TRC, alguns estudos têm sugerido preditores de melhor resposta e, dentre esses, a avaliação da DIV tem sido destacada^{20,21}.

1.5 Terapia de ressincronização cardíaca e cardiopatia chagásica crônica

As indicações de TRC na CCC são limitadas, porque, nesses pacientes, conforme anteriormente citado, a prevalência de BRE nativo é reduzida³. Martinelli et al⁶² demonstraram, recentemente, que o prognóstico de pacientes com CCC submetidos à TRC é pior que o de portadores de outras cardiopatias. A taxa de pacientes com BRE induzida por estimulação ventricular foi elevada, pois, na CCC, há elevada prevalência de pacientes com bradicardia sintomática, marcapasso e IC refratária e o *upgrade* para TRC parecer ser eficaz¹.

Não existem estudos randomizados ou estudos de coortes prospectivas de pacientes com CCC submetidos à TRC. Ademais não se conhece o papel da TRC em pacientes com CCC que possuam TCIV não-BRE, altamente prevalente na CCC. É possível que alguns pacientes apresentem características clínico-funcionais associadas à disfunção contrátil ou mecânica

indicativas de TRC e, para isso, é preciso combinar ferramentas diagnósticas específicas.

1.6 Hipótese do estudo

Nossa hipótese é que a avaliação refinada da contratilidade miocárdica e da DIV (repouso e após o esforço) são marcadores prognósticos em pacientes com CCC, disfunção miocárdica e TCIV não-BRE e que, dentre pacientes gravemente afetados, é possível identificar os de melhor prognóstico, se avaliados de modo não convencional.

2.Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o valor prognóstico da função miocárdica e da DIV sob avaliação ecocardiográfica dinâmica em pacientes com CCC, função miocárdica reduzida e TCIV não-BRE.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a correlação da DIV com os parâmetros ecocardiográficos de análise da função ventricular direita e esquerda
- Avaliar associações entre achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos com desfechos clínicos

2.3 Desfechos Clínicos

Primário composto: mortalidade total, necessidade de transplante cardíaco e hospitalização por IC em 2 anos de seguimento.

Desfecho secundário: mortalidade total e transplante cardíaco em 2 anos de seguimento.

3. Métodos

Estudo piloto de coorte prospectiva, observacional e unicêntrica. Pacientes com CCC e IC foram recrutados, por conveniência, nos ambulatórios do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - FMUSP) entre 23 de agosto de 2018 e 3 de abril de 2019.

Foram elegíveis pacientes com idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos, com as seguintes características: sorologia positiva para DCh por hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ELISA para *Trypanosoma cruzi*; presença de TCIV não-BRE ao ECG 12d; FEVE menor ou igual a 35%; não portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) no momento da inclusão e que concordaram em participar do estudo.

Pacientes com janela acústica considerada inadequada pelos examinadores; que fossem limitados fisicamente para a realização de teste ergométrico; que apresentassem isquemia miocárdica induzida durante o teste ergométrico ou que tenham sido retirados deste estudo anteriormente foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1), conforme diretrizes do Comitê de Ética da nossa instituição, que aprovou o estudo (CAPPesq: 5556/18 em agosto de 2018).

Todos os pacientes foram submetidos à entrevista clínica, ECG 12d, teste ergométrico limitado por sintomas e ecocardiograma em repouso e após estresse.

3.1 Entrevista clínica e eletrocardiograma de 12 derivações

Os pacientes foram submetidos a exame clínico por avaliador experiente, em que foram coletadas variáveis demográficas e sobre comorbidades prévias e medicamentos em uso. Todos eles também foram submetidos à realização de ECG 12d em repouso.

O BRD foi definido como TCIV com duração do QRS ≥ 120 ms; rsr' , rsR' ou rSR' na derivação V1 ou V2; onda S com duração maior que a onda R ou > 40 ms nas derivações I e V6. Foi considerado não-específico o TCIV cujas características não eram compatíveis com BRD ou BRE. Bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) coexistente foi diagnosticado na presença de BRD se o eixo do plano frontal fosse de -45° a -90° e houvesse um padrão de qR em aVL⁶³.

Em seguida, todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica em repouso e após estresse físico em esteira, e todos os achados foram analisados e armazenados para posterior análise estatística comparativa.

3.2 Ecocardiograma em repouso e sob estresse

Todos os ecocardiogramas foram obtidos com o aparelho Vivid E95 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA). As imagens foram armazenadas em um formato de dados para análise posterior (EchoPAC, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA) por dois pesquisadores neutros que foram mantidos cegos a partir dos dados de base dos pacientes. O protocolo do

exercício foi realizado em esteira de acordo com o protocolo de Naughton (Micromed, São Paulo, Brasil).

A FEVE e o volume do átrio esquerdo foram medidos usando a regra de Simpson. As dimensões diastólicas e sistólicas finais do VE foram medidas na janela paraesternal do eixo longo, ao nível dos folhetos da válvula mitral. A excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e a velocidade da onda S foram medidas pela metodologia padrão⁴⁴.

A avaliação do SLG foi realizada utilizando janelas apicais de 2, 3 e 4 câmaras. A borda endocárdica foi traçada manualmente, com cuidado para evitar o epicárdio, de acordo com as recomendações-padrão⁴⁴. O SLG foi calculado como uma média das três projeções apicais da região de interesse cobrindo todo o VE. Valores de SLG < -8% foram considerados marcadores de DVE muito grave, e a reserva contrátil foi considerada como um aumento dos valores de SLG acima da resposta média da amostra.

O índice de Yu foi utilizado como marcador de DIV, utilizando imagens de DT. Os valores das deformações sistólicas longitudinais no tempo até o pico foram medidos em um modelo miocárdico de 12 segmentos. Os desvios-padrão desses valores foram registrados como o índice de Yu; um nível igual ou superior a 33 ms foi definido como o valor de corte para uma DIV significativa⁶⁴.

O deslocamento do pico sistólico (PSD) obtido a partir da curva de deslocamento do tempo foi definido como o índice de deformação sistólica miocárdica e movimento das paredes ventriculares.

Os pacientes foram submetidos a teste ergométrico padrão, limitado por sintomas, em esteira, de acordo com as recomendações das diretrizes

atuais⁶⁵. Quando o pico do exercício foi atingido à exaustão, os pacientes foram alocados em decúbito lateral e uma nova aquisição ecocardiográfica foi realizada no primeiro minuto de recuperação, a fim de obter imagens de alta taxa de quadros para análise do *Strain* miocárdico e DT para análise de DIV, nas janelas apicais de 2, 3 e 4 câmaras, contabilizando um total de 6 aquisições de 3 batimentos cada. O consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) foi calculado a partir dos dados de gasto metabólico do teste de esforço. Uma vez que os pacientes incluídos apresentavam ICFER, muitos com quadros avançados, não foram suspensas medicações cronotrópicas negativas previamente à realização do teste ergométrico.

3.3 Distribuição da Casuística

Os pacientes foram divididos em quatro grupos, com base nas variações de SLG e DIV entre repouso e após exercício. Assim, foram constituídos: **SLG+DIV+**: pacientes que apresentaram aumento significativo dos valores de SLG e melhora da sincronia intraventricular após o exercício, determinado como aumento dos valores de SLG e diminuição do índice de Yu maiores que a resposta média da amostra; **SLG+DIV-**: pacientes que apresentaram aumento significativo dos valores de SLG após o exercício, mas sem variações significativas de sincronia; **SLG-DIV+**: pacientes que não apresentaram aumento significativo dos valores de SLG, mas que tiveram sincronia significativamente melhor após o exercício; **SLG-DIV-**: pacientes que

não apresentaram aumento significativo dos valores de SLG ou melhor sincronia após o exercício.

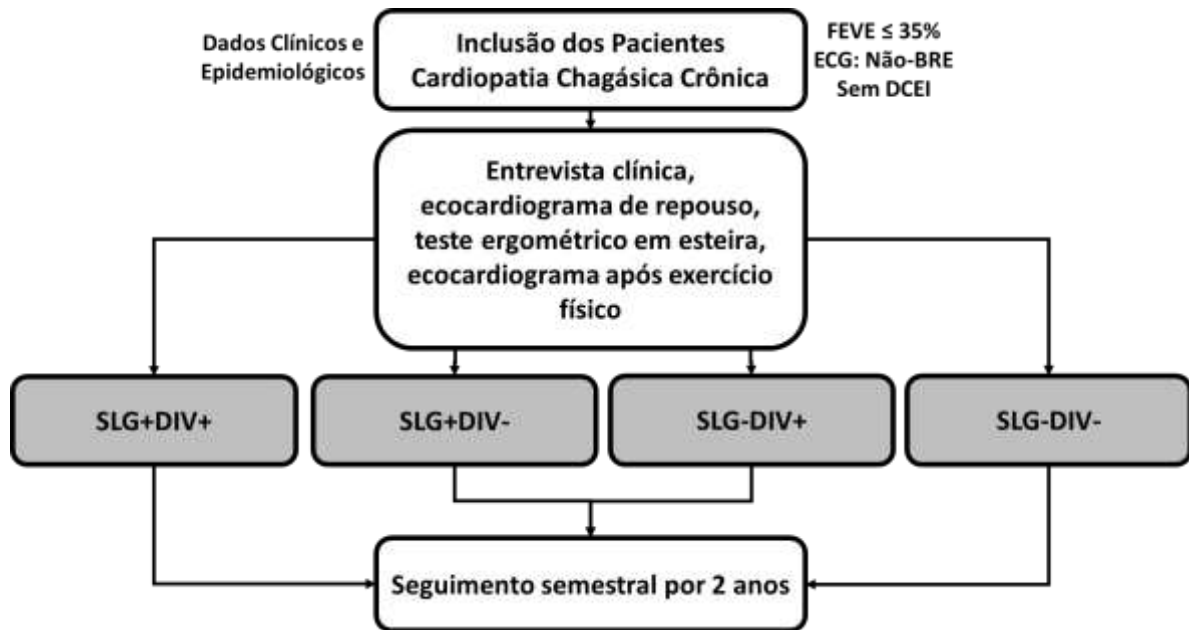


Figura 1- Fluxograma metodológico da distribuição dos pacientes entre os grupos de estudo e seguimento

3.4 Seguimento dos pacientes

Os pacientes foram seguidos semestralmente por 2 anos, a partir de consultas presenciais na Unidade Clínica de Estimulação Artificial do InCor-HCFMUSP, nas quais foram avaliadas a adesão medicamentosa, sinais vitais e histórico de desfechos. Devido à pandemia causada pelo SARS-CoV-2, desde março de 2020 os seguimentos foram realizados por contato telefônico com os pacientes.

3.5 Riscos e benefícios ao Paciente

Os exames de ECG 12d e ecocardiograma em repouso realizados ofereceram alguns desconfortos, tais como o posicionamento no leito e a depilação para a aposição de eletrodos, mas nunca foram registradas quaisquer injúrias quer transitórias ou permanentes aos pacientes durante tais exames.

O exame de ESE durante exercício físico em esteira oferece riscos de queda; descompensação (elevação ou queda) da pressão arterial; síndrome coronariana aguda; síncope; arritmias cardíacas induzidas pelo esforço e MSC. Todavia, o risco de eventos adversos durante teste ergométrico é relatado, na literatura, entre 0,04% ou 1 a cada 2500 testes⁶⁶ na população geral. Não há benefício direto para os participantes do estudo. Os benefícios serão indiretos com a publicação dos resultados deste estudo.

3.6 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi estimado por conveniência em 40 pacientes, por se tratar de estudo piloto e uma vez que não há, na literatura, estudos que tenham avaliado o impacto prognóstico da função miocárdica e da DIV de maneira dinâmica. Os dados foram processados utilizando os pacotes de software EXCEL 2017 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA) e SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalos interquartis e as variáveis categóricas foram expressas em frequência

(porcentagens). Testes t pareados foram utilizados para comparar parâmetros ecocardiográficos entre repouso e exercício. Os quatro grupos foram comparados com o *one-way* ANOVA ou qui-quadrado, conforme apropriado. Para todas as análises realizadas, um valor de p em um teste bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para a avaliação da variabilidade intra e interobservador, 20 pacientes foram selecionados aleatoriamente de nosso banco de dados e a avaliação do SLG foi realizada entre os 2 avaliadores. O gráfico de Bland-Altman foi realizado para avaliar a diferença média (MD) e os limites de concordância ($MD \pm 1,96 DP$) entre as medidas. O coeficiente de variação foi realizado entre as medidas do avaliador 1 (variabilidade intraobservador) e entre uma medida do avaliador 1 e uma medida do avaliador 2 (variabilidade interobservador). O coeficiente de correlação de Pearson (r) também foi realizado para avaliar a correlação entre as medidas.

Curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier. *Hazard Ratio*, com intervalo de confiança de 95%, foi calculada por meio de análise de regressão logística binária, utilizando o R^2 de Nagelkerke, para identificar os preditores do desfecho primário composto. Para a análise multivariada, foi realizado o modelo logístico, em que as variáveis de entrada foram as de importância clínica. Posteriormente, realizou-se *stepwise backward*, a fim de chegar a um modelo reduzido. Os testes estatísticos foram bicaudais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4. Resultados

4.1 Características clínicas e eletrocardiográficas da amostra

Foram incluídos 40 pacientes no estudo. Durante o teste ergométrico, um paciente apresentou taquicardia ventricular sustentada bem tolerada e o teste ergométrico foi interrompido. O índice de Yu não pôde ser medido em um paciente, devido a uma intensa trabeculação miocárdica. A resposta média do GLS entre o repouso e o exercício foi um aumento de -0,74 sobre os valores de repouso e a resposta média do índice de Yu foi uma diminuição de 6,9 ms. Portanto, dos 38 pacientes cujos parâmetros de exercício puderam ser medidos, 9 pacientes foram alocados no grupo SLG+DIV+, 9 no grupo SLG+DIV-, 10 pacientes no grupo SLG-DIV+ e 10 pacientes no grupo SLG-DIV- (figura 2).

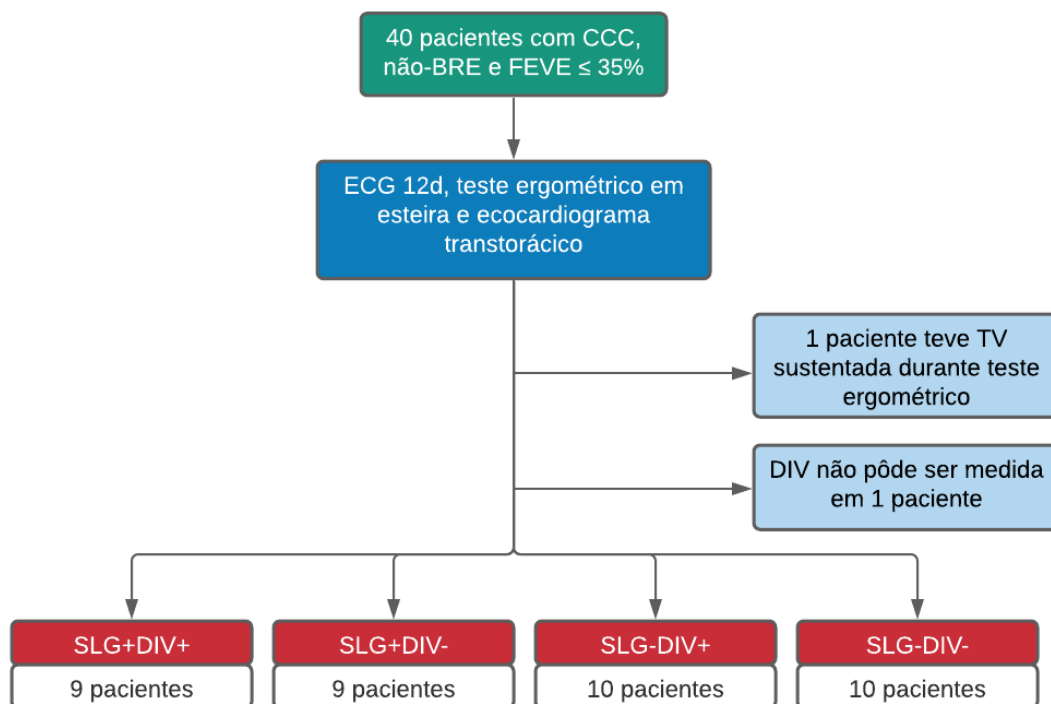


Figura 2- Fluxograma do estudo e distribuição dos pacientes

BRE: Bloqueio de Ramo Esquerdo; DIV: dissincronia intraventricular; ECG 12d: eletrocardiograma de 12 derivações; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: Strain Longitudinal Global; TV: taquicardia ventricular

A tabela 1 resume os dados clínicos e eletrocardiográficos da população estudada. A idade média foi de 58 anos, sendo o sexo masculino (62,5%) o mais prevalente. O BRD no ECG 12d esteve presente em 70% dos pacientes, e a duração média do QRS foi de 140 (120-160) ms. Apenas 10% dos pacientes estavam em fibrilação atrial (FA) durante o exame, sem diferença entre os grupos. A maioria dos pacientes era da classe funcional I e II da New York Heart Association (NYHA) (90%), e o tratamento medicamentoso incluía altas taxas de uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina / bloqueadores dos receptores da angiotensina (IECA/BRA) (85%), betabloqueadores (90%) e espironolactona (77,5%). Não houve diferenças relevantes entre os dados clínicos e eletrocardiográficos entre os grupos.

Tabela 1- Características clínicas e eletrocardiográficas da população estudada

	Total (n=40)	SLG+DIV+ (n=9)	SLG+DIV-(n=9)	SLG-DIV+ (n=10)	SLG-DIV- (n=10)	P
Masculino	25 (62,5%)	6 (66,7%)	5 (55,6%)	5 (50%)	8 (80%)	0,52
Idade	58,5 (52,3-66,3)	62 (56-68)	53 (48,5-61)	63,5 (51,5-67,3)	57 (52,3-65,3)	0,26
PR (ms)	180 (160-220)	180 (145-210)	200 (150-250)	170 (150-210)	160 (155-220)	0,61
FA	10 (25%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	4 (40%)	3 (30%)	0,53
QRS (ms)	140 (120-160)	130 (115-160)	140 (122,5-160)	140 (117,5-165)	140 (100-180)	0,95
QRSf	19 (47,5%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	4 (40%)	6 (60%)	0,34
BRD	28 (70%)	5 (55,6%)	6 (66,7%)	8 (80%)	7 (70%)	0,72
DCIV	12 (30%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (20%)	3 (30%)	0,72
Peso (kg)	66,5 (60,8-78,5)	66,8 (62,7-77)	80 (67-84,3)	64,2 (56,9-74,6)	65,5 (55,4-76,9)	0,84
Dispneia (NYHA)						
I	15 (37,5%)	5 (55,6%)	3 (33,3%)	4 (40%)	3 (30%)	0,79
II	21 (52,5%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	6 (60%)	4 (40%)	
III	4 (10%)	0	1 (11,1%)	0	3 (30%)	
Betabloq.	36 (90%)	7 (77,8%)	8 (88,9%)	10 (100%)	9 (90%)	0,81
IECA/BRA	34 (85%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	9 (90%)	7 (70%)	0,55
Espiron.	31 (77,5%)	7 (77,8%)	6 (66,7%)	10 (100%)	7 (70%)	0,56
Furosemida	28 (70%)	6 (66,7%)	6 (66,7%)	6 (60%)	9 (90%)	0,47
ACO	17 (42,5%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	5 (50%)	5 (50%)	0,47
Amiodarona	12 (30%)	5 (55,%)	4 (44,4%)	1 (10%)	1 (10%)	0,054
Digoxina	7 (17,5%)	1 (11,1%)	0	2 (20%)	4 (40%)	0,35

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BRD: bloqueio de ramo direito; DCIV: distúrbio de condução intraventricular; FA: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; QRSf: fragmentação do QRS. Os quatro grupos foram comparados com o one-way ANOVA (variáveis contínuas) ou qui-quadrado (variáveis categóricas)

4.2 Características Ecocardiográficas e do Teste de Estresse

A tabela 2 resume as características ecocardiográficas e dos testes de estresse, e a figura 3 exemplifica o comportamento da DIV e do SLG no repouso e após o exercício em cada um dos grupos. A mediana da FEVE foi de 28% (21,3-33) e do SLG em repouso de -7% (-5/-9,3), sem diferença entre os grupos. Já a DIV em repouso, medida pelo índice de Yu, foi de 49 ms (39-63,5), sendo diferente entre os grupos e mais significativa no grupo SLG-DIV+.

Tabela 2- Características ecocardiográficas e do teste ergométrico da população estudada

	Total (n=40)	SLG+DIV+ (n=9)	SLG+DIV-(n=9)	SLG-DIV+ (n=10)	SLG-DIV- (n=10)	p
Volume AE (mL)	46 (42-54,3)	44 (35,5-65)	54 (32-62,5)	65,6 (45,8-72,3)	74,5 (55,5-81,4)	0,022
DDVE (mm)	68,5 (61,3-72)	62 (60-71)	69 (60,5-71,5)	67,5(65,8-74,3)	70 (61,8-76,3)	0,65
DSVE (mm)	59 (54-63,8)	54 (51,5-59)	58 (50,5-61,5)	60 (57,5-64,5)	61 (49,3-68,3)	0,70
FEVE (%)	28 (21,3-33)	28 (26-30)	33 (26-35)	26 (20,1-33)	25 (16,8-32,3)	0,29
VSFVE (mL)	156 (118-211,8)	118 (105,5-181)	126 (95,5-192)	164 (145,8-237,8)	188 (132,8-221,6)	0,25
VDFVE (mL)	198 (163,6-277,8)	173 (149,5-242,5)	177 (144,5-270,5)	238,5 (168-310,5)	238 (193,8-271,6)	0,44
IC	2 (1,6-2)	2 (1,8-2,1)	2 (1,7-2,1)	2 (1,5-2,2)	1,5 (1-2)	0,48
DC	3 (2,7-4)	3 (2,9-3,5)	3,4 (3-3,8)	3 (2-4,1)	2,7 (2-4)	0,73
TAPSE (cm)	16 (14-19,8)	20 (16-21)	16 (16-18,5)	15 (10,8-20,3)	14 (10,8-15,3)	0,015
Onda S (cm/s)	9 (8-10,8)	10 (8,5-12)	9 (7,5-13)	8 (7-11)	8 (6,8-9)	0,07
SLG repouso (%)	-7 (-5 a -9,3)	-7 (-5,9 a -8,1)	-8 (-5,7 a -10,2)	-7,3 (-4,9 a -9,6)	-6,2 (-4,2 a -8,2)	0,83
Yu repouso (ms)	49 (39-63,5)	50 (45-64,5)	39 (30,5-47,5)	59,5 (53,8-66)	42,5 (21-62,8)	0,01
PSD	85 (69-120)	88 (69-120)	78 (62-94)	85 (73-129)	90 (69,3-127,3)	0,78
SLG exerc. (%)	-7,7 (-5 a -10,1)	-9 (-7,7 a -10,3)	-10,8 (-7,1 a -12,5)	-7,4 (-4,6 a -8,4)	-5,3 (-3,7 a -8,2)	0,014
Yu exerc. (ms)	42,1 (29,8-56)	30 (20-56,5)	45 (32,5-54)	44,5 (21,8-53,8)	45,5 (31,8-62,5)	0,71
VO₂ pico (ml/kg/min)	13,8 (10,4-20,6)	17,2 (10,4-25,6)	20,6 (12,1-22,3)	15,5 (10,4-20,6)	7,1 (7,1-15,5)	0,032
MET	4 (3-6)	4,9 (3-7,3)	5,9 (3,5-6,5)	4,4 (3-5,9)	2 (2-4,5)	0,035

AE: átrio esquerdo; DC: débito cardíaco; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DP: produto duplo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: índice cardíaco; PSD: peak systolic displacement; SLG: *Strain* longitudinal global; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VO₂ pico: VO₂ máximo estimado. Os quatro grupos foram comparados com o one-way ANOVA (variáveis contínuas)

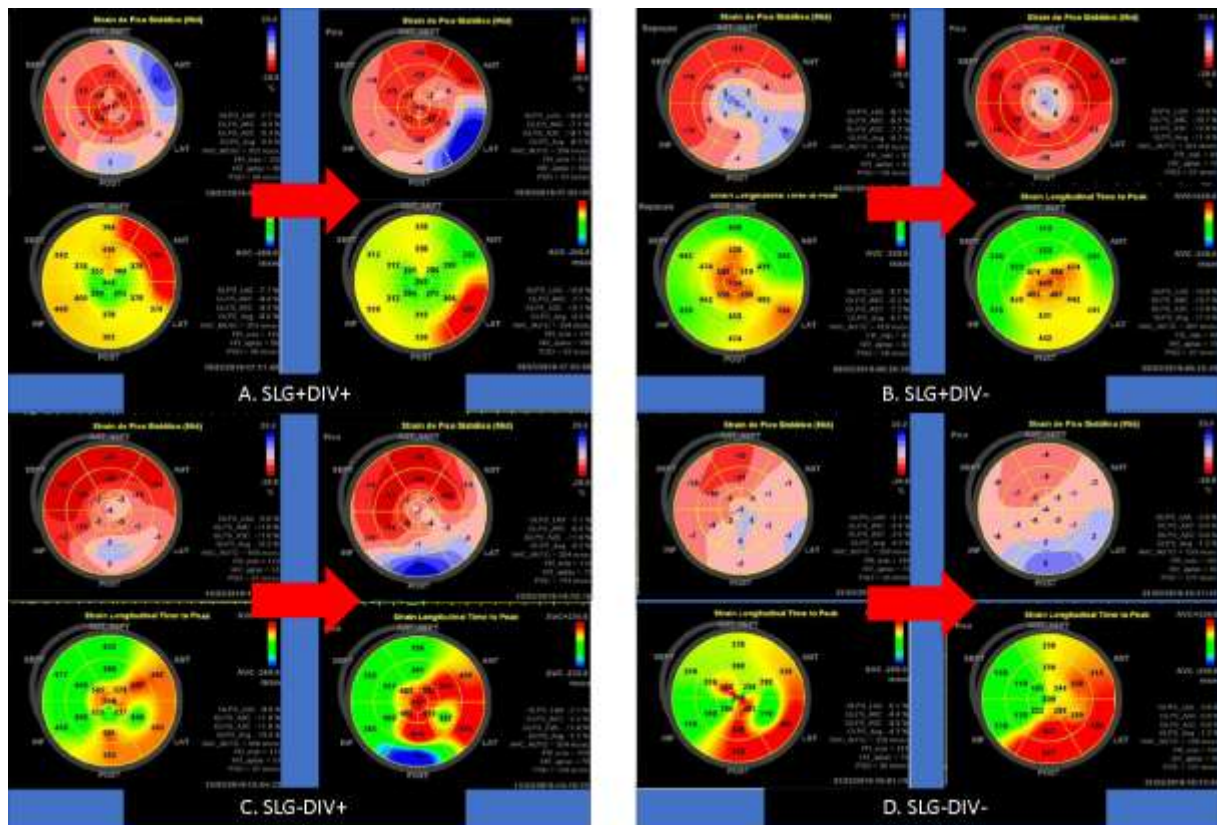


Figura 3- Exemplos que ilustram o comportamento da mecânica miocárdica (strain longitudinal global e dissincronia intraventricular) em repouso e após o exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica entre os grupos do estudo

As paredes com menor contratilidade regional nos ecocardiogramas de repouso e exercício avaliadas pelo *Strain* longitudinal foram a inferolateral e a anterolateral, nos segmentos médio e basal, e melhor função das paredes inferosseptal e anterosseptal (figura 4).

