

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

EDUARDO MARINHO TASSI

Frequência e relação entre
realce tardio e arritmias
ventriculares complexas em
pacientes chagásicos com
função ventricular
preservada

Rio de Janeiro

2012

Eduardo Marinho Tassi

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com função ventricular preservada

Tese submetida ao Corpo Docente do
programa de Pós-Graduação em Medicina
- Cardiologia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Mestre
em Cardiologia.

Orientador: Roberto Coury Pedrosa

Rio de Janeiro

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Tassi, Eduardo Marinho

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com função ventricular preservada. / **Eduardo Marinho Tassi - Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2012.**

Orientador: Roberto Coury Pedrosa

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina /
Cardiologia, 2012.

Referências bibliográficas: f.

1. Cardiopatia Chagásica. 2. Morte Súbita 3. Disfunção Ventricular 4. Arritmias Cardíacas 4. Teste Ergométrico 5. Holter 6. Ressonância Magnética Cardíaca 6. Realce Tardio – Tese. I. Pedrosa, Roberto Coury III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Cardiologia. IV. Título.

CDD:

Eduardo Marinho Tassi

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com função ventricular preservada

Tese submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-Graduação em Medicina - Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

Orientador: Roberto Coury Pedrosa

Banca Examinadora:

XXXX

XXXX

Dr. XXXX

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

RESUMO

Introdução: Pacientes com Doença de Chagas (DC) com alteração segmentar (AS) mesmo com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada possuem um pior prognóstico. A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o melhor método na atualidade para detecção de AS e para a avaliação de fibrose miocárdica.

Objetivos: Detectar e quantificar a área de realce tardio (RT) na DC com FEVE preservada. Avaliar a concordância da AS encontrada na RMC com as do ecocardiograma (ECO). Verificar a associação entre AS e a presença de RT com a presença de arritmias cardíacas complexas espontâneas e/ou esforço induzidas em pacientes chagásicos crônicos com FEVE preservada.

Métodos: Sessenta e um pacientes com DC realizaram ECO, teste ergométrico (TE), Holter de 24h e RMC e foram separados em 3 grupos: eletrocardiograma (ECG) normal e RMC sem AS, ECG alterado e RMC sem AS e ECG e RMC alterados. O ECO avaliou a presença de AS do ventrículo esquerdo. O TE e o Holter analisaram a presença de arritmias malignas (extra-sístoles ventriculares >30/h e/ou taquicardia ventricular). A RMC avaliou a fração de ejeção biventricular, presença de AS e detecção e quantificação de massa fibrosada pela técnica do RT.

Resultados: Idade média de $62,32 \pm 10,43$ anos; 62% da amostra eram mulheres. O n, a % de fibrose e a FEVE pelos grupos 1, 2 e 3 foram respectivamente 29, 14 e 18; 0,74%, 3,96% e 14,07% e 72,25%, 72,21% e 54,38%. Foram identificadas pela RMC AS e fibrose em 19 (31,1%) e 27 (45,8%) dos pacientes respectivamente. Arritmias malignas foram encontradas em 31,1% dos pacientes. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo do ECO frente à RMC foi de 63,1%, 85,7%, 83,7% e 66,6%, respectivamente. Apenas 7% dos pacientes com arritmia maligna apresentavam RMC sem AS ou fibrose miocárdica.

Conclusões: A presença de fibrose miocárdica e AS detectada pela RMC se relaciona com a presença de instabilidade elétrica. A utilização do ECO como ferramenta para detecção de AS em pacientes chagásicos com FEVE preservada deve ser utilizado com cautela, pois pode estar subestimando o risco de morte súbita nesta população. O RT mostrou ser a variável mais importante para a presença de arritmia ventricular complexa sendo a quantidade de fibrose proporcional à complexidade dos grupos.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Alteração segmentar, disfunção ventricular esquerda, Ressonância Magnética Cardíaca, Realce Tardio, Fibrose miocárdica.

LISTAS

Figuras

Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

Figura 6

Figura 7

Figura 8

Figura 9

Figura 10

Figura 11

LISTAS

Tabelas

Tabela 1

Tabela 2

Tabela 3

Tabela 4

ABREVIATURAS

AS	-	Alteração Segmentar
CCC	-	Cardiopatía Chagásica Crônica
CDI	-	Cardiodesfibrilador Implantável
CMP	-	Cardiomiopatia
DM	-	Diabetes Mellitus
DC	-	Doença de Chagas
ECG	-	Eletrocardiograma
ECO	-	Ecocardiograma bidimensional
ELISA	-	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ESV	-	Extrasístolia ventricular
FEVE	-	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FEVD	-	Fração de Ejeção Ventricular Direita
FV	-	Fibrilação Ventricular
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	-	Taxa de risco
HUCFF	-	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
ICES	-	Instituto de Cardiologia Edson Saad
ICT	-	Índice Cardio-Torácico
¹²³I-MIBG	-	Meta-iodobenzilguanidina
MET	-	Unidade Equivalente Metabólica
RM	-	Ressonância Magnética
RMC	-	Ressonância Magnética Cardíaca
TE	-	Teste Ergométrico
TVMS	-	Taquicardia Ventricular Monomórfica Sustentada
TVNS	-	Taquicardia Ventricular Não-Sustentada
VD	-	Ventrículo Direito
VE	-	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

- 1 **INTRODUÇÃO**
- 2 **JUSTIFICATIVA**
- 3 **FUNDAMENTAÇÃO**
 - 3.1 A MIOCARDITE CHAGÁSICA CRÔNICA COMO SUBSTRATO ARRITMOGÊNICO
 - 3.2 MORTE SÚBITA EM CHAGÁSICOS COM FUNÇÃO VENTRICULAR PRESERVADA
 - 3.3 REALCE TARDIO PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA
- 4 **OBJETIVOS**
- 5 **PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS**
 - 5.1 DEFINIÇÕES DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
 - 5.1.1 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS ANALISADAS
 - 5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES
 - 5.2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO
 - 5.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
 - 5.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
 - 5.2.4 CONFLITOS DE INTERESSE
 - 5.3 ASPECTOS BIOÉTICOS
 - 5.4 MÉTODO
 - 5.4.1 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO UTILIZADOS NA SELEÇÃO
 - a) Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas
 - b) Exame Clínico
 - c) Eletrocardiograma
 - d) Eletrocardiografia dinâmica contínua (sistema Holter)
 - e) Avaliação Radiológica
 - f) Ecocardiografia
 - g) Teste Ergométrico
 - h) Método de Imagem por Ressonância Magnética
 - h1) Técnicas de pós-processamento e mensuração utilizadas

6	ANÁLISE ESTATÍSTICA
7	RESULTADOS
8	DISCUSSÃO
9	PERSPECTIVAS
10	LIMITAÇÕES
11	CONCLUSÃO
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é uma enfermidade crônica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. É endêmica principalmente na América Central e Latina, de sobremaneira no Brasil, Argentina e Chile sendo que apresenta marcada importância epidemiológica, mesmo com a expressiva redução de sua transmissão, devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Estima-se que no Brasil haja de dois a três milhões de pessoas acometidas.^[1;2]

A doença possui uma fase aguda e outra crônica ambas com distintos sinais e sintomas separados por um período indeterminado, o qual é caracterizado por uma miocardite discreta a moderada que pode persistir e durar por anos sem manifestações clínicas.^[3] Este período representa a mais comum forma crônica da doença, ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos, usualmente com duração de 10 a 30 anos, mas na maioria das vezes persistindo por toda vida, com uma fisiopatologia de curso variável. A forma indeterminada pode ser considerada como uma categoria de potenciais pacientes cardiopatas, uma vez que a cada ano aproximadamente 3% destes terão comprometimento cardíaco.^[3]

Cerca de 30% dos pacientes infectados evoluem para a forma cardíaca crônica, forma esta mais freqüente e de mais elevada morbi-mortalidade. O acometimento cardíaco na fase crônica inclui amplo espectro de manifestações que vai desde a presença de anormalidades silenciosas até formas graves como a insuficiência cardíaca refratária e morte súbita. A presença de alterações eletrocardiográficas constitui elemento fundamental na caracterização de comprometimento cardíaco na DC, de tal maneira que no Consenso em doença de Chagas^[4], assim com na Diretriz Latino Americana para Diagnóstico e Tratamento de Cardiopatia Chagásica^[5] é considerado como critério para definição de cardiopatia chagásica crônica.

Não há nenhuma evidência robusta que indique uma necessidade imediata de tratamento em todo paciente com função ventricular preservada, embora haja estudos sugerindo um aumento na mortalidade geral em pacientes com alterações no eletrocardiograma.^[6] Xavier e cols^[7] em uma coorte de pacientes chagásicos com pouca agressão miocárdica evidenciada por fração de ejeção normal ou pouco alterada e ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca mostraram que a morte súbita foi o modo de morte mais freqüente nesta população. Os autores concluem que há necessidade de se estudar melhor este grupo de pacientes que, teoricamente, por não

apresentarem disfunção ventricular, teriam um melhor prognóstico. Recentemente, o mesmo grupo apresentou em formato de tese de mestrado^[8], uma coorte de 1055 pacientes chagásicos com função sistólica preservada com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) >45% acompanhados em um hospital terciário por tempo médio de cinco anos com seguimento completo de 90% mostrando uma mortalidade total de 3,4% sendo 50% devido a doença cardíaca. Morte súbita foi o modo de óbito mais frequente por doença cardíaca (78%). Ao longo desse tempo, o grupo de pacientes com eletrocardiograma (ECG) normal (grupo 1) apresentou mortalidade de 1,6%, no grupo com ECG alterado e ecocardiograma bidimensional (ECO) normal (grupo 2) a mortalidade foi de 4,3% e no grupo com ECG e ECO alterados (grupo 3) foi de 7,6%. A taxa de risco (HR) de óbito ajustada pela análise de Cox foi 2,8 para o grupo 2 e de 4,4 para o grupo 3 em comparação ao grupo 1. Também, em análise de uma sub-população de nossa coorte (130 pacientes/hospital terciário) com acompanhamento médio de 9,9 anos e seguimento completo de 89,4% observamos 25,4% de óbito devido a mortalidade cardiovascular. Morte súbita foi o modo de óbito mais freqüente (65%). Pacientes chagásicos crônicos com função ventricular preservada representaram 70% desta população.^[9]

Não obstante, podemos postular que a morte súbita elétrica é uma complicação rara de uma condição comum, ou seja, chagásicos com função ventricular preservada ou pouco alterada sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca que evoluem para óbito, sendo esta, atualmente, a forma da doença mais encontrada em estudos populacionais em zona endêmica.

De acordo com estatísticas não-oficiais, considerando-se que no Brasil exista cerca de três milhões de indivíduos chagásicos e segundo cálculos de Rassi e cols^[10] a taxa anual de morte súbita é aproximadamente de 24/1000 pacientes-ano, pode-se concluir que tais cifras não devem ser negligenciadas.^[10] Por outro lado, estas cifras não são suficientemente expressivas para justificar uma estratégia de prevenção indiscriminada de modo que é fundamental estabelecer de forma adequada subgrupos de maior risco de morte súbita para que essas estratégias de prevenção sejam custo-efetivo.^[11; 12]

A relação entre fibrose miocárdica e morte súbita elétrica foi prevista no modelo biológico de Myerburg e cols^[13] para a ocorrência de fibrilação ventricular em cardiopatia. Nesse trabalho, os autores ressaltaram a necessidade de três fatores para a morte súbita: o substrato arritmogênico, os eventos deflagradores e as alterações

funcionais; é no primeiro item que se contextualiza a relevância do processo fibrótico.^[13] No paciente chagásico, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico seria representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagadores, pelas extrassístoles ventriculares tão presentes e as alterações funcionais, pelas mudanças fisiológicas do sistema nervoso autônomo.

Em uma dissertação de Mestrado apresentada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),^[14] e publicada recentemente^[15] foi demonstrado que a identificação de alterações contráteis ao ECO em repouso, na presença de disfunção global leve, é capaz de identificar um grupo de pacientes sob maior risco de arritmias ventriculares complexas. Contudo, apesar do ECO ser um excelente exame para avaliação funcional cardíaca inicial, ele apresenta limitações como, por exemplo, a alta variabilidade inter-observador ou pela presença de janela acústica inadequada em certos pacientes.

