Interações entre *Strain* e Dissincronia na Ecocardiografia sob Estresse Identificam Fenótipos Prognósticos na Cardiomiopatia Chagásica: Um Estudo Piloto

Stress Echocardiographic Strain–Dyssynchrony Interactions Identify Prognostic Phenotypes in Chagas Cardiomyopathy: A Pilot Study

Guilherme Augusto Teodoro Athayde,[1] Bruno Campanha Carter Borges,[1] Andreia Oliveira Pinheiro,[1] Aline L. Souza,[1] Camila Parente Oliveira,[1] Sérgio Augusto Mezzalira Martins,[1] Ricardo Alkmim Teixeira,[2] Sérgio F. Siqueira,[1] Wilson Mathias,[1,3] Martino Martinelli Filho[1]

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[1] São Paulo, SP – Brasil
Universidade do Vale do Sapucaí - UNIVÁS, Pouso Alegre (MG) – Brasil
Fleury Medicina e Saúde – Cardiologia,[3] São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A heterogeneidade mecânica é uma característica marcante da cardiomiopatia avançada, embora a ecocardiografia sob estresse foque tradicionalmente na isquemia ou na reserva sistólica global. A ecocardiografia sob estresse físico pode identificar fenótipos mecânicos distintos na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) por meio da avaliação integrada do comportamento do strain e da dissincronia.

Objetivo: Investigar as interações entre reserva contrátil e dissincronia intraventricular (DIV) durante a ecocardiografia sob estresse físico e sua associação com desfechos clínicos em pacientes com CCC.

Métodos: Quarenta pacientes com CCC grave (fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 35%, morfologia do QRS sem padrão de bloqueio de ramo esquerdo) foram submetidos à ecocardiografia sob estresse em esteira, limitada por sintomas. O strain longitudinal global (SLG), a DIV e parâmetros ecocardiográficos convencionais foram avaliados em repouso e imediatamente após o pico do exercício. Os pacientes foram estratificados em quatro grupos de acordo com a variação do SLG e da DIV. O desfecho primário foi um composto de óbito, transplante cardíaco ou hospitalização por insuficiência cardíaca durante um acompanhamento de 2 anos. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados: Após um acompanhamento mediano de 729 dias, 20 pacientes (50%) atingiram o desfecho primário. Pacientes sem reserva contrátil e sem melhora da dissincronia durante o exercício apresentaram sobrevida livre de eventos significativamente menor em comparação com os demais grupos ($p < 0,01$). Quando analisados separadamente, tanto a ausência de reserva contrátil quanto a resposta desfavorável da dissincronia foram associadas a desfechos adversos. Na análise multivariada, apenas a função do ventrículo direito permaneceu independentemente associada ao desfecho primário (hazard ratio 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,71–0,96; $p = 0,014$).

Conclusões: A integração da reserva contrátil derivada do strain e da DIV durante o estresse fisiológico pode ajudar a identificar fenótipos prognósticos além da fração de ejeção na CCC e reforça o conceito de fenotipagem mecânica dinâmica na cardiomiopatia avançada.

Palavras-chave: Ecocardiografia sob Estresse; Cardiomiopatia Chagásica; Disfunção Ventricular.

Abstract

Background: *Mechanical heterogeneity is a hallmark of advanced cardiomyopathy, although stress echocardiography traditionally focuses on ischemia or global systolic reserve. Exercise stress echocardiography may identify distinct mechanical phenotypes in chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) through integrated assessment of strain and dyssynchrony behavior.*

Correspondência: Guilherme Augusto Teodoro Athayde •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: gtathayde@gmail.com
Artigo recebido em 26/12/2025, revisado em 22/06/2026, aceito em 10/07/2026
Editor responsável pela revisão: Nadine Clausell

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20250890

Objective: *To investigate the interaction between contractile reserve and intraventricular dyssynchrony (IVD) during exercise stress echocardiography and its association with clinical outcomes in patients with CCC.*

Methods: *Forty patients with severe CCC (left ventricular ejection fraction ≤ 35%, non-LBBB QRS morphology) underwent symptom-limited treadmill stress echocardiography. Global longitudinal strain (GLS), IVD, and conventional echocardiographic parameters were assessed at rest and immediately after peak exercise. Patients were stratified into four groups according to GLS and IVD variation. The primary endpoint was a composite of death, heart transplantation, or hospitalization for heart failure over a 2-year follow-up. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.*

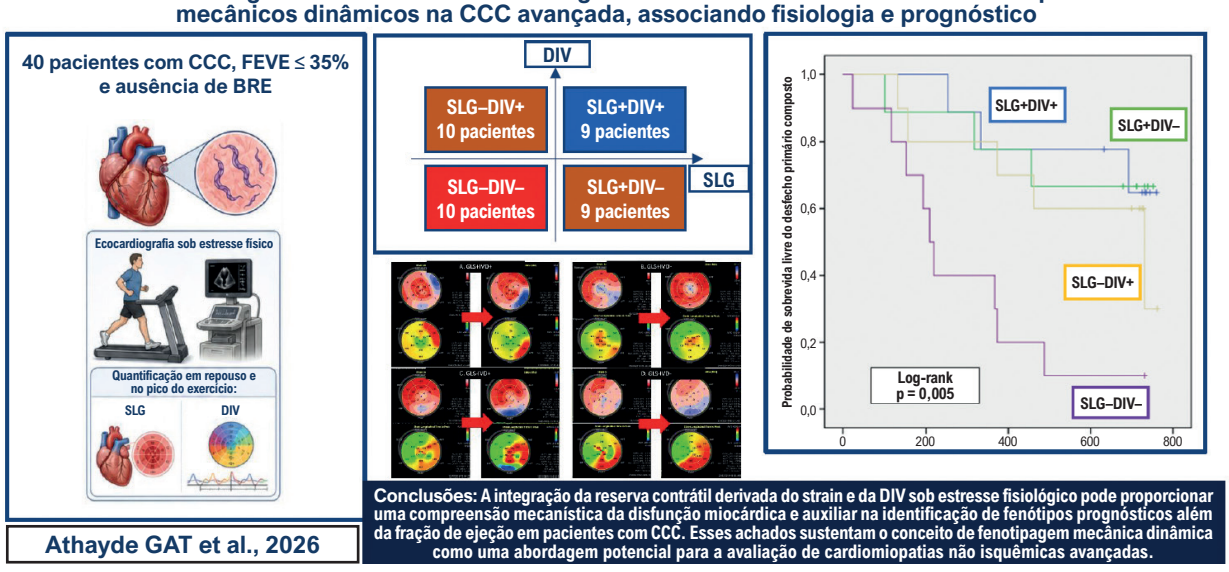
Results: *After a median follow-up of 729 days, 20 patients (50%) reached the primary endpoint. Patients without contractile reserve and without dyssynchrony improvement during exercise had significantly lower event-free survival compared with the remaining groups ($p < 0.01$). When analyzed separately, both absence of contractile reserve and unfavorable dyssynchrony response were associated with adverse outcomes. In multivariable analysis, only right ventricular function remained independently associated with the primary outcome (hazard ratio 0.83, 95% confidence interval 0.71–0.96; $p = 0.014$).*