O volume do átrio esquerdo (AE), maior no grupo SLG-DIV-, e o TAPSE, menor no grupo SLG-DIV-, também foram diferentes entre os grupos. No teste ergométrico em esteira, o gasto metabólico mediano foi de 4 MET (3-6) e o VO₂ estimado foi de 13,8 ml/kg/min (10,4-20,6), utilizando o protocolo de

Naughton, com diferença entre os grupos e pior perfil ao exercício no grupo SLG-DIV-.

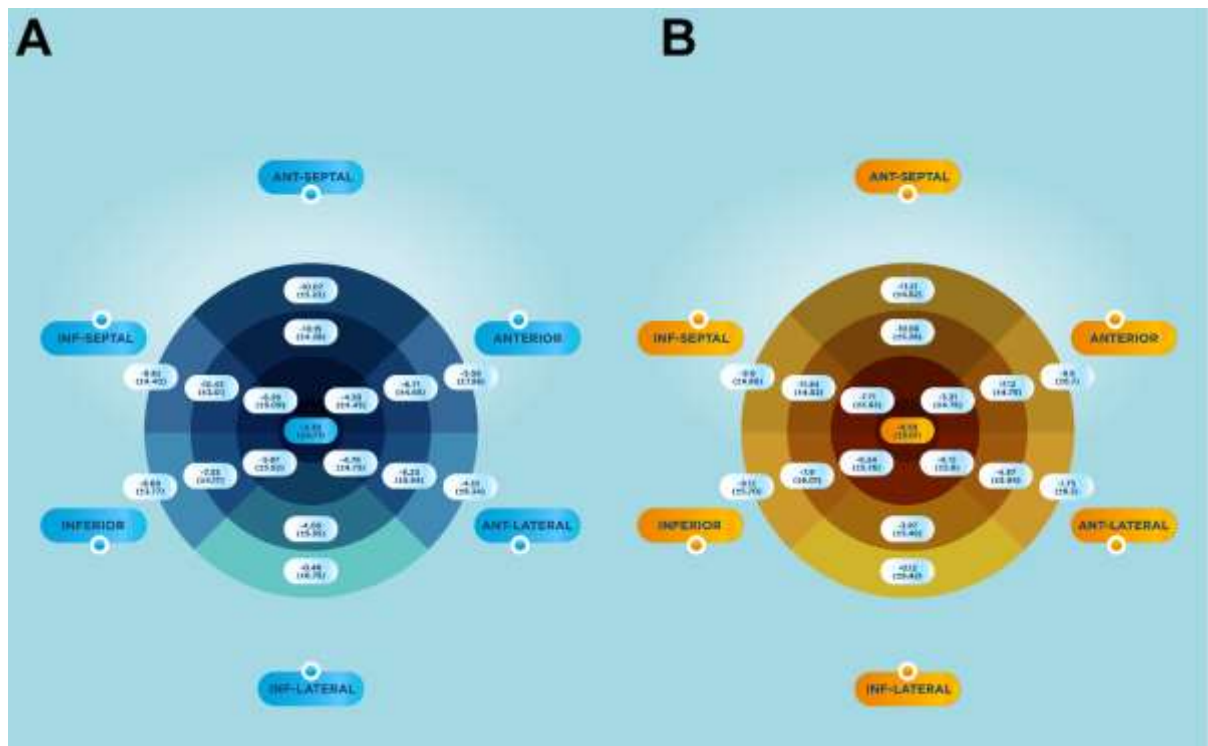


Figura 4- Bull's eye do ventrículo esquerdo e valores do *Strain* longitudinal regional (\pm DP) em repouso (A) e no esforço (B)

Em geral, 87,5% dos pacientes apresentavam DIV significativa em repouso (índice de Yu >33 ms) e 67,5% apresentavam SLG < -8% no repouso. A figura 5 demonstra a avaliação dinâmica dos parâmetros ecocardiográficos de função ventricular e DIV entre o repouso e o exercício. Houve aumento significativo no SLG em toda a amostra, partindo de valores de -7% para -7,7% ($p=0,018$), além da melhora na DIV, com a queda do índice Yu de 49 ms para 42 ms ($p=0,03$).

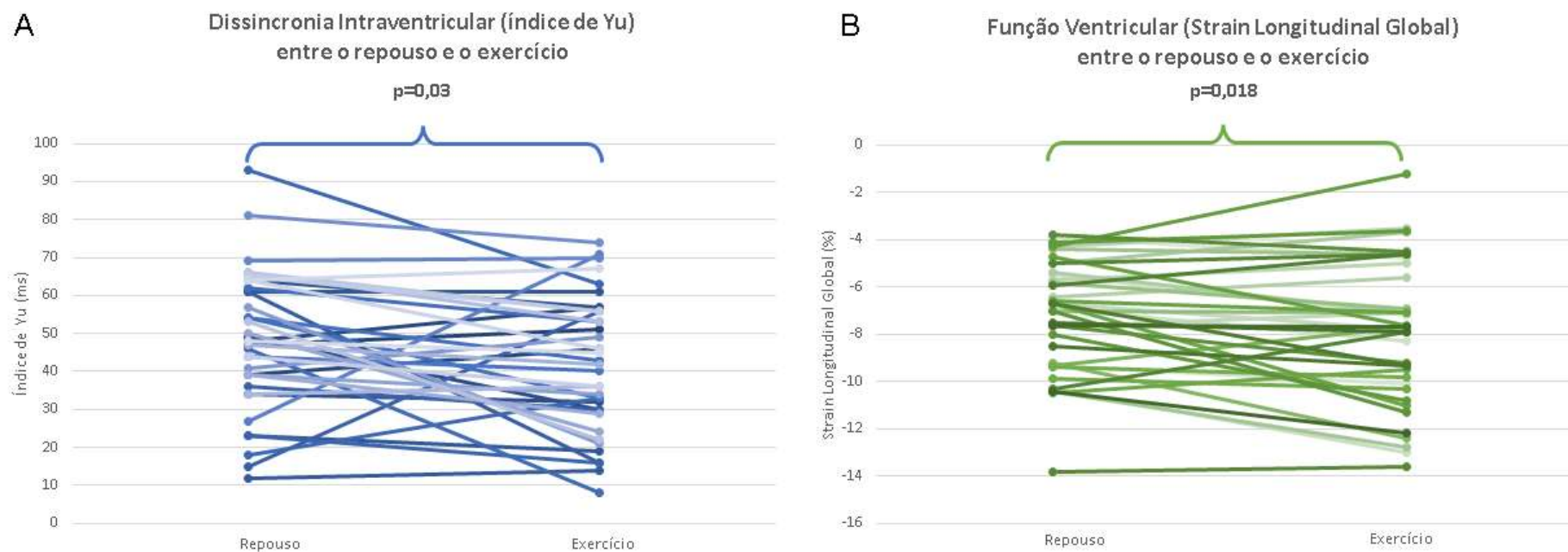


Figura 5- Avaliação dinâmica da dissincronia intraventricular (índice de Yu) entre o repouso e o esforço (A) e da função ventricular (Strain Longitudinal Global) (B) na totalidade da amostra

4.3 Reclassificação da Função Miocárdica

Embora todos os pacientes apresentassem FEVE $\leq 35\%$ no início do estudo, o SLG em repouso variou significativamente entre os pacientes. Dos 40 pacientes avaliados, 27 (67,5%) apresentaram DVE muito grave (SLG $< -8\%$), enquanto 13 apresentaram melhor contratilidade global avaliada pelo *Strain* longitudinal (SLG $> -8\%$). Além disso, entre os pacientes com DVE muito grave, 11 pacientes apresentaram reserva contrátil após a realização do teste ergométrico (figura 6).



Figura 6- Reclassificação da função ventricular baseada no Strain Longitudinal Global e na presença de reserva contrátil

CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: Strain Longitudinal Global

4.4 Variabilidade intra e interobservador

A Tabela 3 e a Figura 7 resumem a avaliação da variabilidade intra e interobservador dos valores de SLG de 20 pacientes selecionados aleatoriamente no banco de dados da instituição. As medidas do SLG apresentaram coeficiente de variação de 1,01% e 1,03% para a variabilidade intra e interobservador, respectivamente, forte correlação avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r > 0,9$) e sem diferença entre os valores de cada observador avaliado pelo teste t pareado.

Tabela 3- Variabilidade intra e interobservador das medidas do Strain longitudinal global de 20 pacientes selecionados aleatoriamente do nosso banco de dados

	Coeficiente de variação	Pearson	Teste t pareado (IC)
Análise intraobservador	1,01%	$p < 0,001 / R = 0,96$	$p = 0,47$ (-0,58 a 0,28)
Análise interobservador	1,03%	$p < 0,001 / R = 0,93$	$p = 0,12$ (-1,09 a 0,13)

DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança

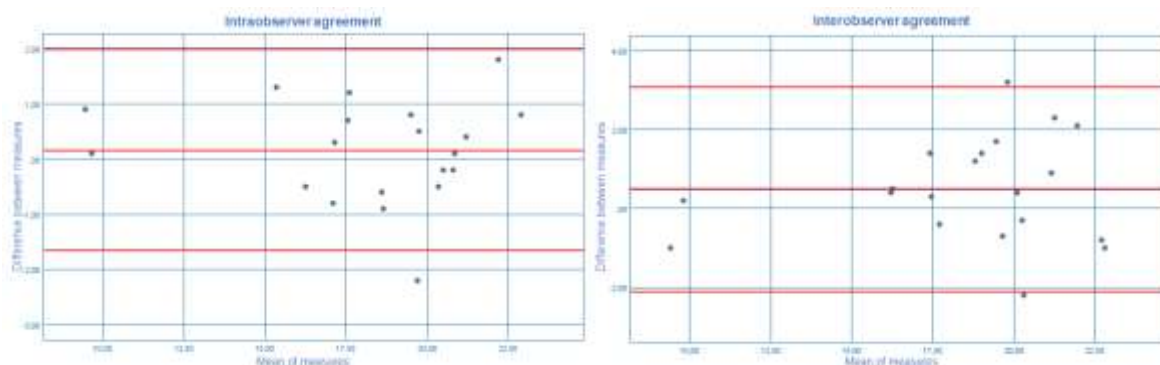


Figura 7- Gráficos de Bland-Altman para análise de concordância intra e interobservador. A variabilidade intraobservador (A) e interobservador (B) para o *Strain* longitudinal global mostra a maioria das medidas entre os limites de concordância ($MD \pm 1,96 DP$)

4.5 Análise de Desfechos Clínicos

Após seguimento médio de 729 (± 33) dias, 20 pacientes (50%) apresentaram o desfecho primário composto. Dentre estes, foram 10 (25%) internações por IC (5 deles foram a óbito no seguimento), além de 14 mortes e transplantes cardíacos (35%) (tabela 4).

Tabela 4- Desfechos primário e secundário na amostra total e entre os grupos divididos pelo comportamento do delta Strain longitudinal global

	Total (n=40)	SLG+DIV+ (n=9)	SLG+DIV- (n=9)	SLG-DIV+ (n=10)	SLG-DIV- (n=10)	P
Morte, transplante cardíaco e Internação por IC	20 (50%)	3 (15%)	3 (15%)	5 (25%)	9 (45%)	0,005
Morte e transplante cardíaco	14 (35%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)	6 (42,8%)	0,15

*IC: insuficiência cardíaca

Houve diferença estatística entre os grupos em relação ao desfecho primário composto, sendo mais frequente no grupo SLG-DIV- (61,9%) ($p=0,005$). Em relação às mortes, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,15$). Quando desmembramos as variáveis SLG e DIV, observamos que os pacientes que apresentaram comportamento favorável do SLG e da DIV ao esforço em relação ao repouso mostraram menor número de desfecho composto ($p=0,036$ e $p=0,011$ respectivamente) (figura 8), porém sem diferença em relação ao desfecho secundário ($p=0,084$ e $p=0,36$ respectivamente) (figura 9).

