

Alteraciones al Doppler Tisular en Pacientes con la Forma Aguda de la Enfermedad de Chagas

Alterations to Tissue Doppler in Patients with Acute Form of Chagas Disease

Elisângela Canterle Sedlacek¹; Andrei Fornanciar Antunes¹; Bruna Valessa Moutinho Pereira²; Marlúcia do Nascimento Nobre¹; Paula Rita Leite da Silva²; Mônica Regina Hosannah e Silva³; Maria das Graças Vale Barbosa^{2,4}; Jorge Augusto de Oliveira Guerra⁴; João Marcos Barbosa-Ferreira^{1,2}

Universidade Federal do Amazonas (UFAM)¹; Universidade Estadual do Amazonas (UEA)²; Hospital Universitário Dona Francisca Mendes (HUFM-UFAM)³; Fundação de Medicina Tropical – Heitor Vieira Dourado (FMT)⁴, Manaus, Amazonas - Brasil

Resumen

Fundamento: Recientemente ha ocurrido aumento del número de casos agudos de enfermedad de Chagas, principalmente causados por transmisión oral. La mayoría de los pacientes muestra buena evolución, presentando sintomatología compatible con proceso infeccioso sistémico, sin embargo sin alteraciones cardíacas significativas al examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico.

Objetivo: Evaluar alteraciones ecocardiográficas con análisis del Doppler tisular en pacientes con enfermedad de Chagas aguda.

Métodos: Fueron evaluados pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda confirmada por examen parasitológico directo. Esos pacientes fueron sometidos a examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico, siendo comparados con un grupo control.

Resultados: Fueron evaluados 12 casos con enfermedad de Chagas aguda y 15 individuos en el grupo control. Las variables que presentaron diferencias significativas fueron: ondas S' lateral de VI (ECA = 0,09 ± 0,02 m/seg; GC = 0,11 ± 0,02 m/seg; p = 0,024); E' lateral (ECA = 0,13 ± 0,03 m/seg; GC = 0,18 ± 0,03 m/seg; p = 0,001); E' septal del VI (ECA = 0,10 ± 0,03 m/seg; GC = 0,14 ± 0,03 m/seg; p = 0,008), A' lateral del VI (ECA = 0,08 ± 0,03 m/seg; GC = 0,12 ± 0,01 m/seg; p = 0,003), onda S' del VD (ECA = 0,12 ± 0,02 m/seg; GC = 0,17 ± 0,02 m/seg; p < 0,001) y TAPSE (ECA = 1,95 ± 0,41 cm; GC = 2,37 ± 0,25 cm; p = 0,006).

Conclusiones: En pacientes con enfermedad de Chagas aguda, aun cuando presentan evolución benigna, pueden ocurrir alteraciones subclínicas detectadas principalmente al Doppler tisular. Esas alteraciones pueden ser importantes en la evaluación del tratamiento de la fase aguda y en su evolución a largo plazo. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2016;29(4):112-117)

Palabras clave: Cardiomiopatía Chagásica; Contracción Miocárdica; Estudios de Casos Control, Enfermedad de Chagas.

Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) o Tripanosomiasis americana es una enfermedad infecciosa causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Ocurre en todo el continente americano, especialmente en los países del Cono Sur, donde se estima que aproximadamente 7 a 8 millones de individuos estén infectados.¹

La forma de transmisión usual es la vectorial, entre tanto existen otras formas de contagio, como oral (ingesta

del jugo de açaí, por ejemplo), hemotransfusión de sangre contaminada, trasplante de órganos y vía transplacentaria.^{2,3}

La enfermedad de Chagas se caracteriza por una fase aguda, con duración media entre 4 y 6 semanas, en que el individuo experimenta síntomas inespecíficos, haciendo el diagnóstico difícil y dependiente de elevado grado de sospecha; y una fase crónica de evolución larga, latente, que se manifiesta 10 a 30 años después de la infección primaria, cuyo involucramiento cardíaco puede cursar con insuficiencia cardíaca, arritmias o fenómenos tromboembólicos.¹⁻⁴

La fase aguda no es diagnosticada en más de 90% de los casos de transmisión vectorial. La miocarditis aguda es clínicamente aparente en aproximadamente 1% de los individuos infectados, siendo fatal en torno de 10% de ellos, debido a IC aguda, meningitis, y raramente, muerte súbita.^{5,6}