Conclusions: *Integration of strain-derived contractile reserve and IVD during physiologic stress may help identify prognostic phenotypes beyond ejection fraction in CCC and supports the concept of dynamic mechanical phenotyping in advanced cardiomyopathy.*

Keywords: *Stress Echocardiography; Chagas Cardiomyopathy; Ventricular Dysfunction.*

Full texts in English – https://abccardiol.org/en/

Figura Central: Interações entre Strain e Dissincronia na Ecocardiografia sob Estresse Identificam Fenótipos Prognósticos na Cardiomiopatia Chagásica: Um Estudo Piloto



Arq Bras Cardiol. 2026; 123(9):e20250890

Quarenta pacientes com cardiomiopatia chagásica não isquêmica, FEVE ≤ 35% e ausência de BRE foram submetidos à avaliação ecocardiográfica dinâmica do SLG e da DIV em repouso e durante o exercício. A estratificação dos pacientes de acordo com a resposta do SLG e da DIV identificou subgrupos com prognósticos distintos. O grupo SLG−DIV− apresentou o maior risco de desfechos adversos. A avaliação dinâmica do SLG e da DIV forneceu informações prognósticas adicionais além da FEVE. BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; DIV: dissincronia intraventricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global.

Introdução

A presença de reserva contrátil é um marcador reconhecido de melhor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias,[1,2] além de predizer uma resposta mais favorável à terapia de ressincronização cardíaca (TRC).[3] Da mesma forma, o aumento da dissincronia intraventricular (DIV) após o estresse está associado à piora da regurgitação mitral e a alterações no débito cardíaco,[4] sendo um determinante independente do pico de consumo de oxigênio durante o teste cardiopulmonar[5] e de um maior número de eventos clínicos.[6]

Visto que o bloqueio de ramo direito (BRD) é o distúrbio de condução intraventricular (DCIV) mais comum e o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) apresenta baixa prevalência,[7]

as indicações para TRC na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) são frequentemente limitadas. Além disso, o prognóstico de pacientes com CCC submetidos à TRC é pior do que o de pacientes com outras cardiopatias.[8]

Demonstramos anteriormente que a ecocardiografia sob estresse físico pode identificar fenótipos mecânicos distintos na CCC, integrando o comportamento do strain e da dissincronia durante o exercício. Pacientes com CCC e disfunção miocárdica grave apresentam padrões ecocardiográficos e de exercício diferentes quando avaliados dinamicamente, permitindo identificar subgrupos com reserva contrátil — avaliada pelo *strain* longitudinal global (SLG) — e maior DIV.[9]

O SLG reflete a deformação miocárdica e a DIV captura a dispersão temporal da contração; no entanto, o comportamento integrado de ambos sob condições de estresse não foi sistematicamente explorado. Na cardiomiopatia avançada, onde o acoplamento eletromecânico está profundamente alterado, a interação dinâmica entre esses parâmetros pode revelar uma reserva funcional latente, não aparente em repouso.

O significado prognóstico e fisiopatológico desses padrões mecânicos dinâmicos permanece incerto. Portanto, o presente estudo visou investigar a interação entre reserva contrátil e DIV durante a ecocardiografia sob estresse físico e sua associação com desfechos clínicos em pacientes com CCC (Figura Central).

Métodos

Trata-se de um estudo piloto, prospectivo, observacional, de coorte e unicêntrico. Pacientes com CCC e insuficiência cardíaca 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. Os pacientes elegíveis foram triados consecutivamente durante o atendimento clínico de rotina e convidados a participar com base na disponibilidade, sem seleção aleatória.

Pacientes

Foram considerados elegíveis pacientes que atendiam aos seguintes critérios: idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos; sorologia positiva para doença de Chagas em pelo menos 2 testes diferentes (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático [ELISA]); presença de distúrbio de condução intraventricular (DCIV) sem padrão de BRE no eletrocardiograma de 12 derivações (ECG); fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 35%; ausência de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (DECI) no momento da inclusão; e consentimento informado para participar do estudo.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: janela acústica considerada inadequada pelos examinadores; limitação física para realizar o teste de estresse físico; isquemia miocárdica induzida durante o teste de estresse físico; expectativa de vida inferior a 1 ano devido à própria doença ou a comorbidades; ou desistência prévia do presente estudo.

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

Avaliação clínica e protocolo ecocardiográfico

Todos os procedimentos no presente estudo foram descritos anteriormente.[9] Inicialmente, cada participante foi submetido a uma avaliação clínica padronizada por um investigador experiente, incluindo a avaliação de características demográficas, comorbidades e medicamentos em uso. Um ECG de repouso foi obtido e interpretado de acordo com as diretrizes vigentes.

Subsequentemente, todos os pacientes foram submetidos à ecocardiografia transtorácica em repouso e imediatamente após exercício em esteira limitado por sintomas, seguindo o protocolo de Naughton (Micromed, São Paulo, Brasil). No pico do esforço, os pacientes foram rapidamente posicionados em decúbito lateral esquerdo e as imagens pós-exercício foram adquiridas no primeiro minuto de recuperação. Aquisições com alta taxa de quadros foram obtidas para análise da deformação miocárdica e imagem Doppler tecidual (IDT) da DIV a partir das vistas apicais de duas, três e quatro câmaras. Um total de seis aquisições de três ciclos cardíacos cada foram registradas para análise subsequente.