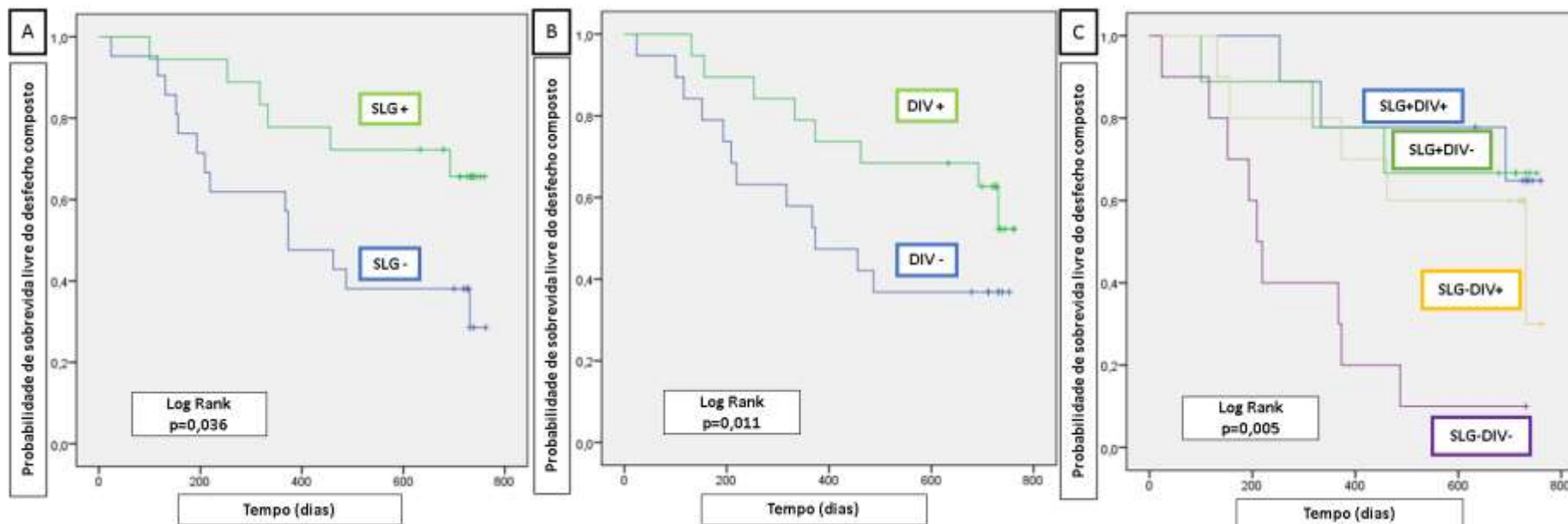


Figura 8- Curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevivida livre do desfecho primário composto a partir do comportamento do *Strain* longitudinal global ao esforço em relação ao repouso (A), do comportamento da dissincronia intraventricular ao esforço em relação ao repouso (B) e dos grupos avaliados no estudo (C)

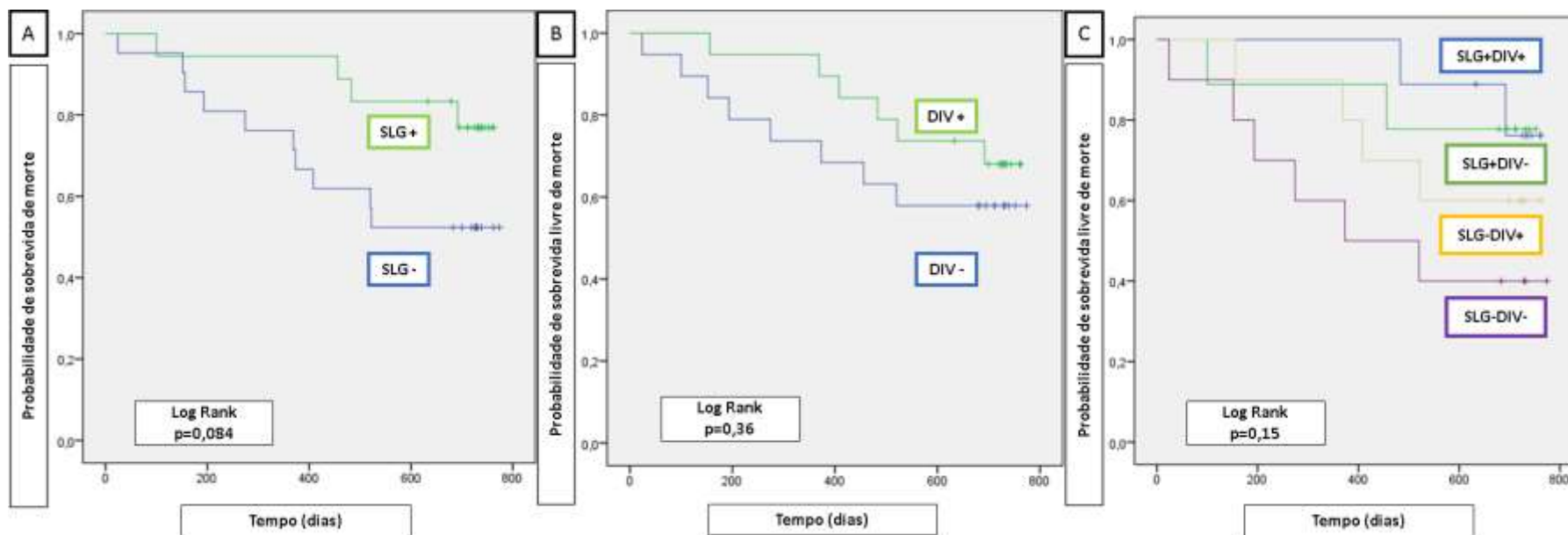


Figura 9- Curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevida livre de morte e de transplante cardíaco a partir do comportamento do *Strain* longitudinal global ao esforço em relação ao repouso (A), do comportamento da dissincronia intraventricular ao esforço em relação ao repouso (B) e dos grupos avaliados no estudo (C)

Comparando os pacientes que apresentaram o desfecho primário e os que permaneceram livres do desfecho (tabela 5), percebemos que há pior função do VD, representada pelo TAPSE ($p=0,014$) e pela onda S ($0,004$), sem diferença entre as demais variáveis analisadas.

Tabela 5- Comparação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de teste ergométrico entre os grupos de sobreviventes e de pacientes que apresentaram o desfecho composto

	Sobreviventes (n=20)	Não-Sobreviventes (n=20)	p
Idade	60,5 (53-67)	58 (52-64)	0,88
QRS (ms)	140 (120-160)	140 (113,7-180)	0,48
Volume AE (mL)	55,5 (37,6-63)	60 (45,3-75)	0,12
DDVE (mm)	66,5 (61-72)	69 (63-75)	0,56
DSVE (mm)	56,5 (54-62,5)	60 (52,3-66,8)	0,32
FEVE (%)	28 (23,5-31,8)	28 (20,3-33)	0,68
VSFVE (mL)	141 (115,8-216,8)	175 (121,5-207,5)	0,33
VDFVE (mL)	179 (153-248,9)	238 (181,8-285,3)	0,16
TAPSE (cm)	17 (15,3-20)	14 (11-17,8)	0,014
Onda S (cm/s)	10 (8,3-13)	8 (7,3-9)	0,004
SLG repouso (%)	7,6 (5,6-9,3)	6,5 (5-7,9)	0,42
Yu repouso (ms)	45 (36,8-61,8)	49,5 (39,5-65,5)	0,62
SLG esforço (%)[‡]	9 (7,1-10,3)	7,1 (4,6-9,4)	0,07
Yu esforço (ms)[‡]	34,5 (27-53,8)	47 (31-59,8)	0,18
VO2 máx (ml/kg/min)[‡]	17 (10-21)	12,1 (7-21)	0,30
MET	4,9 (3-6)	3,5 (2-6)	0,30

Os valores são médias \pm DP ou número (%) de pacientes. AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; SLG: *Strain* longitudinal global; DIV: dissincronia intraventricular. Grupos comparados a partir do teste T de Student.

Foi realizada análise de regressão logística binária para verificar se as variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de teste ergométrico eram preditoras do desfecho primário (Tabela 6). Identificou-se que TAPSE (HR = 0,770; IC 95% = 0,621 - 0,953) e Yu no esforço (HR = 1,042; IC 95% = 1,001 - 1,085) foram preditores significativos [$X^2(1) = 11,013$; $p < 0,004$; R^2 Nagelkerke = 0,321] do desfecho primário composto.

Tabela 6- Análise de regressão logística binária, utilizando o R² de Nagelkerke para a predição do desfecho primário pelas variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de teste ergométrico

	Hazard Ratio	IC 95%	p (ajustada)
TAPSE	0,770	0,621 - 0,953	0,016
Yu esforço	1,042	1,001 - 1,085	0,043
QRS	0,996	0,966 - 1,027	0,792
FEVE	1,181	0,930 - 1,499	0,172
Volume sistólico AE	1,043	0,975 - 1,058	0,979
SGL repouso	0,721	0,372 - 1,396	0,332
Yu repouso	1,013	0,963 - 1,065	0,617
SGL esforço	0,806	0,395 - 1,646	0,554
VO2	0,016	0,000 - 1,359E+38	0,930

AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; SLG: *Strain* longitudinal global; DIV: dissincronia intraventricular

5. Discussão

Este estudo é o primeiro de nosso conhecimento a avaliar o comportamento da função miocárdica e seu impacto prognóstico, por meio da análise do SLG e da DIV, refinado pela ecocardiografia de esforço, em pacientes com CCC e DVE grave. Usando tais ferramentas não convencionais, conseguimos identificar pacientes que, mesmo com DVE grave e não-BRE, apresentavam reserva contrátil e DIV significativa, sugerindo dissincronopatia como componente concomitante da cardiomiopatia; de evidenciar um grupo sem reserva contrátil e com DIV importante, que apresentou piores desfechos clínicos; e de identificar que a DIV no esforço, assim como a função do VD, foram preditores independentes do desfecho composto.

É importante ressaltar que a variabilidade da SLG e da DIV entre repouso e exercício foi documentada dividindo os pacientes em quatro subgrupos diferentes, com perfis ecocardiográficos e de exercício distintos, mas com valores de repouso de FEVE e SLG semelhantes.

As características clínicas e eletrocardiográficas dos grupos não apresentaram diferenças relevantes. A idade média dos pacientes foi menor que estudos semelhantes reportados na literatura, que avaliaram pacientes com IC de etiologias isquêmica e dilatada⁶⁷. Contudo, tal fato se deve à menor idade média de pacientes com CCC, quando comparados a pacientes com IC de outras etiologias⁶⁸.

O BRD, presente em 70% da amostra, é o TCIV mais prevalente na CCC¹⁻³. Isso significa que a amostra estudada possui características eletrocardiográficas representativas do mundo real. Por outro lado, vale ressaltar que o BRE, de extrema relevância clínica em pacientes com outras

cardiomiopatias, tem baixa prevalência na CCC (cerca de 3%)³, não sendo analisado em nossa amostra, a fim de manter a homogeneidade.

O tratamento medicamentoso foi considerado otimizado na grande maioria de nossos pacientes. De fato, as taxas de uso de IECA/BRA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona foram altas e seguiram as diretrizes atuais¹¹. Nesse sentido, a maioria (90%) dos pacientes não reportava limitações clínicas relevantes na entrevista previamente à realização do teste de esforço, embora o baixo desempenho físico durante o exercício demonstre uma provável limitação durante as atividades da vida diária, mascarada por autorrestrrição a esforços que provocassem sintomas.

A avaliação pelo ecocardiograma sob estresse físico mostrou-se segura, principalmente considerando que, em nossa amostra, a taxa de pacientes com IC avançada (FEVE média de 28%) foi elevada. De fato, apenas um paciente (2,5%) entre os 40 estudados teve um evento adverso: TV sustentada bem tolerada, com reversão espontânea. A análise do SLG foi viável em todas as aquisições de repouso e nos 39 indivíduos que completaram a avaliação do exercício, além de demonstrar grande correlação na avaliação intra e interobservador. Já a análise dinâmica da DIV foi possível em 95% dos pacientes, também demonstrando-se factível, havendo a limitação em 1 paciente com intensa trabeculação.

Em relação à ecocardiografia complementada pela avaliação do *Strain* longitudinal, a parede com pior função regional foi a inferolateral, o que vai de encontro ao previamente relatado na literatura³⁵⁻³⁷. Além disso, no ecocardiograma de esforço, as paredes com pior função regional também

foram a inferolateral e anterolateral, com redução dos valores absolutos do *Strain* regional de repouso, enquanto houve aumento desses valores em todas as outras paredes. Até o momento, não há estudos que discorram sobre a função miocárdica regional ao esforço em pacientes com CCC.