Desde 2002 a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é considerada o exame de escolha para avaliação e detecção da função biventricular, pois está menos sujeita a vieses. A avaliação da função ventricular pela RMC é realizada sem necessidade de contraste e utiliza-se dos mesmos cortes da ecocardiografia, porém com uma qualidade final de imagem mais detalhada e uma melhor avaliação de ventrículo direito.^[16; 17]

Na linha de pesquisa da DC, há apenas relatos de casos isolados^[18; 19] e um único estudo prospectivo^[20] com 51 pacientes comprovando a capacidade de se detectar fibrose miocárdica na DC por RMC. Rochitte e cols^[20] evidenciaram que todos os pacientes com a forma arritmogênica apresentavam fibrose miocárdica detectável pela RMC, contra apenas 20% daqueles com a forma indeterminada e 84,6% nos portadores de disfunção de VE, porém não foi objeto de estudo a correlação da gravidade da arritmia ventricular com o aspecto da fibrose à RMC, tampouco a área de fibrose com a fração de ejeção ventricular.

Acreditando que a compreensão dos mecanismos que antecedem a instalação da instabilidade elétrica ventricular no paciente chagásico crônico, irá, certamente, contribuir para novos alvos no manuseio do paciente de risco elevado para morte súbita, ao mesmo tempo, servirá como ferramenta para estabelecer possível marcador precoce para arritmias ventriculares complexas.

O foco do presente estudo é realizar uma abordagem de aspecto ímpar na identificação de marcador miocárdico precoce para arritmias ventriculares complexas com implicação clínica no que refere a morte súbita elétrica.

2 JUSTIFICATIVA

A DC é um dos principais problemas médico-sociais do Brasil, com elevado impacto humano e econômico. Em análise de uma sub-população apresentada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) como tese de Doutorado^[9], foi observado que a morte súbita foi o modo de morte predominante entre os pacientes chagásicos crônicos com função ventricular preservada (FEVE > 45%). Entre os pacientes com insuficiência cardíaca, a morte súbita foi o modo menos importante de óbito, sendo superado pela morte por insuficiência cardíaca progressiva.

Acredita-se que a prevenção de morte súbita nos pacientes com função ventricular preservada é um dos principais objetivos no acompanhamento destes pacientes e o substrato anatômico (fibrose) referendado pela presença de realce tardio pela RMC parece ser um instrumento simples capaz de fornecer importante informação prognóstica, conforme já demonstrado previamente em diversos trabalhos em outras cardiopatias gerais^[21] ou nos seus diversos espectros: isquêmica,^[22; 23] hipertrófica^[24; 25; 26] amiloidose,^[27] miocardite^[28; 29] ou dilatada não-isquêmica^[21; 30; 31].

Não há estudos até a presente data que relacionem a fibrose detectada pela RMC com a presença ou ausência de qualquer tipo de arritmia ventricular em pacientes com doença de Chagas de forma independente da função ventricular.

O presente trabalho é relevante na medida em que:

- Aplica metodologias recentes e pouco conhecidas (quantificação da fibrose pela ressonância magnética cardíaca) em pacientes chagásicos.

- A definição de mecanismos que antecedem a instalação da instabilidade elétrica ventricular no paciente chagásico crônico tornará possível a identificação de subgrupos que mereçam atenção médica especial, direcionando condutas médico-trabalhistas e terapêuticas, com vistas a prevenir a evolução para o óbito.

Alcançando os objetivos propostos, além das contribuições ao conhecimento de novos dados sobre morte súbita na DC, também advirão adventos referentes à formação de recursos humanos para a pesquisa, pois teses de doutorado e de mestrado serão desenvolvidas no contexto do presente projeto.

3 FUNDAMENTAÇÃO

Esta revisão teve como objetivo principal buscar na literatura evidências científicas envolvendo alterações segmentares de contratilidade e instabilidade elétrica ventricular na DC. Também foram buscados em livros textos e em artigos científico indícios de similaridade na doença inflamatória/fibrose e morte súbita.

A revisão de literatura foi realizada no MEDLINE e no LILACS, através da BIREME e do PUBMED, com ênfase nos últimos 10 anos, utilizando as seguintes palavras chave:

Em português: doença de Chagas / alterações segmentares de contratilidade / realce tardio / instabilidade elétrica ventricular / processo inflamatório / morte súbita.

Em inglês (key words): Chagas' disease / Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance / ventricular arrhythmias / chronic inflammation / sudden death.

Foram selecionados os artigos escritos em português, espanhol e inglês. Serão apresentados a seguir de modo sucinto os achados mais significativos dessa revisão.

3.1 A miocardite chagásica crônica como substrato arritmogênico

Na fase aguda, a miocardite chagásica se caracteriza pela presença maçica de parasitos intracelulares, com uma evidente relação entre o número de células parasitadas e a intensidade das lesões inflamatórias, as quais são inicialmente focais, mas que tendem a evoluir para a confluência. Também há dano e necrose as células não parasitadas, pela inflamação, anóxia ou citotoxicidade. O rompimento das células infectadas gera uma inflamação focal mononuclear com liberação de mediadores inflamatórios quimiotáticos. Dentro de 2 a 3 semanas a composição do infiltrado celular muda, com o aparecimento de leucócitos polimorfonucleares, na maioria neutrófilos e alguns eosinófilos, e a detecção de imunocomplexos e de necrose celular. São observados linfócitos e macrófagos em íntimo contato com miócitos, além de agregados de plaquetas e microtrombos nos capilares. A reação inflamatória pode ser atenuada por antiinflamatórios e imunossupresores, o que sugere envolvimento do sistema imune, e tende a desaparecer com a queda da parasitemia^[32; 33]. Já na fase crônica a cardiopatia chagásica se caracteriza por uma miocardite crônica ativa, fibrosante e multifocal. A intensidade da reação inflamatória não é proporcional à

intensidade da presença do parasito. Além disso, predominam células mononucleares, frequentemente aderidas aos miócitos, causando miocitólise e fibrose intersticial, intensos e concomitantes, o que sugere um processo em evolução permanente. A intensidade da reação inflamatória na forma indeterminada é de menor grau.

As lesões inflamatórias têm a mesma aparência daquelas causadas por hipersensibilidade retardada e o aparecimento de arteriolite necrotizante faz lembrar outras patologias associadas à hipersensibilidade mediada por células, como tireoidite crônica, colagenoses e leishmaniose.^[32; 34] O dano histológico também pode ser secundário à destruição mecânica das fibras cardíacas pelo parasito, efeitos tóxicos, fatores neurogenéticos, imunoalérgicos e vasculonecróticos e à anóxia das fibras por edema e hipertrofia do espaço intersticial, como relatado anteriormente.

O processo inflamatório afeta tanto o miocárdio quanto o tecido nervoso do coração, o qual é lesado ao nível dos plexos cervicotorácicos, dos gânglios nervosos intracardíacos e inervação autonômica local, do tecido sinusal e perissinusal e do sistema de condução atrioventricular, gerando alterações na geração e condução do estímulo^[33]. No miocárdio apresentam sinais de uma lesão cicatricial, com extrema escassez ou ausência de parasitos intracelulares, infiltração inflamatória de predominância linfocitária e intensa condensação do estroma fibroso, com conseqüente atrofia do miocárdio e fragmentação, afinamento e desaparecimento dos miócitos, além de ectasias vasculares e substituição adiposa. Muitas vezes o miocárdio pode parecer um simples foco fibroso^[35]. Existe a hipótese de que a intensa circulação de parasitos na fase aguda seria a responsável pela alta frequência de lesões nos segmentos do miocárdio nas cavidades direitas (nódulo sinusal, nódulo AV e ramo direito do feixe de His), os quais são mais superficiais e, por consequência, mais expostos a ação do parasita.^[36]

Também são vistos hipertrofia da média, espessamento fibroso intimal da artéria sinusal e destruição das fibras musculares atriais, as quais são substituídas por tecido fibroso (mais evidente no átrio direito que no esquerdo), com infiltração adiposa focal.

Embora no átrio existam poucas evidências de inflamação ativa, o mesmo não ocorre em outras partes do coração, onde se encontram infiltrados celulares, congestão e edema, além de fibrose intersticial. A lesão miocárdica focal leva ao aparecimento de áreas de adelgaçamento, responsáveis pela formação de aneurismas, como é comum na ponta do ventrículo esquerdo. As lesões da musculatura papilar prejudica sua função,

predispondo ao surgimento de insuficiência mitral, agravada pela dilatação das câmaras cardíacas^[32; 34].

As zonas fibróticas atriais alteram o período refratário funcional e diminuem a velocidade de propagação do impulso, favorecendo o movimento de círculo da fibrilação atrial e do flutter^[34]. As pontes sinoatriais também estão freqüentemente lesadas, facilitando o fenômeno de reentrada, da mesma forma que as cicatrizes, lesões necróticas ou inflamatórias da parede atrial. O marcapasso juncional pode falhar em assumir o comando do ritmo cardíaco de escape devido não somente às lesões locais, mas também às lesões dos gânglios intracardíacos.^[37]

3.2 Morte súbita em chagásicos com função ventricular preservada

Existem cerca de 1 a 2 milhões de pacientes na forma cardíaca com função ventricular preservada no Brasil, além de um número adicional significativo de pacientes com cardiopatia silenciosa, assintomáticos^[38]. A morte súbita do chagásico com função ventricular preservada ocorre, principalmente, entre os 30 e 50 anos de idade, é mais rara após a sexta década de vida e predomina no sexo masculino. Surge geralmente durante atividades rotineiras, esforço físico ou emoção e, é do tipo instantâneo em cerca de metade dos casos. Em números absolutos, a morte súbita é mais comum em pacientes jovens com função preservada^[39; 40]. Isso se deve ao fato de que o contingente desses pacientes chagásicos com função ventricular preservada é muito superior ao de pacientes com disfunção ventricular. Ou seja, a incidência de morte súbita é maior nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, porém a prevalência é maior naqueles com fração de ejeção preservada. Desse modo, chagásicos com função ventricular normal, porém com o processo de remodelação ventricular já instalado e/ou áreas de dissinergia ventricular, podem apresentar arritmias ventriculares complexas e desfecho fatal. Episódios de taquicardia ventricular não-sustentada estão presentes em cerca de 40% desses pacientes e a taquicardia ventricular sustentada é induzida por estudo eletrofisiológico em substancial proporção desses casos. Nestes pacientes, apesar do uso de antiarrítmicos, a taxa de recorrência anual de morte súbita é de aproximadamente 20%, o que demonstra a necessidade de outras modalidades de avaliação de risco^[41; 42]. Se for considerada a taxa de mortalidade de 7,6% dos quais 70% devido a morte súbita, conforme encontrada entre chagásicos com alterações eletrocardiográficas e função ventricular preservada no estudo longitudinal de Souza e

cols^[8], pode-se esperar na população brasileira de chagásicos com função ventricular preservada mais de 150 mil óbitos ao longo de 10 anos, dos quais cerca de 100.000 morrem de modo súbito, ou seja 10.000 mortes súbitas/ano. A constatação de que cerca de 1/3 dos pacientes na forma indeterminada apresentará cardiopatia, após seguimento de 5 a 10 anos, nos permite concluir que o prognóstico, para todos estes pacientes, é globalmente desfavorável^[43].

O modelo biológico clássico de morte súbita proposto por Myerburg e cols^[13], também se aplica à cardiopatia chagásica crônica. Segundo ele, três fatores são fundamentais para a ocorrência de fibrilação ventricular: o substrato arritmogênico, os elementos deflagradores (extrassístoles ventriculares) e alguns fatores funcionais. Anormalidades estruturais miocárdicas geram bloqueio unidirecional e condução lenta em regiões circunscritas dos ventrículos, propiciando o aparecimento de arritmias ventriculares por reentrada, seguramente o principal deflagrador da morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. Esse modelo se completa quando alguns fatores funcionais entram em cena, tornando o miocárdio instável e favorecendo a instalação de arritmias fatais como a fibrilação ventricular. A deterioração hemodinâmica aguda, a hipoxemia, os distúrbios eletrolíticos, o uso de medicamentos com potencial pró-arritmico e, principalmente as alterações do sistema nervoso autônomo, são fatores que podem instabilizar o substrato arritmogênico. No paciente chagásico, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagradores pelas extrassístoles ventriculares tão presentes e as alterações funcionais pela presença de disfunção simpática e parassimpática.