Todos os ecocardiogramas foram realizados utilizando um scanner Vivid E95 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA). Os dados brutos digitais foram armazenados para análise offline utilizando o software EchoPAC (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA) por dois investigadores independentes, que desconheciam os dados clínicos.

A FEVE e o volume do AE foram calculados usando o método biplano de Simpson. As dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo foram obtidas a partir da vista paraesternal do eixo longo ao nível das cúspides da valva mitral. A excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) e a velocidade da onda sistólica (S′) foram medidas de acordo com os padrões ecocardiográficos atuais.

A análise do strain longitudinal foi realizada a partir das vistas apicais de duas, três e quatro câmaras. A borda endocárdica foi traçada manualmente, garantindo a exclusão da camada epicárdica, com uma estreita região de interesse ajustada à espessura da parede miocárdica. O SLG foi calculado como a média das três projeções apicais. Um valor de SLG < –8% foi definido como um marcador de disfunção do ventrículo esquerdo (DVE) muito grave.[10]

Visto que não existe um limiar de SLG induzido por exercício validado para reserva contrátil na CCC avançada, adotamos intencionalmente uma definição exploratória derivada de coorte, projetada para estratificação fisiológica em vez de classificação clínica, definindo reserva contrátil como um aumento de SLG maior que a variação média observada na população do presente estudo.

A dissincronia mecânica foi quantificada usando imagens de sincronização tecidual e expressa como o índice de Yu, definido como o desvio padrão de tempo até o pico da velocidade sistólica em 12 segmentos do ventrículo esquerdo.

Um índice de Yu ≥ 33 ms foi considerado indicativo de dissincronia mecânica significativa.[11]

Agrupamento e acompanhamento dos pacientes

Os pacientes foram categorizados em quatro grupos de acordo com o padrão de resposta dinâmica do SLG e do DIV (índice de Yu) entre o repouso e o pico do exercício.

- SLG+DIV+: pacientes que apresentaram reserva contrátil e melhora na sincronia intraventricular após o exercício, definida como um aumento no SLG e uma redução no índice de Yu maior que a variação média observada na população do estudo;
- SLG+DIV−: pacientes que apresentaram reserva contrátil, mas sem variação importante na sincronia após o exercício;
- SLG−DIV+: pacientes sem reserva contrátil, mas que demonstraram melhora na sincronia (redução no índice de Yu) após o exercício;
- SLG−DIV−: pacientes sem reserva contrátil nem melhora na sincronia após o exercício.

O acompanhamento clínico foi realizado a cada 6 meses, durante um período de até 2 anos, mediante consultas presenciais na Unidade de Estimulação Cardíaca do InCor–HCFMUSP. Em cada consulta, registravam-se a adesão à terapia medicamentosa, os sinais vitais e a ocorrência de eventos adversos. O estudo foi originalmente delineado com um período de acompanhamento pré-especificado de 2 anos, visando garantir uma duração de seguimento homogênea entre os participantes e reduzir a variabilidade decorrente de diferenças na vigilância a longo prazo.

A partir de março de 2020, devido às restrições impostas pela pandemia de SARS-CoV-2, as avaliações de acompanhamento passaram a ser realizadas por meio de entrevistas telefônicas estruturadas. Ao longo do estudo, todos os pacientes receberam terapia otimizada para insuficiência cardíaca, em conformidade com as recomendações atuais de tratamento médico baseadas em diretrizes.[12]

Desfechos

O desfecho primário foi um desfecho composto por óbito, transplante cardíaco e hospitalização por insuficiência cardíaca. O desfecho secundário compreendeu óbito e transplante cardíaco.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi estimado por conveniência em 40 pacientes, cujos dados foram processados utilizando os softwares Excel 2017 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, EUA) e SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

A normalidade das variáveis contínuas foi verificada usando o teste de Shapiro–Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média ± desvio-padrão, enquanto aquelas sem distribuição normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens. As comparações entre os valores de repouso e pós-exercício foram realizadas utilizando o teste t pareado ou o teste de postos sinalizados de Wilcoxon, conforme apropriado. Comparações entre grupos foram feitas utilizando ANOVA de uma via ou o teste de Kruskal–Wallis para variáveis contínuas, e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Quando as comparações globais entre grupos apresentaram significância estatística, realizaram-se comparações pareadas *post hoc* utilizando o teste de Bonferroni (após ANOVA de uma via) e o teste de Dunn com ajuste de Bonferroni (após o teste de Kruskal–Wallis).

A sobrevida livre de eventos foi estimada pelo método de Kaplan–Meier e comparada pelo teste log-rank. Os preditores do desfecho primário foram inicialmente investigados por meio de análises univariadas de Cox. Foi gerado um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox utilizando uma abordagem parcimoniosa para reduzir o risco de sobreajuste, considerando o número relativamente pequeno de eventos observados na coorte. Assim, o número de covariáveis incluídas no modelo final foi deliberadamente limitado. As *hazard ratios* (HRs) e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados para cada covariável. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados

Características clínicas da amostra

Este estudo incluiu 40 pacientes. Durante o teste de estresse físico, um paciente apresentou taquicardia ventricular sustentada bem tolerada, e o teste foi interrompido. A obtenção de imagens dinâmicas foi viável em 95% dos pacientes, uma vez que o índice de Yu não pôde ser medido em um paciente devido à intensa trabeculação miocárdica. A resposta média do SLG entre o repouso e o exercício foi um aumento absoluto de 0,74% em relação aos valores de repouso, e a resposta média do índice de Yu foi uma redução absoluta de 6,9 ms. Assim, dos 38 pacientes cujos parâmetros de exercício puderam ser medidos, 9 foram alocados no grupo SLG+DIV+, 9 no grupo SLG+DIV−, 10 no grupo SLG−DIV+ e 10 no grupo SLG−DIV−.

A Tabela 1 resume os dados clínicos e ecocardiográficos da população estudada. A idade média foi de 58 anos, o sexo masculino (62,5%) sendo o mais prevalente. O BRD ao ECG estava presente em 70% dos pacientes, e a duração média do QRS foi de 140 (120–160) ms. A maioria dos pacientes encontrava-se nas classes funcionais I e II da New York Heart Association (NYHA) (90%), e o tratamento medicamentoso incluiu altas taxas de uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina (IECA/BRA) (85%), betabloqueadores (90%) e espironolactona (77,5%). Não houve diferenças relevantes nos dados clínicos e eletrocardiográficos entre os grupos.