Nossa amostra difere de outros estudos com CCC em relação à gravidade dos pacientes incluídos, uma vez que abordou uma população com valores mais baixos de SLG e FEVE³⁵⁻³⁷. Além da reduzida FEVE (mediana de 28%), valores de SLG < -8% vêm sendo considerados um marcador de DVE muito grave⁶⁹ e estiveram presentes em 67,5% da amostra, o que pode ter contribuído intrinsecamente para o elevado número de eventos observados.

Somando-se a isso, 87,5% da amostra tinha DIV significativa (índice de Yu >33 ms) no repouso, número mais expressivo que o encontrado em outros estudos que a avaliaram em populações de pacientes com ICFER, mesmo que com BRE⁷⁰⁻⁷². No estudo de Haghjoo et al⁷⁰, por exemplo, a DIV foi encontrada em apenas 29% daqueles com BRD. Contudo, em uma população de pacientes com DCh e FEVE<45%, a DIV, pela análise do índice de Yu, esteve presente em 75% dos pacientes, independentemente da duração do QRS, sugerindo uma alta prevalência deste achado em pacientes com CCC⁷³.

Em geral, houve melhora do SLG e da sincronia ventricular ao exercício. Ao analisarmos cada paciente em particular, observamos que houve comportamentos diferentes da função miocárdica e da DIV, quando submetidos ao exercício, sendo que o subgrupo de pacientes sem reserva contrátil e cuja dissincronia aumentou após o exercício (SLG-DIV-) apresentou os maiores volumes do AE, pior desempenho no exercício e função do VD em repouso.

O aumento da DIV após estresse está associado à piora da regurgitação mitral, com alteração do débito cardíaco⁵⁰, sendo determinante independente do VO₂ pico durante o teste cardiopulmonar⁵², de piores padrões ecocardiográficos no seguimento de pacientes com IC⁸⁰ e de maior número de eventos clínicos⁵¹. Além disso, sabe-se que o aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo após estresse prediz a sobrevida em pacientes com IC e cardiomiopatia não isquêmica⁴⁷ e é um preditor de resposta à TRC⁴⁸. Em todos esses cenários, a avaliação foi realizada por meio das alterações da FEVE durante o teste de estresse com dobutamina.

O aumento do volume do AE⁷⁵ é um reconhecido marcador de pior prognóstico em pacientes com IC, sendo preditor independente da capacidade de exercício⁷⁶ e fornecendo informações prognósticas de forma incremental e independente aos dados clínicos na predição da sobrevida de pacientes com CCC⁷⁷. Já a reduzida capacidade aeróbica é um fator prognóstico clássico em pacientes com ICFER⁷⁸, associada, inclusive, em pacientes com CCC, tanto ao aumento do volume do AE quanto à disfunção do VD^{76,79}.

A disfunção do VD é frequente em pacientes com CCC, tendo impacto em qualidade de vida e pior prognóstico^{1,79}. Em nosso estudo, o TAPSE e a dissincronia ao esforço foram preditores independentes do desfecho composto, corroborando a importância destas variáveis em pacientes com ICFER de outras etiologias.

Em nosso estudo, as alterações da função miocárdica e da DIV entre repouso e exercício foram avaliadas por meio de ferramentas mais refinadas, como a análise do *Strain* miocárdico, capaz de avaliar a contratilidade e função

regional e global²⁸, e o ecocardiograma sob estresse físico, que é mais fisiológico que o farmacológico e permite avaliar simultaneamente a capacidade aeróbia e a reserva funcional³⁹.

A avaliação dinâmica da função miocárdica e da DIV, além de permitir a identificação de pacientes com reserva contrátil e maior dissincronia, foi capaz de mostrar impacto prognóstico em pacientes com DVE e CCC, uma vez que se associaram ao desfecho composto (morte, transplante cardíaco e internação por IC), na medida em que o grupo com pior desempenho do SLG e da DIV ao esforço apresentou piores desfechos clínicos em relação aos demais grupos, algo já demonstrado em outras populações com IC^{74,80}.

Como os pacientes com CCC apresentam baixa prevalência de BRE³, o que limita as indicações de TRC nessa população devido à falta de evidências de desfechos mais favoráveis em um grupo que demonstra predominantemente TCIV não-BRE^{60,62}, se a TRC é útil ou não naqueles pacientes que permanecem com dissincronia e que obtêm melhor função do VE durante o exercício (subgrupo SLG+DIV-), isto é, que apresentam maior grau de dissincronopatia ao mesmo tempo em que ainda possuem reserva contrátil, ainda é uma questão muito relevante.

Além disso, uma vez que a redução regional e global do *Strain* tem correlação com fibrose miocárdica na ressonância magnética cardíaca (RMC) mesmo em pacientes com CCC⁸¹; que o posicionamento do eletrodo, durante a TRC, guiado por métodos de imagem, especialmente a RMC, vem se associando a melhores resultados ecocardiográficos⁸²; e que a parede anterolateral é a mais frequentemente utilizada para o posicionamento do

eletrodo de seio coronário⁸², a realização de avaliação ecocardiográfica utilizando o *Strain* e a análise da DIV poderia ter valor adicional aos pacientes com CCC que forem submetidos à estratégia de TRC, como já demonstrado na etiologia isquêmica²⁴.

Por fim, é importante notar que, neste estudo, a FEVE, um conhecido preditor prognóstico em pacientes com IC, não distinguiu grupos com perfis ecocardiográficos e hemodinâmicos distintos, nem foi preditora de desfechos clínicos. A SLG, por outro lado, permitiu a reclassificação da função ventricular, identificando pacientes com DVE muito grave e, mesmo entre esses pacientes, a identificação de um subgrupo com reserva contrátil, reconhecido marcador de melhor prognóstico⁴⁷.

5.1 Limitações

Por se tratar de um estudo piloto e por dispor de uma amostra reduzida, o presente estudo torna-se um formulador de hipóteses. O número limitado de pacientes adveio da avaliação de uma cardiopatia com alto índice de mortalidade e morbidade, em que muitos indivíduos apresentam limitações para realizar o teste ergométrico em esteira ergométrica.

Não realizamos outros métodos de análise da função miocárdica, como o *Strain* circunferencial e radial. Após o exercício, os esforços foram concentrados na medida do *Strain* longitudinal, uma vez que possuíamos apenas um minuto após o teste de esforço para coletar todas as imagens

significativas. Além disso, a maioria dos pacientes da amostra não realizaram exame de RMC, que poderia adicionar informações significativas à análise.

Durante a pandemia pela COVID-19, o seguimento dos pacientes necessitou de reformulação, devido à crise sanitária. Portanto, durante este período, o seguimento foi telefônico, acerca dos desfechos clínicos.

6. Conclusão

Em pacientes com CCC, DVE grave e TCIV não-BRE, a avaliação do SLG e da DIV entre repouso e exercício foi capaz de reclassificar a função miocárdica, identificar subgrupos com reserva contrátil e dissincronopatia significativa e de se associar ao desfecho primário composto de morte, transplante cardíaco e internação por insuficiência cardíaca.

A função do ventrículo direito e a dissincronia intraventricular no esforço foram preditores independentes do desfecho primário. Já parâmetros ecocardiográficos consagrados, como a FEVE, não demonstraram impacto prognóstico neste grupo de pacientes gravemente afetados. Estudos que avaliem o uso da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com CCC, dissincronopatia significativa e reserva contrátil são necessários, a fim de elucidar se estas ferramentas são capazes de selecionar melhores respondedores.

7. Anexos

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da Pesquisa: "Avaliação da dissincronia mecânica do ventrículo esquerdo em portadores de cardiopatia chagásica crônica - DyssynChagas".

Pesquisador principal: Guilherme Augusto Teodoro Athayde

Departamento/Instituição: Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP)

Convite à participação:

Convidamos o(a) senhor(a) a participar desta pesquisa que buscará novos parâmetros de gravidade da doença de Chagas por meio de exames não invasivos. Algumas pessoas com doença de Chagas, dependendo de como a doença está afetando o coração, correm um risco muito grande de morrer ou mesmo de evoluir para graus avançados de insuficiência cardíaca. Nós queremos saber se os pacientes que apresentem alterações específicas em parâmetros de alguns exames, a dissincronia no mesmo ventrículo e entre os ventrículos do coração, estão mais predispostos a sofrerem estas complicações. Para isso, nós vamos realizar exames conhecidos como eletrocardiograma e ecocardiograma e repouso e sob estresse por exercício físico, para analisar características do seu coração que possam nos ajudar a entender melhor o comportamento de sua doença e sua evolução.

O eletrocardiograma é um exame não invasivo, realizado através da colocação de eletrodos no seu tórax, a fim de identificar as características elétricas do seu coração. O exame dura, em média, 1-2 minutos. O ecocardiograma também é um exame não invasivo, realizado através de um equipamento que, quando posto no seu tórax, mostrará detalhes do seu coração, como tamanho e alterações na contração.

Este exame tem duração de aproximadamente 30 minutos. O eletrocardiograma e o ecocardiograma em repouso podem oferecer alguns desconfortos, tais como o posicionamento no leito e a depilação para a colocação de eletrodos, mas nunca foram registrados quaisquer danos, sejam transitórios ou permanentes, aos pacientes durante os exames.

No nosso estudo, o ecocardiograma também será realizado enquanto o(a) senhor(a) estiver realizando exercício físico em uma esteira, de acordo com sua capacidade física, sob acompanhamento médico constante, partindo de níveis leves de intensidade. É raro, mas o exercício físico na esteira pode oferecer alguns riscos, como: quedas, descompensação (elevação ou redução) da pressão arterial, infarto do miocárdio, desmaios, arritmias cardíacas induzidas pelo esforço e morte súbita. Se qualquer uma destas complicações acontecer, o(a) senhor(a) vai ser tratado prontamente, uma vez que haverá uma equipe médica acompanhando o exame.

O benefício que o(a) senhor(a) vai ter participando deste estudo será o de coletar informações que poderão ser valiosas para o seguimento e tratamento de sua doença.

O acompanhamento que o(a) senhor(a) vai ter participando deste estudo será semestral, na forma de consultas médicas, a fim de avaliar seus sintomas, exames laboratoriais e medicamentos em uso. Após o término da pesquisa, o seu acompanhamento será realizado no ambulatório de que o senhor faz parte na Instituição, seguindo suas visitas normalmente.

O(A) senhor(a) tem garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Este documento foi redigido em duas vias de igual teor e o(a) senhor(a) receberá uma, caso venha a participar do estudo.

Despesas e compensações: o(a) senhor(a) não vai ter despesas pessoais para participar de qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos médicos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Guilherme Augusto Teodoro Athayde, mas o(a) senhor(a) também poderá esclarecer suas dúvidas com o Dr. Martino Martinelli Filho ou com o Dr. Wilson Mathias Júnior. Nós podemos ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Pinheiros, São Paulo - SP, telefone 2661-5000, ou pelo e-mail estudodissincroniachagas@gmail.com . Se você tiver alguma consideração ou dúvida

sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: "Avaliação da dissincronia mecânica do ventrículo esquerdo em portadores de cardiopatia chagásica crônica – DyssynChagas".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (.....) ou pessoa(s) por ele delegada(s) (.....) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/Representante legal

Data: ___/___/___

Assinatura do Responsável pelo Estudo

Data: ___/___/___

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:
.....

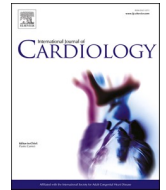
BAIRRO:..... CIDADE:
.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Myocardial function reclassification: Echocardiographic strain patterns in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and intraventricular dyssynchrony

Guilherme A.T. Athayde^{a,1}, Bruno C.C. Borges^b, Andreia O. Pinheiro^a, Aline L. Souza^a, Camila P. Oliveira^a, Sergio A.M. Martins^a, Ricardo A. Teixeira^a, Sergio F. Siqueira^a, Thomas Richard Porter^c, Wilson Mathias Junior^b, Martino Martinelli Filho^{a,*}

^a Cardiac Stimulation Clinical Unit, Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^b Echocardiography Unit, Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^c Echocardiography Laboratory of the University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Chagas cardiomyopathy
Ventricular dysfunction
Intraventricular dyssynchrony
Stress echocardiography

ABSTRACT

Background: We aimed to identify, among Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC) patients with left ventricular dysfunction (LVD) and non-left bundle branch block (non-LBBB), subgroups with different functional and mechanical patterns of global longitudinal strain (GLS) and intraventricular dyssynchrony (IVD) at rest and after exercise stress test, and reclassify them using a new echocardiographic approach.

Methodology: In this single-center cross-sectional study, 40 patients with CCC, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ and non-LBBB underwent rest echocardiography and then treadmill exercise stress echocardiography with GLS and IVD analysis. The sample was divided into four groups, based on GLS and IVD significant variation between rest and exercise: GLS + IVD+ (9 patients); GLS + IVD- (9 patients); GLS-IVD+ (10 patients); GLS-IVD- (10 patients).