Prado e cols^[44] em estudo com seis pacientes sem disfunção ventricular e arritmias ventriculares documentadas (morte súbita e síncope – taquicardia ventricular mono e polimórfica, espontânea e induzida por estudo eletrofisiológico), ao analisar a resposta terapêutica clínica, demonstraram, apesar do uso de amiodarona e cardiodesfibrilador implantável, uma resposta pobre nos mesmos.

Dada a magnitude do problema e os resultados modestos na redução de morte súbita neste grupo de pacientes com os métodos modernos de tratamento, de alto custo, há necessidade de se identificar o paciente de risco e de se delinear o processo que iniciou, ou facilitou estas arritmias, para que o mesmo seja mais efetivamente tratado.

3.3 Realce Tardio pela Ressonância Magnética Cardíaca

O melhor método disponível na atualidade para a detecção de fibrose miocárdica é a RMC através da técnica do realce tardio descrita em 2001^[45]. A partir de então ficou possível detectar com extrema acurácia áreas de fibrose que outrora passavam despercebidas por qualquer outro método não-invasivo, principalmente em infartos subendocárdicos e também pequenos focos de fibrose típicos de doenças como miocardites, cardiomiopatia hipertrófica e doença de Chagas^[20; 46].

Outro ponto já bem estabelecido - devido à sua alta resolução espacial - é o padrão de distribuição do realce tardio que pode ser subdividido em epicárdico, mesocárdico, endocárdico, transmural, focal ou difuso, podendo com isso distinguir a causa da fibrose miocárdica (doença arterial coronária ou inflamação)^[30; 46; 47].

Para a detecção de fibrose pela RM é necessária a injeção de gadolínio que após circular pelo corpo se impregna em áreas do miocárdio em que haja ruptura (infartos ou miocardites) ou desarranjo celular (amiloidose, cardiomiopatia hipertrófica), detectando assim áreas de fibrose.

Vários trabalhos vêm evidenciando o poder prognóstico da detecção de fibrose e seu valor independente da função ventricular em diversas doenças como infarto do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica e miocardite^[23; 24; 25; 26; 28; 29; 31].

Pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) e instabilidade elétrica ventricular possuem um pior prognóstico e não há qualquer estudo que correlacione a fibrose miocárdica detectada na RM com a gravidade das arritmias. Comparativamente, na cardiomiopatia isquêmica já há um estudo piloto^[22], que evidenciou que a massa fibrosada detectada pela RMC após infarto agudo do miocárdio é um melhor preditor de inducibilidade de taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS) ao EEF do que a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE).

Em tese de doutorado apresentada na Universidade de São Paulo em 2007, Lopes^[48] demonstrou boa correlação entre o Escore de Rassi e a fibrose miocárdica detectada pela RMC ($R=0,76$ e $p < 0,001$), sugerindo que quanto maior o grau de fibrose encontrado na RMC pior é o prognóstico dos pacientes chagásicos.

Não há estudos até o presente data que relacionem a fibrose detectada pela RMC com a presença ou ausência de qualquer tipo de arritmia ventricular em pacientes com CCC de forma independente da função ventricular.

4 OBJETIVOS

. **Primário:** Detectar e quantificar a área de realce tardio pela RMC em pacientes com doença de Chagas com função ventricular preservada.

. **Secundários:** (1) Avaliar a concordância das anormalidades contráteis segmentares encontradas na RMC com as do ecocardiograma. (2) Verificar a associação entre anormalidades contráteis segmentares e a presença de realce tardio com a presença de arritmias cardíacas complexas espontâneas e/ou esforço induzidas em pacientes chagásicos crônicos com função ventricular preservada.

5 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Definições de fatores de risco para doença arterial coronariana

. Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Foram considerados hipertensos todos os pacientes com diagnóstico de HAS (com descrição no prontuário médico), assim como aqueles com história de HAS em uso de medicação anti-hipertensiva.

. Diabetes Mellitus (DM): Pacientes com diagnóstico de DM (comprovado em prontuário médico ou por resultado de exame laboratorial com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl), ou aqueles em uso de medicação hipoglicemiante.

. Dislipidemia: Foram considerados dislipidêmicos os pacientes com história documentada por laudo médico ou por exames laboratoriais com dosagem de colesterol ou triglicerídeos acima dos valores preconizados pela Diretriz de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia^[49] e aqueles que estivessem em uso de medicação hipolipemiante.

. Tabagismo: Qualquer carga tabágica atual ou que tenha cessado uso até um ano antes da entrada no protocolo.

. História Familiar para DAC: Foi considerada positiva caso apresentasse pai ou irmão que tenha tido doença cardiovascular qualquer até os 55 anos e/ou mãe ou irmã com menos de 65 anos.

5.1.1 – Definições das variáveis analisadas

. Eletrocardiograma alterado: Presença de alterações inespecíficas isoladas, tais como bradicardia sinusal (FC < 50bpm), baixa voltagem, bloqueio incompleto de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, alterações inespecíficas do segmento ST-T, presença de bloqueio completo de ramo direito ou esquerdo, ESV monomórficas isoladas, extra-sístoles ventriculares polimórficas ou repetitivas, qualquer bloqueio átrioventricular, alterações primárias de ST-T, área eletricamente inativa, disfunção do nó sinusal e TVNS.

. Ecocardiograma anormal: presença de qualquer anormalidade contrátil segmentar (hipocinesia, acinesia ou discinesia) e/ou disfunção ventricular.

. Cine-Ressonância Magnética Cardíaca alterada: Presença de qualquer alteração contrátil segmentar (hipocinesia, acinesia ou discinesia).

. Fibrose miocárdica detectável: Qualquer sinal hiperintenso no miocárdio de ventrículo esquerdo na sequência de realce tardio detectável pela RMC e quantificável pelo software específico de análise.

. Disfunção ventricular: presença de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma ou na Cine-RMC.

- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo: presença de disfunção sistólica global e/ou segmentar;
 - Disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo: presença de fração de ejeção < 50%;
 - Disfunção segmentar ou regional do ventrículo esquerdo: presença de hipocinesia, acinesia ou discinesia.
- Disfunção sistólica do ventrículo direito: presença de fração de ejeção < 40%.

. Instabilidade elétrica ao Holter de 24 horas: Arritmias ventriculares complexas (extra-sístoles ventriculares > 30/hora), episódios de taquicardia ventricular monomórfica sustentada (definida como mais de 3 batimentos consecutivos com duração > 30 segundos ou mais) ou episódios de taquicardia ventricular monomórfica não sustentada (definida como 3 ou mais batimentos consecutivos com duração < 30 segundos);

. Arritmias ventriculares induzidas no esforço: no traçado eletrocardiográfico (derivação D1) com registro de 15 minutos no repouso seguidos de um período de registro no esforço até 7 MET foram escolhidos para comparação os períodos de 30 segundos de repouso e 30 segundos de esforço onde foi detectada a maior quantidade de extra-sístoles ventriculares (ESV). Nestes locais foi determinado o número total de extra-sístoles ventriculares e de taquicardia ventricular.

A presença de arritmias ventriculares induzidas no esforço foi caracterizada pelas seguintes formas:

Surgiu: aparecimento de ESV quando estas não estavam presentes no registro de repouso;

Aumentou: quando houve aumento de mais de 10% do número de ESV em relação às daquelas do registro de repouso;

Presença de taquicardia ventricular não sustentada em relação ao repouso.

5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram selecionados pacientes do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) que possuíssem eletrocardiograma, ecocardiograma, teste ergométrico e Holter realizados nos últimos doze meses.

5.2.1 Delineamento do Estudo

Estudo de série de casos realizado entre março a dezembro de 2010 em pacientes com diagnóstico sorológico de doença de Chagas, assintomáticos, com função ventricular esquerda preservada (FE>45%) e eletrocardiograma normal ou alterado, encaminhados do ambulatório de cardiopatia chagásica do Serviço de Cardiologia do ICES/HUCFF-UFRJ para o Lâmina Medicina Diagnóstica para realização de RMC com gadolínio (Dotarem®, Guerbet).

Os pacientes foram classificados de acordo com o eletrocardiograma e ecocardiograma admissionais e distribuídos em 3 grupos da seguinte forma:

Grupo 1	Eletrocardiograma e Ecocardiograma normais
Grupo 2	Eletrocardiograma alterado e Ecocardiograma normal
Grupo 3	Eletrocardiograma e Ecocardiograma alterados

Após a RMC, eles foram reclassificados e novamente distribuídos pelos 3 grupos:

Grupo 1	Eletrocardiograma e RMC normais
Grupo 2	Eletrocardiograma alterado e RMC normal
Grupo 3	Eletrocardiograma e RMC alterados

Este estudo faz parte da linha de pesquisa em doença de Chagas (Mecanismos envolvidos na progressão do dano miocárdio na doença de Chagas com perspectivas prognósticas e terapêuticas: disfunção autonômica - marcadores precoces) cadastrada no CNPq e coordenada pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa do Serviço de Cardiologia do HUCFF/ICES-UFRJ.

5.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com idade superior a 18 anos acompanhados no ambulatório de cardiopatia chagásica do Serviço de Cardiologia do ICES/HUCFF-UFRJ com diagnóstico de doença de Chagas. O diagnóstico da doença de Chagas foi confirmado no laboratório do HUCFF-UFRJ (setor de sorologia) no caso de pacientes encaminhados de fora do HUCFF. Somente foram incluídos pacientes assintomáticos afastados da zona endêmica há mais de 20 anos que possuíssem eletrocardiograma de repouso normal ou alterado, função ventricular preservada, que optaram por manter seguimento clínico ativo e regular e que aceitaram realizar a RMC assinando o Termo de Consentimento Livre-informado.

5.2.3 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos do presente estudo caso apresentassem qualquer uma das características a seguir:

- Protocolo inicial de admissão incompleto;
- Tratamento prévio especificamente para a infecção chagásica;
- Dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença hepática grave ou disfunção tireoideana;
- Clearance de creatinina estimado < 60 ml/min;
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus em uso de hipoglicemiante e/ou insulina ou outra doença sistêmica;

- Doença coronariana prévia ou sinais, sintomas ou história clínica de cardiopatia isquêmica confirmada após investigação;
- Fibrilação atrial crônica (ou paroxística no momento do exame)
- Mais que dois fatores de risco para DAC;
- Valvopatia;
- Anemia crônica, alcoolismo crônico de acordo com critérios do questionário CAGE (1984);
- Outras miocardiopatias diagnosticadas;
- Doença de Parkinson e outras neuropatias diagnosticadas;
- Gravidez ou amamentação;
- Claustrofobia impeditiva para o estudo em RM;
- Contra-indicação ao estudo por RM (marcapasso definitivo, cardiodesfibrilador implantado, cliques neurocirúrgicos ou implante coclear).

5.2.4 Conflitos de interesse

O pesquisador responsável pela coleta dos dados, coordenador e autor desta linha de pesquisa não foi subvencionado. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte do mesmo ou dos seus pesquisadores associados na terapia ou nos exames estabelecidos nos pacientes chagásicos.

5.3 Aspectos bioéticos

A população estudada no presente estudo faz parte de uma coorte dinâmica iniciada em 1990, antes da atual normatização para pesquisa médica no Brasil (1996). É um estudo transversal onde todas as intervenções diagnósticas e terapêuticas seguem as recomendações das diretrizes específicas para acompanhamento e tratamento das complicações da cardiopatia chagásica crônica.

Este projeto do estudo específico foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução nº 1996 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas através do parecer CEP nº 651/09; sob o protocolo de pesquisa nº 015/2009 (Anexo 1). O Dr Roberto Coury Pedrosa foi o responsável pelo esclarecimento dos pacientes para a inclusão dos mesmos no estudo.

Todos os pacientes incluídos no projeto possuem a sua disposição de forma absolutamente gratuita os testes diagnósticos e algumas medicações recomendadas pelas diretrizes para tratamento da cardiopatia chagásica crônica e suas complicações. O projeto conta ainda com a participação do Serviço Social do HUCFF-UFRJ que presta assistência aos pacientes orientando no que refere aos seus direitos previdenciários e obtenção de passe livre nos transportes urbanos.