Achados ecocardiográficos em repouso e durante o exercício

A mediana da FEVE foi de 28% (22%–33%), e o SLG em repouso foi de −7,1 ± 2,4%, sem diferença entre os grupos. A DIV em repouso, medida pelo índice de Yu, foi de 49 ± 18,6 ms, diferindo entre os grupos, com maior valor no grupo SLG−DIV+. A Figura 1 exemplifica o comportamento

Tabela 1 – Características clínicas e ecocardiográficas da população do estudo

	Total (n=40)	SLG+DIV+ (n=9)	SLG+DIV– (n=9)	SLG–DIV+ (n=10)	SLG–DIV– (n=10)	p
Sexo masculino	25 (62,5%)	6 (66,7%)	5 (55,6%)	5 (50%)	8 (80%)	0,52
Idade	58,8 ± 9,2	61,4 ± 7,8	53,8 ± 11,6	61,2 ± 8,4	58 ± 8,9	0,389
Fibrilação atrial	10 (25%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	4 (40%)	3 (30%)	0,53
Intervalo QRS (ms)	142,9 ± 29,7	137,8 ± 29,9	140,6 ± 22,4	146 ± 33,7	143 ± 37,7	0,983
BRD	28 (70%)	5 (55,6%)	6 (66,7%)	8 (80%)	7 (70%)	0,72
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%)	
Betabloqueadores	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
Espironolactona	31 (77,5%)	7 (77,8%)	6 (66,7%)	10 (100%)	7 (70%)	0,56
Diuréticos de alça	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
Volume do AE (mL)	57,5 [43–71,8]	48,2 ± 15	47,9 ± 16,2	62 ± 14,2	74,5 [57–80,1]	0,027*
DDVE (mm)	68 ± 7,5	62 [60–69]	66,6 ± 7,3	70,1 ± 6,8	68,3 ± 8,6	0,746
DSVE (mm)	58,3 ± 9	56,1 ± 8,2	56,3 ± 11,6	60 ± 5,8	59,5 ± 10,1	0,832
FEVE (%)	28 [22–33]	27,8 ± 3,4	33 [30–35]	26,2 ± 6,6	24,7 ± 7,7	0,327
TAPSE (cm)	16 ± 3,9	18,7 ± 3,2	16,9 ± 3,2	15,6 ± 4,4	13,3 ± 2,8	0,040*
SLG em repouso (%)	–7,1 ± 2,4	–7 ± 1,4	–7,8 ± 2,4	–7,3 ± 2,4	–6,8 ± 3,2	0,913
Yu em repouso (ms)	49 ± 18,6	55 ± 13,3	37 ± 10,1	59 ± 17,2	41 ± 20,1	0,036*
DSP	86 [70–118,5]	98 ± 33,6	78 [66–92]	85 [78–112]	90 [70,3–118,8]	0,83
SLG durante o exercício (%)	–7,9 ± 3	–9,1 ± 1,8	–9,9 ± 2,9	–6,8 ± 2,3	–6,1 ± 3,5	0,034
Yu durante o exercício (ms)	42 ± 17,5	36 ± 21,5	44 ± 13,8	40 ± 16,6	45 ± 19	0,844
VO_2 máx (mL/kg/min)	13,8 [10,4–20,6]	18,3 ± 7	17,9 ± 6	15,8 ± 6	7,1 [7,1–13]	0,067
MET	4 [3–5,9]	5,2 ± 2	5,1 ± 1,7	4,5 ± 1,7	2 [2–3,7]	0,067

*Os valores são apresentados como média ± desvio-padrão, mediana [intervalo interquartil] ou número (%) de pacientes, conforme apropriado. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando ANOVA de uma via ou o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, de acordo com a distribuição dos dados, e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Quando as comparações globais entre grupos foram significativas, foram realizadas comparações pareadas post hoc utilizando a correção de Bonferroni após a ANOVA de uma via e o teste de Dunn com ajuste de Bonferroni após os testes de Kruskal-Wallis. *Diferença estatisticamente significativa entre grupos. ACO: anticoagulante oral; AE: átrio esquerdo; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; BRD: bloqueio de ramo direito; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DIV: dissincronia intraventricular; DSP: deslocamento sistólico de pico; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; MET: equivalente metabólico; NYHA: New York Heart Association; SLG: strain longitudinal global; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VO2 máx: consumo máximo de oxigênio.*