Results: At rest, median LVEF was 28% (21.3%–33%) and GLS (–7% (–5%/–9.3%)), were not different among groups. The average response of GLS was an increase of 0.74% over rest values, and the average response of IVD was a decrease of 6.9 ms. Group GLS-IVD+ presented more dyssynchrony at rest ($p = 0.01$). Left atrial (LA) volume (higher in GLS-IVD-) ($p = 0.022$) and TAPSE (higher in GLS + IVD+) ($p = 0.015$) were also different among groups at baseline. Of the 40 patients evaluated, 27 (67.5%) had very severe LVD (GLS $< -8\%$). In addition, among these patients, 11 patients had contractile reserve after undergoing stress echocardiography.

Conclusions: In patients with CCC, severe LVD and non-LBBB, the evaluation of GLS and IVD between rest and exercise was able to reclassify myocardial function and to identify subgroups with contractile reserve and significant dyssynchronopathy.

1. Introduction

The assessment of left ventricular (LV) systolic function is essential for the therapeutic approach and in determining the prognosis of patients with heart failure (HF) [1]. The left ventricular ejection fraction (LVEF) obtained by two-dimensional echocardiogram (2D echo) is the most used index in the evaluation of these patients for decades whereas reduced values are associated with the worst outcomes [2].

However, a good image quality and operator experience are required for the exact calculation of LVEF [3]. With the recent introduction of the analysis of myocardial strain using 2D echo, a more refined capacity of transthoracic echocardiography has risen for the evaluation of myocardial contractility and function as opposed to what we see in the volumetric findings of LVEF [4].

Intraventricular dyssynchrony (IVD) is a frequent condition in patients with left ventricular dysfunction (LVD) and HF, regardless of QRS

* Corresponding author at: Cardiac Stimulation Clinical Unit, Heart Institute (InCor), HCFMUSP, 44, Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Ave, 05403-900 Sao Paulo, SP, Brazil.

E-mail addresses: sergio.siqueira@incor.usp.br (S.F. Siqueira), trporter@unmc.edu (T.R. Porter), martino@incor.usp.br (M. Martinelli Filho).

¹ The authors takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.005>

Received 27 October 2021; Accepted 3 December 2021

Available online 8 December 2021

0167-5273/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

morphology and duration [5,6]. Furthermore, IVD has a prognostic impact, associated to a higher risk for cardiovascular events, such as hospitalization for decompensated HF, unstable angina or ventricular arrhythmias [5].

Exercise stress echocardiography (ESE) is a safe test with low rates of complications [7]. Its use allows the noninvasive assessment of hemodynamic parameters in a more physiological way than pharmacological stress [8]. The increase in left ventricular systolic function after stress is expected in patients without cardiomyopathies [9] and is associated with a better prognosis in patients with HF [10].

The increase of IVD after exercise stress test is more present in patients with HF compared to healthy controls. It is an independent predictor of lower event-free survival [11] and, together with the absence of contractile reserve (no improvement in ventricular systolic function after stress), is associated with worse outcomes [12].

Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC) have a low prevalence of left bundle branch block (LBBB) in surface electrocardiogram [13]. CCC frequently manifests segmental changes in ventricular contractility, therefore analysis of myocardial strain by 2D echo is essential for evaluating LV regional mechanical changes [14]. Even patients with preserved ventricular function, have reduced contractility compared to controls by 2D echo [15]. In addition, reduced values of global longitudinal strain (GLS) have been associated with worse outcomes [16] and myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging [17].

Despite this, in daily practice, there are patients with severe resting regional wall motion abnormalities who maintain a good prognosis, and good exercise capacity. To date, there are no studies that have assessed this apparent clinical discrepancy by regional and global myocardial function using myocardial mechanics indexes between rest and exercise in patients with CCC and severely reduced LVEF.

This study aimed to identify, among CCC patients with severe LVEF reduction and non-LBBB, subgroups with different functional and mechanical patterns of GLS and IVD at rest and after exercise stress test, using a new echocardiographic approach.

2. Material and methods

This is an observational, cross-sectional and single-center study to reclassify patients with CCC severe LVEF reduction and non-LBBB, using a new tool.

2.1. Patients

40 consecutive patients with CCC and intraventricular block (IVB), included from August 2018 to March 2019.

The eligible patients were over 18 years old and were being treated at the Heart Institute of the University of Sao Paulo, School of Medicine, Brazil. All patients had a resting LVEF of less than or equal to 35% with optimized and tailored medical therapy for HF. Patients with cardiac implantable electronic device (CIED), LBBB, acutely decompensated HF, refractory symptoms requiring intravenous inotropic therapy, bradycardia requiring cardiac stimulation and inability to perform treadmill testing were excluded.

The diagnosis of Chagas disease (ChD) was performed by two positive serum tests for *Trypanosoma Cruzi*.

All patients signed an informed consent form for their full participation in the study, in accordance with the guidelines of our institution's Internal Review Board, which approved the study (CAPPesq: 5556/18). The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

2.2. Tests performed

All patients underwent clinical examination and a 12-lead electrocardiogram at rest. Right bundle branch block (RBBB) was defined as

QRS duration ≥ 120 ms; rsr', rSR' or rSR' patterns in derivation V1 or V2; S wave with a duration greater than the R wave or > 40 ms in leads I and V6.

Then, all patients underwent echocardiographic assessment at rest and exercise, and all findings were analyzed and stored for subsequent statistical comparative analysis.

2.3. Exercise stress echocardiographic and electrocardiographic evaluation

All echocardiograms were obtained with a Vivid E95 scanner (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

The images were stored in a raw data format for posterior analysis (EchoPAC, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) by two neutral researchers who were kept blinded from the baseline data of the patients, and the exercise protocol was performed in a treadmill according to the Naughton protocol (Micromed, São Paulo, Brazil).

LVEF and left atrial volume were measured using the Simpson's rule. The final LV diastolic dimensions were measured in the long axis parasternal window at the level of the mitral valve leaflets. The tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and S wave velocity were measured by standard methodology [18].

Longitudinal strain was performed using apical 2, 3 and 4 chambers. The endocardial border was traced manually, with care to avoid the epicardium using the leanest possible region of interest (ROI) according to standard recommendations [14]. The GLS was calculated as an average of the three apical projections from the ROI's covering the entire left ventricle. $GLS < -8\%$ was considered a marker of very severe LVD [19] and contractile reserve was considered as an increase of GLS values higher than the average response of the sample.

The Yu index was used as a marker of mechanical dyssynchrony, using tissue synchronization images (TSI). The values of longitudinal systolic deformations in time to peak were measured in a 12-segment myocardial model. The standard deviations of these values were recorded as the Yu index; a level equal to or greater than 33 ms was defined as the cut-off value for a significant mechanical dyssynchrony [20]. Peak systolic displacement (PSD) obtained from time-displacement curve was defined as the index of myocardial systolic deformation and wall motion.

The patients underwent a standard exercise test limited by symptoms on a treadmill, according to the recommendations of the current guidelines [21]. Medications in use were not interrupted, since all patients were diagnosed with advanced HF with reduced ejection fraction and were undergoing tailored drug treatment. When the peak of exercise was reached at exhaustion, patients were placed in lateral decubitus and a new echocardiographic acquisition was performed in the first minute of recovery in order to obtain high frame rate images for longitudinal strain analysis and TSI for synchronicity analysis in apical 2, 3 and 4 chambers, accounting for a total of 6 acquisitions of 3 beats each. The maximum oxygen consumption (VO₂ max) was calculated from the metabolic expenditure data from the exercise test.

2.4. Sample distribution

Patients were divided into four groups, based on GLS and IVD variations between rest and exercise. Thus, the following were constituted: **GLS + IVD+**: patients who presented a significant increase in GLS values and better intraventricular synchronicity after exercise, determined as an increase of GLS values and decrease of Yu index higher than the average response of the sample; **GLS + IVD-**: patients who presented a significant increase of GLS values after exercise but no significant variations of synchronicity; **GLS-IVD+**: patients who did not present a significant increase of GLS values but who had significant better synchronicity after exercise; **GLS-IVD-**: patients who did not present a significant increase of GLS values or better synchronicity after exercise.

2.5. Statistical analysis

All data were processed using the EXCEL 2017 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software packages. Continuous variables are presented as median and interquartile ranges and categorical variables were expressed as frequency (percentages). Paired *t*-tests were used to compare echocardiographic parameters between rest and peak exercise. The four groups were compared with the one-way ANOVA or chi-square, as appropriate. For all analyses performed, a *p* value in a 2-sided test <0.05 was considered statistically significant.

For the assessment of intra and interobserver variability, 20 patients were randomly selected from our database and an evaluation of the global longitudinal strain was performed between the 2 evaluators. The Bland-Altman plot was performed to assess the mean difference (MD) and the limits of agreement (MD \pm 1.96 SD) between the measures. The coefficient of variation was performed between the measures of the evaluator 1 (intraobserver variability) and between a measure of the evaluator 1 and a measure of the evaluator 2 (interobserver variability). Pearson's correlation coefficient (*r*) was also performed to assess the correlation between the measures.

3. Results

3.1. Clinical and electrocardiographic characteristics

Table 1 summarizes the clinical and electrocardiographic data of the studied population. Forty patients were included in the study. During exercise stress test, one patient presented well tolerated sustained ventricular tachycardia and the stress test was interrupted. The Yu index could not be measured in one patient, due to an intense myocardial trabeculation.

The average response of GLS between rest and exercise was an increase of 0.74% over rest values and the average response of Yu index was a decrease of 6.9 ms. Therefore, of the 38 patients whose exercise parameters could be measured, 9 patients were allocated to GLS + IVD+, 9 patients to GLS + IVD-, 10 patients to GLS-IVD+ and 10 patients to GLS-IVD-.

The median age was 58.5 years and 62.5% were males. RBBB was present in 70% of patients, with an median QRS duration of 140 ms. Most patients were in New York Heart Association (NYHA) functional class I and II (90%). Drug treatment included high rates of use of angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor

blockers (ACEi/ARB) (85%), beta-blockers (90%) and spironolactone (77.5%). There were no statistical differences among the groups.

3.2. Echocardiographic and stress test characteristics

The median LVEF was 28%, the median GLS was -7% and the median IVD, measured by the Yu index, was 49 ms. IVD at rest was statistically different among groups, and group GLS-IVD+ presented more dyssynchrony. Left atrial (LA) volume (higher in GLS-IVD-) and TAPSE (higher in GLS + IVD+) were also different among groups at baseline (Table 2).

The walls with the least regional contractility in the resting and exercise echocardiograms evaluated by the longitudinal strain were the inferolateral and the anterolateral, in the middle and basal segments, and better function of the inferoseptal and antero-septal walls (Fig. 1).

In exercise treadmill test, the median metabolic expenditure was 4 MET and the median VO₂ max was 13.8 ml/kg/min, using the Naughton protocol. Group GLS + IVD- presented a better exercise profile, that is, highest VO₂ max and metabolic expenditure.

There was a significant increase in GLS, starting from values of -7% to -7.7% (*p* = 0.018), in addition to improvement in IVD, with the Yu index drop from 49 ms to 42.1 ms (*p* = 0.03).

3.3. Myocardial function reclassification

Although all patients had LVEF \leq 35% at baseline, the GLS at rest varied significantly. Of the 40 patients evaluated, 27 (67.5%) had very severe LVD (GLS < -8%), while 13 showed better global contractility assessed by longitudinal strain (GLS > -8%). In addition, among patients with very severe LVD, 11 patients had contractile reserve after undergoing the exercise stress test (Fig. 2).

3.4. Intra and interobserver variability

The assessment of intra and interobserver variability of GLS values of 20 patients randomly selected from our database was performed. Measures of GLS presented coefficient of variation of 1.01% and 1.03% for intra and interobserver variability, respectively, and strong correlation evaluated by Pearson's correlation coefficient (*r*) >0.9 and *p* < 0.001.

4. Discussion

This study is the first to our knowledge to evaluate the behavior of

Table 1
Clinical and electrocardiographic characteristics of the studied population.

	Total (n = 40)	GLS + IVD+ (n = 9)	GLS + IVD-(n = 9)	GLS-IVD+ (n = 10)	GLS-IVD- (n = 10)	<i>p</i>
Male	25 (62.5%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)	5 (50%)	8 (80%)	0.52
Age	58.5 (52.3–66.3)	62 (56–68)	53 (48.5–61)	63.5 (51.5–67.3)	57 (52.3–65.3)	0.26
PR interval (ms)	180 (160–220)	180 (145–210)	200 (150–250)	170 (150–210)	160 (155–220)	0.61
Atrial Fibrillation	10 (25%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	4 (40%)	3 (30%)	0.53
QRS interval (ms)	140 (120–160)	130 (115–160)	140 (122.5–160)	140 (117.5–165)	140 (100–180)	0.95
QRS fragm.	19 (47.5%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	4 (40%)	6 (60%)	0.34
RBBB	28 (70%)	5 (55.6%)	6 (66.7%)	8 (80%)	7 (70%)	0.72
IVCD	12 (30%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	2 (20%)	3 (30%)	0.72
Weight (kg)	66.5 (60.8–78.5)	66.8 (62.7–77)	80 (67–84.3)	64.2 (56.9–74.6)	65.5 (55.4–76.9)	0.84
Dyspnea (NYHA)						0.79
I	15 (37.5%)	5 (55.6%)	3 (33.3%)	4 (40%)	3 (30%)	
II	21 (52.5%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	6 (60%)	4 (40%)	
III	4 (10%)	0	1 (11.1%)	0	3 (30%)	
Betablockers	36 (90%)	7 (77.8%)	8 (88.9%)	10 (100%)	9 (90%)	0.81
ACEi/ARB	34 (85%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)	9 (90%)	7 (70%)	0.55
Spiron.	31 (77.5%)	7 (77.8%)	6 (66.7%)	10 (100%)	7 (70%)	0.56
Loop Diuretic	28 (70%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)	6 (60%)	9 (90%)	0.47
OAC	17 (42.5%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)	5 (50%)	5 (50%)	0.47

Values are means and interquartile ranges or numbers (%) of patients.