5.4 MÉTODO

5.4.1 Protocolos de Avaliação Utilizados na Seleção

a) Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas

Foi realizado em todos os pacientes encaminhados ao ambulatório, mesmo se trouxessem resultados anteriores externos, através da pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. A diluição considerada reação sorológica positiva foi estabelecida pelo laboratório centro de referência de Manguinhos-FIOCRUZ/RJ. Os exames foram realizados pelo laboratório de Imunologia do HUCFF-UFRJ. O sangue foi coletado sempre pela mesma pessoa, no mesmo dia da semana, na parte da manhã. Foram utilizados dois métodos para o diagnóstico sorológico:

Imunofluorescência indireta realizada pela técnica padronizada por Camargo (1966) e relatada por Luquetti (1999). Inicialmente a diluição testada foi 1:20 e, quando positiva, foi diluída seriadamente até 1:80. Foi considerada reação sorológica positiva aquela superior ou igual a 1:80.

Reação de hemaglutinação indireta realizada pela técnica padronizada por Camargo (1971) e relatado por Luquette e Rassi (2000). A reação foi considerada positiva quando a diluição era igual ou superior a 1:64.

Teste imunoenzimático (ELISA, “*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*”): positiva quando superior a 1,2 (razão entre a densidade ótica e o valor limiar de reatividade).

O paciente considerado soropositivo teve dois testes sorológicos positivos, em duas coletas diferentes. Em caso de resultados incongruentes ou limítrofes, novas amostras foram colhidas e testadas. Na persistência de resultados incongruentes, a prioridade foi dada ao resultado do teste de imunofluorescência indireta.

b) Exame Clínico

A avaliação clínica foi realizada para verificar a presença de sinais e sintomas cardiovasculares e digestivos, compatíveis com a doença de Chagas, assim como para fazer o diagnóstico diferencial com outras cardiopatias ou doenças não cardíacas que afetassem o sistema cardiovascular. Os pacientes foram examinados por uma única pessoa durante as consultas ambulatoriais.

Após confirmação sorológica, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica inicial padronizada, composta de anamnese, história epidemiológica e exame físico. Na semana de admissão, todos os pacientes fizeram telerradiografia de tórax pósterio-anterior e perfil, o ECG convencional de repouso com 12 derivações e uma avaliação laboratorial incluindo hemograma completo, glicemia, uréia e creatinina, ácido úrico, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, sódio, cálcio e potássio, proteínas totais e frações, provas de função hepática e tireoidiana, exame parasitológico de fezes e análise de urina para elementos anormais e sedimentos. Nos 30 primeiros dias após admissão foram realizados os seguintes exames: monitorização eletrocardiográfica ambulatorial dinâmica de 24 horas (sistema Holter), ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler e teste ergométrico.

c) Eletrocardiograma

O ECG foi realizado com 12 derivações, em repouso, analisado de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares, por dois observadores. Em caso de discordância entre as duas análises, um diagnóstico de consenso foi obtido após discussão conjunta do traçado eletrocardiográfico. As alterações eletrocardiográficas foram classificadas conforme os critérios da New York Heart Association, utilizando-se o código de Minnesota modificado para a cardiopatia de chagásica.

d) Eletrocardiograma dinâmico contínuo (sistema Holter)

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua por 24 horas, como parte da avaliação clínica rotineira no ambulatório de cardiopatia chagásica crônica. Os exames utilizaram o sistema de gravação TT1000 da HOLTER SYSTEM-SPACE LABS INC, com registro de duas derivações simultâneas (CM5 e CM1) em fita cassete.

Para análise da gravação, foi utilizado um módulo de análise de arritmia em microcomputador SPACE LABS, acoplado ao analisador SOFTWARE PACKAGE para qualificação e impressão de dados, os quais foram interpretados pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa. Os resultados foram analisados pelo software da DMS, com a possível interação do médico analisador, caso houvesse discordância dos resultados.

A análise do traçado eletrocardiográfico do Holter foi realizada de maneira prospectiva, com ampla interação com o analisador, que foi solicitado a classificar os batimentos como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a informação. A leitura do Holter foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador. A primeira, logo após a realização do exame e o resultado foi utilizado para a condução clínica dos pacientes. A segunda, foi realizada durante a coleta de dados para este estudo, quando as fitas foram reavaliadas, para detectar, quantificar e qualificar a presença de alterações do ritmo sinusal; extrassistolia supraventricular e ventricular; taquicardia supraventricular e ventricular; distúrbios da condução intra-atrial, atrioventricular, intraventricular; fibrilação ou flutter atrial. Os exames de cada etapa foram analisados de acordo com a mesma metodologia.

e) Avaliação Radiológica

A radiografia de tórax foi realizada (início de 2008) nas posições pósterio-anterior e perfil esquerdo. A identificação de cardiomegalia foi feita pelo índice cárdio-totácico (ICT) superior a 0,50. O diâmetro da artéria pulmonar e o padrão de distribuição vascular pulmonar foram avaliados. A distribuição vascular pulmonar foi considerada normal quando vasos encontravam-se abaixo do pedículo vascular, balanceada quando igualmente distribuídos abaixo e acima do pedículo vascular ou invertida quando ocorria uma grande visualização dos vasos acima do pedículo vascular.

A análise das radiografias foi realizada por um observador independente, radiologista, de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares.

f) Ecocardiografia

Todos os ecocardiogramas transtorácicos convencionais foram realizados pelo mesmo profissional experiente (início de 2010). As análises foram realizadas por mais

dois ecocardiografistas e os laudos definitivos terão a concordância de pelo menos três deles. O ecocardiógrafo utilizado é da marca ATL, modelo HDI 3000, com transdutores P3-2. As medidas dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo ao eco modo-M foram obtidas através de cortes para-esternais longitudinais esquerdos ao nível das cordoalhas tendinosas da valva mitral.

Para avaliação da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, além da análise subjetiva, foi adotado o escore de pontos proposto por Schiller e recomendado pela *American Society of Echocardiography*, que divide o ventrículo esquerdo em 16 segmentos. A estes segmentos são atribuídos pontos, de acordo com as suas características de motilidade. São eles: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia, 4-discinesia, 5-aneurisma, 6-acinesia com fibrose, 7-discinesia com fibrose. Como índice de função sistólica global do ventrículo esquerdo, foi adotado o método de Teicholtz pelo eco bidimensional, através de cortes apicais quatro câmaras e duas câmaras para análise da fração de ejeção.

g) Teste ergométrico

Os critérios de exclusão para a realização do teste ergométrico foram: distúrbios hidroeletrólíticos, anemia, obesidade, disfunção tireoidiana e gravidez. O uso de medicamentos (carvedilol, vasodilatador) foi interrompido 48 horas antes da realização do TE e todos os pacientes estavam em condições clínicas estáveis por no mínimo três meses.

O TE foi realizado em esteira de marca Funbec no setor de exames complementares do Serviço de Cardiologia. O paciente era monitorizado com um eletrocardiógrafo Dixtal, de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obteve-se um registro do ritmo na derivação correspondente a DI durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente, obteve-se simultaneamente o registro do ritmo (derivação DI) e do traçado eletrocardiográfico contínuo (derivações correspondente a V1, aVF e CM5) do paciente em esforço, sendo utilizado o protocolo de Bruce (1974) modificado.

Considerou-se para análise do ECG contínuo, apenas os TE em que os pacientes atingiram & MET ou que o ultrapassaram (sendo nestes feita a análise apenas do registro eletrocardiográfico do período até que o LA fosse atingido). Assim, houve a garantia de que todos tivessem alcançado um mesmo nível submáximo de exercício^{[50;}

A interrupção do teste antes da carga (7MET) ser alcançada ocorreu na presença de sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco para o paciente (taquicardia ventricular sustentada, distúrbios de condução ou bradiarritmias). Foram excluídos aqueles que não alcançaram 7 MET.

Conforme salientado anteriormente, previamente à realização do TE, com o paciente deitado em repouso fora realizado o ECG contínuo na derivação DI durante o período de 15 minutos. Nesta ocasião, foi feito, com auxílio de uma lupa, a pesquisa das arritmias ventriculares (extra-sístoles ventriculares e TVNS) presentes no traçado com suas respectivas morfologias (bloqueio do ramo direito e bloqueio do ramo esquerdo). Para análise das arritmias ventriculares foi escolhido qualquer período de 30 segundos do traçado onde era detectada a maior quantidade de extra-sístoles ventriculares complexas.

Durante o esforço até a carga de 7 MET ser alcançada, da mesma forma que no repouso, foi realizado o ECG contínuo na derivação DI, por 15 minutos, sendo pesquisada a presença de extra-sístoles ventriculares e de TVNS. Para análise das arritmias ventriculares, novamente, foi escolhido qualquer período de 30 segundos onde era detectada a maior quantidade de ESV e/ou TVNS. Posteriormente, fez-se a comparação de ambos os períodos de 30 segundos no ECG contínuo de repouso, com aquele em esforço para a detecção de arritmias ventriculares esforço-induzida.

h) Método de Imagem por RM

Após 3 horas de jejum, os pacientes realizaram estudo de Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) em um equipamento GE de 1,5 Tesla (*HDX*[®]) da Lâmina Medicina Diagnóstica sendo adquiridas duas sequências de pulso: a primeira foi cine-RMC (*steady-state free precession*) em eixo longo e eixo curto para mensuração e cálculo de massa, volumes e fração de ejeção de ventrículo esquerdo e direito. O corte mais basal no eixo curto foi posicionado logo após o anel átrio-ventricular e todas as subseqüentes pausas respiratórias em expiração máxima foram adquiridas com 8 mm de espessura e com espaçamento de 2 mm entre os demais cortes até o ápice de VE. Os parâmetros utilizados foram FOV (field of view) 400 mm, matriz 224 × 224, 20-24 linhas/segmento, resolução temporal < 50ms, TR = 3,9 ms, TE = 1,5 ms, *flip angle* de 50° e NEX de 1.

Após 3 minutos da injeção de 0,3 mmol/kg de gadolínio (Dotarem[®], Guerbet[®]), a segunda seqüência foi gradiente-eco com recuperação de inversão (técnica do realce

tardio) em eixo longo e eixo curto para pesquisar fibrose miocárdica com os seguintes parâmetros: FOV (*field of view*) 360 mm, matriz 224 × 192, 24 linhas/segmento, TE = 2,9 ms, *flip angle* de 20°, espessura de corte de 8 mm com espaçamento de 2 mm e NEX de 2.

h1) Técnicas de pós-processamento e mensuração utilizadas:

Após aquisição das imagens, todos os exames foram pós-processados em estação de trabalho dedicada para exames cardiológicos por RM através de software específico (*ReportCard*[®] versão 3.6, GE[®]). A mensuração e cálculos de medidas de ventrículo esquerdo e direito foram realizadas independentemente por dois investigadores cegos sobre a qual grupo os pacientes pertenciam.

Imagens em diástole e sístole máximas foram escolhidas na visualização cinemática com o máximo relaxamento e máxima contração, respectivamente. Para cálculo da massa ventricular, foram utilizadas as bordas endocárdicas e epicárdicas em sístole e diástole finais sendo traçadas manualmente para cada corte, tanto para ventrículo esquerdo, quanto para ventrículo direito. Os músculos papilares foram excluídos das medidas volumétricas e acrescentados no cálculo da massa ventricular. Essas áreas foram multiplicadas pela espessura do corte (8 mm + 2 mm do espaçamento) e somadas para os diversos cortes para obter o volume sistólico final e volume diastólico final, respectivamente. A fração de ejeção foi calculada como volume diastólico final menos volume sistólico final dividido pelo volume diastólico final. Cada um dos 17 segmentos de VE foi classificado em normocinético, hipocinético, discinético ou acinético.

O cálculo da massa fibrosada - se presente - foi realizado através de aplicativo específico do software através da detecção semi-quantitativa de áreas hiperintensas compatíveis com a fibrose nas sequências de realce tardio em eixo curto sendo que o investigador tinha a liberdade de editar os limites da área de fibrose.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo foi realizado sob a consultoria estatística da Comissão de Investigação Científica (CIC) da Divisão de Pesquisa (DPq) do HUCFF/UFRJ.

A análise dos dados foi feita utilizando árvore de classificação não-paramétrica e curvas de sobrevida. Árvore de classificação não-paramétrica é um método baseado em regra de decisão e implementado em uma teoria de procedimentos de inferência condicional com seleção de variáveis. O nó da árvore apresenta um p que corresponde ao teste log-rank. Depois, um modelo log-linear foi utilizado para selecionar as variáveis mais significativas e para confirmar os resultados obtidos através da árvore de regressão.