La evaluación ecocardiográfica desempeña papel importante en la evaluación inicial y siempre que hubo

Correspondencia: Elisângela Canterle Sedlacek • Hospital Universitário Francisca Mendes (HUFM/UFAM) Avenida Professor Nilton Lins, 2274, apto. 505, Cd Moradas do Parque, CEP 69058-030, Bairro Flores, Manaus, AM – BR E-mail: eliscanterle@bol.com.br Artículo recibido el 29/2/2016; revisado el 5/5/2016; aceptado el 13/6/2016.

cambios en el cuadro clínico de portadores de cardiomiopatía chagásica. La forma crónica presenta entre las anormalidades ecocardiográficas características, las alteraciones de contractilidad segmentaria comprometiendo, principalmente, la pared inferior y posterior del ventrículo izquierdo y el segmento apical, aisladas o asociadas a grados variados de dilatación y de disfunción sistólica. En la fase aguda, una atención especial es dada cuando hubo derrame pericárdico, dado el riesgo de taponamiento.⁵

La evaluación ecocardiográfica minuciosa en pacientes con la forma aguda de la EC y sin alteraciones al ECG y al ecocardiograma bidimensional es de suma importancia para la detección de alteraciones subclínicas que pueden ser relevantes en la evolución a largo plazo de esos pacientes. El objetivo de este trabajo fue evaluar alteraciones ecocardiográficas por medio del análisis del Doppler tisular en pacientes con enfermedad de Chagas aguda.

Metodología

Estudio transversal, caso-control, con recolección de datos en el período de febrero de 2014 a enero de 2015. En ese período, fueron evaluados 27 individuos divididos en dos grupos: 1) Grupo Control (GC) - compuesto por 15 individuos donantes de sangre con serología negativa para EC y sin diagnóstico de cardiopatías o enfermedades crónicas degenerativas tales como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes melito (DM) etc.; 2) Enfermedad de Chagas aguda (ECA) - compuesto por 12 pacientes con historia clínica, epidemiológica y examen parasitológico directo (gota gruesa) positivo para EC.

Teniendo en vista el pequeño número de casos de ECA en la actualidad, y la escasez de publicaciones sobre el tema, no fue calculado el "N muestral" para investigación. Optamos por evaluar todos los pacientes en que fue posible realizar el ecocardiograma con Doppler tisular, ya que algunos pacientes residen en áreas de difícil acceso.

Los individuos incluidos en el estudio deberían necesariamente presentar: 1) examen parasitológico directo (gota gruesa) positivo para enfermedad de Chagas; 2) ausencia de evidencias clínicas o de laboratorio de cualquier otra cardiopatía, que no fuera la chagásica, o de otra enfermedad sistémica como HAS, DM etc. Esos pacientes fueron sometidos a examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico, siendo comparados con un grupo control sometidos a los mismos procedimientos.

Fue realizado ecocardiograma transtorácico bidimensional en reposo complementado con Modo M y Doppler pulsátil, tisular y colorido, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE), utilizando aparato de la marca GE modelo Vivid 3.⁷ Fueron hechas medidas de las cavidades cardíacas y evaluación de las funciones sistólica y diastólica ventriculares.

Las medidas de las cavidades fueron: diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI), diámetro sistólico ventricular izquierdo (DSVI), diámetro diastólico ventricular derecho (DDVD). La función sistólica ventricular izquierda fue evaluada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Simpson (FEVI) y por la velocidad sistólica

del anillo mitral lateral (S' lateral). La función sistólica ventricular derecha fue evaluada por la velocidad sistólica del anillo tricúspide (S' VD) y por la medida del desplazamiento sistólico del anillo tricúspide en dirección al ápice (TAPSE).

La función diastólica ventricular izquierda fue evaluada por medio de las medidas de la velocidad de la onda E (llenado ventricular precoz) y la mitral (onda de llenado atrial), tiempo de desaceleración (TD) de la onda E mitral, relación entre la onda E del flujo mitral con la onda E del anillo mitral lateral al Doppler tisular (Relación E/E') y por la velocidad diastólica del anillo mitral lateral y septal (E' lateral y E' septal). El tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) es un índice adicional de función diastólica, definido como tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.

El cálculo del índice de desempeño miocárdico de los ventrículos izquierdo y derecho (IDM VI y IDM VD) que evalúa la función global ventricular (combinación de función sistólica y diastólica) fue realizado. Ese índice, también conocido por "índice de Tei", fue calculado por la ecuación: $IDM = \text{Tiempo de contracción isovolumétrica} + \text{Tiempo de relajación isovolumétrica} / \text{Tiempo de eyección}$.

Para el análisis de las variables categóricas fue utilizado el Test Exacto de Fisher. Para análisis cuantitativo, todas las variables numéricas fueron descritas con media y desviación estándar. La comparación entre los grupos fue realizada por medio del t-Test Student y en caso de que las variables no atiendan el presupuesto de normalidad, se utilizó el test Wilcoxon Mann Whitney. La diferencia fue considerada significativa con $p\text{-value} < 0,05$. Se utilizó el software R y Mini Tab para análisis estadístico.

Resultados

Hubo una proporción mayor de hombres (GC:11, ECA:7) que de mujeres (GC: 4, ECA: 5) en ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la media de edad y el sexo (Tabla 1).

Todos los pacientes con ECA eran procedentes del interior de Amazonas, y 58% de ellos fueron contaminados por la ingesta del jugo de açaí (oral), mientras que la forma vectorial fue evidenciada en 17%. En los demás (25%), no fue posible identificar la forma de transmisión (Tabla 1).

Los síntomas más comunes encontrados en los pacientes con ECA fueron fiebre (75%), cefalea (58%), mialgia (25%), mareos (17%), escalofríos (17%), vómitos (17%), dispepsia (8%), exantema (8%), astenia (8%) y artralgia (8%). Ningún paciente presentó síntomas de insuficiencia cardíaca (Figura 1).

Todos los pacientes presentaban ECG normal y ecocardiograma bidimensional sin alteraciones. Entre tanto, la evaluación del grupo de casos de EC agudo por medio del Doppler tisular al ecocardiograma transtorácico en reposo demostró alteraciones en relación al control.

La medida de la velocidad sistólica del anillo mitral lateral (S' mitral), llenado atrial (A' mitral), así como la velocidad diastólica precoz en el anillo mitral lateral (E' lateral) y septal (E' septal) fueron menores en el grupo EC agudo en relación

Artículo Original

al control. La velocidad sistólica del anillo tricúspide (S' tricúspide) fue menor en el grupo EC agudo en relación al control.

Además de eso, la medida del movimiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE) también fue menor en el grupo EC agudo en relación al control.

Las medidas obtenidas en el ecocardiograma transtorácico están descritas en los datos de la Tabla 2.

Discusión

En el presente estudio, utilizamos el Doppler tisular para cuantificar las velocidades de movimiento del miocardio en individuos normales y en portadores de ECA. Se observó una reducción significativa de la velocidad por el Doppler tisular de las ondas E' mitral septal y lateral y A'mitral; S' mitral lateral y S' del VD en los pacientes con ECA en comparación a los individuos normales. Además de una diferencia significativa en relación al TAPSE. Por medio de esos resultados, fue posible detectar alteraciones subclínicas de las velocidades miocárdicas por el Doppler tisular, no perceptible en el análisis visual bidimensional, lo que puede tener gran significado pronóstico.

La ecocardiografía es un elemento propedéutico de elevado valor en el abordaje inicial del paciente chagásico, pues permite una evaluación morfofuncional del corazón de una forma no invasiva, con costos relativamente bajos, inocua, además de presentar elevado grado de confiabilidad diagnóstica.⁸

La incorporación de la técnica de Doppler tisular a la ecocardiografía convencional permitió evaluar más detalladamente las funciones sistólica y diastólica de forma global y regional del miocardio.^{9,10}

La posibilidad de detección precoz de afectación cardíaca, aun subclínica e incipiente al ecocardiograma, en la enfermedad de Chagas es de extrema relevancia. El uso del Doppler tisular para evaluación de pacientes también con electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma bidimensional normales puede demostrar alteraciones sutiles que caracterizan el proceso inflamatorio del miocardio y

pueden identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de progresar a niveles más avanzados de forma clínica de la enfermedad de Chagas.