QRS fragm: QRS fragmentation; RBBB: right bundle branch block; IVCD: intraventricular cardiac disturbance; NYHA: New York Heart Association; ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; Spiron: spironolactone; OAC: oral anticoagulant.

Table 2
Echocardiographic and exercise stress test characteristics of the studied population.

	Total (n = 40)	GLS + IVD+ (n = 9)	GLS + IVD-(n = 9)	GLS-IVD+ (n = 10)	GLS-IVD- (n = 10)	p
LA volume (mL)	46 (42–54.3)	44 (35.5–65)	54 (32–62.5)	65.6 (45.8–72.3)	74.5 (55.5–81.4)	0.022
LVDD (mm)	68.5 (61.3–72)	62 (60–71)	69 (60.5–71.5)	67.5(65.8–74.3)	70 (61.8–76.3)	0.65
LVSD (mm)	59 (54–63.8)	54 (51.5–59)	58 (50.5–61.5)	60 (57.5–64.5)	61 (49.3–68.3)	0.70
LVEF (%)	28 (21.3–33)	28 (26–30)	33 (26–35)	26 (20.1–33)	25 (16.8–32.3)	0.29
LVESV (mL)	156 (118–211.8)	118 (105.5–181)	126 (95.5–192)	164 (145.8–237.8)	188 (132.8–221.6)	0.25
LVEDV (mL)	198 (163.6–277.8)	173 (149.5–242.5)	177 (144.5–270.5)	238.5 (168–310.5)	238 (193.8–271.6)	0.44
Cardiac Index	2 (1.6–2)	2 (1.8–2.1)	2 (1.7–2.1)	2 (1.5–2.2)	1.5 (1–2)	0.48
Cardiac output	3 (2.7–4)	3 (2.9–3.5)	3 (2.9–3.5)	3 (2–4.1)	2.7 (2–4)	0.73
TAPSE (cm)	16 (14–19.8)	20 (16–21)	16 (16–18.5)	15 (10.8–20.3)	14 (10.8–15.3)	0.015
S wave (cm/s)	9 (8–10.8)	10 (8.5–12)	9 (7.5–13)	8 (7–11)	8 (6.8–9)	0.07
GLS rest (%)	-7 (-5/-9.3)	-7 (-5.9/-8.1)	-8 (-5.7/-10.2)	-7.3 (-4.9/-9.6)	-6.2 (-4.2/-8.2)	0.83
Yu rest (ms)	49 (39–63.5)	50 (45–64.5)	39 (30.5–47.5)	59.5 (53.8–66)	42.5 (21–62.8)	0.01
PSD	85 (69–120)	88 (69–120)	78 (62–94)	85 (73–129)	90 (69.3–127.3)	0.78
GLS exercise (%)	-7.7 (-5 / -10.1)	-9 (-7.7 / -10.3)	-10.8 (-7.1 / -12.5)	-7.4 (-4.6 / -8.4)	-5.3 (-3.7/-8.2)	0.014
Yu exercise (ms)	42.1 (29.8–56)	30 (20–56.5)	45 (32.5–54)	44.5 (21.8–53.8)	45.5 (31.8–62.5)	0.71
VO2 máx (ml/kg/min)	13.8 (10.4–20.6)	17.2 (10.4–25.6)	20.6 (12.1–22.3)	15.5 (10.4–20.6)	7.1 (7.1–15.5)	0.032
MET	4 (3–6)	4.9 (3–7.3)	5.9 (3.5–6.5)	4.4 (3–5.9)	2 (2–4.5)	0.035

Values are medians and interquartile ranges or numbers (%) of patients.

LA: left atrium; LVDD: left ventricular diastolic diameter; LVSD: left ventricular systolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; GLS: global longitudinal strain; PSD: peak systolic displacement; DP: double product.

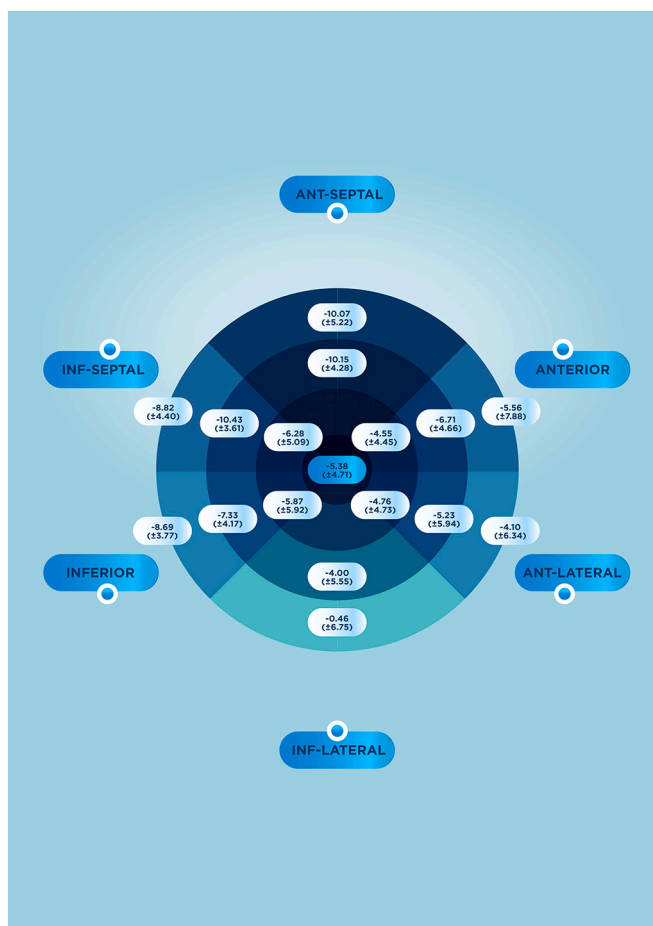


Fig. 1. Left Ventricular Bull's Eye of regional longitudinal strain values (\pm SD) at rest (A) and immediately after exercise (B).

cardiac function by studying the GLS and IVD, refined by exercise stress echocardiography, in patients with CCC and severe LVD. Using these not conventional tools, we were able to identify some patients that, even with severe LVD and non-LBBB, presented contractile reserve and significant IVD, suggesting dyssynchronopathy as a concomitant

component of cardiomyopathy. Importantly, GLS and IVD variability between rest and exercise were documented dividing patients into four different subgroups, with distinct echocardiographic and exercise profiles, but with similar resting values of LVEF and GLS.

In general, there were an improvement in GLS and ventricular synchronicity from rest to exercise. When analyzing each patient particularly, we observed that there were different behaviors of LV function and IVD when they were submitted to exercise, and the subgroup of patients who had no contractile reserve and whose synchronicity worsened after exercise (GLS-IVD-) presented the largest LA volumes, the worst exercise performance and RV function at rest.

Indeed, LA dilatation [22] and RV dysfunction [23–25] are recognized markers of worse prognosis in patients with HF, particularly in those with CCC. LA volume is an independent predictor of exercise capacity [26] and provides prognostic information incrementally and independently to clinical data in the prediction of survival of patients with CCC [27].

The increase in IVD after stress is associated with worsening in mitral regurgitation, with changes in cardiac output [28], and is an independent determinant of the peak VO₂ during the cardiopulmonary test [29] and independent predictor of lower event-free survival [30]. Besides that, it is well known that the augmentation of left ventricular systolic function after stress predicts survival in patients with HF and non-ischemic cardiomyopathy [10] and is a predictor of response to cardiac resynchronization therapy (CRT) [31]. In all of these scenarios, the evaluation was performed using the LVEF changes during dobutamine stress test.

In our study, the myocardial function and IVD changes between rest and after exercise were assessed using more refined tools, such as myocardial strain analysis, which is able to evaluate the regional and global contractility and function [4], and exercise stress test which is more physiological than pharmacological stress tests and allows simultaneously the assessment of aerobic capacity and functional reserve [8]. The prognostic impact of these LV function and synchronicity modifications immediately after exercise compared to rest values in patients with CCC is unknown.

Yet, since patients with CCC have a low prevalence of LBBB [32], which limits the indications for CRT in this population due to lack of evidence for more favorable outcomes in this population with non-LBBB IVD [33,34], whether CRT is useful or not on those patients that remain dyssynchronous and who get better LV function during exercise (subgroup GLS + IVD-) still a very relevant question. Hence, a study that would access the prognostic value of exercise, LV function and

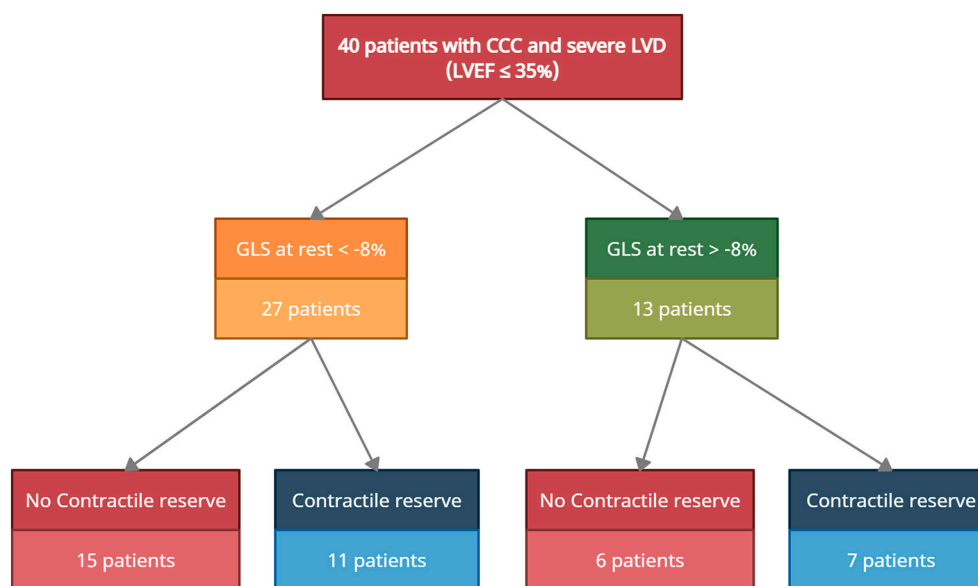


Fig. 2. Reclassification of ventricular function based on Global Longitudinal Strain and contractile reserve. CCC: Chronic Chagas Cardiomyopathy; GLS: global longitudinal strain; LVD: left ventricular dysfunction.

synchronicity analysis of patients with CCC and severe LVD would be of outmost importance at this point.

Finally, it is important to note that, in this study, LVEF, a well-known predictor of prognosis in patients with HF, did not distinguish groups with such distinct echocardiographic profiles. GLS, on the other hand, allowed a reclassification of ventricular function, identifying patients with very severe LVD and, even among these patients, the identification of a subgroup with contractile reserve, a recognized marker of better prognosis [10].

4.1. Study limitations

Since this is a cross-sectional study, our findings are only capable of formulating hypotheses and does not permit assessment of causality. Prospective analysis of patients is necessary in order to determine the real clinical and prognostic impact of LV function and IVD after exercise in patients with CCC. The limited number of patients comes from the assessment of heart disease with a high mortality and morbidity rate, in which many individuals have limitations to perform exercise stress test on a treadmill. We did not perform other methods of myocardial function analysis, such as circumferential and radial strain. After exercise, we focused on the measure of longitudinal strain as we had only one minute after exercise test to collect all meaningful images from the 3 apical axis.

5. Conclusions

In patients with CCC, severe LV dysfunction and non-LBBB, the evaluation of GLS and IVD between rest and exercise was able to reclassify myocardial function and to identify contractile reserve, even in those with very severe LVD. Analysis of contractile reserve and IVD behavior after exercise was able to distinguish a subgroup of patients with contractile reserve and intense dyssynchrony, who could be benefitted by CRT. We propose that these evaluations should be performed routinely, in addition to conventional 2D echo, in order to refine LV function analysis, despite future prospective studies are necessary to define its clinical usefulness.

Declarations of Competing Interest

None.