A análise inter-observador foi feita utilizando técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz et al^[52] para acessar a fidedignidade das medidas quantitativas fração de ejeção, massa de VE e gramatura de fibrose miocárdica. Este método implementa as curvas de Kaplan Meier sem censurar dados onde as falhas ocorrem na diferença absoluta entre os valores atribuídos dos observadores. Outro método aperfeiçoado proposto por Llorca^[53] também foi utilizado. Este método considera dois grupos de valores reais diferentes ao invés das diferenças globais. A equivalência das funções dos dois observadores obtidas pelo método de Llorca foi avaliada usando o teste de Tarone-Ware, que é um test rank ponderado não paramétrico. Depois, foi realizada uma matriz de correlação entre as variáveis contínuas: idade, FEVE, FEVD, fibrose e Massa de VE para avaliar se havia relação direta ou inversamente proporcional entre as variáveis. O software R foi utilizado para a análise dos dados.

7 RESULTADOS

Do grupo total de 328 pacientes do ambulatório, 61 (23 pacientes masculinos) preencheram os critérios para participar do estudo. Duas pacientes não realizaram a fase pós-contraste (realce tardio), uma por dificuldade de acesso venoso e outra devido a história de atopia ao gadolínio, contudo realizaram a fase sem contraste (cine-RMC). A média da idade foi 62,32 anos ($\pm 10,43$) e a distribuição por idade podem ser avaliadas na figura 2. Os principais dados da população estão na tabela 1.

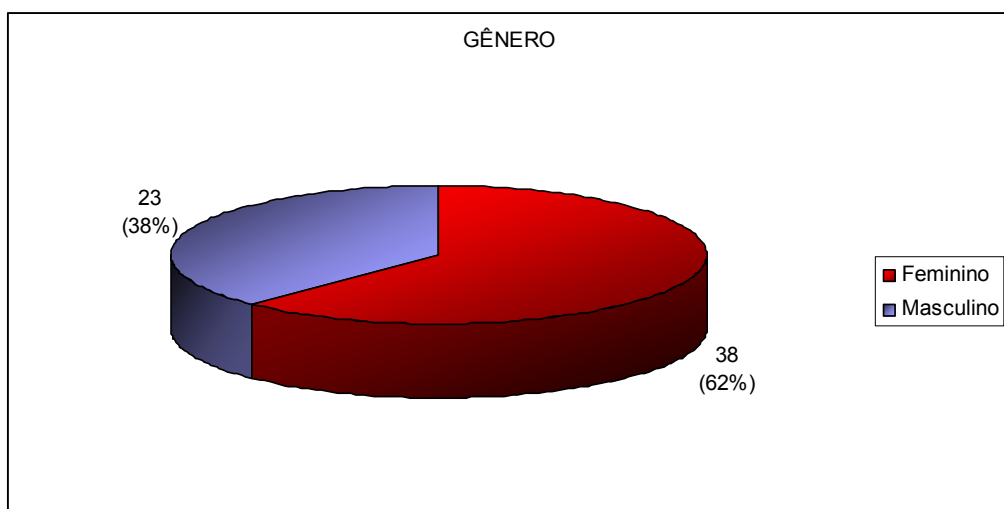


Figura 1 – Frequência dos gêneros.

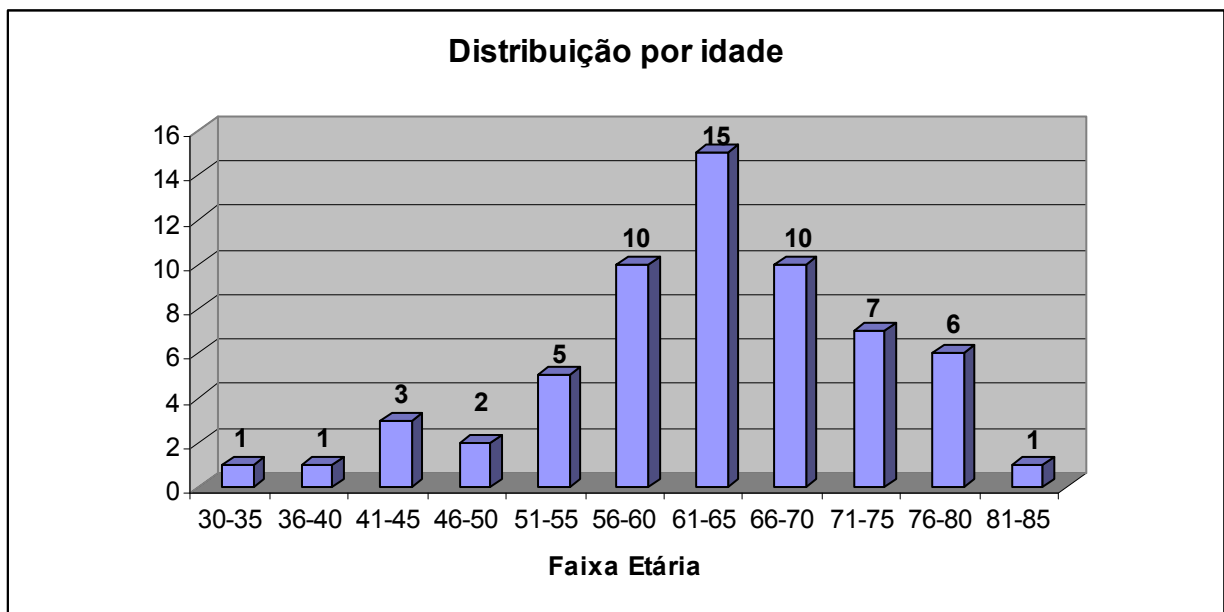


Figura 2 – Distribuição dos pacientes do estudo por idade.

Tabela 1 – Dados gerais da população estudada

		Desvio Padrão
Idade Média	62,32 anos	$\pm 10,43$ anos
IMC	26,02 kg/m ²	$\pm 4,72$
IMC grupo 1	26,56 kg/m ²	$\pm 5,39$
IMC grupo 2	25,29 kg/m ²	$\pm 4,40$
IMC grupo 3	25,24 kg/m ²	$\pm 3,97$
Pacientes com alteração segmentar	19 (31,1%)	
Pacientes com fibrose	27 (45,8%)	
Grupo 1 (ECG e RMC sem alterações)	29 (47,5%)	
Grupo 2 (ECG alterado e RMC sem alterações)	14 (22,9%)	
Grupo 3 (ECG e RMC alterados)	18 (29,5%)	
Instabilidade Ventricular (TE ou Holter)	19 (31,1%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 1	6 (20,6%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 2	6 (42,8%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 3	15 (83,3%)	
n de pacientes com fibrose com instabilidade ventricular	13 (68,4%)	

Alteração segmentar foi detectada pela RMC e ECO respectivamente em 19 e 18 pacientes. Quando comparada a alteração segmentar encontrada pelo ECO com a RMC e utilizando a RMC como “padrão ouro” obteve-se os dados conforme tabelas abaixo.

Tabela 2 – Análise do ECO frente à RMC

	Alteração Segmentar		
		RMC	
E		Presente	Ausente
C	Presente	12	6
O	Ausente	7	36

Sensibilidade	63,1%
Especificidade	85,7%
Valor Preditivo Positivo	66,6%
Valor Preditivo Negativo	83,7%

Os sete casos falso-negativos pelo ECO apresentavam pela RMC alteração nas seguintes paredes, vistos na figura 3:

- discinesia de ápex de VE;
- hipocinesia ínfero-lateral medial;
- hipocinesia inferior médio-apical;
- hipocinesia inferior e ínfero-lateral basal;
- hipocinesia inferior basal e ínfero-lateral médio-basal;
- hipocinesia inferior basal e ínfero-lateral medial e acinesia ínfero-lateral basal.



Figura 3 – Paredes com resultado falso-negativo pelo ECO

Na figura 4 se evidencia a frequência de alteração segmentar em cada uma das paredes de VE pela RMC. Alteração segmentar foi detectada em 19 pacientes (31,1%). Houve 113 segmentos alterados (10,89% do total de 1037 segmentos possíveis) sendo as paredes inferior apical (9,7%), ínfero-lateral medial (10,6%) e basal (7,9%) e ápex de VE as mais prevalentes (9,7%).

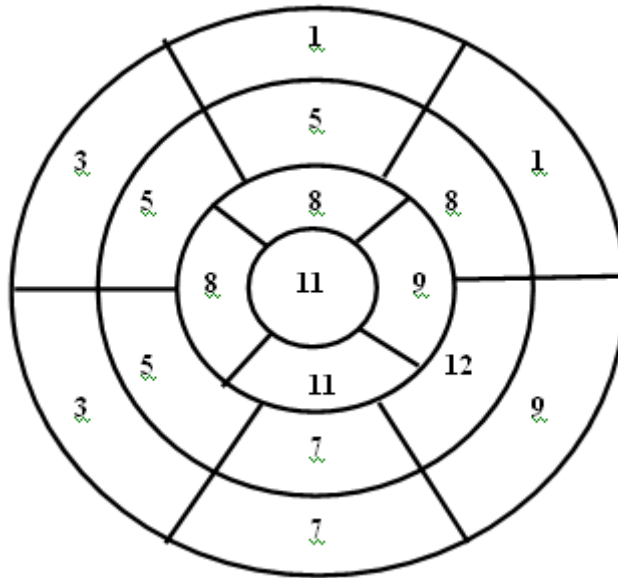


Figura 4 – Número de pacientes com alterações segmentares encontradas em cada um dos 17 segmentos de VE.

Em 27 pacientes se detectou fibrose (45,8%) pela RMC. A média da gramatura de fibrose foi de 15,02g. A frequência das regiões de fibrose detectada pela RMC é mostrada na figura 5. Houve 87 segmentos com realce tardio (8,67% do total de 1003 segmentos possíveis), sendo a parede ínfero-lateral basal de VE a mais prevalente (19,5%).

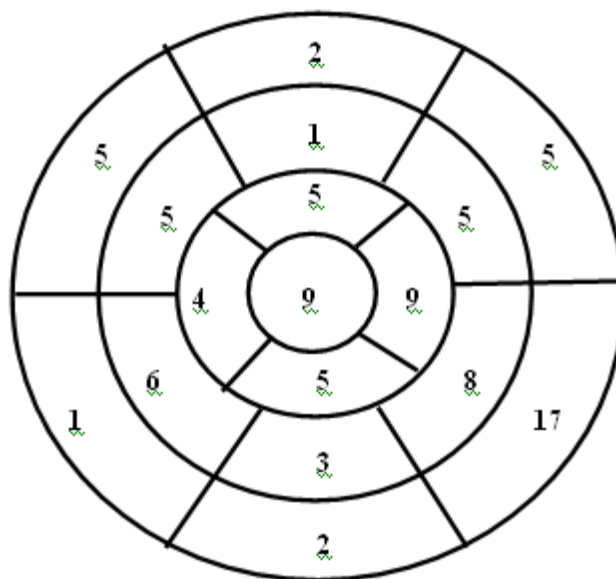


Figura 5 – Número de pacientes com fibrose detectável em cada um dos 17 segmentos de VE.

Foi detectada instabilidade elétrica ao Holter ou TE em 19 pacientes (31,1%) e a presença de fibrose ou alteração segmentar detectável neste grupo de pacientes pode ser mais bem demonstrada nas figuras 6 e 7. Dos pacientes com instabilidade elétrica, 93% tiveram alteração segmentar e/ou fibrose pela RMC.

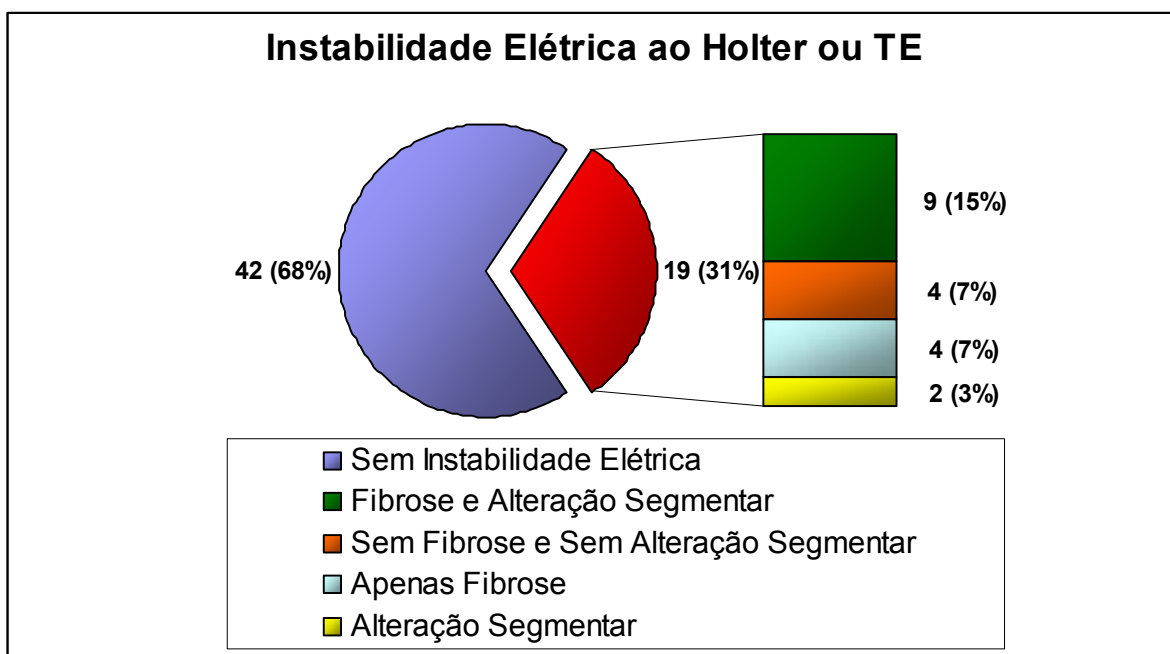


Figura 6 – Instabilidade elétrica ao Holter ou TE.

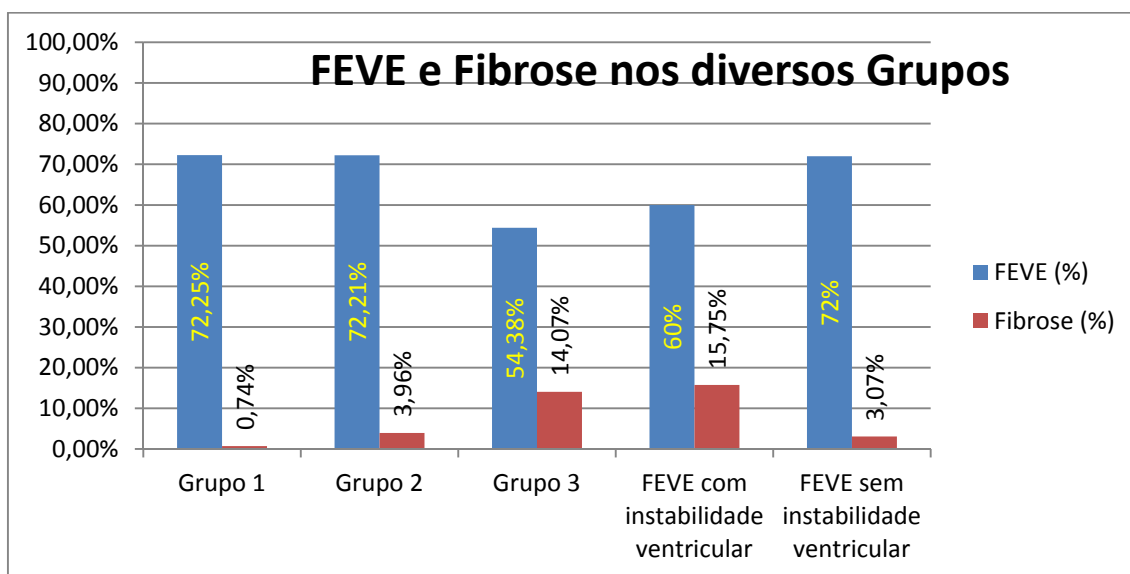


Figura 7 – Fração de Ejeção de VE e Fibrose (em %) nos diversos grupos.

Houve seis pacientes com instabilidade elétrica no grupo 1, dois pacientes no grupo 2 e o restante (11) pertenceram ao grupo 3.

Na concordância inter-observador para detecção de arritmias ventriculares no repouso e no esforço obteve-se um valor Kappa de 0,87 (IC 95%=0,72-0,92). A concordância intra-observador teve um valor Kappa de 0,93 (IC 95%=0,74-0,99).

A discordância inter-observador utilizando o método de Llorca evidenciou que as variáveis FEVE, FEVD e massa não foram significativas ($p=0,5$; 0,4 e 0,09 respectivamente), apenas a variável fibrose em % mostrou-se significativa com $p = 0,007$ (figura 8)

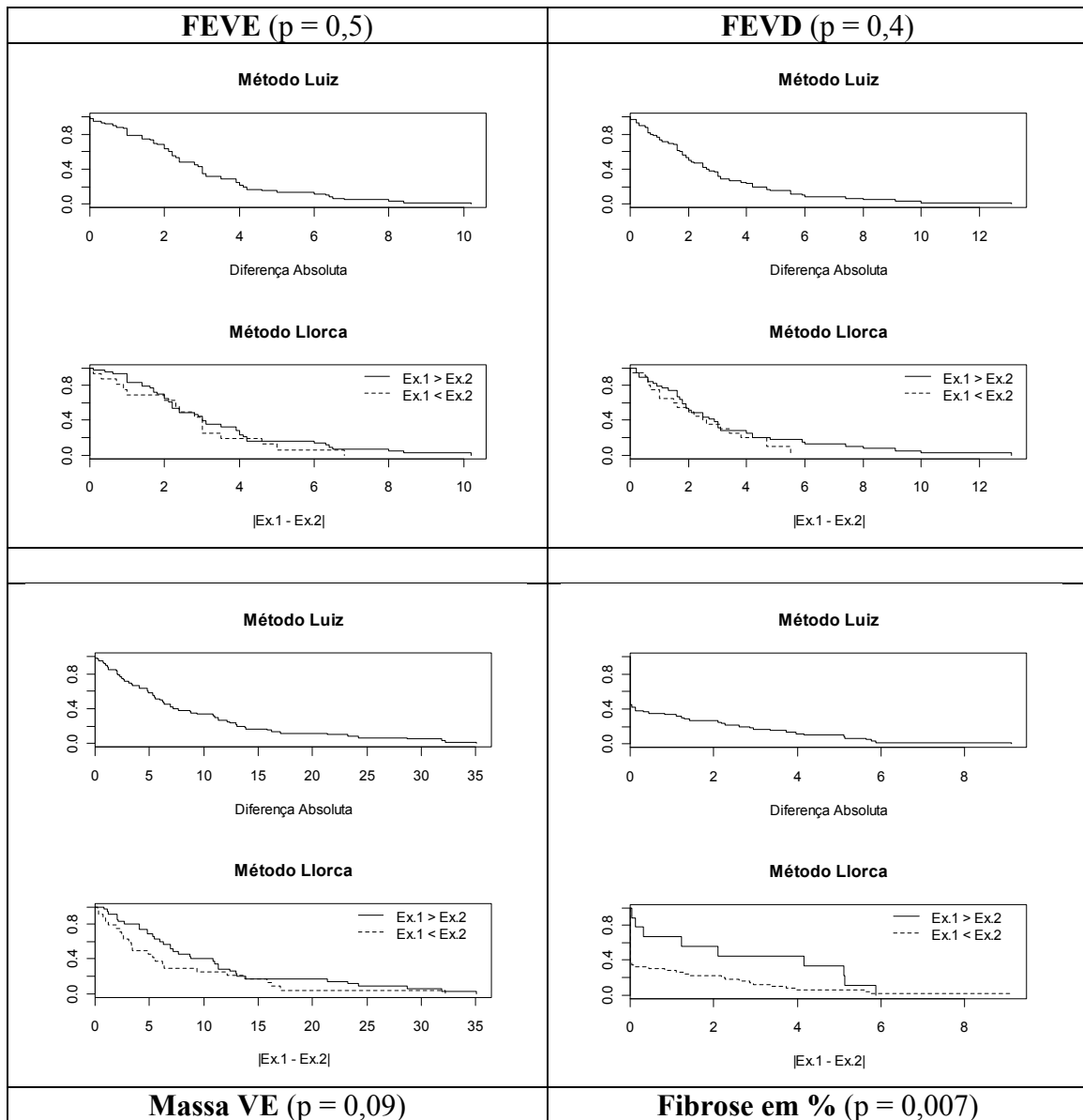


Figura 8 – Técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz e Llorca para avaliar a discordância inter-observador para FEVE, FEVD, Massa VE e Fibrose em %.

A análise categórica da presença de alteração segmentar e detecção de fibrose inter-observador apresentaram valor Kappa de 0,96 para ambas.

As variáveis utilizadas na árvore de classificação foram alteração segmentar pela RMC, grupos (1, 2 e 3) e fibrose miocárdica. A fibrose miocárdica foi a única variável significativa ($p = 0,06$) na regressão logística para a presença de arritmia complexa. Na árvore de classificação, a fibrose também foi mais significativa ($P < 0,001$) com ponto de corte de 11,18% da massa fibrosada e na análise da árvore de classificação por grupos, o grupo 3 separou a maioria dos pacientes com arritmia complexa ($p < 0,001$), como pode ser melhor exposto nas figuras 9 e 10.

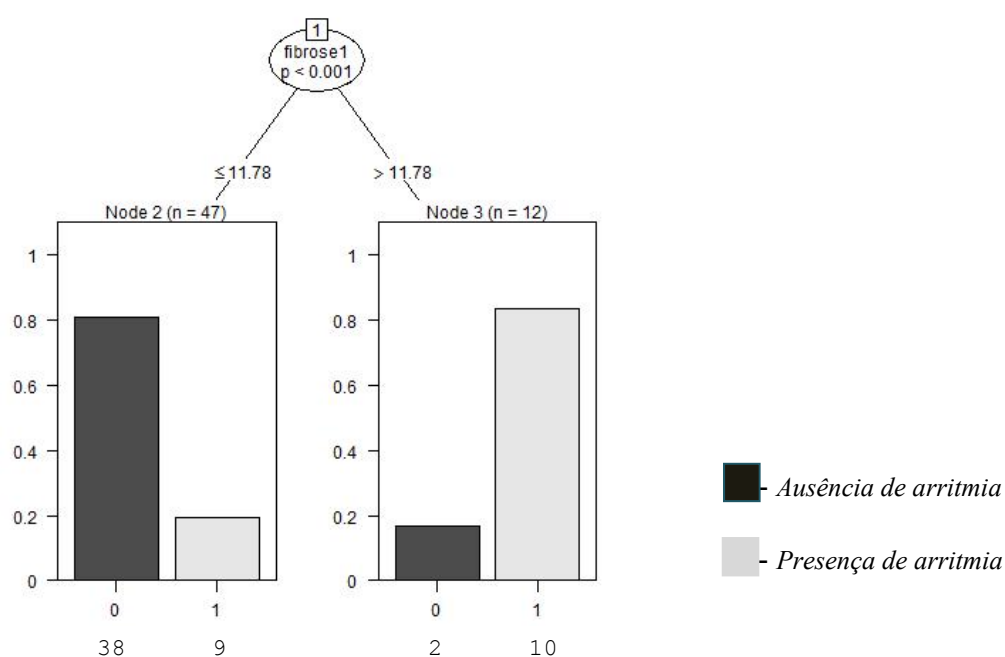


Figura 9 - Árvore de classificação demonstrando ser a fibrose a variável mais significativa para presença de arritmia complexa com ponto de corte de 11,78%.