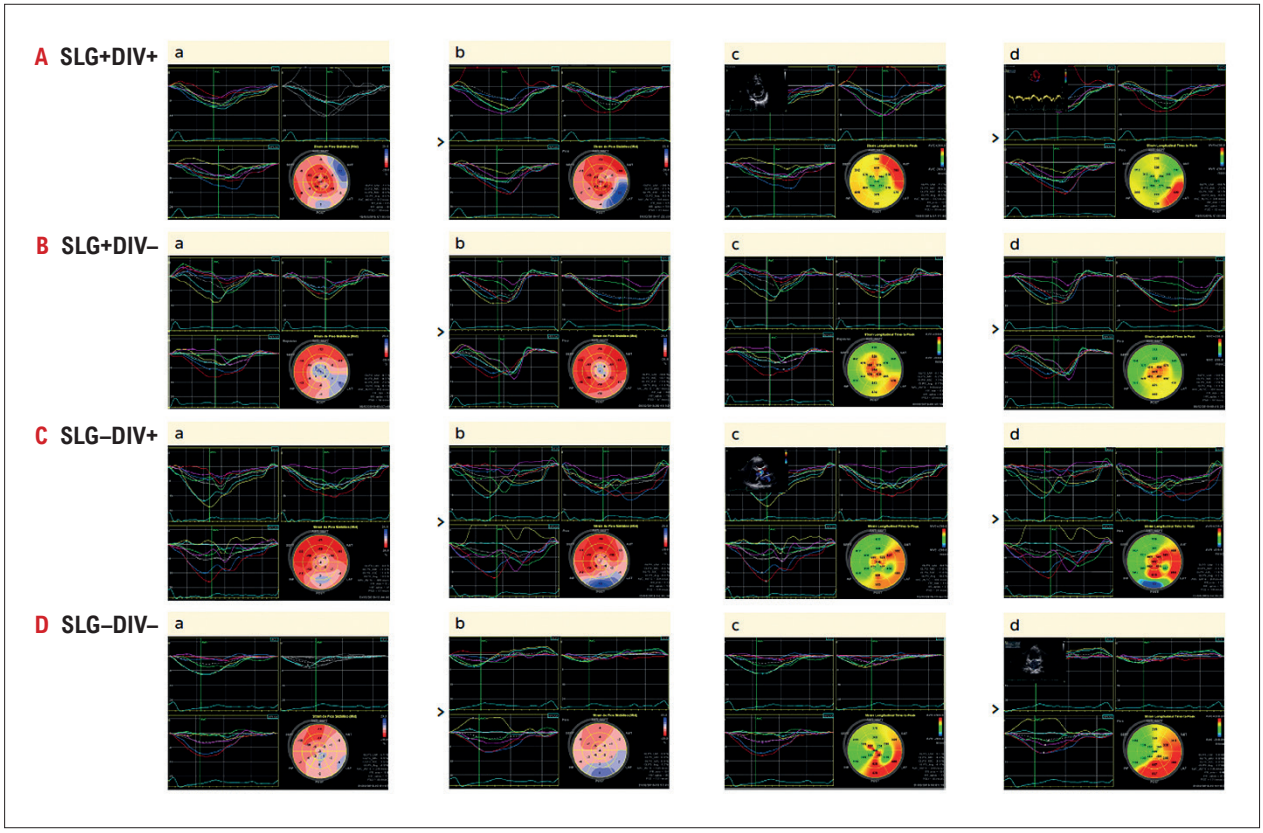


Figura 1 – *Exemplos ilustrando o comportamento da mecânica miocárdica (strain longitudinal global e dissincronia intraventricular) em repouso e após o exercício em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, de acordo com os grupos do estudo. DIV: dissincronia intraventricular; SLG: strain longitudinal global.*

da DIV e do SLG em repouso e após o exercício em cada um dos grupos.

O volume do AE e a TAPSE também diferiram entre os grupos, com maior volume do AE e menor TAPSE no grupo SLG−DIV−. Após comparações pareadas *post hoc* com correção de Bonferroni, apenas a TAPSE permaneceu significativamente menor no grupo SLG−DIV− em comparação com o grupo SLG+DIV+ (p ajustado = 0,009). O índice de Yu em repouso diferiu significativamente entre os grupos SLG+DIV+ e SLG+DIV− (p ajustado = 0,032), bem como entre os grupos SLG+DIV− e SLG−DIV+ (p ajustado = 0,024). Nenhuma diferença pareada significativa persistiu após a correção de Bonferroni para o volume do AE ou para o SLG durante o exercício.

No geral, 87,5% dos pacientes apresentaram DIV significativa em repouso (índice de Yu ≥ 33 ms) e 67,5% apresentaram SLG < −8% em repouso. Observou-se uma melhora direcional consistente no SLG, com valores passando de −7,1% para −7,9% (p = 0,018), e uma redução nos parâmetros de dissincronia, com índice de Yu passando de 49 ms para 42 ms (p = 0,03), durante o estresse (Figura 2). Embora as alterações absolutas tenham sido modestas, as variações relativas atingiram aproximadamente 10% para o SLG e 14% para o índice de Yu, indicando uma resposta direcional consistente ao estresse.

Dos 40 pacientes avaliados, 27 (67,5%) apresentavam DVE muito grave (SLG < −8%), enquanto 13 apresentavam melhor contratilidade global avaliada pelo strain longitudinal (SLG > −8%). Além disso, entre os pacientes com DVE muito grave, 11 apresentaram reserva contrátil após a realização do teste de estresse físico. A análise da variabilidade interobservador havia sido realizada previamente no estudo metodológico original, utilizando o mesmo protocolo de aquisição e plataforma de *software*. O SLG apresentou baixa variabilidade intra e interobservador, com coeficientes de variação de ~1% e forte correlação (r > 0,9; p < 0,001).[9]

Análise de desfechos clínicos

Após um seguimento médio de 729 (± 33) dias, 20 pacientes (50%) apresentaram o desfecho primário composto. Entre eles, ocorreram 10 (25%) internações por insuficiência cardíaca (sendo que 5 desses pacientes foram a óbito durante o seguimento), além de 14 óbitos e transplantes cardíacos (35%) (Tabela 2).

Houve diferença estatística entre os grupos em relação ao desfecho primário composto, sendo mais frequente no grupo SLG−DIV− (61,9%) (p = 0,005). Quanto aos óbitos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,15). Ao analisar as variáveis SLG e DIV separadamente, observamos que os pacientes que