Sources of funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al., 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur. Heart J.* 37 (27) (2016) 2129–U130.
- [2] J.P. Curtis, S.I. Sokol, Y.F. Wang, et al., The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (4) (2003) 736–742.
- [3] H. Blessberger, T. Binder, Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles, *Heart.* 96 (9) (2010) 716–722.
- [4] M. Sengelov, P.G. Jorgensen, J.S. Jensen, et al., Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction, *JACC* 8 (12) (2015) 1351–1359.
- [5] H. Bader, S. Garrigue, S. Lafitte, et al., Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients, *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (2) (2004) 248–256.
- [6] F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh, et al., Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex, *N. Engl. J. Med.* 369 (15) (2013) 1395–1405.
- [7] P.A. Pellikka, A. Arruda-Olson, F.A. Chaudhry, et al., Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 33 (1) (2020), 1–+.
- [8] B.D. Beleslin, M. Ostojic, J. Stepanovic, et al., Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests, *Circulation* 90 (3) (1994) 1168–1176.
- [9] P. Lancellotti, P.A. Pellikka, W. Budts, et al., The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, *Eur. Heart J.* 17 (11) (2016) 1191–1229.
- [10] T.M. Ramahi, M.D. Longo, A.R. Cadariu, et al., Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 22 (10) (2001) 849–856.
- [11] A. D'Andrea, D. Mele, S. Nistri, et al., The prognostic impact of dynamic ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and narrow QRS, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 14 (2) (2013) 183–189.
- [12] K. Matsumoto, H. Tanaka, T. Miyoshi, et al., Dynamic left ventricular dyssynchrony assessed on 3-dimensional speckle-tracking area strain during dobutamine stress has a negative impact on cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Circ. J.* 77 (7) (2013) 1750–1759.
- [13] A.L.P. Ribeiro, M.S. Marcolino, R.J. Prineas, M.F. Lima-Costa, Electrocardiographic abnormalities in elderly chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of aging, *J. Am. Heart Assoc.* 3 (1) (2014).
- [14] M.C.P. Nunes, L.P. Badano, J.A. Marin-Neto, et al., Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular

ARTICLE IN PRESS

G.A.T. Athayde et al.

International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx

- Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 19 (4) (2018) 459–60n.
- [15] A. García-Álvarez, M. Sitges, A. Regueiro, et al., Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography, *J. Card. Fail.* 17 (12) (2011) 1028–1034.
- [16] M.V. Barros, I.S. Leren, T. Edvardsen, et al., Mechanical dispersion assessed by strain echocardiography is associated with malignant arrhythmias in Chagas cardiomyopathy, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 29 (4) (2016) 368–374.
- [17] V.A. Gomes, G.F. Alves, M. Hadlich, et al., Analysis of regional left ventricular strain in patients with Chagas disease and Normal left ventricular systolic function, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 29 (7) (2016) 679–688.
- [18] C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet, et al., Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 32 (1) (2019) 1–64.
- [19] E. Potter, T.H. Marwick, Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction, *JACC Cardiovasc. Imaging* 11 (2 Pt 1) (2018) 260–274.
- [20] C.M. Yu, Q. Zhang, J.W. Fung, et al., A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging, *J. Am. Coll. Cardiol.* 45 (5) (2005) 677–684.
- [21] *Cardiologia SBd, III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test*, *Arq. Bras. Cardiol.* 95 (5 Suppl 1) (2010) 1–26.
- [22] B.D. Hoit, Left atrial size and function role in prognosis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (6) (2014) 493–505.
- [23] A. Rassi, J.A. Marin-Neto, Chagas disease, *Lancet.* 375 (9723) (2010) 1388–1402.
- [24] M.C.P. Nunes, M.O. Rocha, A.L. Ribeiro, et al., Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy, *Int. J. Cardiol.* 127 (3) (2008) 372–379.
- [25] E.A. Bocchi, R.B. Bestetti, M.I. Scanavacca, E.C. Neto, V.S. Issa, Chronic Chagas heart disease management from Etiology to cardiomyopathy treatment, *J. Am. Coll. Cardiol.* 70 (12) (2017) 1510–1524.
- [26] M.M.O. Lima, M.C.P. Nunes, M.O.C. Rocha, F.R. Beloti, M.C.N. Alencar, A.L. P. Ribeiro, Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy, *Echocardiography* 27 (5) (2010) 519–524.
- [27] M.C.P. Nunes, M.M. Barbosa, A.L.P. Ribeiro, E.A. Colosimo, M.O.C. Rocha, Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 22 (1) (2009) 82–88.
- [28] S. Lafitte, P. Bordachar, M. Lafitte, et al., Dynamic ventricular dyssynchrony: an exercise-echocardiography study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (11) (2006) 2253–2259.
- [29] A. D'Andrea, P. Caso, S. Cuomo, et al., Effect of dynamic myocardial dyssynchrony on mitral regurgitation during supine bicycle exercise stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and 'narrow' QRS, *Eur. Heart J.* 28 (8) (2007) 1004–1011.
- [30] J. Nahum, A. Bensaid, C. Dussault, et al., Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients, *Circulation* 3 (3) (2010) 249–256.
- [31] Q. Ciampi, C. Carpegiani, C. Michelassi, B. Villari, E. Picano, Left ventricular contractile reserve by stress echocardiography as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cardiovasc. Disord.* 17 (2017) 8.
- [32] M.S. Marcolino, D.M. Palhares, L.R. Ferreira, A.L. Ribeiro, Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients, *Glob. Heart* 10 (3) (2015) 167–172.
- [33] M. Martinelli Filho, Peixoto G. de Lima, S.F. de Siqueira, et al., A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy, *Europace.* 20 (11) (2018) 1813–1818.
- [34] R. Gervais, C. Leclercq, A. Shankar, et al., Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial, *Eur. J. Heart Fail.* 11 (7) (2009) 699–705.

8. Referências Bibliográficas

1. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
2. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: na expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):459-60n.
3. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart*. 2015;10(3):167-72.
4. Sarabanda AVL, Marin-Neto JA. Predictors of Mortality in Patients with Chagas; Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia Not Treated with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(1):54-62.
5. Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas; heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):799-808.
6. Healy C, Viles-Gonzalez JF, Sáenz LC, Soto M, Ramírez JD, Avila A. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):251-68.
7. Ribeiro ALP, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1).
8. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):248-56.
9. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.

10. Galderisi M, Cattaneo F, Mondillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:28.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-U130.
12. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
14. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2592-9.
15. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.
16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
18. Chung ES, Katra RP, Ghio S, Bax J, Gerritse B, Hilpisch K, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection

- fraction > 35%: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):581-7.
19. Duarte JDP, de Magalhaes LP, Santana OO, da Silva LB, Simoes M, de Azevedo DO, et al. Prevalence and Prognostic Value of Ventricular dyssynchrony in Chagas cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia.* 2011;96(4):300-5.
 20. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1690-700.
 21. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113(7):960-8.
 22. Bank AJ, Gage RM, Marek JJ, Onishi T, Burns KV, Schwartzman D, et al. Mechanical dyssynchrony is additive to ECG criteria and independently associated with reverse remodelling and clinical response to cardiac resynchronisation therapy in patients with advanced heart failure. *Open Heart.* 2015;2(1):e000246.
 23. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(3):191-213.
 24. Ma CY, Liu S, Yang J, Tang L, Zhang LM, Li N, et al. Evaluation of global longitudinal strain of left ventricle and regional longitudinal strain in the region of left ventricular leads predicts the response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic heart failure. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):143-8.
 25. Chan YH, Kuo CT, Wu LS, Wang CL, Yeh YH, Hsu LA, et al. Combined Global Longitudinal Strain and Intraventricular Mechanical Dyssynchrony

- Predicts Long-Term Outcome in Patients With Systolic Heart Failure. *Circ J.* 2016;80(1):177-85.
26. Curtis JP, Sokol SI, Wang YF, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(4):736-42.
 27. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010;96(9):716-22.
 28. Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Jacc-Cardiovascular Imaging.* 2015;8(12):1351-9.
 29. Altman M, Bergerot C, Aussoleil A, Davidsen ES, Sibellas F, Ovize M, et al. Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):316-23.
 30. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021-9.
 31. Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Kawamura R, Aonuma K. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J.* 2014;78(6):1290-301.
 32. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2009;25:9-22.
 33. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673-80.
 34. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, et al. Impact of Longitudinal Myocardial Deformation on the Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Circulation-Cardiovascular Imaging.* 2010;3(3):249-56.

35. García-Álvarez 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.
36. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):368-74.
37. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):679-88.
38. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2020;33(1):1.
39. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation.* 1994;90(3):1168-76.
40. Shimiaie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, et al. Determinants of Effort Intolerance in Patients With Heart Failure Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *Jacc-Heart Failure.* 2015;3(10):803-14.
41. Fabiani I, Pugliese NR, Galeotti GG, Agostino A, Mazzola M, Pedrinelli R, et al. The Added Value of Exercise Stress Echocardiography in Patients With Heart Failure. *American Journal of Cardiology.* 2019;123(9):1470-7.
42. Leitman M, Tyomkin V, Peleg E, Zyssman I, Rosenblatt S, Sucher E, et al. Speckle Tracking Imaging in Normal Stress Echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2017;36(4):717-24.
43. Mansour MJ, AlJaroudi W, Hamoui O, Chaaban S, Chammas E. Multimodality imaging for evaluation of chest pain using strain analysis at

- rest and peak exercise. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*. 2018;35(8):1157-63.
44. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64.
 45. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1191-229.
 46. Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1537-44.
 47. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, Rohlfis K, Slade M, Carolan S, et al. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2001;22(10):849-56.
 48. Ciampi Q, Carpeggiani C, Michelassi C, Villari B, Picano E. Left ventricular contractile reserve by stress echocardiography as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Bmc Cardiovascular Disorders*. 2017;17:8.
 49. Yamawaki K, Tanaka H, Matsumoto K, Hiraishi M, Miyoshi T, Kaneko A, et al. Impact of left ventricular afterload on longitudinal dyssynchrony in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ J*. 2012;76(3):744-51.
 50. Lafitte S, Bordachar P, Lafitte M, Garrigue S, Reuter S, Reant P, et al. Dynamic ventricular dyssynchrony: an exercise-echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2253-9.

51. Andrea A, Mele D, Nistri S, Riegler L, Galderisi M, Agricola E, et al. The prognostic impact of dynamic ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(2):183-9.
52. Andrea A, Caso P, Cuomo S, Scarafile R, Salerno G, Limongelli G, et al. Effect of dynamic myocardial dyssynchrony on mitral regurgitation during supine bicycle exercise stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and 'narrow'; QRS. *Eur Heart J*. 2007;28(8):1004-11.
53. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, et al. The impact of exercise-induced changes in intraventricular dyssynchrony on functional improvement in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):948-53.
54. Rocchi G, Bertini M, Biffi M, Ziacchi M, Biagini E, Gallelli I, et al. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodelling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2009;30(1):89-97.
55. Matsumoto K, Tanaka H, Miyoshi T, Hiraishi M, Kaneko A, Fukuda Y, et al. Dynamic left ventricular dyssynchrony assessed on 3-dimensional speckle-tracking area strain during dobutamine stress has a negative impact on cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;77(7):1750-9.
56. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
57. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
58. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Hénao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1994;17(11):1974-9.

59. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol.* 1990;259(2 Pt 2):H300-8.
60. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):699-705.
61. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7.e3.
62. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, Martins SAM, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *Europace.* 2018;20(11):1813-8.
63. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976-81.
64. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):677-84.
65. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
66. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on practice guidelines

- (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1731
67. Kloosterman, M., Damman, K., Van Veldhuisen, D.J., Rienstra, M., Maass, A.H., 2017. The importance of myocardial contractile reserve in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* 19, 862–869.
 68. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017 Nov;10(11):e004361.
 69. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260-74.
 70. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghghi ZO, Esmailzadeh M, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadeghpour A, Samiei N, Farahani MM, Sadr-Ameli MA, Maleki M, Noohi F. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with diferente QRS durations. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 May;30(5):616-22.
 71. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(7):571-8
 72. Emkanjoo Z, Esmailzadeh M, Mohammad Hadi N, Alizadeh A, Tayyebi M, Sadr-Ameli MA. Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width. *Europace*. 2007 Dec;9(12):1171-6.
 73. Duarte Jde O, Magalhães LP, Santana OO, Silva LB, Simões M, Azevedo DO, Barbosa Júnior OA, Fagundes AA, Reis FJ, Correia LC. Prevalence and prognostic value of ventricular dyssynchrony in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Apr;96(4):300-6.
 74. Paraskevaïdis IA, Adamopoulos S, Kremastinos DT. Dobutamine echocardiographic study in patients with nonischemic dilated

- cardiomyopathy and prognostically borderline values of peak exercise oxygen consumption: 18-month follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1685-91.
75. Hoit BD. Left Atrial Size and Function Role in Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(6):493-505.
76. Lima MMO, Nunes MCP, Rocha MOC, Beloti FR, Alencar MCN, Ribeiro ALP. Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*. 2010;27(5):519-24.
77. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left Atrial Volume Provides Independent Prognostic Value in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):82-8.
78. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, Garten R, Rodriguez-Miguel P, Guazzi M, Lavie CJ, Abbate A. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2209-2225.
79. Nunes MCP, Rocha MO, Ribeiro AL, Enrico A Colosimo, Renato A Rezende, Guilherme Augusto A Carmo, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):372-9.
80. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, et al. The impact of exercise-induced changes in intraventricular dyssynchrony on functional improvement in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):948-53.
81. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Jul;29(7):679-88.
82. Kheiri B, Przybylowicz R, Simpson TF, Merrill M, Osman M, Dalouk K, et al. Imaging-guided cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 Sep;44(9):1570-1576.