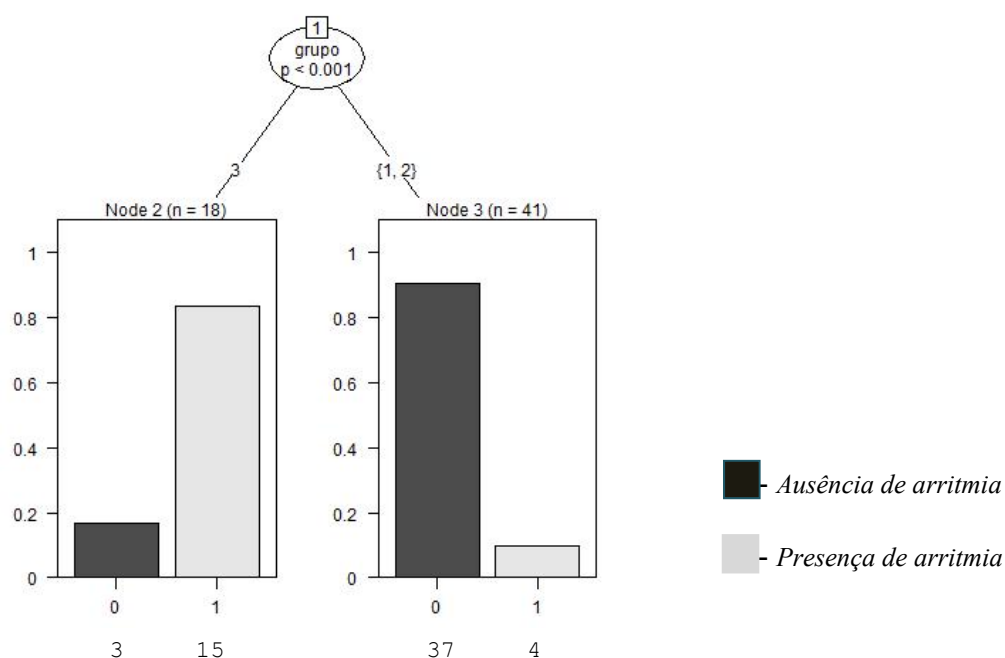


Figura 10 - Arvore de classificação por grupos demonstrando que o grupo com alteração segmentar engloba a maior parte de pacientes com instabilidade elétrica.

Foi realizada matriz de correlação e a FEVE mostrou-se inversamente proporcional à fibrose encontrada (R^2 de - 0,37). Assim como a FEVE e a FEVD mostraram-se proporcionais (R^2 de 0,30). O R^2 demonstra em % quanto as variáveis estão correlacionadas. A figura 11 mostra a correlação das 5 variáveis entre si.

	IDADE	FEVE	FEVD	FIBROSE	MASSA VE
IDADE	1				
FEVE	0,0049	1			
FEVD	0,0169	0,3025	1		
FIBROSE	-0,0121	-0,3721	-0,1089	1	
MASSA VE	-0,0009	-0,0529	-0,0036	0,0361	1

Tabela 3 - Matriz de Correlação - FEVE – fração de ejeção de VE, FEVD – Fração de ejeção de VD.

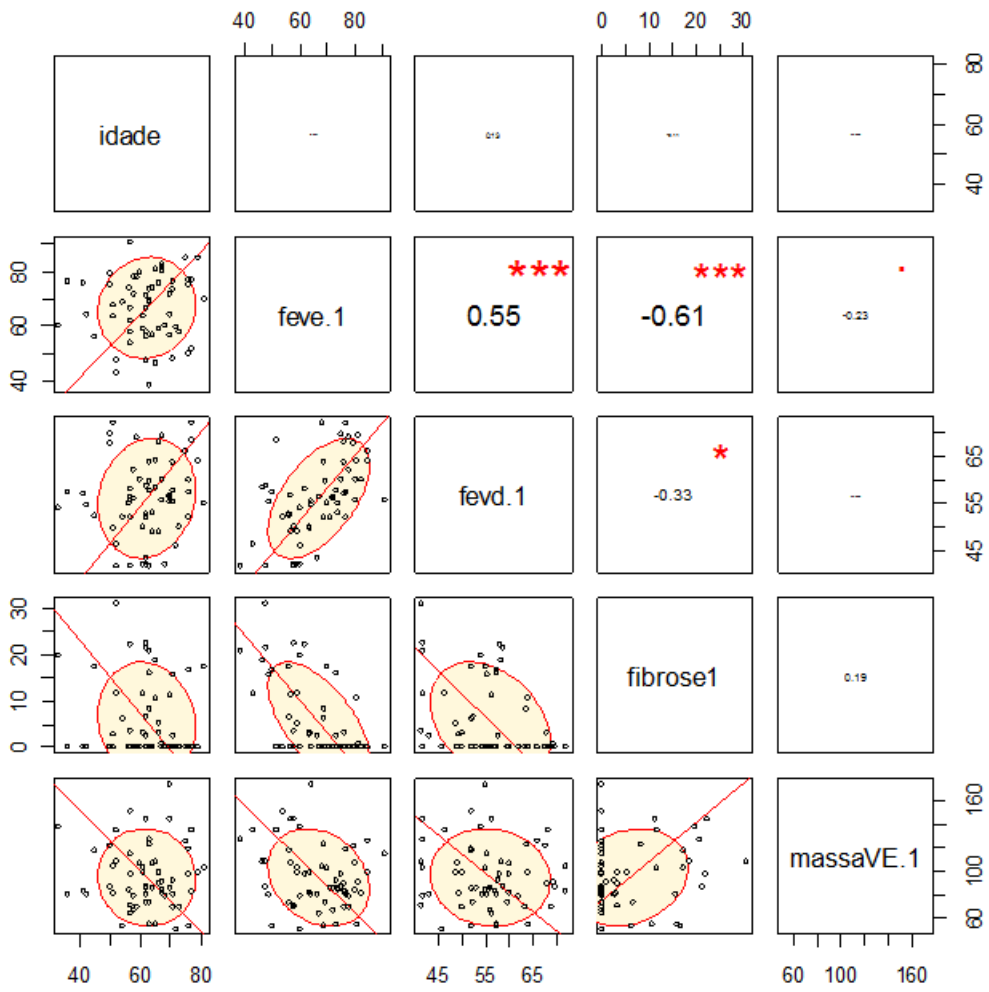


Figura 11 - Matriz de Correlação. Quanto mais ovalado melhor é a correlação.

8 DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia e mostra objetivamente que, mesmo no paciente chagásico com função de VE preservada, a instabilidade elétrica está presente. Esta foi demonstrada pela presença de arritmias ventriculares complexas esforço induzida ou espontâneas em quase 1/3 dos pacientes (31,1%) e mais ainda, a fibrose miocárdica (ponto de corte $> 11,78\%$, $p < 0,001$) demonstrou ser a variável mais significativa para a presença de arritmia complexa, visto que dos 19 pacientes com instabilidade elétrica, apenas 4 (7%) apresentavam RMC sem qualquer alteração estrutural detectável, além de apresentarem uma maior massa de fibrose quando comparados com os pacientes sem instabilidade ventricular (8,82g *versus* 3,07g ou 15,75% *versus* 3,07%).

O uso de ECO para avaliação de alterações contráteis e mensuração da fração de ejeção ventricular esquerda já está bem estabelecida. Entretanto, a análise da função ventricular segmentar ao ECO, tem caráter subjetivo e está relacionada a variabilidades inter e intra-observador além de estar sujeita a limitações como adequada janela acústica. Ademais, na DC é sabido que as alterações segmentares mais freqüentemente encontradas são em parede ínfero-lateral e em ápex de VE, regiões que o ecocardiograma tem maior limitação para avaliar em toda a extensão. Não diferentemente, no presente estudo houve sete casos falso-negativos de alteração segmentar e todos detectados pela RMC nas paredes inferior, ínfero-lateral e em ápex de VE.

A variabilidade inter-observador é conhecida como uma limitação do ecocardiograma. A RMC é conhecida por sua alta reprodutibilidade e baixa variabilidade inter-observador. Nesta casuística a variabilidade inter-observador da RMC foi inferior a 5% tanto para FEVE quanto para FEVD não havendo p significativo (0,5 e 0,4, respectivamente). Já a mensuração da fibrose miocárdica apresentou diferença estatística na quantificação inter-observador com um valor de aproximadamente 6%, entretanto uma variabilidade desta magnitude de uma quantidade de fibrose pequena (a média de fibrose detectada foi de 15,02g) pode ser considerada irrelevante do ponto de vista clínico, ademais, se considerá-la categórica haveria 100% de correlação.

Se o desejado é a detecção mais precoce possível de alterações segmentares na CCC, necessita-se de um teste que seja sensível o suficiente para adequada avaliação e que possua valores preditivos negativo e positivo altos. Nos pacientes avaliados neste

estudo obteve-se valor preditivo positivo (66,6%) e negativo (83,7%) muito baixos ao compararmos o ecocardiograma com a RMC, reconhecida como o atual “padrão-ouro” para avaliação de volumes e mensurações biventriculares.

Em 2006, Rassi^[10] ao acompanhar pacientes chagásicos ambulatoriais estimou a incidência de morte cardíaca súbita em torno de 24 por 1000 pacientes-ano, taxa esta maior em relação à população geral. Assim, a prevenção da morte arritmogênica na DC representa, hoje em dia, um grande desafio e conseguir detectar quais pacientes possuem um maior risco de morte súbita poderá trazer algum benefício terapêutico mais agressivo.

Não há estudos de prognóstico em DC utilizando a RMC. Contudo, considerando outras cardiomiopatias não-isquêmicas, já há artigos iniciais^[21; 31; 54] evidenciando que a presença de realce tardio é considerado critério de pior prognóstico para morte independente da fração de ejeção ventricular esquerda. Em especial, Wu e cols^[31] em 2008, avaliando pacientes com CMP não-isquêmica com FEVE < 35% de forma prospectiva realizou RMC para mensuração de realce tardio antes do implante de cardioversor implantável (CDI) para prevenção primária de morte súbita e evidenciou uma forte correlação entre a presença de fibrose com disparo de CDI e mais forte ainda com internação hospitalar por insuficiência cardíaca, apresentando um risco 8 vezes maior na presença de realce tardio detectável.

A arritmia cardíaca na DC é frequentemente descrita associada à disfunção de VE tendo pior prognóstico pacientes com arritmias ventriculares complexas e disfunção grave de VE. O valor da presença de instabilidade elétrica ventricular em pacientes com alteração contrátil segmentar e função preservada ainda é pouco estudado. Recentemente foi descrito que no paciente chagásico crônico com função preservada (FE > 45%), mas com alterações contráteis, há maior incidência de arritmias ventriculares complexas. Esta relação é totalmente independente da presença de disfunção diastólica ou da idade^[5]. Posteriormente, Landesmann e cols^[55], em outra casuística em chagásicos também com função preservada demonstrou que a área de denervação simpática é diretamente proporcional às alterações detectáveis ao ECG e/ou ECO, com maior extensão na presença de disfunção leve de VE. Isto foi demonstrado pela destruição do nervo cardíaco que ocorreu em nível ventricular demonstrado pela cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG). Mais recentemente, Miranda e cols^[56] avaliaram quantitativamente a associação entre denervação simpática ventricular pela cintilografia com ¹²³I-MIBG e TVMS em pacientes chagásicos com função

ventricular preservada (FE > 45%). Os autores concluíram que a quantidade de miocárdio viável denervado simpaticamente está diretamente associada com a ocorrência de TVMS.

A população avaliada é considerada de baixo risco por qualquer casuística ou escore, contudo é interessante o fato que 45,7% dos sujeitos aqui estudados apresentem realce tardio detectável pela RMC, e ao avaliar por grupo percebe-se que quanto maior as alterações encontradas, mais pacientes apresentam realce tardio (fibrose), maior é a massa fibrosada, menor tende a ser a FEVE e através da árvore de classificação (figura 10), fica demonstrado que o grupo de alteração segmentar e ECG alterado (grupo 3) possui o maior número de pacientes com arritmias complexas, podendo denotar de forma subjetiva um potencial arritmogênico.

Não se pode deixar de postular que os 20,6% dos pacientes do grupo 1 (ECG normal e sem alteração segmentar) que apresentaram realce tardio (fibrose) detectável pela RMC, podem, na verdade, estar na fase latente de uma CCC. Fato já demonstrado em estudos anatomopatológicos^[21; 23], onde o processo inicial é uma miocardite em atividade com fibrose que pode ou não evoluir para alteração segmentar e disfunção ventricular.

Há apenas outros dois artigos na literatura que utilizaram a RMC em Doença de Chagas^[20; 57] - ambos do grupo do Instituto do Coração de São Paulo - apresentando uma prevalência de realce tardio de 68,6%, contudo utilizaram todo o espectro de pacientes, desde sorologia positiva até pacientes com disfunção ventricular esquerda e taquicardia ventricular documentada. De forma semelhante a esta pesquisa, quanto mais alterações estruturais maior foi a frequência na detecção de fibrose, (20%, 84,6% e 100% para a forma indeterminada, disfunção ventricular e taquicardia ventricular, respectivamente) podendo justificar uma relação entre fibrose e gravidade.

No presente trabalho, as paredes mais frequentemente com presença de realce tardio também eram as que mais apresentaram alterações contráteis segmentares detectadas pela RMC. Esta associação topográfica observada possivelmente sinaliza a existência de uma relação entre denervação simpática, realce tardio e alteração segmentar. A relação temporal entre as mesmas tem implicação fisiopatológica e merece estudos prospectivos especificamente desenhados para avaliar esta hipótese.

Mesmo utilizando no desenho do estudo apenas pacientes com FEVE preservada, conseguiu-se mostrar boa correlação inversamente proporcional da FEVE com a presença de fibrose (R^2 de 37,2%), assim com uma correlação diretamente

proporcional da FEVE com FEVD (R^2 de 30,2%). Outro dado interessante foi que os pacientes com instabilidade elétrica possuem um FEVE média menor que os demais (60% *versus* 72%) e uma massa fibrosada bem superior (15,75% *versus* 3,07%).

Há estudos iniciais que sugerem que a CCC possa ter início com uma disfunção ventricular direita. Nesta casuística foi avaliada a função ventricular direita e também a pesquisa de fibrose local. Não houve qualquer caso de disfunção de VD ou presença de realce tardio detectável em VD. O realce tardio em VD é difícil de detectar mesmo com a RMC devido à fina espessura da parede (ao redor de 6 mm). CONTINUA...

9 PERSPECTIVAS

Sabendo do poder da detecção do realce tardio (fibrose) pela RMC como fator prognóstico nas cardiomiopatias e frente ao fato de a maioria destes pacientes apresentarem arritmias ventriculares complexas (68,4%) e quando associada à presença de alteração segmentar aumenta ainda mais a frequência de instabilidade ventricular (93%), estudos prospectivos de acompanhamento são necessários para confirmar se a RMC pode detectar pelo menos em parte pacientes com DC em risco de morte súbita elétrica.

10 LIMITAÇÕES

As análises dos ecocardiogramas foram realizadas apenas por um observador, fato que pode explicar em parte o pobre resultado de sensibilidade e valor preditivo positivo frente à RMC.

Nenhum paciente desta casuística realizou cineangiocoronariografia para afastar doença coronária (DAC) como causa do realce tardio (fibrose). Contudo, ao se excluir pacientes com mais de dois fatores de risco tradicionais para DAC e/ou diabetes mellitus, consegue-se reduzir consideravelmente esta probabilidade, ademais, nenhum paciente apresentou alterações ao TE compatíveis com isquemia e, para complementar, o padrão de fibrose pela RMC apresentado pelos pacientes na maioria não apresentavam padrão típico de infarto do miocárdio prévio (subendocárdico e/ou transmural, respeitando a anatomia coronariana). Além disso, recentemente foi descrito por Carvalho e cols^[58] uma baixa prevalência de aterosclerose obstrutiva à cineangiocoronariografia em pacientes chagásicos (1,6%).

A definição utilizada para instabilidade elétrica abrangeu não somente TVMS e TVNS como também extra-sístoles com frequência maior que 30/h, entretanto já é conhecido que o principal substrato elétrico para morte súbita na doença de Chagas são as extra-sístolis ventriculares frequentes e não a presença de TVMS ou TVNS^[6].

11 CONCLUSÃO

A presença de fibrose miocárdica e alteração segmentar detectada pela RMC se relaciona com a presença de instabilidade elétrica.

O presente estudo mostra que, mesmo no paciente chagásico com função de VE preservada, a instabilidade elétrica está presente, e, o realce tardio mostrou ser a variável mais importante para a presença de arritmia ventricular complexa sendo a quantidade de fibrose proporcional à complexidade dos grupos.

A utilização do ecocardiograma como ferramenta para detecção de alteração segmentar em pacientes chagásicos com função ventricular preservada deve ser utilizado com cautela, pois pode estar subestimando o risco de morte súbita nesta população.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] DIAS, J. C. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 41-5, Jul 2009.
- [2] DIAS, J. C.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603-12, Jul 2002.
- [3] RASSI, A., JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, Apr 17 2010.
- [4] SAÚDE, S. D. V. E. S. D. M. D., Ed. **Consenso Brasileiro em Doença de Chagas**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.38, p.30, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical ed. 2005.
- [5] ANDRADE, J. P. et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of chagas' heart disease: executive summary. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 434-442, Jun 2011.
- [6] MOTA, E. A. et al. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 42, n. 5, p. 429-40, May 1990.
- [7] XAVIER, S. S. et al. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. **Revista da SOCERJ**, v. 18, n. 5, p. 7, Set/Out 2005.
- [8] SOUZA, A. C. J. D. **Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca em uma coorte de 1055 pacientes portadores de Doença de Chagas com função sistólica preservada**. 2010. 109 Mestrado Dissertação (mestrado) – UFRJ/ Faculdade de Medicina, Cardiologia, 2010., Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- [9] SALLES, J. H. G. **Prevalência e valor prognóstico das arritmias ventriculares esforço-induzidas na fase crônica da doença de Chagas**. 2009. 135 Doutorado (Doutorado). Faculdade de Medicina, Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro
- [10] RASSI, A., JR. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 8, p. 799-808, Aug 24 2006.
- [11] CARDINALLI-NETO, A.; GRECO, O. T.; BESTETTI, R. B. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 29, n. 5, p. 467-70, May 2006.

- [12] CARDINALLI-NETO, A. et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 18, n. 12, p. 1236-40, Dec 2007.
- [13] MYERBURG, R. J. et al. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. **Am J Cardiol**, v. 63, n. 20, p. 1512-6, Jun 15 1989.
- [14] TERZI, F. V. D. O. **Prevalência de alterações contráteis segmentares e sua relação com arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com eletrocardiograma normal**. 2009. 94 Mestrado Dissertação (mestrado) – UFRJ/ Faculdade de Medicina, Cardiologia, 2009., Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- [15] TERZI, F. V. et al. Regional left ventricular dysfunction and its association with complex ventricular arrhythmia, in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 5, p. 557-61, Sep-Oct 2010.
- [16] BELLENGER, N. G. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? **Eur Heart J**, v. 21, n. 16, p. 1387-96, Aug 2000.
- [17] GROTHUES, F. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 1, p. 29-34, Jul 1 2002.
- [18] ALEXANDERSON, E. et al. SPECT perfusion defects in chronic Chagas' disease: a correlation with cardiovascular magnetic resonance. **J Nucl Cardiol**, v. 13, n. 3, p. 437-40, May-Jun 2006.
- [19] MARCU, C. B.; BEEK, A. M.; VAN ROSSUM, A. C. Chagas' heart disease diagnosed on MRI: the importance of patient "geographic" history. **Int J Cardiol**, v. 117, n. 2, p. e58-60, Apr 25 2007.
- [20] ROCHITTE, C. E. et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 8, p. 1553-8, Oct 18 2005.
- [21] CHEONG, B. Y. et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 120, n. 21, p. 2069-76, Nov 24 2009.
- [22] BELLO, D. et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, n. 7, p. 1104-8, Apr 5 2005.

- [23] YOKOTA, H. et al. Quantitative characterization of myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance predicts future cardiovascular events in patients with ischemic cardiomyopathy. **J Cardiovasc Magn Reson**, v. 10, n. 1, p. 17, 2008.
- [24] BRUDER, O. et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 11, p. 875-87, Sep 7 2009.
- [25] O'HANLON, R. et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 11, p. 867-74, Sep 7 2009.
- [26] SHIOZAKI, A. A. et al. Cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 2, p. 243-8, Feb 2007.
- [27] RUBERG, F. L. et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 4, p. 544-9, Feb 15 2009.
- [28] MAHRHOLDT, H. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. **Circulation**, v. 109, n. 10, p. 1250-8, Mar 16 2004.
- [29] MAHRHOLDT, H. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. **Circulation**, v. 114, n. 15, p. 1581-90, Oct 10 2006.
- [30] MAHRHOLDT, H. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. **Eur Heart J**, v. 26, n. 15, p. 1461-74, Aug 2005.
- [31] WU, K. C. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, n. 25, p. 2414-21, Jun 24 2008.
- [32] ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of Chagas' disease. **Res Immunol**, v. 142, n. 2, p. 126-9, Feb 1991.
- [33] ANDRADE, Z. A. et al. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. **Am Heart J**, v. 95, n. 3, p. 316-24, Mar 1978.
- [34] ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of Chagas' disease. New aspects. **Arq Bras Cardiol**, v. 38, n. 4, p. 255-60, Apr 1982.
- [35] MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 6 2007.
- [36] SGAMMINI, H. **Estado actual del tratamiento antiarrítmico en el paciente con enfermedad de Chagas.** 2nd Virtual Congress of Cardiology 2002.

- [37] DEMOULIN, J. C.; KULBERTUS, H. E. Histopathological correlates of sinoatrial disease. **Br Heart J**, v. 40, n. 12, p. 1384-9, Dec 1978.
- [38] SCHUMUNIS, G. Tripanossomiase americana e seu impacto na saúde pública das Américas. In: BRENER, A. B. M. (Ed.). **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, 2000. cap. 1, p.1-16.
- [39] JUNQUEIRA JR, L. Arritmogênese e morte súbita chagásica. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. supl II, p. 1, 1999.
- [40] LOPES, E. R. et al. Anatomia patológica do coração na forma indeterminada. In: CHUSTER, J. R. C. M. (Ed.). **Cardiopatia chagásica**. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, v.1, 1985. p.29-40.
- [41] ELIZARI, M. V. Arrhythmias associated with Chagas' heart disease. **Card Electrophysiol Rev**, v. 6, n. 1-2, p. 115-9, Feb 2002.
- [42] STERNICK, E. B. et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 17, n. 1, p. 113-6, Jan 2006.
- [43] STORINO, R.; BARRAGAN, H. Epidemiología. In: MILEI, S. R. (Ed.). **Enfermedad de Chagas**. Argentina: Editorial Doyma, v.1, 1994. p.51-74.
- [44] PRADO, A. et al. **Arritmias ventriculares malignas en pacientes com serología positiva para la enfermedad de Chagas sin disfuncion ventricular**. Primeiro Congresso Virtual de Cardiologia. San Miguel de Tucumán 1999.
- [45] SIMONETTI, O. P. et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. **Radiology**, v. 218, n. 1, p. 215-23, Jan 2001.
- [46] ROCHITTE, C. E.; TASSI, E. M.; SHIOZAKI, A. A. The emerging role of MRI in the diagnosis and management of cardiomyopathies. **Curr Cardiol Rep**, v. 8, n. 1, p. 44-52, Feb 2006.
- [47] SHAN, K. et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. **Circulation**, v. 109, n. 11, p. 1328-34, Mar 23 2004. .
- [48] LOPES, M. M. U. **Deteção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas: correlação com as formas clínicas e prognóstico**. 2007. 75 Tese de Doutorado Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.
- [49] SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq Bras Cardiol**, v. 88 Suppl 1, p. 2-19, Apr 2007.

- [50] OLIVEIRA, F. P.; PEDROSA, R. C.; GIANNELLA-NETO, A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 75, n. 6, p. 481-98, Dec 2000.
- [51] PEDROSA, R. C.; MELO, M. F.; SAAD, E. A. Anaerobic threshold detected using "V-slope analysis" in chronic chagasic disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 30, n. 2, p. 129-38, Mar-Apr 1997.
- [52] LUIZ, R. R. et al. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n. 10, p. 963-7, Oct 2003.
- [53] LLORCA, J.; DELGADO-RODRIGUEZ, M. Survival analytical techniques were used to assess agreement of a quantitative variable. **J Clin Epidemiol**, v. 58, n. 3, p. 314-5, Mar 2005.
- [54] BOGUN, F. M. et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 13, p. 1138-45, Mar 31 2009.
- [55] LANDESMANN, M. C. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. **Clin Nucl Med**, v. 36, n. 9, p. 757-61, Sep 2011.
- [56] MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v. 52, n. 4, p. 504-10, Apr 2011.
- [57] STRAUSS, D. G. et al. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. **Heart**, v. 97, n. 5, p. 357-61, Mar 2011.
- [58] CARVALHO, G. et al. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 5, p. 408-412, Nov 2011.