Una serie publicada en Venezuela sobre el ecocardiograma en la ECA incluye 58 pacientes.¹¹ Ecocardiogramas bidimensionales anormales estaban presentes en 52% y derrame pericárdico fue visto en 42%. En 10 de los 12 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), el derrame era moderado a grave. Es de destacar que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo media (FEVI) fue normal (63%). Discinesia apical o anterior fue encontrada en 21%, y apenas 6% presentaron dilatación del VI. En dos otros artículos,^{12,13} derrame pericárdico estaba presente en 7 de 8 pacientes, 3 de los cuales estaban en taponamiento.

En otra serie de 233 casos de ECA oriundos de Pará, Amapá y Maranhão, el derrame pericárdico ocurrió en casi la mitad de los casos,¹³ demostrando la necesidad de realizar el ecocardiograma para descartar una causa tratable rápidamente de derrame pericárdico y evaluar disfunción sistólica durante la fase aguda. Sin embargo, ninguno de esos trabajos destacó el análisis ecocardiográfico del Doppler tisular en los pacientes con ECA.

En el estado de Amazonas, en los últimos años, hay relatos de casos de ECA,^{4,14} en que los pacientes presentaron alteraciones como bloqueo de rama derecha, bloqueo divisional anterosuperior, fibrilación atrial, extrasistolia ventricular, disfunción sistólica ventricular izquierda y derrame pericárdico. Sin embargo, la mayoría revertida con tratamiento clínico y evolución benigna.

Nuestro grupo evaluó 62 casos de ECA en el período de 2007 a 2015, de los cuales 32 fueron sometidos al ecocardiograma bidimensional, y de esos, 84% fueron normales. Ese dato demuestra una evolución benigna en la mayoría de los pacientes del grupo estudiado. Entre tanto, en ese grupo, no fue analizado el Doppler tisular para una evaluación más detallada de alteraciones subclínicas. Ese análisis es importante para el diagnóstico de la fase aguda, una vez que el tratamiento en esa etapa permite la cura y previene la evolución a la forma crónica, modificando completamente la historia natural de la enfermedad y el pronóstico ena largo plazo.¹⁴

Tabla 1 – Distribución de los pacientes de acuerdo con la edad y la forma de transmisión de la ECA

Variable	Grupo		p-value
	Control Media (± DE)	ECA Media (± DE)	
Edad	43,8 (7,42)	37,5 (18,65)	0,307
Sexo	N (%)	N (%)	
Masculino	11 (73,5)	07 (58,0)	0,447
Femenino	04 (26,5)	05 (42,0)	
Forma de transmisión		N (%)	
Oral		07 (58,0)	
Vectorial		02 (17,0)	
Desconocido		03 (25,0)	

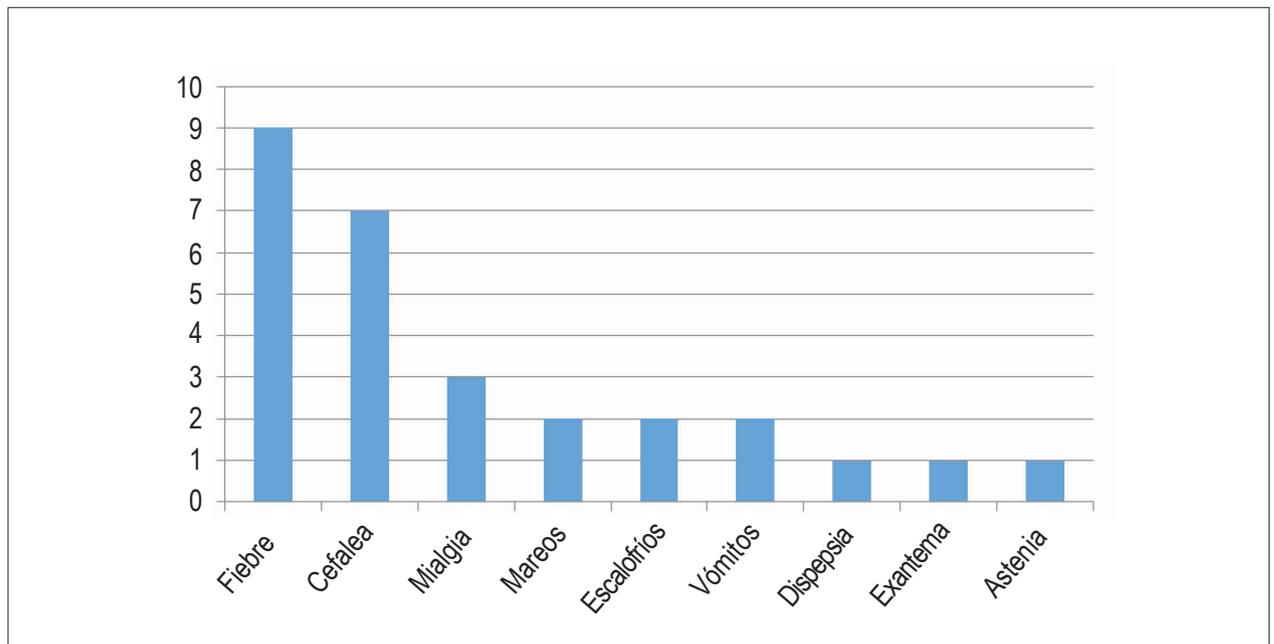


Figura 1 – Síntomas presentados por los pacientes con ECA.

Tabla 2 – Medidas obtenidas por medio del ecocardiograma transtorácico en reposo

Medidas del ECO	Controles (n = 15) Media ± DE	EC agudo (n = 12) Media ± DE	p - value
DDVI (mm)	46,90 ± 5,59	44,92 ± 4,36	0,312
DSVI (mm)	26,80 ± 4,55	24,00 ± 3,31	0,081
DDVD (mm)	16,66 ± 1,75	18,75 ± 3,57	0,083
FEVI (%)	74,66 ± 4,60	77,25 ± 4,95	0,178
Onda_E (m/seg)	0,74 ± 0,15	0,78 ± 0,23	0,608
Onda_A (m/seg)	0,53 ± 0,18	0,59 ± 0,19	0,509
Rel_EA	1,45 ± 0,34	1,52 ± 0,75	1,112
TRIV	83,80 ± 9,66	95,75 ± 21,73	0,229
Tiemp_Des (seg)	191,20 ± 48,53	165,83 ± 89,40	0,389
E'_septal (m/seg)	0,14 ± 0,03	0,10 ± 0,03*	0,008
E'_lateral (m/seg)	0,18 ± 0,03	0,13 ± 0,03*	0,001
A'_mitral (m/seg)	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,03*	0,003
S'_mitral (m/seg)	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02*	0,024
Rel_EE'	4,74 ± 1,41	6,05 ± 1,84	0,055
IPMVI	0,39 ± 0,11	0,37 ± 0,08	0,676
IPMVD	0,32 ± 0,11	0,38 ± 0,13	0,267
TAPSE (mm)	23,70 ± 0,25	19,50 ± 0,41*	0,006
S'_VD (m/seg)	0,17 ± 0,02	0,12 ± 0,02*	< 0,001

DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventricular izquierdo; DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; Rel EA: relación entre la onda E y onda A del flujo mitral; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrico; Tiemp Des: tiempo de desaceleración de la onda E mitral; E'_septal: velocidad diastólica precoz en el anillo mitral septal; E'_lateral: velocidad diastólica precoz en el anillo mitral lateral; A'_mitral: velocidad sistólica de la contracción atrial en el anillo mitral; S'_mitral: velocidad sistólica del anillo mitral lateral; Rel E/E': relación entre la onda E del flujo mitral con la onda E' del anillo mitral lateral; IPMVI: índice de desempeño miocárdico ventricular izquierdo; IPMVD: índice de desempeño miocárdico ventricular derecho; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide; S'_mitral: velocidad sistólica del anillo mitral lateral por el Doppler tisular; S'_VD: velocidad de la onda sistólica del ventrículo derecho; m/seg: metros por segundo. Valores expresados en media (± DE). * p < 0,05 en relación al grupo control.

En pacientes portadores de EC crónica, Silva et al.¹⁵ utilizaron el Doppler tisular por medio del *strain* miocárdico para cuantificar el porcentual de contractilidad de los diversos segmentos miocárdicos, en portadores de enfermedad de Chagas crónica, y verificaron que el porcentual de contracción de los diversos segmentos miocárdicos es mayor en los individuos normales que en portadores de la forma crónica, e indeterminada de la enfermedad de Chagas, y la forma indeterminada se comportó de una manera intermedia entre lo normal y la forma dilatada de la miocardiopatía chagásica crónica, proponiendo un carácter progresivo del afectación miocárdico en esos pacientes.

La comunidad científica brasileña debe estar consciente de esa enfermedad emergente en la región Amazónica, a fin de reforzar las medidas preventivas en su control. Recientemente ha ocurrido aumento del número de casos agudos de enfermedad de Chagas, la mayoría de las veces, causados por transmisión oral y con mayor incidencia en la región Amazónica. La mayoría de los pacientes presenta buena evolución, presentando sintomatología compatible con proceso infeccioso sistémico, sin embargo sin alteraciones cardíacas significativas al examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico.

El presente estudio presenta limitaciones como falta de nuevas tecnologías, como el *strain/strain rate*, actualmente útil en la evaluación de la función sistólica regional, disfunción diastólica y contractilidad miocárdica. Además de eso, la dificultad de acceso de algunos pacientes, oriundos del interior de Amazonas, limitó el número de muestreo. Finalmente, existen pocas publicaciones con estudio ecocardiográfico en pacientes con la forma aguda de la enfermedad de Chagas, principalmente con evaluación por el Doppler tisular. Los conocimientos actuales en esa área provienen, en su mayoría, de estudios de la fase crónica.

Referencias

1. Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas Disease= New Global Challenges for an Old Neglected Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7)=e3010.
2. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 1(2)=92-100.
3. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(Suppl 1)=26-34.
4. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JAO, Filho FSS, Magalhães BML, Coelho LI, Barbosa MGV. Acometimento cardíaco em casos de Doença de Chagas aguda da Amazônia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6)=e147-e149.
5. Nascimento CSA. Alterações precoces da função diastólica do ventrículo esquerdo e da função do átrio esquerdo na doença de Chagas detectadas ao Doppler tecidual e por novos índices ecocardiográficos= Ecocardiografia tridimensional e deformação miocárdica. [Tese]. Rio de Janeiro= Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
6. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease= A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989; 22(3)=147-156.

Conclusión

En el presente trabajo, el Doppler tisular permitió detectar en pacientes con ECA, aun cuando presentan evolución benigna y ECG normal, alteraciones subclínicas precoces. Eso refuerza la necesidad de más estudios prospectivos que podrán evaluar la historia natural de los pacientes, influenciando el tratamiento de la fase aguda y su evolución a largo plazo.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Sedlacek EC, Barbosa-Ferreira JM; Obtención de datos: Sedlacek EC, Pereira BVM, Barbosa MGV, Guerra JAO, Barbosa-Ferreira JM; Análisis e interpretación de los datos: Sedlacek EC, Barbosa-Ferreira JM; Análisis estadístico: Sedlacek EC, Barbosa-Ferreira JM; Obtención de financiamiento: Barbosa-Ferreira JM; Redacción del manuscrito: Sedlacek EC, Antunes AF, Silva PRL, Barbosa-Ferreira JM; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Sedlacek EC, Antunes AF, Nobre MN, Hosannah e Silva MR, Barbosa MGV, Guerra JAO, Barbosa-Ferreira JM.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por FAPEAM – Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de Amazonas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilato J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults= na update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2015;28(1)=1-39.
8. Friedmann AA. Desempenho ventricular na Doença de Chagas=estudo ecocardiográfico em fase pré-clínica. [Tese]. São Paulo= Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo;1978.
9. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging= a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(12)=1143-52.
10. Rychik J, Tian ZY. Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children whith Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol*. 1996=77(14)=1254-7.
11. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64(3-4)=162-3.
12. Pinto AY, Valente SA, Valente V da C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil= case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6)=454-60.

13. Pinto AYN, Valente AS, Valente VC, Ferreira Jr AG, Coura JR. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira=estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(6)=602-
14. Pereira BVM, Costa KG, Antunes AF, Marques TB, Maduro SG, Barbosa MGV et al. Série de casos agudos de doença de Chagas atendidos em Manaus, Amazonas, de 2007 a 2015 = enfoque nas alterações cardíacas.. Arq Bras Cardiol. 2015;105(supl 1)=70.
15. Silva CES, Ferreira LDC, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J, et al. Avaliação da contratilidade segmentar na Doença de Chagas utilizando a integral do gradiente intramiocárdico de velocidade (*Strain* Miocárdico) obtida pela ecocardiografia com Doppler tecidual. Arq Bras Cardiol. 2005;84(4)=285-91.