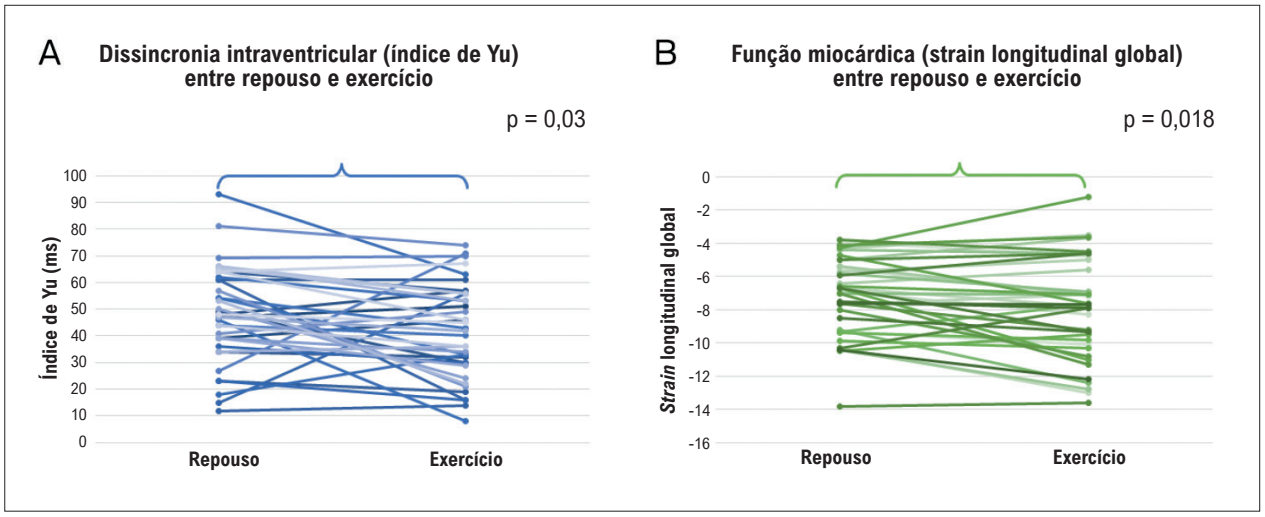


Figura 2 – *Avaliação dinâmica da dissincronia intraventricular (índice de Yu) entre repouso e exercício (A) e da função miocárdica (strain longitudinal global) (B) em toda a amostra.*

Tabela 2 – Desfechos primários e secundários na amostra total e entre os grupos, de acordo com as alterações no SLG e na DIV

	Total (n=40)	SLG+DIV+ (n=9)	SLG+DIV– (n=9)	SLG–DIV+ (n=10)	SLG–DIV– (n=10)	p
Óbito, transplante cardíaco e hospitalização por insuficiência cardíaca	20 (50%)	3 (15%)	3 (15%)	5 (25%)	9 (45%)	0,005
Óbito e transplante cardíaco	14 (35%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)	6 (42,8%)	0,15

DIV: dissincronia intraventricular; SLG: strain longitudinal global.

apresentaram comportamento favorável do SLG e da DIV durante o esforço em relação ao repouso tiveram menor prevalência do desfecho composto (p = 0,036 e p = 0,011, respectivamente), porém sem diferença em relação ao desfecho secundário (p = 0,084 e p = 0,36, respectivamente) (Figura 3).

Na análise de regressão de Cox univariada (Tabela 3), maior volume do AE foi associado a um risco mais elevado do desfecho primário, enquanto maiores valores de TAPSE e SLG durante o exercício foram associados a um menor risco de eventos. No modelo multivariado, que incluiu TAPSE, volume do AE e SLG durante o exercício, apenas o TAPSE permaneceu independentemente associado ao desfecho primário (HR 0,83, IC 95% 0,71–0,96; p = 0,014).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar o comportamento da função miocárdica e da dissincronia, bem como seu impacto prognóstico, por meio da análise do SLG e da DIV utilizando ecocardiografia sob estresse físico em pacientes com CCC avançada que não eram candidatos à TRC. Com base nessas medidas, demonstramos que a integração da reserva contrátil derivada do strain e da DIV durante a ecocardiografia sob estresse físico pode refletir padrões distintos de resposta mecânica com implicações prognósticas em pacientes com CCC, DVE grave e ausência de BRE.

Um estudo anterior do nosso grupo estabeleceu a viabilidade de avaliar padrões mecânicos durante o exercício na CCC.[9] A presente investigação amplia essas observações ao associar o comportamento mecânico dinâmico a desfechos clínicos e mecanismos fisiopatológicos. É importante ressaltar que a variabilidade do SLG e da DIV entre o repouso e o exercício foi documentada dividindo os pacientes em quatro subgrupos distintos, com perfis ecocardiográficos e de exercício diferentes, mas com valores semelhantes de FEVE e SLG em repouso.

Embora as alterações absolutas nos parâmetros de SLG e DIV tenham sido pequenas, o achado principal do presente estudo não reside na magnitude da variação, mas sim na resposta direcional e integrativa sob condições de estresse. Na cardiomiopatia avançada, mesmo alterações sutis durante o estresse podem refletir a reserva miocárdica subjacente e a adaptabilidade eletromecânica. Assim, a combinação das respostas de strain e dissincronia fornece um fenótipo funcional, em vez de depender de valores de corte absolutos. Esse conceito está alinhado a observações anteriores de que respostas dinâmicas ao estresse podem agregar valor prognóstico incremental em relação às medidas de repouso, particularmente em estágios avançados da doença.[13]

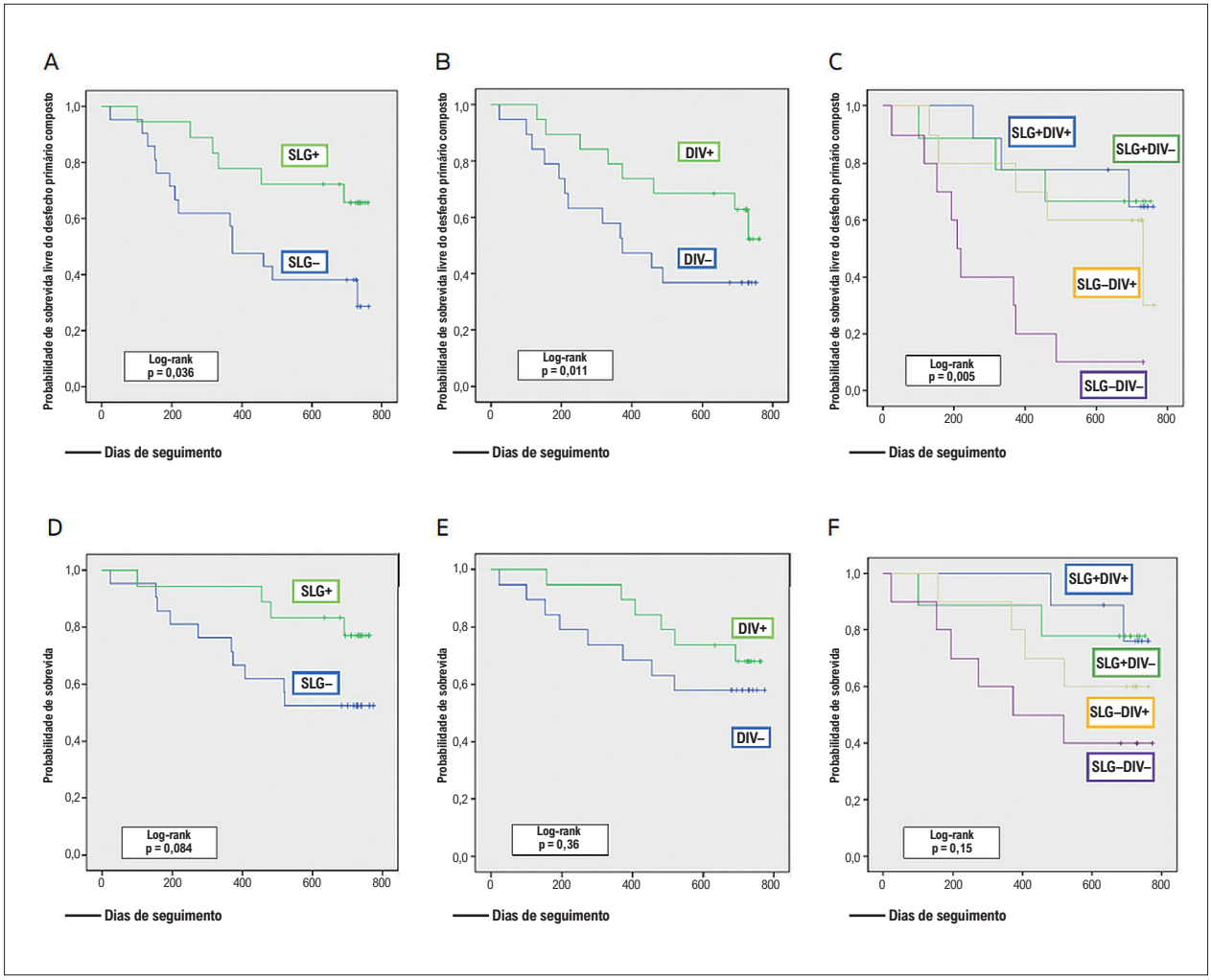


Figura 3 – *Curvas de probabilidade de Kaplan–Meier de sobrevida livre do desfecho primário composto (A, B e C) e de sobrevida livre de óbito (D, E e F), de acordo com as alterações no SLG do repouso para o exercício (A e D), as alterações na DIV do repouso para o exercício (B e E) e os grupos avaliados no estudo (C e F). DIV: dissincronia intraventricular; SLG: strain longitudinal global.*

Adicionalmente, o padrão de resposta dinâmica do SLG e da DIV entre o repouso e o exercício foi associado ao desfecho composto (óbito, transplante cardíaco e hospitalização por insuficiência cardíaca), uma vez que o grupo com as respostas de SLG e DIV menos favoráveis ao esforço apresentou mais desfechos em relação aos demais grupos, achado semelhante ao demonstrado em outras populações com insuficiência cardíaca.[14,15]

Em nosso estudo, a TAPSE foi o único parâmetro de repouso a predizer significativamente o desfecho primário. No entanto, nossa coorte já apresentava disfunção basal do ventrículo direito (VD) (mediana de TAPSE de 16 mm). Embora a insuficiência do VD seja um preditor conhecido em estágios avançados da doença de Chagas,[16,17] a integração do SLG e da DIV identifica fenótipos mecânicos específicos que impulsionam a insuficiência progressiva do ventrículo esquerdo, mesmo quando o VD já está comprometido, oferecendo uma perspectiva mais detalhada sobre a exaustão miocárdica na CCC avançada.

Nossa amostra difere de outros estudos sobre CCC quanto à gravidade dos pacientes incluídos, uma vez que abrangeu uma população com valores mais baixos de SLG e FEVE.[18,19] Além da FEVE reduzida, valores de SLG $< -8\%$ têm sido considerados marcadores de DVE muito grave[10] e estavam presentes na maioria da amostra, o que pode ter contribuído intrinsecamente para o elevado número de eventos observados. Ademais, a maior parte da amostra apresentava DIV significativa (índice de Yu $\geq$ 33 ms) em repouso — uma proporção mais expressiva do que a encontrada em outros estudos que avaliaram esse parâmetro em populações de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, mesmo na presença de BRE.[20-22]

A coexistência de ausência de reserva contrátil e dissincronia induzida pelo exercício provavelmente representa um fenótipo de exaustão mecânica, caracterizado por capacidade limitada de recrutamento miocárdico e perda progressiva da coordenação temporal. Embora as alterações absolutas no SLG e na DIV do repouso para o exercício tenham

Tabela 3 – Preditores univariados e multivariados do desfecho primário por análise de regressão de Cox

	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Idade	0,99 (0,95–1,04)	0,742		
QRS (ms)	1,01 (0,99–1,02)	0,451		
Volume do AE (mL)	1,03 (1,01–1,04)	0,006*	1,02 (1,00–1,04)	0,101
DDVE (mm)	1,02 (0,96–1,08)	0,538		
DSVE (mm)	1,03 (0,98–1,08)	0,319		
FEVE (%)	0,97 (0,90–1,04)	0,365		
TAPSE (cm)	0,83 (0,72–0,94)	0,005*	0,83 (0,71–0,96)	0,014*
SLG em repouso (%)	0,89 (0,72–1,10)	0,286		
Yu em repouso (ms)	1,00 (0,98–1,03)	0,916		
SLG durante o exercício (%)	0,83 (0,70–0,99)	0,035*	0,98 (0,81–1,19)	0,845
Yu durante o exercício (ms)	1,02 (0,99–1,04)	0,232		
Delta-SLG (%)‡	0,80 (0,61–1,05)	0,102		
Delta-Yu (ms)‡	1,01 (0,99–1,03)	0,446		
VO_2 máx (mL/kg/min)	0,96 (0,89–1,02)	0,194		
MET	0,85 (0,67–1,08)	0,194		

Os valores são medianas e intervalos interquartis ou números (%) de pacientes. AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DIV: dissincronia intraventricular; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; MET: equivalente metabólico; SLG:* strain *longitudinal global; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VO_2 máx: consumo máximo de oxigênio. ‡Delta-SLG e delta-Yu referem-se à variação entre os valores obtidos durante o exercício e em repouso.*

sido modestas, a direção dessas respostas dinâmicas pareceu ser clinicamente relevante.

Pacientes que demonstram uma tendência à melhora da contratilidade e redução da dissincronia sob estresse fisiológico provavelmente representam um fenótipo mecânico adaptativo, caracterizado pela preservação da capacidade de recrutamento miocárdico e pela coordenação temporal da sístole, o que se traduziu em melhor prognóstico. Por outro lado, a persistência ou o agravamento da alteração do strain e da dispersão mecânica durante o exercício identificaram um fenótipo de exaustão mecânica, sugerindo reserva contrátil limitada e dessincronização temporal progressiva — uma condição associada a desfechos desfavoráveis em 2 anos, conforme demonstrado em nossa coorte.

Os pacientes com CCC apresentam baixa prevalência de BRE,[7] o que limita as indicações de TRC nessa população devido à falta de evidências de desfechos mais favoráveis em um grupo que apresenta predominantemente DCIV sem padrão de BRE.[8,23] Portanto, permanece relevante determinar se a TRC é útil em pacientes que continuam a exibir dissincronia e que obtêm melhor função do ventrículo esquerdo durante o exercício (grupo SLG+DIV−), isto é, pacientes com maior grau de dissincronia que ainda possuem reserva contrátil. A fenotipagem mecânica dinâmica pode ajudar a refinar a seleção de pacientes para essas estratégias avançadas.

O presente estudo apresenta diversas limitações. Primeiramente, o tamanho reduzido da amostra, a predominância do sexo masculino, o número limitado de eventos e a duração relativamente curta do acompanhamento restringem o poder estatístico e limitam a robustez das análises inferenciais.

Em segundo lugar, o uso de amostragem por conveniência pode introduzir viés de seleção e limitar a validade externa. Em terceiro lugar, a definição de reserva contrátil com base em um limiar derivado da população reflete uma abordagem orientada pelos dados e não deve ser interpretada como um ponto de corte clinicamente validado.

Em quarto lugar, a estratificação em subgrupos resultou em grupos pequenos, o que pode reduzir a robustez dos resultados. Por fim, o uso de parâmetros convencionais para a avaliação do VD pode não captar plenamente a complexidade do acometimento do VD na cardiomiopatia chagásica, uma vez que, à época do delineamento do estudo, a medida de strain da parede livre do VD não estava disponível de forma sistemática no fluxo de trabalho do nosso laboratório.

Conclusões

A integração da reserva contrátil e da DIV sob estresse fisiológico pode proporcionar uma compreensão mecanística

da disfunção miocárdica e está associada a desfechos clínicos em pacientes com CCC.

Esses achados sustentam o conceito de fenotipagem mecânica dinâmica como uma abordagem promissora para a avaliação funcional, embora sejam necessários estudos de maior porte para validar seu valor prognóstico.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Athayde GAT, Martins SAM, Siqueira SF, Mathias W, Martinelli Filho M; Obtenção de dados: Athayde GAT, Borges BCC, Oliveira CP, Mathias W; Análise e interpretação dos dados: Athayde GAT, Borges BCC, Pinheiro AO, Souza AL, Oliveira CP, Martins SAM, Siqueira SF, Mathias W, Martinelli Filho M; Análise estatística: Athayde GAT, Pinheiro AO, Souza AL; Redação do manuscrito: Athayde GAT, Teixeira RA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Athayde GAT, Martins SAM, Teixeira RA, Siqueira SF, Mathias W, Martinelli Filho M.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Guilherme Augusto Teodoro Athayde pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CAPPesq sob o número de protocolo 5556/18. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram ChatGPT para tradução, correção gramatical e criação da figura central. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Stipac AV, Otasević P, Popović ZB, Cvorović V, Putniković B, Stanković I, et al. Prognostic Significance of Contractile Reserve Assessed by Dobutamine-Induced Changes of Tei Index in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Eur J Echocardiogr. 2010;11(3):264-70. doi: 10.1093/ejechocard/jep208.
2. Matsumoto K, Tanaka H, Onishi A, Motoji Y, Tatsumi K, Sawa T, et al. Bi-Ventricular Contractile Reserve Offers an Incremental Prognostic Value for Patients with Dilated Cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(11):1213-23. doi: 10.1093/ehjci/jev069.
3. Kloosterman M, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M, Maass AH. The Importance of Myocardial Contractile Reserve in Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy. Eur J Heart Fail. 2017;19(7):862-9. doi: 10.1002/ejhf.768.
4. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.087.
5. D'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. doi: 10.1093/eurheartj/ehm021.
6. D'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. doi: 10.1093/ehjci/jes154.
7. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambui Cohort Study of Aging. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000632. doi: 10.1161/JAHA.113.000632.
8. Martinelli M Filho, Peixoto GL, 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. doi: 10.1093/europace/eux375.
9. Athayde GAT, Borges BCC, Pinheiro AO, Souza AL, Oliveira CP, Martins SAM, et al. Myocardial Function Reclassification: Echocardiographic Strain Patterns in Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy and Intraventricular Dyssynchrony. Int J Cardiol. 2022;348:102-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.12.005.
10. 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. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
11. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.003.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
13. Thein PM, Mirzaee S, Cameron JD, Nasis A. Left Ventricular Contractile Reserve as a Determinant of Adverse Clinical Outcomes: A Systematic Review. Intern Med J. 2022;52(2):186-97. doi: 10.1111/imj.14995.
14. Paraskevaidis 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;37(6):1685-91. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01194-9.

15. 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. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.009.
16. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. Lancet. 2010;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
17. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.012.
18. García-Álvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Pinazo MJ, 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. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.007.
19. 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. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.007.
20. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghighi ZO, Esmaielzadeh M, Alizadeh A, et al. Prevalence of Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients with Different QRS Durations. Pacing Clin Electrophysiol. 2007;30(5):616-22. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00722.x.
21. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and Intraventricular Dyssynchrony are Common in Heart Failure Patients, Regardless of QRS Duration. Eur Heart J. 2004;25(7):571-8. doi: 10.1016/j.ehj.2003.09.030.
22. Emkanjoo Z, Esmaeilzadeh M, Hadi NM, Alizadeh A, Tayyebi M, Sadr-Ameli MA. Frequency of Inter- and Intraventricular Dyssynchrony in Patients with Heart Failure According to QRS Width. Europace. 2007;9(12):1171-6. doi: 10.1093/europace/eum234.
23. 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. doi: 10.1093/eurjhf/hfp074.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons