UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CARLOS HENRIQUE BONADIO TERRA

Investigação da correlação topográfica entre as regiões de "*watershed*" na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão miocárdica e da mobilidade ventricular esquerda na cardiomiopatia chagásica crônica

Ribeirão Preto

2018

CARLOS HENRIQUE BONADIO TERRA

Investigação da correlação topográfica entre as regiões de "*watershed*" na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão miocárdica e da mobilidade ventricular esquerda na cardiomiopatia chagásica crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof.Dr. Marcus Vinícius Simões

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Terra, Carlos Henrique Bonadio

Investigação da correlação topográfica entre as regiões de “watershed” na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão e mobilidade ventricular na cardiomiopatia chagásica crônica/Carlos Henrique Bonadio Terra; orientador Marcus Vinícius Simões – Ribeirão Preto 2018. 69f + 2 CD

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

Nome: Terra, Carlos Henrique Bonadio

Título: Investigação da correlação topográfica entre as regiões de "*watershed*" na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão miocárdica e da mobilidade ventricular esquerda na cardiomiopatia chagásica crônica.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a pessoa que sem sombras de dúvidas mais me incentivou na realização deste trabalho, meu pai, João. Responsável por mudar meus paradigmas sobre a pesquisa científica, ensinando a interpretar seus resultados, mostrando as dificuldades e a importância deste processo em nossa rotina de trabalho como médicos. No final deste ano passamos um grande susto e você quase nos abandonou. Terminar este trabalho na sua ausência seria impossível, ainda bem que você ganhou uma chance para que eu possa deixá-lo orgulhoso mais uma vez.

A minha amada esposa, Lívia, que passou noites, finais de semana e feriados cuidando do nosso filho, desistiu de viagens e saídas sem reclamar para que eu pudesse terminar a minha tese. Também dedico esta tese ao meu filho Davi. Eu sei que tive de abdicar de meu tempo junto a você, mas, o papai promete que daqui pra frente serei mais presente, pois nada me alegra mais que estar junto a você e sua mãe.

Agradeço e muito ao meu orientador, Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões, pela paciência com minha inexperiência na realização de trabalhos científicos, por sempre ter me tranquilizado mesmo diante de minhas falhas, por ser um orientador presente esclarecendo minhas dúvidas, por tratar com dignidade e respeito seus orientados sem nunca levantar sua voz ou menosprezá-los.

Ao meu cunhado, Ricardo, eu sei que você dedicava o tempo que você não possuía para um trabalho que nem mesmo era seu. Seus conhecimentos em computação e informática foram essenciais na realização desta tarefa. Você foi realmente solidário.

Ao médico cardiologista Dr Rafael Pavão que durante meses sentou ao meu lado no serviço de hemodinâmica me ensinando a analisar os exames utilizados em meu trabalho e corrigindo meus erros, compartilhamos nossas angústias em relação a profissão e a vida pessoal.

RESUMO

Terra, CHB. **Investigação da correlação topográfica entre as regiões de "watershed" na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão miocárdica e da mobilidade ventricular esquerda na cardiomiopatia chagásica crônica.** 2018. 69 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto 2018

Introdução: A miocardiopatia chagásica constitui uma doença prevalente e de alta morbimortalidade no Brasil. Embora seu agente causador, o *Trypanosoma cruzi*, já tenha sido identificado, os mecanismos fisiopatológicos e a predileção do acometimento por determinados segmentos do miocárdio ainda não foram totalmente esclarecidos. Dentre os mecanismos envolvidos nos distúrbios da microcirculação, inclui-se a hipótese na qual o acometimento preferencial das regiões apical e posterolateral do VE deva-se à presença de áreas de fluxo arterial fronteiroço ("*watershed*") entre as artérias que irrigam as paredes do VE, locais estes com maior predisposição a sofrer processo de isquemia. Ainda que plausível, esta hipótese ainda não foi testada frente a razoável variabilidade da distribuição dos vasos arteriais coronários, o que implica em variações na presença ou não de regiões de "*watershed*" em cada paciente. **Objetivo:** Estudar a correlação topográfica entre as regiões de "*watershed*" com as alterações da mobilidade ventricular e defeitos de perfusão miocárdica no ventrículo esquerdo. **Casuística e Métodos:** Realizamos um estudo descritivo com análise de 63 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica que possuíam cineangiocoronariografia sem lesões obstrutivas significativas e fração de ejeção igual ou superior a 40%. Utilizando a cineangiocoronariografia definimos as regiões passíveis de "*watershed*" baseando-nos na distribuição anatômica das artérias coronárias, tendo como critérios a dominância, a extensão e os limites das artérias coronárias direita e esquerda na irrigação das paredes do VE. Em seguida verificamos se as alterações de mobilidade parietal na ventriculografia e/ou os defeitos de perfusão segmentar na cintilografia de perfusão miocárdica coincidiam com estas regiões. Utilizamos Teste Exato de Fischer para a análise estatística dos resultados. **Resultados:** Na ventriculografia por contraste as frequências de

alterações de mobilidade para as paredes apical, inferior e posterolateral nos pacientes na presença e ausência de respectiva região de WS correspondente foram: 76,2% vs 68,3%, 46,3% vs 38,1% e 54,6% vs 42,9%. Os valores de p obtidos foram respectivamente 0,51; 0,59 e 0,69. Considerando todas as regiões onde o WS estava presente 55,6% apresentavam alteração da mobilidade, em compensação 56,5% das regiões onde o WS estava ausente também apresentavam alteração da mobilidade, com o valor de $p = 1,0$. Na cintilografia de perfusão miocárdica as frequências de defeitos de captação para os segmentos apicais, inferiores médio e apical, laterais e inferior basal na presença e ausência de respectiva região de WS correspondente foram: 41,2% vs 57,1%, 67,8% vs 47,2%, 50% vs 66,6% e 33,1% vs 50%. Os valores de p obtidos foram respectivamente 0,36; 0,21; 1,0 e 1,0. Considerando todas as regiões onde o WS estava presente 53,3% apresentavam defeitos de captação, em compensação 52,2% das regiões onde o WS estava ausente também apresentavam defeitos de captação com o valor de $p = 1,0$. **Conclusão:** No estudo apresentado não se comprovou que as alterações da mobilidade parietal ou os defeitos de perfusão nos segmentos do ventrículo esquerdo ocorram nas regiões de “watershed”. Portanto nossos resultados não apoiam a hipótese de que as regiões de “watershed” contribua para o mecanismo de lesão miocárdica na cardiopatia chagásica crônica.

Palavras chaves: cineangiocoronariografia. “watershed”. microcirculação

ABSTRACT

Terra, CHB. **Topographic correlation between the watershed regions in the coronary artery tree and changes in myocardial perfusion and left ventricular mobility in chronic chagasic cardiomyopathy.** 2018. 69 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto 2018

Introduction:Chagasic cardiomyopathy is a prevalent disease with high morbidity and mortality in Brazil. Although its causative agent, *Trypanosoma cruzi*, has already been identified, pathophysiological mechanisms and the predilection for involvement of certain segments of the myocardium have not yet been fully elucidated. Among the mechanisms involved in microcirculation disorders, the hypothesis is included in which the preferential affection of the apical and posterolateral regions of the LV is due to the presence of areas of bordered arterial flow ("watershed") between the arteries that irrigate the walls of the LV, these places are more likely to undergo ischemia. Although plausible, this hypothesis has not yet been tested against the reasonable variability of coronary artery distribution, which implies variations in the presence or absence of watershed regions in each patient. **Objective:** To study the topographic correlation between watershed regions with the ventricular mobility abnormalities and myocardial perfusion defects in the left ventricle. **Methods:** We conducted a descriptive study with 63 patients with chronic chagasic cardiopathy who had coronary angiography without significant obstructive lesions and ejection fraction equal to or greater than 40%. Using the cineangiocoronariography, we defined watershed regions based on the anatomical distribution of the coronary arteries, taking as criteria the dominance, extension and limits of the right and left coronary arteries in the irrigation of the LV walls. Next, we verified whether the parietal mobility abnormalities in ventriculography and / or segmental perfusion defects in myocardial perfusion scintigraphy coincided with these regions. We used Fisher's exact test for the statistical analysis of the results. **Results:** In contrast ventriculography, the frequencies of mobility abnormalities for the apical, inferior and posterolateral walls in patients in the presence and absence of a corresponding WS region were: 76.2% vs 68.3%, 46.3% vs 38, 1% and 54.6% vs 42.9%. The values of p obtained were respectively 0.51; 0.59 and 0.69. Considering all the regions where WS was present, 55.6% had mobility alterations; in contrast, 56.5% of the regions where WS was absent also

presented mobility alterations with p value = 1.0. In myocardial perfusion scintigraphy, the frequencies of uptake defects for the apical, lower mid and apical, lateral and lower basal segments in the presence and absence of the corresponding WS region were: 41.2% vs 57.1%, 67.8 % vs 47.2%, 50% vs 66.6% and 33.1% vs 50%. The values of p obtained were respectively 0.36; 0.21; 1.0 and 1.0. Considering all the regions where the WS was present, 53.3% presented perfusional defects, in compensation 52.2% of the regions where WS was absent also had perfusional defects with p value = 1.0. **Conclusion:** In the presented study it was not verified that the alterations of the parietal mobility or the perfusion defects in the segments of the left ventricle occur in the watershed regions. Therefore our results do not support the hypothesis that watershed regions contribute to the mechanism of myocardial injury in chronic Chagas' heart disease.

Key words: cineangiocoronariography. "watershed". microcirculation

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da casuística	24
Tabela 2. Características ecocardiográficas e eletrocardiográficas da casuística	25
Tabela 3. Frequência dos tipos de artéria descendente anterior e da dominância visualizados na cineangiocoronariografia	26
Tabela 4. Frequência de paciente com alterações de mobilidade por parede na ventriculografia por contraste	27
Tabela 5. Frequência das paredes com alterações da mobilidade identificadas na ventriculografia por contraste.....	27
Tabela 6. Frequência de paciente com defeitos de captação por segmento na cintilografia de perfusão miocárdica.....	28
Tabela 7. Frequência dos segmentos com defeitos de captação na cintilografia de perfusão miocárdica	30
Tabela 8. Correlação entre as alterações da mobilidade observadas na ventriculografia por contraste e as regiões de “watershed”	31
Tabela 9. Correlação entre os defeitos de captação observados na cintilografia de perfusão miocárdica e as regiões de “watershed”	34

Lista de Figuras

Figura1. Regiões de “ <i>Watershed</i> ” no ventrículo esquerdo	08
Figura 2. Posições cineangiográficas e modelos adotados para a visualização das artérias coronárias direita e esquerda.	14
Figura 3. Padrões de dominância direita e esquerda	15
Figura 4. Tipos de artérias descendentes anteriores	16
Figura 5. Tipos de descendente anterior pela cineangiocoronariografia	17
Figura 6. Modelo de divisão parietal do ventrículo esquerdo adotado na ventriculografia por contraste.....	18
Figura 7. Defeitos de captação previstos nas regiões de "watershed" pela cintilografia de perfusão miocárdica no modelo de 17 segmentos	21
Figura 8. Exemplo de alterações da mobilidade concordantes e discordantes em relação a presença ou ausência de WS apical	32

Lista de siglas e abreviaturas

A	apical
AA	anterior apical
AB	anterior basal
ALB	anterolateral basal
ALM	anterolateral médio
AM	anterior médio
BAV	bloqueio atrioventricular
BB	betabloqueador
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
BRD	bloqueio de ramo direito
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CCC	cardiopatia chagásica crônica
CD	coronária direita
CE	coronária esquerda
Cx	coronária circunflexa
DA	coronária descendente anterior
DDFVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DLP	dislipidemia
DM	diabetes melitus
DP	ramo descendente posterior
DRC	doença renal crônica
ECG	eletrocardiograma
EV	extrassístoles ventriculares
FA	fibrilação atrial
FE	fração de ejeção
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Fr	French
HAS	hipertensão arterial
HC	Hospital das Clínicas
HE	hemibloqueio esquerdo
IA	inferior apical
IB	inferior basal
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IM	inferior médio
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
LA	lateral apical
MP	marcapasso
OAD	oblíqua anterior direita
OAE	oblíqua anterior esquerda
PLB	posterolateral basal
PLM	posterolateral médio
SA	septo apical
SAB	septo anterior basal
SAM	septo anterior médio
SIB	septo inferior basal
SIM	septo inferior médio
SVE	sobrecarga ventricular esquerda
USP	Universidade de São Paulo
VE	ventrículo esquerdo
VP	ramo ventricular posterior
WS	watershed
ZII	zona inativa inferior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia.....	01
1.2. Aspectos Clínicos	01
1.3. Fisiopatologia e Lesão microvascular	02
1.4. Acometimento segmentar da doença	04
1.5. Regiões de “watershed” e variabilidade anatômica da circulação coronária	06

2. OBJETIVO.....	10
------------------	----

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo e seleção da casuística.....	11
3.2. Critérios de Inclusão.....	11
3.3. Critérios de Exclusão.....	11
3.4. Definindo as regiões de "watershed"	12
3.5. Cineangiocoronariografia e Ventriculografia	12
3.5.1. Cineangiocoronariografia	13
3.5.2. Ventriculografia por contraste radiológico	17
3.5.3. Correlação topográfica entre as regiões de “watershed” e as alterações de mobilidade no modelo de adotado	18
3.6. Cintilografia Miocárdica	19
3.6.1. Correlação topográfica entre as regiões de “watershed” e os defeitos de perfusão no modelo adotado....	20
3.7. Análise estatística	21
3.8. Aspectos éticos	21

4. Resultados

4.1. Descrição da Casuística.....	23
4.2. Resultados da cineangiocoronariografia.....	25

4.3. Resultados da análise das alterações da mobilidade pela ventriculografia por contraste radiológico.....	26
4.4. Resultados da análise dos defeitos de captação na cintilografia de perfusão miocárdica	28
4.5. Correlação topográfica entre as alterações de mobilidade pela ventriculografia e as regiões de " <i>watershed</i> "	30
4.6. Correlação topográfica entre os defeitos de perfusão pela cintilografia miocárdica e as regiões de " <i>watershed</i> "	33
5. DISCUSSÃO	
5.1. Constituição da casuística.....	35
5.2. Achados cineangiocoronariográficos, ventriculográficos e cintilográficos.....	36
5.3. Obstrução vascular VS Roubo de fluxo	38
5.4. Outros mecanismos propostos para explicar o acometimento segmentar da doença	40
5.5. Limitações do estudo	44
6. CONCLUSÃO.....	46
7. BIBLIOGRAFIA	47
8. ANEXOS.....	54

1. Introdução

1.1. Epidemiologia

A doença de Chagas constitui importante problema médico-social brasileiro e um grave problema de saúde pública na América Latina. Evidências epidemiológicas remetem à conclusão de que a Doença de Chagas não é mais uma doença endêmica, transmitida por insetos e localmente confinada em áreas rurais, mas sim uma doença que avançou sobre a área urbana com novos meios de transmissão e com potencial para se tornar globalizada. O desflorestamento progressivo de áreas rurais, aliada a descontinuidade do programa de controle ao vetor com inseticidas em casas construídas em condições precárias em áreas endêmicas e, por outro lado, a migração desta população para áreas urbanas a partir de 1960, introduziram modificações no padrão epidemiológico tradicional com surgimento de casos urbanos e de novos meios de transmissão ¹. Ao meio tradicional de contaminação através do contato com as fezes dos vetores adicionaram-se a transfusão de sangue, via congênita, via oral pela ingestão de alimentos contaminados, acidentes ocupacionais, manejo de animais infectados, transplante de órgãos e por intermédio do leite materno ^{2,3}.

Estimativas da Organização Mundial de Saúde indicam a prevalência da infecção pelo Trypanossomacruzi (T. Cruzi) entre 10-15 milhões de pessoas em 15 países com incidência anual de 200 mil novos casos ⁴. Além do Brasil, onde se estima que cerca de 2-3 milhões de pessoas estejam infectadas, a Doença de Chagas graça com alta prevalência de casos por todos os países da América Latina ^{5,6}. Sua incidência tem levado preocupações para países da América do Norte, onde a prevalência da doença está estimada entre 1,5 a 7 milhões de pessoas. Acredita-se que mexicanos infectados tenham contribuído para esta ocorrência ⁷. A mesma preocupação viceja na Europa, principalmente Espanha, onde tem sido imputada a migração de latino-americanos contaminados oriundos principalmente de países como Bolívia e Paraguai, ambos vizinhos do Brasil. Entretanto, é oportuno citar que estes estudos abordaram a prevalência na população de imigrantes na Europa e não da população europeia em si ⁸.

1.2. Aspectos Clínicos

A evolução da Doença de Chagas permite sua divisão em fases aguda, crônica indeterminada e crônica sintomática. A fase aguda é habitualmente pouco sintomática. Nas

áreas endêmicas ocorre uma notória disparidade entre o grande número de doentes crônicos e a escassez de diagnósticos na fase aguda, provavelmente porque na maioria dos indivíduos a fase aguda é fugaz em relação à fase crônica não levando o médico a pensar na possibilidade diagnóstica. A doença aguda grave ocorre em menos de 1% dos pacientes e as manifestações clínicas incluem cardite aguda, derrame pericárdico, febre, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, pneumonite e meningoencefalite ^{9,10}. No Brasil a incidência média da fase aguda da Doença de Chagas no período de 2000-2013 foi de 0,061 casos/100.000 habitantes sendo que 91% dos casos foram observados na região Norte do país ¹¹.

Na fase crônica é grande a porcentagem dos indivíduos assintomáticos e que também não apresentam anormalidades à propedêutica física e aos exames complementares rotineiros, incluindo exames radiológicos e o eletrocardiograma convencional. Nestes indivíduos, o diagnóstico da doença baseia-se nos antecedentes epidemiológicos e, sobretudo, na positividade das reações de complemento e imunofluorescência ¹².

Na fase crônica as formas mais importantes de exteriorização da doença são as formas cardíaca, digestiva, cardiodigestiva e nervosa. Entretanto outros órgãos/glândulas podem ser envolvidos inclusive os pulmões. A cardiopatia chagásica crônica é a mais importante das manifestações clínicas da doença, acometendo geralmente indivíduos jovens na faixa etária dos 20 aos 40 anos. Na maioria das vezes a cardiopatia crônica evolui com alterações do sistema de condução/ritmo cardíaco, com episódios de embolização para as circulações pulmonar e sistêmica e com o quadro clássico da insuficiência cardíaca congestiva. A ocorrência de morte súbita é relativamente frequente, mesmo entre os cardiopatas pouco sintomáticos e pode ser a primeira manifestação da doença ^{13,14}.

1.3. Fisiopatologia e Lesão microvascular

A cardiopatia chagásica crônica evolui como uma cardiomiopatia dilatada de natureza inflamatória associada à infecção crônica de muito baixa intensidade. Apesar de reconhecida sua etiologia, a sua patogenia não está totalmente esclarecida, sendo ainda propostos vários mecanismos para explicar a gênese das lesões. Aspecto notável da fase crônica da cardiopatia humana é o elenco de importantes alterações estruturais que incluem o infiltrado inflamatório, a degeneração de fibras miocárdicas, a fibrose miocárdica, as lesões dos pequenos vasos, a destruição dos gânglios nervosos parassimpáticos, lesão simpática e o envolvimento do tecido excito-condutor do coração, todas elas ocorrendo na ausência de ostensivo parasitismo do

miocárdio. Estas observações levaram a teorias alternativas para explicar em conjunto a gênese da doença, com destaque para os distúrbios da microcirculação, a desnervação autonômica cardíaca e as inter-relações envolvendo a resposta imunológica e a resposta parasita-hospedeiro ¹⁵.

O acometimento microvascular na Doença de Chagas é um assunto extenso, abordado por inúmeros pesquisadores ao longo do último século e com novas descobertas até a atualidade. Respalda a hipótese de envolvimento da microcirculação na gênese da CCC a descrição da detecção em 30 a 50% de pacientes chagásicos com isquemia miocárdica de coronárias subepicárdicas angiograficamente normais. Há também vários relatos de casos com paciente chagásicos apresentando dor torácica de caráter anginoso com melhora ao uso de nitrato, alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia e marcadores de necrose miocárdica positiva mesmo com a cineangiocoronariografia sem lesões coronárias significativas ^{16,17}.

A noção de que a disfunção microvascular coronariana é o distúrbio responsável por esses fenômenos de isquemia é reforçada por inúmeros estudos experimentais e anatomopatológicos. Descrições antigas em estudos necroscópicos já afirmavam que os infiltrados inflamatórios mononucleares encontrados na doença não guardavam correlação com o parasitismo e possuíam uma localização preferencial ao redor das pequenas artérias ¹⁸. Biópsias de cárdia em megasôfagos de humanos e da mucosa intestinal em ratos identificaram a presença de arterite necrotizante com destruição total ou parcial da luz dos vasos ^{19,20}.

Estudos em animais já demonstraram a distorção da arquitetura vascular normal; a presença de células endoteliais edemaciadas, vacuolizadas e com cariorrexe nuclear; a redução da luz de microvasos, com obstrução do lúmen capilar, tortuosidade em seus trajetos e rarefação capilar; a existência de agregados de plaquetas intraluminais formando plugues; áreas hipoxêmicas subendocárdicas em locais de irrigação preferencial da microcirculação, a presença de dilatações e constrictões determinando a formação de microaneurismas. ^{20,21,22,23,24,25}. Estudos humanos confirmavam os achados já descritos nos animais, como a descapilarização, trombos intraluminais, dilatações aneurismáticas, infiltrado inflamatório mononuclear e as lesões presentes nas células endoteliais, também foi possível pela microscopia eletrônica identificar o intenso espessamento da membrana basal endotelial ^{18,19,26,27}.

O padrão das lesões focais e o tipo de mionecrose descritos na histopatologia de corações em pacientes chagásicos identificaram a presença de áreas de microinfartos no miocárdio associadas a aumento no número total de arteríolas dilatadas e tortuosas, fibrose/necrose da média e obstrução luminal acompanhando o trajeto da fibra muscular que sofreu miocitólise, principalmente na região apical do ventrículo esquerdo^{28,29,30}. Estudando cineangiocoronariografias post-mortem na Cardiopatia Chagásica Crônica, observaram também a presença de distorção e rarefação vascular neste grupo de pacientes, principalmente no vórtice (lesão apical), mas sem correlação entre a extensão da fibrose e do processo inflamatório com a intensidade das alterações vasculares³¹.

A utilização do Verapamil, um bloqueador do canal de cálcio com efeito vasodilatador da microcirculação, em estudos experimentais proporcionou aumento da sobrevida e melhora da velocidade de fluxo das hemácias, além disso, menor quantidade de alterações histológicas estavam presentes nos animais em uso da medicação. Teste com infusão de acetilcolina, um potente vasodilatador endotélio-dependente, demonstrou uma resposta paradoxal com redução do fluxo sanguíneo coronário. A demonstração do aumento da expressão gênica de receptores para endotelina-1 nas células endoteliais. Fatos estes citados que corroboram a hipótese na qual as alterações estruturais coexistem com a disfunção endotelial^{32,33,34,35}.

Ao longo dos anos houve um crescente interesse no cenário clínico no estudo da participação da microcirculação nas manifestações cardíacas na Doença de Chagas. Através da utilização de diferentes técnicas de cintilografia miocárdica foram observados defeitos de perfusão podendo indicar áreas de fibrose ou isquemia e com correspondentes alterações da mobilidade das paredes miocárdicas tais como áreas de discinesia e acinesia, tanto em repouso quanto induzidas pelo stress^{29,31}. Estudos posteriores utilizando ressonância magnética demonstraram áreas de fibrose transmural do ventrículo esquerdo novamente sugerindo isquemia secundária ao desarranjo microvascular³⁶.

1.4. Acometimento segmentar da doença

Um dos aspectos mais intrigantes da cardiomiopatia chagásica crônica reside no desenvolvimento desses defeitos da perfusão, fibrose miocárdica e alterações da mobilidade segmentar parietal, acometendo preferencialmente as regiões póstero-lateral, inferior e apical do ventrículo esquerdo. Esse acometimento segmentar preferencial foi demonstrado em vários estudos utilizando diferentes métodos de imagem *in vivo*.

Os primeiros estudos a demonstrar esse aspecto foram baseados na ventriculografia com contraste radiológico, visando principalmente explorar as lesões vorticelares ou apicais com formação do aneurisma de ponta. Contudo, observaram que mesmo na ausência de tal lesão existiam áreas de disfunção contrátil (hipocinesia, acinesia e discinesia) localizadas em região apical e parede inferior ^{31,37}.

Acquatella (2007) em artigo de revisão sobre os achados ecocardiográficos em portadores de CCC relatou a presença do aneurisma de ponta em aproximadamente 8,5% de 920 pacientes assintomáticos ou com disfunção leve. Entretanto a prevalência foi de 55% em 242 pacientes com disfunção moderada a grave. Quanto às lesões segmentares, as mais frequentes acometiam as paredes póstero-inferiores, sendo detectadas em 20% de 1164 casos assintomáticos e em 23% de 280 casos de sintomáticos ³⁸. Pelo mesmo autor estudando ECO com stress farmacológico (dobutamina) em pacientes assintomáticos, com FEVE dentro dos valores da normalidade, também observou alterações da mobilidade principalmente na parede póstero-inferior ³⁹.

Simões et al (2000) estudando a relação entre a desnervação simpática, os distúrbios de perfusão e de mobilidade da parede miocárdica pelo método cintilográfico descreveu a presença de hipocinesia e discinesia em 85% dos pacientes. Naqueles com evidências de cardiopatia chagásica crônica, o acometimento segmentar foi predominante nas regiões inferior basal (68%), postero-lateral (76%) e apical (68%) ³⁷. Quando avaliada a perfusão com Tálzio-201 verificou-se distúrbios perfusionais em todos os grupos até mesmo em pacientes sem alterações da mobilidade segmentar predominando nas regiões acima descritas ⁴⁰.

Rochite et al (2005) realizou estudo com ressonância magnética (RM) em 51 pacientes chagásicos tanto em sua forma crônica quanto indeterminada, descrevendo a presença frequente de anormalidades na mobilidade segmentar (51,7%) e fibrose miocárdica (51,3%) nas regiões apical, infero-lateral e inferior do ventrículo esquerdo ³⁶. Outros autores como Regueiro et al (2017) encontrou resultados semelhantes na ressonância magnética no estudo de 67 pacientes chagásicos ⁴¹.

Ainda que a topografia preferencial para esse acometimento regional da lesão miocárdica da doença seja muito bem demonstrada, não há ainda uma clara explicação para sua ocorrência.

1.5. Regiões de “watershed” e variabilidade anatômica da circulação coronária

Uma hipótese lançada por Higuchi et al (1999) sugere que o acometimento preferencial da doença seja decorrente de isquemia miocárdica ocorrendo em regiões de “watershed” da árvore arterial coronária subepicárdica ³⁰. Rochite et al (2007) postulou conceito semelhante em outra de suas publicações inferindo que os achados de fibrose e as alterações na mobilidade observadas nas regiões apicais e pósterio-lateral em chagásicos ocorreriam por se tratarem de regiões de circulação terminal entre as coronárias direita e descendente anterior e entre as coronárias direita e circunflexa ⁴².

Infarto em “watershed” ou infarto de zonas limítrofes foi um conceito introduzido para lesões isquêmicas distais da circulação cerebral que envolve a junção de um território irrigado por dois sistemas arteriais que não estabelecem anastomoses entre si. Este tipo de lesão constitui cerca de 10% de todos os casos de infartos cerebrais e são reconhecidas desde 1960. Apesar da sua fisiopatologia ainda não ser completamente elucidada, atribui-se os eventos a episódios de hipotensão severa principalmente na presença de lesão carotídea estenosante grave, doenças cardíacas graves ou a episódios repetidos de microembolização imperceptíveis aos exames de imagem porém muitas vezes identificados em exames necroscópicos. Foram descritos 2 tipos de infarto cerebral em “watershed”: o externo ou cortical, atribuído a isquemia nos territórios de irrigação entre as artérias cerebral anterior e cerebral média ou entre as artérias cerebral média e cerebral posterior, e o interno ou da substância branca, que ocorre entre os ramos penetrantes profundos da artéria cerebral média e os ramos perfurantes da artéria lenticuloestriatal ou entre os ramos profundos das artérias cerebral média e cerebral anterior. A ocorrência de isquemia nestas regiões é possível devido a anatomia da circulação cerebral que proporciona áreas de circulação terminal entre as artérias cerebrais. A circulação anterior origina-se das carótidas internas sendo que a artéria cerebral média sai diretamente da carótida enquanto a cerebral anterior do polígono de Willis, as artérias lenticuloestriatais também são ramos das artérias cerebrais médias e anteriores; a circulação posterior se origina das artérias vertebrais que irão formar a artéria basilar que por fim dará origem a artéria cerebral posterior. Alguns trabalhos demonstram que na substância branca principalmente na corona radiata, centro semioval e a região lateral dos ventrículos, locais onde as artérias medulares penetrantes do plexo pial e as artérias perfurantes vindas dos ramos de artérias cerebrais basais se encontram, seriam as regiões mais suscetíveis à isquemia e que apresentam a melhor correlação com os infartos durante episódios hipotensivos ^{43,44,45,46}.

O argumento mais robusto para apoiar a hipótese da participação do “*watershed*” na cardiopatia chagásica crônica deriva das observações de Higuchi et al (1999), que compara o aspecto microscópico dos vasos do coração em 3 grupos de paciente: normais, portadores de miocardiopatia dilatada idiopática e chagásicos com insuficiência cardíaca. No grupo de corações chagásicos observou-se um aumento do diâmetro dos capilares e arteríolas, havendo muitas dilatações e tortuosidade vasculares com estase em seus trajetos, para a autora tais achados não eram meramente secundários à dilatação do ventrículo, pois não encontrou os mesmos resultados na miocardiopatia dilatada idiopática. Segundo esta hipótese, as alterações segmentares miocárdicas na CCC estariam relacionadas à redução da pressão de perfusão, devido à dilatação do calibre dos microvasos arteriais coronários e fenômeno de roubo/desvio de fluxo associados à vasodilatação arteriolar, ocorrendo em regiões fronteiriças de fluxo entre as coronárias direita e esquerda. Dessa forma, isquemia miocárdica repetitiva levaria à fibrose regional e alterações da mobilidade parietal localizadas preferencialmente nestas regiões³⁰.

Estudo avaliando o estreitamento do leito vascular das artérias subepicárdicas em pacientes chagásicos concluiu que o afinamento da coronária direita predisporia a isquemia distal não apenas por redução do fluxo local, como também favoreceria o “roubo” de fluxo pela microcirculação da artéria coronária esquerda em um trajeto de menor resistência e mais retilíneo em relação à aorta⁴⁷. Adicionalmente, existe evidência indireta que sugere um aumento do volume de enchimento do leito arterial coronário em corações de chagásicos falecidos por insuficiência cardíaca, explicado pelo conceito de desnervação, apoiando esse mecanismo⁴⁸.

Coincidentemente, as regiões de fronteira de fluxo entre as coronárias direita e esquerda na árvore arterial coronariana em humanos localizam-se, na maioria das vezes, nas regiões pósterio-lateral e apical do ventrículo esquerdo por corresponder ao local de encontro dos territórios de irrigação dos ramos da coronária direita (ventricular posterior e descendente posterior), com a artéria circunflexa (“*watershed*” na região pósterio-lateral) e descendente anterior (“*watershed*” na região apical) derivadas da coronária esquerda. Observações que emprestam credibilidade à hipótese do “*watershed*”. Ilustração a seguir demonstra as áreas de “*watershed*” segundo Higushi.

Figura1. Regiões de “*Watershed*” no ventrículo esquerdo

Figura 1. Representação das regiões de “*watershed*,”segundo Higuchi. À esquerda, a região de “*watershed*” apical entre a artéria descendente anterior e o ramo descendente posterior da coronária direita. À direita a região de “*watershed*” póstero-lateral entre a artéria circunflexa e os ramos ventriculares posteriores provenientes da coronária direita. Fonte:Higuchi ML et al. Human Chronic ChagasicCardiopathy: Participation of Parasite Antigens, Subsets of Lymphocytes, Cytokines and Microvascular Abnormalities.Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I: pp. 263-267, 1999

Contudo, é muito relevante ressaltar que há uma considerável variação na distribuição anatômica das artérias subepicárdicas em humanos fazendo com que a presença e topografia das regiões de fluxo fronteiroço entre as coronárias direita e esquerda apresentem diferenças. O padrão de dominância, por exemplo, é determinado pela artéria que atinge o *crux cordis*, ponto de intersecção entre os sulcos atrioventriculares e interventriculares, local onde se origina o ramo descendente posterior. Na dominância direita (85% casos) a coronária esquerda irriga a parede anterior, anterolateral, apical e parte da póstero-lateral enquanto coronária direita emite o ramo descendente posterior e ventriculares posteriores que irão irrigar a parede inferior podendo se estender até a região apical e parte da parede póstero-lateral. Na dominância da esquerda (15% casos), observa-se uma coronária direita muito pouco desenvolvida, não atingindo a *crux cordis* e emitindo os ramos que irrigam tão somente o ventrículo direito, a artéria circunflexa emite os ramos descendentes posteriores e póstero-laterais, ou seja, a coronária esquerda irriga todo o ventrículo esquerdo. Neste caso poderíamos considerar, pela definição citada, que não existiria uma região de “*watershed*” na parede póstero-lateral uma vez que ela seria irrigada exclusivamente pelos ramos da artéria circunflexa^{49,50}.

Outra consideração importante é a extensão da coronária descendente anterior ao longo da parede ventricular, é comum encontrar-se a artéria descendente anterior esquerda muito desenvolvida, estendendo além da região apical, contornando o ápice cardíaco e emitindo ramos terminais que irrigam a parede inferior do VE (80% casos), nessa eventualidade, a região apical deixaria de ser região de fluxo fronteiro entre a artéria descendente anterior e a artéria descendente posterior sendo “deslocada” para a parede inferior do ventrículo esquerdo. Em contrapartida ela pode terminar no próprio ápice ou mesmo antes de atingi-lo (20% casos), nestes casos geralmente encontramos ramos descendentes posteriores mais longos e a região de “*watershed*” corresponderia ao ápice^{50,51}.

Portanto, essas variações anatômicas da distribuição dos ramos arteriais coronários criam uma modificação natural, evidenciável caso-a-caso, da topografia das possíveis regiões de “*watershed*” no miocárdio ventricular esquerdo. Isto nos fornece, a partir da análise das potenciais regiões de “*watershed*” no miocárdio ventricular esquerdo, a oportunidade de testarmos a hipótese do “*watershed*” como fator de localização topográfica das alterações da mobilidade segmentar e da perfusão miocárdica ventricular esquerda em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

2. OBJETIVOS

Em pacientes portadores de miocardiopatia chagásica crônica, estudar a correlação topográfica entre áreas de fluxo arterial coronário fronteiro (regiões de “*watershed*”) das coronárias direita e esquerda, identificadas pelo emprego da cinecoronariografia de contraste radiológico, e os achados de alterações da mobilidade parietal segmentar e defeitos de perfusão miocárdica do ventrículo esquerdo.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo e seleção da casuística

Realizamos um estudo analítico retrospectivo em pacientes portadores da Doença de Chagas em sua forma crônica cardíaca de qualquer sexo, idade ou cor em acompanhamento clínico nos ambulatórios do serviço de cardiologia do HC-FMRP entre o ano 2004 até o ano de 2017. As informações necessárias ao estudo como as características demográficas, medicações, eletrocardiograma, sorologias, comorbidades e ecocardiografia transtorácica estavam disponíveis no prontuário médico físico ou eletrônico (ATHOS). As imagens da cineangiocoronariografia e ventriculografia por contraste foram disponibilizadas pelo Laboratório de Hemodinâmica e as imagens da cintilografia miocárdica de perfusão pelo Laboratório de Cardiologia Nuclear ambos do HC-FMRP USP.

3.2. Critérios de Inclusão :

- a) Possuir sorologia para Doença de Chagas positiva confirmada por pelos menos duas metodologias (imunofluorência, ELISA ou hemaglutinação direta) e alteração eletrocardiográfica ou ecocardiográfica;
- b) Possuir cineangiocoronariografia;
- c) Possuir ventriculografia e/ou cintilografia miocárdica demonstrando a presença de alterações de mobilidade e/ou defeitos de captação dos segmentos do ventrículo esquerdo.

3.3. Critérios de Exclusão :

- a) Presença de doença arterial coronariana significativa definida como lesão obstrutiva coronariana superior a 50% da luz do vaso ou presença de stent, mesmo em coronárias não apreciadas em nosso estudo;
- b) Histórico prévio de infarto mesmo com cineangiocoronariografia sem lesões obstrutivas;
- c) Pacientes submetidos a transplante cardíaco, cirurgia de revascularização miocárdica ou implante de próteses valvares;
- d) Pacientes com disfunção contrátil grave na ventriculografia ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% na ecocardiografia transtorácica.

3.4. Definindo as regiões de "watershed"

As regiões de "*watershed*" foram definidas pela cineangiocoronariografia através da qual, pudemos identificar o território de irrigação e os vasos terminais, para isso consideramos a extremidade mais distal da artéria descendente anterior (DA) a qual delimitava uma área fronteiriça como ramo descendente posterior (DP).

Determinamos que a possibilidade de existirem duas regiões de "*watershed*" a depender da extensão da DA. Para aquelas artérias que não alcançavam a região apical ou que terminavam na própria região apical consideramos a região apical como sede de "*watershed*". Em contrapartida, quando as artérias contornavam o ápice chegando a se estender para a parede inferior do ventrículo esquerdo, funcionando como um ramo ascendente posterior, nós atribuímos à parede inferior média/apical como sede de "*watershed*".

Em relação à dominância, também consideramos a possibilidade de duas regiões de "*watershed*". A primeira na região inferior basal que quando a dominância era esquerda foi considerada área de "*watershed*" entre a coronária direita e a circunflexa. Quando a dominância era direita, esta região não foi considerada sede de "*watershed*", pois na avaliação cineangiocoronariográfica, o ramo descendente posterior cruzava esta região. A segunda região apreciada foi a posterolateral, pois quando a dominância era direita o suprimento sanguíneo vinha por ramos tanto da coronária esquerda (Cx) quanto da coronária direita (VP), entretanto na dominância esquerda toda a parede do ventrículo esquerdo era irrigada pela coronária esquerda (Cx), ou seja, por definição não haveria região para existência de região de "*watershed*".

3.5. Cineangiocoronariografia e Ventriculografia

Os procedimentos foram realizados no Laboratório de Hemodinâmica do HC-FMRP USP. As indicações precisas para os mesmos não foram analisadas por não fazerem parte do escopo deste estudo retrospectivo.

Resumidamente conforme rotina do Laboratório de Hemodinâmica HC FMRP-USP, após assepsia e anestesia local com Xylocaína 2% sem vasoconstritor, foi realizada punção (radial, braquial ou femoral) ou dissecação (braquial) arterial com introdução de bainha valvulada de calibre 5 ou 6 French. Utilizando cateteres Multipurpose ou pré-moldados (*Judkins* de esquerda e direita) para cateterização seletiva dos óstios das artérias coronárias

esquerdas e direita. Através de cateter Multipurpose ou PigTail 5Fr, realizadas as ventriculografias esquerdas. Após as manometrias em aorta e ventrículo esquerdo, conduzia-se a opacificação em coronárias e ventrículo esquerdo com infusão de contraste não iônico de baixa osmolaridade (Omnipaque 300 mg/ml - GE-Healthcare) a um volume médio de 1 a 2ml/Kg.

Os procedimentos foram guiados por fluoroscopia, desde passagem de fio-guia através de artéria puncionada até a cateterização seletiva das coronárias e ventrículo esquerdo. O paciente se encontrava em decúbito dorsal em uso de monitorização eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial (invasiva e não invasiva).

As imagens foram obtidas através de tecnologia Flatpanel em aparelho de hemodinâmica Philips FD10, a 15 frames por segundo (FPS), e arquivadas em formato digital DICOM sendo enviadas ao servidor LyriaPacs.

As imagens foram avaliadas pelo autor do trabalho e por médico especialista em cardiologia intervencionista e hemodinâmica.

3.5.1.Cineangiocoronariografia

Com objetivo de avaliar de maneira completa e pormenorizada as artérias coronárias, foram obtidas imagens em múltiplas posições angiográficas oblíquas determinadas pela localização do intensificador de imagens em relação ao paciente. Na movimentação sagital definia-se a posição cranial ou caudal e na rotacional a posição direita ou esquerda, com isso definíamos as posições de visualização: oblíqua anterior direita (OAD) e oblíqua anterior esquerda (OAE) que poderiam ser craniais ou caudais. (figura 2). Com isso afastamos a presença de lesões obstrutivas, identificamos o padrão de dominância e determinamos a extensão da artéria descendente anterior na parede ventricular esquerda e seus limites com o ramo descendente posterior.

Figura 2. Posições cineangiográficas e modelos adotados para a visualização das artérias coronárias direita e esquerda.

Figura 2. Nas figuras, à esquerda podemos observar a representação esquemática do posicionamento do paciente na maca durante a realização do estudo cineangiocoronariográfico. Na parte inferior das figuras pode-se observar o posicionamento do tubo de raio-X e na parte superior do intensificador de imagem. A posição do intensificador de imagens determina a incidência, podendo se localizar a direita ou esquerda do paciente e próximo a cabeça (cranial) ou aos membros inferiores (caudal). Nas figuras, à direita o esquema de como visualizamos os principais ramos das artérias coronárias a depender da posição angiográfica. Legendas: OAE: oblíqua anterior esquerda; OAD: oblíqua anterior direita; TCE: tronco da coronária esquerda; DA: descendente anterior; Cx: circunflexa; DP: descendente posterior; VP: ventricular posterior. Fonte: Adaptado do livro Insuficiência Coronária 1984 1ª Edição J.Eduardo Souza. Editora Savier.

A dominância foi dividida em 2 tipos: direita ou esquerda (figura 3)

Figura 3. Padrões de dominância direita e esquerda

Figura 3. As imagens demonstram os padrões de dominância identificados na cineangiocoronariografia de pacientes em nosso estudo. Na imagem superior a dominância direita com a CD originando os ramos DP e VP. Na imagem inferior a dominância esquerda com a Cx originando os ramos DP e VP, verifica-se uma CD pequena e curta. Legendas: CD: coronária direita; VP: ventricular posterior; DP: descendente posterior; Cx: circunflexa; Mg: marginal; DA: descendente anterior; TCE: tronco da coronária esquerda. Fonte: Laboratório de Hemodinâmica HC-FMRP USP

A descendente anterior foi dividida em 4 tipos (figura 4 e figura 5):

Figura 4. Tipos de artérias descendentes anteriores

Figura 4. Demonstração esquemática dos tipos de descendente anterior. Tipo 1 descendente anterior não atinge o ápice; tipo 2 descendente anterior atinge o ápice; tipo 3 descendente anterior contorna o ápice; tipo 4 a descendente anterior contorna o ápice atingindo região maior ou igual a 25% da parede ventricular inferior. Fonte: Hoyt J. et al Left anterior descending artery length and coronary atherosclerosis in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress induced cardiomyopathy) International Journal of Cardiology, 2010; 5 : 112–115.

Figura 5. Tipos de descendente anterior definidas pela cineangiocoronariografia.

Figura 5. Os tipos de artéria descendente anterior conforme extensão visualizada na cineangicoronariografia dos pacientes de nosso estudo. As imagens superiores demonstram as artérias que não atingem ou atingem sem contornar a região apical (tipo 1 e tipo 2). As imagens inferiores demonstram as artérias que contornam a região apical podendo atingir até mesmo a parede inferior (tipo 3 e tipo 4). A projeção exemplificada para a comparação foi a obliqua anterior direita cranial. Fonte : Laboratório de Hemodinâmica HC-FMRP USP

3.5.2. Ventriculografia por contraste radiológico

As imagens de ventriculografia foram obtidas em projeções OAD 30° e OAE 45°. A primeira, para visualização em cortes longitudinais das paredes anterior, inferior e apical; e a segunda, em cortes transversais, das paredes lateral, posterior e septal. O ventrículo esquerdo

foi dividido em um modelo de oito paredes orientado pela equipe de hemodinâmica HC-FMRP. Na incidência oblíqua anterior direita visualizamos as paredes: anterior basal (AB), ântero-lateral (AL), apical (A), inferior média (IM) e inferior basal (IB). Na incidência oblíqua anterior esquerda as paredes posterolateral (PL), inferior apical (IA) e septal (S). Foram descritas o total das alterações de mobilidade por tipo (hipocinesia, acinesia e discinesia) e localização, além da prevalência de acometimento das paredes por paciente.

Figura 6. Modelo de divisão parietal do ventrículo esquerdo adotado na ventriculografia por contraste

Figura 6. Modelo de 8 regiões parietais do VE adotado no trabalho para visualizar as alterações da mobilidade ventricular por região na ventriculografia. Adaptado Fonte: Discinergia Ventricular Esquerda Reversível Identificada por Potenciação Pós-Extrassistólica em Miocardiopatia Chagásica Crônica Não é Causada por Hibernação Miocárdica. Mizziara A. Ver Bras Cardiol Invas 2009; 17 (3): 358-368.

3.5.3. Correlação topográfica entre as regiões de “watershed” e as alterações de mobilidade no modelo de adotado.

No modelo adotado, consideramos que as alterações de mobilidade identificadas na ventriculografia por contraste ocorreriam: no WS apical na parede apical vista em OAD,

noWS inferior nas paredes inferior média e basal vista em OAD e noWSposterolateral na parede posterolateral vista em OAE. A parede inferior apical vista em OAE poderia ser considerada tanto região de WS apical quanto de WS inferior devido ao efeito de sobreposição de imagem da metodologia, quando a parede apical possuía alteração da mobilidade a parede inferior apical foi considerada como região de WS apical, na ausência de alteração de mobilidade apical foi considerada como região de WS inferior. As regiões ântero-lateral e anterior basal não foram consideradas como passíveis da ocorrência de “watershed” entre as coronárias direita e esquerda.

3.6. Cintilografia Miocárdica

Os exames de cintilografia miocárdica foram realizados no Laboratório de Cardiologia Nuclear do HCFMRP-USP.

Segundo o protocolo do laboratório todos os pacientes foram orientados a não consumirem qualquer tipo de alimento estimulante como café, chocolate ou bebidas alcoólicas e também a não fumar na véspera do exame. Algumas drogas como betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio foram suspensas cinco dias e nitratos três dias antes do exame.

Foram obtidas imagens em repouso 1 hora após a injeção de 12 a 15 mCi de ^{99m}Tc -sestamibi. Após 3 a 4 horas, no pico do esforço em esteira rolante ou após a infusão intravenosa de 4 mg/kg/min de dipiridamol, o paciente era submetido a uma nova injeção de 25 a 30 mCi de ^{99m}Tc -sestamibi e as imagens de estresse obtidas 1 hora após.

As imagens foram adquiridas em gama câmara (Philips BrightView XCT – Cleveland, OH) de duplo detector com o paciente na posição supina. A aquisição ocorreu em órbita semicircular (180 graus, da projeção oblíqua anterior direita até a oblíqua posterior esquerda), em 32 projeções sincronizadas com o eletrocardiograma, 8 quadros por ciclo cardíaco em 60 segundos por projeção (batimentos cardíacos “aceitos”). Janela de aceitação de 50% em torno de R-R médio. Os detectores foram equipados com colimadores de furos paralelos de baixa energia e alta resolução, com utilização de matriz de aquisição de 64 x 64 pixels.

Logo após aquisição, as imagens passaram por um processo de análise de qualidade para verificar a presença de possíveis artefatos como a captação de radiofármaco por estruturas adjacentes (ex: alças intestinais) ou movimentação inadequada do paciente durante

a aquisição das imagens ou atenuação da emissão por partes moles (Ex: tecido mamário) que pudessem interferir nas análises quantitativas e qualitativas da perfusão miocárdica. Se necessário um novo exame era realizado.

A reconstrução tridimensional do VE em projeções ortogonais clássicas (eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical) foi realizada por um software de processamento SPECT-reconstruction (Philips Medical Systems Inc.).

Foi utilizado o modelo de divisão em 17 segmentos, para cada segmento foram quantificadas a presença ou ausência de defeitos na perfusão no estresse e repouso. O escore de intensidade da redução de captação (0=normal, 1=discreta hipocaptação, 2=moderada hipocaptação, 3=acentuada hipocaptação, 4=ausência de captação) foi utilizado apenas para diferenciar os defeitos da perfusão fixos daqueles reversíveis. Foram considerados reversíveis os escores maiores no estresse do que no repouso em um mesmo segmento e fixos quando os escores no estresse e repouso eram iguais e maiores que 1. Os defeitos de perfusão fixos e reversíveis também foram quantificados.

3.6.1. Correlação topográfica entre as regiões de “watershed” e os defeitos de perfusão no modelo adotado.

Na cintilografia miocárdica foram considerados defeitos de captação previstos nas regiões de “watershed”(WS) conforme descrição abaixo (figura 4):

- WS Apical: defeitos de captação nos segmentos septo apical (SA), anterior apical (AA), inferior apical (IA), latero-apical (LA)e/ou apical (A);
- WS Inferior medial/apical: defeitos de captação nos segmentos septo inferior médio (SIM), inferior médio (IM) ou inferior apical (IA);
- WS lateral: defeitos de captação nos segmentos posterolateral basal (PLB), posterolateral médio (PLM), anterolateral basal (ALB) e anterolateral médio (ALM)
- WS inferior basal: defeitos de captação nos segmentos inferior basal (IB) e septo inferior basal (SIB)

Figura 7. Defeitos de captação previstos nas regiões de "watershed" pela cintilografia de perfusão miocárdica no modelo de 17 segmentos.

Figura 7. Representação dos defeitos de captação esperados na cintilografia de perfusão miocárdica por segmento para cada região de "watershed" determinada na análise da cineangiocoronariografia. Em vermelho os defeitos esperados no WS lateral, em verde no WS inferior medial/apical, em azul no WS apical e em amarelo no WS inferior basal. A região inferior apical está rachurada em verde e azul por considerarmos que os defeitos de captação neste segmento podem estar presentes tanto no WS apical quanto no WS inferior medial/apical. Fonte própria.

3.7. Análise estatística

Para análise dos resultados utilizamos o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) da IBM. As variáveis categóricas foram descritas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%) e as variáveis numéricas na forma de média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos.

Os dados foram contingenciados em tabelas 2x2.

Para a comparação das proporções de associação entre as variáveis categóricas qualitativas independentes em estudo (regiões de "watershed" e alterações da mobilidade/defeito de perfusão) utilizamos o Teste Exato de Fischer Bicaudal para obtenção direta e exata do valor p.

3.8. Aspectos éticos

Nosso trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa. Por se tratar de um estudo retrospectivo, descritivo, de forma que os resultados seriam avaliados em um contexto coletivo sem a possibilidade de identificação individual dos pacientes e sem a realização de qualquer tipo de intervenção o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

4. Resultados

4.1. Descrição da Casuística

As tabelas 1 e 2 resumem os resultados de todas as variáveis analisadas em nossa casuística.

Revisamos um total de 4122 prontuários, destes 63 pacientes foram selecionados por preencherem todos os critérios de inclusão e exclusão para participarem da pesquisa. Os principais motivos para a não inclusão de pacientes foram: a ausência de sorologia comprobatória da etiologia chagásica da doença mesmo com relato em prontuário da mesma, a evidência de redução moderada a acentuada da fração de ejeção identificadas na ecocardiografia transtorácica e a incapacidade em localizar os exames de cineangiocoronariografia indisponíveis no sistema eletrônico do HC-FMRP. A maioria da amostra foi composta pelo gênero feminino com 74,6% dos casos, predomínio de cor branca também com 74,6% e com idade média de $62,6 \pm 10,9$ anos.

As comorbidades mais frequentes na amostra foram hipertensão arterial em 71,4% dos casos e dislipidemia em 58,7%.

Entre as medicações mais utilizadas estavam as estatinas (47,6%), os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (44,4%) e os diuréticos (42,9%). Dentro os pacientes, apenas seis não utilizavam qualquer tipo de medicação.

Na análise da ecocardiografia transtorácica, observamos uma fração de ejeção média de $57,6 \pm 9,2\%$, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo com média de $51,1 \pm 9,4$ mm e o índice de massa do ventrículo esquerdo médio de $101,4 \pm 24,4$ g/m². De fato ao observarmos a amostra, doze pacientes possuíam FE inferior a 50%, oito possuíam dimensões de VE aumentadas e dez possuíam hipertrofia do VE.

Na análise do eletrocardiograma, 81% dos pacientes apresentavam ritmo sinusal e os achados eletrocardiográficos mais frequentes foram a presença de bloqueio de ramo direito, hemibloqueio esquerdo e as extrassístoles ventriculares em 38,1%, 33,3% e 31,7% dos casos respectivamente.

Tabela 1- Características demográficas e clínicas da casuística:

Variáveis		N (percentual)	Média / DP	Mediana	Mín	Máx
Idade		63 (100%)	62,6 ± 10,9	63	39	90
Gênero	Feminino	41 (65,1%)				
	Masculino	22 (34,9%)				
Cor	Branca	47 (74,6%)				
	Parda	11 (17,5%)				
	Preta	5 (7,9%)				
Comorbidades	HAS	45 (71,4%)				
	DM	19 (30,2%)				
	DLP	37 (58,7%)				
	Tabagismo	23 (36,5%)				
	Obesidade	16 (25,4%)				
	DRC	6 (9,5%)				
Medicações	IECA	28 (44,4%)				
	BRA	20 (31,7%)				
	BB	34 (54,0%)				
	Espironolactona	8 (12,7%)				
	Hidralazina	2 (3,2%)				
	Nitrato	7 (11,1%)				
	Diurético	27 (42,9%)				
	Digital	1 (1,6%)				
	Anticoagulante	4 (6,3%)				
	Estatina	30 (47,6%)				
	Antiagregante	24 (38,1%)				

Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM : diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BB: betabloqueador

Tabela 2- Características ecocardiográficas e eletrocardiográficas da casuística

Variáveis		N (%)	Média/DP	Mediana	Mín	Max
ECO	IMVE	63 (100%)	101,4 ± 24,4	99,09	43,95	158
	DDFVE	63 (100%)	51,1 ± 9,4	52	30	64
	FEVE	63 (100%)	57,6 ± 9,2	60	40	77
ECG	FA	6 (9,5%)				
	MP	6 (9,5%)				
	Sinusal	51 (81%)				
	EV	20 (31,7%)				
	BRD	24 (38,1%)				
	HE	21 (33,3%)				
	BRE	9 (14,3%)				
	SVE	8 (12,7%)				
	ZII	10 (15,9%)				
	BAV 1º grau	6 (9,5%)				

Legendas: ECO: ecocardiograma; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo, DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; MP: marcapasso; EV: extrassístolia ventricular; BRD: bloqueio de ramo direito; HE: hemibloqueio esquerdo; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; ZII: zona inativa inferior; BAV: bloqueio atrioventricular.

4.2.Resultados da cineangiocoronariografia

A tabela 3 resume os aspectos encontrados da distribuição arterial coronária.

No total dos 63 pacientes que realizaram cineangiocoronariografia, identificamos todos os tipos de artérias descendentes anteriores sendo a mais prevalente foi a do tipo 3 com 39,7% dos casos e a menos prevalente a do tipo 1 com 6,3% dos casos. As artérias que não ultrapassavam a região apical do VE (tipo 1 e 2) somaram 33,3% dos casos e aquelas que ultrapassavam a região apical (tipo 3 e 4) somaram 66,7% dos casos (relação 2:1). A dominância da coronária direita foi encontrada em 88,9% dos casos e não identificamos dominância balanceada na amostra.

Tabela 3- Frequência dos tipos de artéria descendente anterior e da dominância visualizados na cineangiocoronariografia

DA/Dominância		Frequência
Padrão Dominância		
Direita	56	88,9%
Esquerda	7	11,1%
Balanceada	0	0,0%
Tipos de DA		
1	4	6,3%
2	17	27,0%
3	25	39,7%
4	17	27,0%

4.3. Resultados da análise das alterações da mobilidade pela ventriculografia por contraste radiológico

A tabela 4 resume os resultados das alterações de mobilidade baseada em número de pacientes.

No total 62 pacientes que possuíam ventriculografia contrastada. A alteração da mobilidade apical com 58% dos casos, seguida das paredes laterais (posterolateral com 51,6% e anterolateral com 46,7%) foram as mais frequentemente observadas nos pacientes da amostra. A alteração de mobilidade da parede septal foi encontrada em apenas 3% dos pacientes.

Tabela 4- Frequência de paciente com alterações de mobilidade por parede na ventriculografia por contraste

Parede	Pacientes	Frequência
Apical	36	58,0%
Inferior apical	24	38,7%
Inferior média	16	25,8%
Inferior basal	16	25,8%
Posterolateral	32	51,6%
Septal	2	3,0%
Ântero-basal	9	14,5%
Anterolateral	29	46,7%

A tabela 5 resume os resultados das alterações da mobilidade do ventrículo esquerdo baseado por número de segmentos e tipos.

Na ventriculografia encontramos um total de 164 alterações da mobilidade sendo 16 acinesias, 21 discinesias e 127 hipocinesias. As alterações da mobilidade foram mais frequentes na parede apical com 21,95% e na parede posterolateral com 19,51%. A região com menos alterações da mobilidade foi o septo com 1,22%. As discinesias foram mais observadas na parede apical (85,7%), as acinesias na parede inferior apical (37,5%) e as hipocinesias nas paredes laterais (41,7%).

Tabela 5- Frequência das paredes com alterações da mobilidade identificadas na ventriculografia por contraste

Alt.mobilidade	Acinesia	Discinesia	Hipocinesia	Total	Frequência
Apical	1	18	17	36	21,95%
Inferior apical	6	0	18	24	14,63%
Inferior média	1	0	15	16	9,76%
Inferior basal	2	0	14	16	9,76%
Posterolateral	5	1	26	32	19,51%
Septal	0	0	2	2	1,22%
Antero-basal	0	1	8	9	5,49%

Continuação

Alt.mobilidade	Acinesia	Discinesia	Hipocinesia	Total	Frequência
Anterolateral	1	1	27	29	17,68%
Total	16	21	127	164	
Frequência	9,76%	12,80%	77,44%		100%

4.4. Resultados da análise dos defeitos de captação na cintilografia de perfusão miocárdica

A tabela 6 resume os resultados dos defeitos de perfusão de qualquer natureza de baseado em número de pacientes.

Entre os 45 pacientes que possuíam cintilografia de perfusão miocárdica, a maioria apresentou defeitos de captação nos segmentos da parede inferior, parede posterolateral e região apical propriamente dita. Defeitos de captação de qualquer natureza (reversíveis e fixos) foram observados em 44% dos pacientes nos segmentos inferior basal e segmento inferior médio, em 42% dos pacientes no segmento posterolateral basal e em 40% dos pacientes nos segmentos posterolateral médio e apical. Os defeitos de captação dos segmentos do septo anterior basal e septo anterior médio foram descritos em apenas 8% dos pacientes da amostra.

Tabela 6- Frequência de paciente com defeitos de captação por segmento na cintilografia de perfusão miocárdica

Segmento	Pacientes	Frequência
SAB	04	08%
AB	09	20%
ALB	08	17%
PLB	19	42%
IB	20	44%
SIB	09	20%
SAM	04	08%

Continuação

Segmento	Pacientes	Frequência
AM	08	17%
ALM	10	22%
PLM	18	40%
IM	20	44%
SIM	08	17%
AS	10	22%
AA	11	24%
LA	09	20%
IA	16	35%
A	18	40%

Legendas: SAB: septo anterior basal; AB: anterior basal; ALB: anterolateral basal; PLB: posterolateral basal; IB: inferior basal; SIB: septo inferior basal; SAM: septo anterior médio; AM: anterior médio; ALM: anterolateral médio; PLM: posterolateral médio; IM: inferior médio; SIM: septo inferior médio; SA: septo apical; AA: anterior apical; LA: lateral apical; IA: inferior apical; A: apical

A tabela 7 resume o resultado dos defeitos de perfusão por número de segmentos e tipo.

Encontramos a ocorrência de 201 defeitos de captação sendo que destes, a maioria com 117 casos (58%) era composta por defeitos reversíveis isolados. Os defeitos fixos isolados compuseram 58 casos (28,8%) e ambos os defeitos presentes nos segmentos representaram 26 casos (13,2%).

Os segmentos mais afetados no total dos defeitos de captação em ordem crescente foram o inferior apical (7,95%), apical (8,95%), posterolateral médio (8,95%), o posterolateral basal (9,45%), inferior basal (10%) e inferior médio (10%). Os segmentos menos afetados em ordem decrescente foram o anterolateral basal (4%), o anterior médio (4%), o septo inferior médio (4%), o septo anterior basal (2%) e o septo anterior médio (2%). Os defeitos fixos predominaram nos segmentos apical, inferior apical e inferior basal. Os defeitos transitórios predominaram nos segmentos inferior basal, inferior médio, posterolateral basal e posterolateral médio.

Tabela 7- Frequência dos segmentos com defeitos de captação na cintilografia de perfusão miocárdica

Segmentos	Repouso	Estresse	Fixos	Reversíveis	Ambos	Total	Frequência
S A B	3	4	3	1	0	4	2,00%
A B	2	9	2	7	0	9	4,45%
A L B	2	8	2	6	0	8	4,00%
P L B	7	19	5	12	2	19	9,45%
I B	8	20	6	12	2	20	10,00%
S I B	5	9	3	4	2	9	4,45%
S A M	2	4	2	2	0	4	2,00%
A M	1	8	1	7	0	8	4,00%
A L M	1	10	1	9	0	10	5,00%
P L M	6	18	2	12	4	18	8,95%
I M	7	20	2	14	4	20	10,00%
S I M	3	8	2	5	1	8	4,00%
S A	6	10	6	3	1	10	5,00%
A A	5	11	3	6	2	11	5,45%
L A	7	9	4	2	3	9	4,45%
I A	9	16	6	7	3	16	7,95%
A	10	18	8	8	2	18	8,95%
TOTAL	84	201	58	117	26	201	100%

Legendas: SAB: septo anterior basal; AB: anterior basal; ALB: anterolateral basal; PLB: posterolateral basal; IB: inferior basal; SIB: septo inferior basal; SAM: septo anterior médio; AM: anterior médio; ALM: anterolateral médio; PLM: posterolateral médio; IM: inferior médio; SIM: septo inferior médio; SA: septo apical; AA: anterior apical; LA: lateral apical; IA: inferior apical; A: apical

4.5. Correlação topográfica entre as alterações de mobilidade pela ventriculografia e as regiões de "watershed"

As tabelas de contingência com valor n e valor p pelo teste Exato de Fischer para cada região avaliada, resumizando os resultados, estão descritos na tabela 8.

A alteração da mobilidade apical foi observada 16 pacientes(76,2%) dos pacientes onde consideramos a região de WS apical presente (n=21) e em 28 pacientes(68,3%) daqueles onde a região de WS apical estava ausente (n=41); valor sem diferença estatística ($p=0,51$). Podemos verificar também que dentre os 44 pacientes com alterações da mobilidade apical, em 28 pacientes (63,6%) a região de WS foi considerada ausente.

A alteração da mobilidade inferior foi observada em 19 pacientes (46,3%) onde consideramos a região de WS inferior presente (n=41) e em 8 pacientes (38,1%) onde a região de WS inferior estava ausente (n=21); novamente demonstrando valores sem diferença significativa ($p = 0,59$).

A alteração de mobilidade posterolateral foi observada em 30 pacientes(54,6%) dos onde consideramos a região de WS posterolateral presente (n=55) e em 3 pacientes(42,9%) onde a região de WS posterolateral estava ausente (n = 7); não houve significância estatística ($p = 0,69$).

Se observarmos a soma de todas as regiões de WS presentes (n=117) identificamos 55,6% da amostra com alteração de mobilidade, porém, se observarmos todas as regiões onde o WS estava ausente (n=69) notamos praticamente a mesma frequência com 56,5% da amostra apresentando alterações da mobilidade. Não houve significância estatística com valor de $p = 1,0$.

Tabela 8- Correlação entre as alterações da mobilidade observadas na ventriculografia por contraste e as regiões de “watershed”

ALTERAÇÃO DA MOBILIDADE					TOTAL (N=62)	VALOR P	
REGIÃO DE WATERSHED	APICAL	SIM	PRESENTE 16	AUSENTE 5	21	0,51	
		NÃO	28	13	41		
	INFERIOR	SIM	19	22	41	0,59	
		NÃO	8	13	21		
	POSTEROLATERAL	SIM	30	25	55	0,69	
		NÃO	3	4	7		
						TOTAL (N=186)	
	SOMA	SIM	65	52	117	1,0	
		NÃO	38	31	69		

Figura 8. Exemplo de alterações da mobilidade concordantes e discordantes em relação a presença ou ausência de WS apical

Figura 8. As imagens superiores demonstram a presença de alteração da mobilidade apical na ventriculografia contrastada, as imagens inferiores representam os tipos de DA pela cineangiocoronariografia. As imagens à esquerda pertencem a uma mesma paciente e notamos uma DA que contorna toda a região apical associada a uma área de discinesia apical. As imagens à direita pertencem a outra paciente e notamos uma DA que não atinge a região apical associada a uma área de acinesia apical. As imagens à direita exemplificam a situação de WS ausente com presença de alteração de mobilidade na região apical. As imagens a esquerda exemplificam a situação de WS presente com alteração de mobilidade esperada na região apical. Fonte: Laboratório de Hemodinâmica HC-FMRP USP

4.6. Correlação topográfica entre os defeitos de perfusão pela cintilografia miocárdica e as regiões de "watershed"

As tabelas de contingência com valor n e valor p pelo teste Exato de Fischer para cada região avaliada, sumarizando os resultados, estão descritos na tabela 9.

Os defeitos de captação nos segmentos apicais foram observados em 7 pacientes(41,2%) onde consideramos a região de WS apical presente (n=17) e em 16 pacientes(57,1%) onde a região de WS apical estava ausente (n=28); valores sem diferença significativa ($p=0,36$). Podemos verificar também que dentre os 23 pacientes com defeitos de perfusão apical, em 16 pacientes (69,5%) a região de WS foi considerada ausente.

Os defeitos de captação nos segmentos inferiores medial/apical foram observados em 19 pacientes (67,8%) onde consideramos a presença de WS inferior medial/apical (n = 28) e em 8 pacientes(47,2%) onde a região de WS inferior medial/apical estava ausente (n = 17); valores sem diferença significativa ($p=0,21$).

Os defeitos de captação nos segmentos laterais foram observados em 21 pacientes (50%) onde consideramos a presença de WS lateral (n = 42) e em 2 pacientes (66,6%) onde a região de WS lateral estava ausente (n = 3); os valores não demonstraram diferença significativa ($p = 1,0$). Porém cabe aqui uma observação de nossos resultados, pois, dos 45 pacientes incluídos nesta análise, apenas 3 consideramos a região de WS lateral ausente pela nossa definição.

Os defeitos de captação no segmento inferior basal foram observados em apenas 1 (33,3%) entre 3 paciente onde consideramos os WS inferior basal presente. Na ausência do WS inferior basal (n = 42), 21 pacientes (50%) apresentaram defeitos de captação no segmento inferior basal; novamente os valores não demonstraram diferença significativa ($p=1,0$).

Considerando todas as 90 possíveis regiões com presença de "watershed", os defeitos de perfusão estiveram presentes em 53,3% da amostra. Porém, nota-se que também entre as 90 regiões onde o "watershed" estava ausente os defeitos de perfusão também estiveram presentes em 52,2% da amostra. O valor $p = 1,0$ demonstra a ausência de significância estatística.

Tabela 9-Correlação entre os defeitos de captação observados na cintilografia de perfusão miocárdica e as regiões de “watershed”

			DEFEITOS	PERFUSÃO	TOTAL (N=45)	VALOR P
			PRESENTE	AUSENTE		
REGIÕES DE WATERSHED	APICAL	SIM	7	10	17	0,36
		NÃO	16	12	28	
	INF.MED./ AP.	SIM	19	9	28	0,21
		NÃO	8	9	17	
	LATERAL	SIM	21	21	42	1,0
		NÃO	2	1	3	
	INF. BASAL	SIM	1	2	3	1,0
		NÃO	21	21	42	
	SOMA REGIÕES	SIM	48	42	TOTAL (N= 180) 90	1,0
		NÃO	47	43	90	

5. Discussão

5.1. Constituição da casuística

Neste estudo foram investigados pacientes portadores de CCC em seguimento em um hospital terciário submetidos a exames complementares não invasivos e invasivos para investigação de doença arterial coronária. Apesar da força de vários vieses de seleção que esse cenário clínico poderia impor na constituição dessa amostra, a casuística investigada apresentou aspectos demográficos semelhantes ao reportado em outros estudos que investigaram pacientes com CCC.

Em nossa casuística obtivemos uma população predominante de mulheres (65,1% casos) com idade média em torno de 62 anos. Martins-Melo et al (2014) realizou uma meta-análise de 42 publicações envolvendo um total de 5229 casos sobre a prevalência da Doença de Chagas Crônica no Brasil e encontrou uma maior prevalência em grupos com idade mais avançada, principalmente com mais de 60 anos, retratando a história natural da doença em que as manifestações da forma crônica cardíaca surgem mais tardiamente. Neste mesmo estudo, apenas 19 publicações informavam a distribuição por sexo, mas eles revelaram uma prevalência ligeiramente aumentada no sexo feminino (55% dos casos) em relação ao masculino⁵².

Encontramos uma alta frequência de pacientes hipertensos na amostra, 71,4% dos casos, maior do aquela descrita por outros autores como Guariento, Orogz e Gotijo (1998) e Gurgel et al (2003) que descreveram prevalências de hipertensão arterial nos pacientes chagásicos em torno de 37% e 33,3% respectivamente, muito semelhante a da população geral (em torno de 20 a 40%), contudo eles não levaram em consideração a faixa etária dos pacientes^{53,54}. Conforme citado anteriormente, obtivemos uma média de idade elevada em nosso estudo e estudos populacionais demonstram que a prevalência de hipertensão arterial aumenta com a idade, Alves et al (2009) estudando pacientes chagásicos com mais de 60 anos demonstrou uma prevalência de 56,7% de hipertensão arterial⁵⁵. Chama a atenção a elevada frequência de pacientes dislipidêmicos, em nosso trabalho, considerados aqueles com colesterol total superior a 200 mg/dl e/ou triglicérides superior a 150. Contudo, mais uma ressalva a ser feita, os pacientes foram selecionados para realizar cineangiocoronariografia objetivando o diagnóstico diferencial de dor torácica e representavam grupo de risco para doença arterial coronariana, o que pode explicar a maior prevalência de dislipidemia.

Vale ressaltar que a fração de ejeção média dos pacientes encontrava-se em valores relativamente preservados ($57,6 \pm 9,2$) uma vez que utilizamos a ecocardiografia como critério de inclusão em nosso trabalho, optando por selecionar pacientes com fração de ejeção preservada ou discretamente reduzida. O objetivo desse critério de inclusão foi minimizar a presença de corações com disfunção contrátil difusa mais grave, o que impediria a identificação mais precisa das áreas de discinergia regional e reduziria a acurácia da correlação com as áreas de “watershed”.

Utilizamos o eletrocardiograma (junto ao ecocardiograma) para diferenciar as formas crônicas das indeterminadas. Em nosso estudo predominaram os bloqueios do ramo direito com 38,1% dos casos e o hemibloqueio esquerdo com 33,3% dos casos, concordante com o descrito na Diretriz Latino-Americana para Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica e em trabalho de Garzon, Lorga e Nicolau (1995) os quais identificaram resultados semelhantes aos nossos com 33,3% para o bloqueio de ramo direito e 32,7% para o hemibloqueio esquerdo^{56,57}.

5.2. Achados cineangiocoronariográficos, ventriculográficos e cintilográficos

Na avaliação dos tipos de descendente anterior encontramos um total de 66,7% de artérias que contornavam a região apical (tipos 3 e 4) e 33,3% de artérias que não alcançavam ou que terminavam na região apical (tipos 1 e 2). Esses resultados são bastante próximos daqueles reportados por outros estudos que também avaliaram a extensão da artéria descendente anterior através do método cineangiocoronariográfico, observando-se que os tipos 3 e 4 são predominantes. No estudo de Perlmutter, Jay e Levin (1983), 77,7% das DA contornavam toda a região apical (tipos 3 e 4) e 22,3% das DA atingiam ou terminavam antes da região apical (tipos 1 e 2)⁵⁸. Da mesma forma, Hoyt et al (2010) descreveu frequências de 7%, 11%, 55% e 27% e Andrew et al (2010) de 8,7%, 30,4%, 34,8% e 26,1% respectivamente para os tipos 1, 2, 3 e 4^{51,59}. Essas frequências são bastante semelhantes aos resultados obtidos em nosso trabalho com valores respectivos de 6,3%, 27%, 39,7% e 27%.

Encontramos uma frequência maior de dominância da coronária direita 88,9% dos casos e nenhuma dominância balanceada semelhante ao descrito em livros textos como Tratado de Doenças Cardiovasculares Braunwald onde, descreve-se uma prevalência de 85% para tal dominância⁴⁹. Porém existem autores que defendam uma prevalência tão baixa quanto 50% da dominância direita⁶⁰.

Tivemos dificuldades em comparar nossos resultados das frequências entre as alterações de mobilidade observadas na ventriculografia de contraste radiológico com os dados contidos em literatura. Isto ocorreu, pois, com o advento de metodologias mais modernas e não invasivas, como a ecocardiografia, praticamente não encontramos publicações atuais que avaliam a mobilidade da doença de Chagas pela metodologia utilizada. As publicações disponíveis são antigas, com amostras pequenas e utilizando modelos de divisão segmentar diferentes.

Fontes et al (1972), Carrasco et al (1982) e Arreaza et al (1983) descreveram principalmente o acometimento apical nos chagásicos em respectivamente 70%, 95% e 63% de suas amostras ^{61,62,63}. Arreaza et al (1983) quando restringiu sua análise apenas àqueles com a forma cardíaca arritmogênica sem disfunção sistólica, semelhantes a maioria dos pacientes de nossa amostra, o acometimento apical ocorreu em 68% da amostra ⁶³. Estudo mais recente de Sarabanda et al (2005) utilizou o mesmo modelo de divisão segmentar de nosso trabalho e descreveu frequências de acometimento da região apical de 78% e nas regiões posterolateral e inferior, que ele considerou de forma conjunta, de 64% do total de 56 pacientes ⁶⁴. Em nossa amostra, a região apical também foi a mais acometida com 58% dos pacientes, proporção ligeiramente menor do que a descrita pelos outros autores, e a região posterolateral, a segunda mais acometida da amostra, em 51,6% dos pacientes. Uma ressalva é que a maioria dos trabalhos descritos utilizaram pacientes com todas as formas da doença incluindo aqueles com disfunção sistólica acentuada enquanto em nosso estudo este grupo de pacientes foi excluído.

Na avaliação cintilográfica, Marin-Neto et al (1992) descreveu um acometimento apical somando os defeitos fixos e transitórios em 65% dos pacientes, porém todos os segmentos apicais foram descritos de forma conjunta ⁶⁵. Considerando o mesmo modelo adotado pelo autor encontraríamos em nossa casuística um percentual menor de casos com 48% dos pacientes com acometimento apical. O autor também descreve que os defeitos fixos predominaram no ápice e os reversíveis nas paredes inferiores basais e posterolaterais, em nosso trabalho os defeitos fixos também predominaram nos segmentos apicais, porém os defeitos transitórios foram mais observados no segmento inferior médio seguido pelos segmentos posterolaterais e inferior basal. Hiss et al (2009) avaliou pacientes chagásicos em dois períodos, nos resultados os defeitos de perfusão em repouso predominaram nos segmentos apical (14,5% e 17% casos), inferior apical (12,6% e 19% casos) e posterolateral basal (12,6% e 13% casos) ⁶⁶. Em nosso estudo, considerando os defeitos em repouso, os

segmentos mais acometidos também foram o apical, o inferior apical e o inferior basal com respectivamente 11,9%, 10,7% e 9,5%.

5.3. Obstrução vascular vs Roubo de fluxo

No nosso estudo, não encontramos correlação entre as regiões de “watershed” e as alterações de mobilidade e/ou os defeitos da perfusão nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Na ventriculografia por contraste as frequências de alterações de mobilidade para as paredes apical, inferior e posterolateral nos pacientes na presença e ausência de respectiva região de WS correspondente foram: 76,2% vs 68,3%, 46,3% vs 38,1% e 54,6% vs 42,9%. Os valores de p obtidos não demonstraram significância estatística para nenhuma das regiões avaliadas e foram respectivamente 0,51; 0,59 e 0,69. Além disso, as alterações de mobilidade na parede apical foram mais observadas nos pacientes onde o WS estava ausente. Considerando todas as regiões onde o WS estava presente, 55,6% apresentavam alteração da mobilidade. Em compensação 56,5% das regiões onde o WS estava ausente também apresentavam alteração da mobilidade, não encontramos significância estatística com o valor $p = 1,0$.

Na cintilografia de perfusão miocárdica as frequências de defeitos de captação para os segmentos apicais, inferiores médio e apical, laterais e inferior basal na presença e ausência de respectiva região de WS correspondente foram: 41,2% vs 57,1%, 67,8% vs 47,2%, 50% vs 66,6% e 33,1% vs 50%. Os valores de p obtidos novamente não demonstraram significância estatística para nenhuma das regiões avaliadas e foram respectivamente 0,36; 0,21; 1,0 e 1,0. Repetindo aquilo que observamos nas alterações da mobilidade apical, os defeitos de perfusão nos segmentos apicais foram mais observados tanto no número total quanto percentual nos pacientes onde a região de WS apical estava ausente. Considerando todas as regiões onde o WS estava presente 53,3% apresentavam defeitos de captação, em compensação 52,2% das regiões onde o WS estava ausente também apresentavam defeitos de captação, sendo que, novamente não encontramos significância estatística com o valor $p = 1,0$.

Portanto nossos resultados não apoiam a participação do “watershed” entre os mecanismos responsáveis pelas alterações perfusionais ou da mobilidade do ventrículo esquerdo.

Aspectos vinculados as alterações histopatológicas descritas por Higuchi et al (1999) fazem da teoria de isquemia nas regiões de “watershed” pouco robusta, reforçando nosso resultados³⁰.

Ela verificou a existência de um aumento da densidade capilar, severa dilatação arteriolar difusa com tortuosidades no trajeto vascular nos corações de pacientes chagásicos. Além disso, não identificou a presença de espasmo microvascular, microaneurismas ou trombos na sua amostra. Na premissa original de sua teoria, propôs que a presença de vasos dilatados na microcirculação levaria a um desequilíbrio na distribuição do fluxo sanguíneo com redução da pressão de perfusão e o mecanismo de isquemia envolveria o roubo de fluxo facilitado pelas regiões com fibrose que poderiam obstruir o trajeto vascular e predispor ao surgimento de microinfartos principalmente em áreas com irrigação sanguínea mais débil como seriam as regiões de “watershed”. Os mecanismos propostos para explicar a vasodilatação seriam a disfunção endotelial (secundária a liberação de ácido nítrico), a desnervação, a inflamação e fibrose com distorção da arquitetura vascular normal.

Contudo, os achados histológicos de vasodilatação descritos pela autora divergem daqueles observados por outros autores, existindo um corpo sobejo de evidências as quais remetem ao predomínio de mecanismos obstrutivos microvasculares e de rarefação capilar na gênese do processo de isquemia. Por exemplo, estudos em humanos como os de Torres (1960) demonstraram necroscopicamente a intensa constrição arteriolar intramiocárdica, redução da densidade capilar e a presença de arterite necrotizante na média dos pequenos vasos muitas vezes destruindo toda luz do capilar²⁸; Jorg (1974)⁶⁷ e Ferreira et al (1988)³¹ descreveram a descapilarização cineangiocoronariografica pós-morte nos corações chagásicos^{67,31}; Ferrans et al (1988) visualizou na microscopia eletrônica um espessamento da membrana basal endotelial de cerca de 20 vezes o valor normal com redução da luz capilar²⁶ e Tanowitz et al (1990) comprovou o aumento da agregação plaquetária endotelial⁶⁸. Apoiando estes fatos ainda se superpõem estudos experimentais como os de Rossi, Gonçalves e Ribeiro-dos-Santos (1983) no qual descreveu a presença de agregados de plaquetas que ocluía total ou parcialmente a luz dos pequenos vasos epicárdicos e intramiocárdicos²²; Roffe et al (2016) que encontraram arterites com necrose fibrinóide da íntima e adventícia acometendo as artérias e arteríolas⁶⁹; Bonney e Engman 2015 que descreveram em artigo de revisão a participação de citocinas e mediadores que promovem vasoespasmo, proliferação endotelial e agregação plaquetária como tromboxano A2, prostaglandina F2 α e endotelina⁷⁰. De fato poucos autores descreveram a vasodilatação dos microvasos na Doença de Chagas, um

exemplo foi Factor et al (1985) que também descreveu uma proliferação de microvasos com regiões de vasodilatação e de vasoconstricção que formavam microaneurismas, porém, a própria autora não encontrou aneurismas vasculares conforme descrito previamente ²³.

Outro ponto em nossa discussão reside no fato dos capilares perfundidos e dilatados com arteríolas tortuosas se localizarem nos segmentos distais da região apical, justamente onde a presença de fibrose era mais intensa e não permitia adequada análise da microcirculação, relatando que as lesões microvasculares apresentavam um caráter de cronicidade. Diante disso, é plausível supor que as alterações descritas possam representar uma vasodilatação a montante em vigência de uma obstrução distal ao fluxo sanguíneo, associada à fibrose, obstrução intravascular ou mesmo descapilarização prévias, conforme observado nos estudos anteriormente citados. Por outros mecanismos, a vasodilatação também poderia ser secundária à redução no aporte de oxigênio em território já em processo isquêmico iniciado. Outro ponto é que a angiogênese ou neovascularização ocorre geralmente adjacente à lesão tecidual, no local agredido ocorre substituição dos tecidos por fibrose sendo comum encontrar capilares colabados e destruídos, ou seja, o aumento dos vasos é esperado na microcirculação adjacente ao local agredido ⁷¹. Portanto é difícil definir se a dilatação e o aumento da densidade vascular seriam a causa ou a consequência da lesão isquêmica e/ou da fibrose distal observada pela autora.

5.4. Outros mecanismos propostos para explicar o acometimento segmentar da doença

Em nosso trabalho nos propusemos a testar se uma condição anatômica /topográfica associada aos limites das artérias subepicárdicas seria capaz de explicar o porquê do acometimento segmentar preferencial observado na doença de Chagas. Nossos resultados não confirmaram que essas regiões de “*watershed*” se associem a alterações da perfusão ou da mobilidade segmentares. Outros autores tentaram explicar a predileção da doença por determinadas regiões e muitas teorias foram propostas, a maioria deles enfocou a gênese da lesão apical na Doença de Chagas, muito pouco é comentado sobre o acometimento posterolateral.

Laranja et al (1956) acreditava que com o aumento dos volumes e da massa cardíaca associados a outros fatores como a redução da pressão sistólica, presença de lesões leves a moderadas nas coronárias e batimentos cardíacos ineficientes provocariam uma redução da pressão de perfusão do miocárdio e como consequência resultaria em uma isquemia

coronariana relativa ⁷². Porém a ausência de lesões obstrutivas na cinecoronariografia de pacientes chagásicos e os estudos necroscópicos como os de Oliveira et al (1981) e Mello de Oliveira (1998) não conseguiram encontrar relação entre o peso do coração com a lesão da ponta e além disso, conforme descreveu Ortiz et al (1987), a lesão apical pode ser encontrada mesmo na forma indeterminada da doença em corações sem dilatação ou hipertrofia ^{73,74,75}.

A teoria de Razo 1964 acreditava que o fator mecânico era decisivo no surgimento da lesão apical, fato este defendido até hoje por alguns autores como Lima Silva et al (2003) ^{76, 77}. Na teoria, a região apical fragilizada por mecanismos de inflamação, denervação autonômica e isquemia, devido a disposição anatômica em espiral de suas fibras musculares e sendo o local de menor espessura do coração quando submetido ao aumento da pressão intraventricular provocaria uma força de expansão, com estiramento e adelgaçamento das fibras musculares que levariam a protusão do tecido endocárdico sobre o epicárdico surgindo assim o aneurisma. Porém a lesão aneurismática não é encontrada apenas no ápice podendo ocorrer nas paredes anteriores do ventrículo direito e também na posterolateral do ventrículo esquerdo, sendo difícil imaginar deslocamento de fibras nestas localizações onde as paredes são mais espessas e não sofrem o movimento rotacional espiral descrito por Razo.

Koberle em 1968 na sua teoria neurogênia afirmou que os mecanismos de desnervação autonômica como a destruição dos gânglios parassimpáticos levaria a uma síndrome “parassimpaticopriva” onde o predomínio da ativação simpática e o efeito catecolaminérgico seriam responsáveis pela lesão miocárdica ¹⁵. Estudo experimental conduzido por Oliveira (1968) observou que a injeção de substância simpatomimética com estímulo beta-adrenérgico resultava, em animais, na formação de lesão apical semelhante a observada em humanos ⁷³. Autores como Bittencourt et al (1973), Carvalhal et al (1980) e Andrade et al (1982) apoiando aspectos relacionados à desnervação, acreditavam que a lesão do sistema de condução, particularmente do fascículo anterior do ramo esquerdo do feixe de HIS, provocaria um hemibloqueio anterior esquerdo com atraso na condução elétrica e assim, o atraso de contração da ponta em relação às outras paredes seria responsável por iniciar a lesão, porém não conseguiram encontrar uma maior frequência desta alteração elétrica nos pacientes com aneurismas ^{78,79,80}. A teoria neurogênica também possui argumentos contrários conforme revisado por Marin-Neto et al (2007): a desnervação simpática também ocorre em chagásicos, não se comprovou o aumento das catecolaminas, nem seu efeito de hiperestimulação miocárdica ou mesmo as potenciais lesões associadas a este aumento ¹⁵.

Existem evidências apoiando que o comprometimento segmentar da doença constitua um evento tardio e que retrate a presença de um processo inflamatório precedendo a fibrose e as alterações de mobilidade. Ferreira et al (1980) através do estudo necroscópico com objetivo de avaliar a vascularização em corações de chagásicos descreveu casos em que havia a presença de moderado a intenso processo inflamatório crônico na região apical mesmo sem qualquer distorção ou rarefação vascular ou mesmo formação aneurismática, em suas conclusões interrogou a possibilidade da rarefação e distorções vasculares sucederem a inflamação e precederem a instalação da lesão apical ³¹. Torreão et al (2015) avaliou, de forma indireta, o processo inflamatório in vivo utilizando ressonância magnética cardiovascular, pelas imagens em T2W (metodologia utilizada para identificar edema), ele demonstrou que a captação de sinal, sugestiva de processo inflamatório, ocorria em pacientes com forma indeterminada ou cardíaca crônica com ou sem disfunção cardíaca; ele também descreveu que as alterações eram identificadas mesmo em pacientes sem fibrose cardíaca e que neste grupo de pacientes os que apresentavam edema possuíam uma chance 2x maior de possuir alguma disfunção segmentar topograficamente relacionada, em sua análise as regiões mais acometidas também foram às paredes apicais e laterais (principalmente posterolateral) do ventrículo esquerdo ⁸¹. Garg et al (2016) utilizou PET com 18-fluorodeoxiglucose, um marcador de hipermetabolismo utilizado para revelar atividade inflamatória ativa em um paciente chagásico com 2 aneurismas, um na região apical e outro na parede posterolateral, relatando que os processos inflamatórios se localizam adjacentes aos mesmos, nos segmentos apicais, posterolateral basal e inferior basal do VE ⁸².

De Oliveira et al (2016), em estudo experimental, correlacionando os distúrbios da mobilidade parietal com os achados histológicos, descreveu que nos segmentos com alterações da mobilidade, o processo inflamatório e fibrose eram significativamente mais intensos, ele observou que as alterações da mobilidade se distribuíram de forma semelhante ao observado em humanos com predomínio nas regiões apical, posterolateral e inferior ⁸³.

A resposta inflamatória amplificada poderia estar associada à persistência de antígenos do *T.cruzi* nos tecidos miocárdicos. Estudo histopatológico como o realizado por Jones et al (1993) demonstrou a presença dos antígenos no tecidos com processo inflamatório vigente ⁸⁴. Higushi et al (1993) em estudo necroscópico encontrou antígenos e/ou parasitas em corações chagásicos na região apical ⁸⁵. Belotti et al (1995) realizou biópsias cirúrgicas miocárdicas in vivo em pacientes com forma arritmogênica da doença e sem disfunção ventricular severa, semelhantes aos da nossa amostra, e identificou a presença de antígeno do *T.cruzi* na região

posterolateral⁸⁶. Apesar disso, a presença dos antígenos do parasita não foi específica para os segmentos apreciados em nosso trabalho, tendo sido descritos também no septo e parede livre do ventrículo esquerdo. Franco, Moffa e Higushi (2003) descreveram focos de moderada a intensa miocardite associada a presença do antígeno e parasitas, inclusive em região afilada na parede posterolateral que já havia sido substituída por fibrose transmural⁸⁷. Todos os autores citados descrevem que a inflamação era mais intensa nos tecidos que possuíam antígenos, porém não é possível afirmar que exista um tropismo do parasita para determinadas regiões do ventrículo esquerdo.

Simões et al (2000) demonstrou, em pacientes chagásicos com e sem disfunção ventricular, a redução da captação do iodo-123-metaiodobenzilguanidina (I-123-MIBG), um marcador utilizado para avaliar a atividade simpática. Tal redução estava topograficamente relacionada aos defeitos de perfusão fixos ou paradoxais na cintilografia miocárdica e as alterações de mobilidade na ventriculografia radioisotópica comprovando assim que a desnervação simpática estava associada aos distúrbios de perfusão e as alterações de mobilidade parietal. O mesmo autor descreveu predomínio das áreas de desnervação simpática nas regiões apical e posterolateral, mesmo em pacientes sem cardiopatia estrutural identificável⁴⁰. Landesmann et al (2007) utilizando pacientes somente com a forma indeterminada da doença também encontrou captação reduzida do I-123-MIBG principalmente nas regiões da parede apical e inferior⁸⁸. Reforçando está hipótese Gadioli et al (2017) em sua tese afirmou que as áreas de desnervação simpática estavam topograficamente relacionadas com a progressão da disfunção sistólica do VE ao longo do tempo. Ele identificou que pacientes sem alterações da mobilidade prévia, mas, com desnervação simpática na cintilografia com 123- MIBG, possuíam chance 4 a 11 vezes maiores de desenvolver alterações da mobilidade segmentar em um tempo superior a 4 anos, a depender da intensidade do defeito de recaptação. Novamente a progressão da lesão segmentar foi observada nas regiões apical, posterolateral e inferior⁸⁹. É plausível supor por esta teoria, que a desnervação simpática preceda as outras lesões miocárdicas, provocando hiperreatividade com ocorrência de espasmos neurovasculares, isquemias transitórias e consequentemente fibrose. Porém, novamente aqui é difícil comprovar uma relação de causa e efeito, pois, a desnervação pode ser uma manifestação precoce tanto de processos inflamatórios quanto isquêmicos do miocárdio.

Conforme explanado acima, muitos autores tentaram, mas nenhuma teoria até o momento é capaz de explicar satisfatoriamente, pelo menos de forma isolada e sem falhas, o

porquê da Doença de Chagas possuir predileção por determinados segmentos do ventrículo esquerdo. Assim como nossos resultados demonstraram, mesmo a teoria de hipoperfusão nas regiões de “*watershed*” não parece constituir o mecanismo responsável por tal fato.

5.5. Limitações do estudo

Em nosso estudo utilizamos metodologias com resoluções espaciais e dimensões diferentes, sendo a cintilografia de perfusão miocárdica um método tridimensional e a cineangiocoronariografia um método bidimensional. O ideal seria um método misto capaz de analisar de forma simultânea a anatomia das artérias coronárias comparando com as regiões de hipoperfusão e alterações de mobilidade associadas às mesmas, como por exemplo, a angiotomografia coronária.

A coronária direita e a coronária esquerda foram avaliadas em imagens separadas, a cineangiocoronariografia não foi realizada com cateterização simultânea dos óstios coronários, diante disso as correlações topográficas poderiam demonstrar certa imprecisão. Tentamos resolver este problema considerando regiões mais amplas de alterações de mobilidade e dos defeitos de perfusão para as possíveis regiões de “*watershed*”. Outro ponto que devemos relatar em nosso estudo foi relacionado à avaliação do WSposterolateral na ventriculografia e do WS lateral e WS inferior basal na cintilografia, pois, obtivemos um número pequeno de pacientes com dominância da coronária esquerda para análise da mobilidade e defeitos de captação pela nossa definição de WS ausente. Portanto, a análise estatística para essas regiões ser considerada de baixo poder.

Novas tecnologias como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (SPECT) cardíacas que vem sendo utilizadas na avaliação da perfusão miocárdica e cada vez mais demonstram resultados conflitantes com o modelo de segmentação miocárdica adotada pela American Heart Association e utilizada mundialmente, inclusive em nosso trabalho. Evidências apontam que é difícil definir com precisão os territórios de irrigação pertencentes a cada artéria coronária, existe muita sobreposição e ocorre uma grande variabilidade interindividual. A participação da coronária esquerda na irrigação da parede lateral e inferior pode ser muito maior do que se supõe, enquanto a participação da coronária direita na irrigação do ventrículo esquerdo se demonstra cada vez mais restrita mesmo quando ela é dominante^{90,91,92,93}. Devemos lembrar que quando falamos em dominância, levamos em

consideração um aspecto anatômico em nível subepicárdico e não na quantidade total de miocárdio vascularizado pela artéria coronária.

Também devemos apontar que em nosso estudo não visualizamos diretamente a microcirculação, não existindo até o momento uma metodologia *in vivo* que possa ser aplicada para tal feito. Todavia cabe ressaltar que o estudo por nós realizado seguiu os pressupostos descritos pela autora em sua teoria de lesão microvascular, a qual foi baseada nos limites de irrigação anatômicos das artérias coronárias subepicárdicas. Portanto, testamos a hipótese conforme ela nos foi apresentada.

6. Conclusão:

No estudo apresentado não se comprovou que as alterações da mobilidade parietal ou os defeitos de perfusão nos segmentos do ventrículo esquerdo ocorram em regiões de “*watershed*”. Portanto nossos resultados não apoiam a hipótese de que o “*watershed*” contribua para os mecanismos de lesão miocárdica na cardiopatia chagásica crônica.

7. Bibliografia:

1. WHO Expert Committee on the control of Chagas disease: Second Report in the WHO Expert Committee, Geneva. WHO 2002
2. UNICEF-UND. World Bank. WHO. Programme for Research and Training in Tropical Disease. Chagas' Disease, 2003.
<http://who.int/tdr/dw/chagas2003.htm>
3. Dias, J.C.P. Avanços e Perspectivas na avaliação do paciente chagásico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1994; 27(2):41-44
4. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília, 2008.
www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilna.exe/sys/start.htm?sid=30
5. Martins-Melo, F.R. et al. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. Tropical Medicine and International Health 2012; 17(9): 1066-1075
6. Moncayo, A.; Silveira, A.C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future Challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2009; 104(1): 17-30
7. Hotez, P.J. et al. An Unfolding Tragedy of Chagas Disease in North America. PLOS Neglected Tropical Diseases 2013; 7:1-4
8. Requena-Méndez, A. et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases 2015; 9(2): 1-15
9. Nunes, M.C.P. et al. Chagas Disease an Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(9): 767-776
10. Rassi, A.; Rassi Junior, A.; Marin-Neto, J.A. Chagas Disease. Lancet 2010; 375:1388-1402
11. Ministério da Saúde – Boletim Epidemiológico Doença de Chagas Aguda no Brasil série histórica 2000 a 2013. Secretária de Vigilância em Saúde 2015; 46 (21):1-9
12. Marin-Neto, J.A.; Simões, M.V.; Sarabanda, A. Cardiopatia Chagásica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 1999; 72(3) : 265-280
13. Terra Filho, J.; Manço, J.C. O pulmão na Doença de Chagas. In: Paulo Tavares Ed. Atualizações em Fisiologia Respiratória. Editora Cultura Médica 1991: pag 116
14. Rassi Junior, A.; Rassi, S.G.; Rassi, A. Morte Súbita na Doença de Chagas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2001; 76 (1): 75-85
15. Marin-Neto, J.A. et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. Circulation 2007; 115: 1109-1123

16. Pinheiro de Andrade, J. et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Resumo Executivo. *ArqBrasCardiol* 2011; 96(6):434-442
17. Bestetti, R.B.; Restini, C.B. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. *International Journal of Cardiology* 2014; 176: 309-314
18. Torres, C.M. Sobre anatomia patológica da doença de Chagas *Hospital* 1941; 36: 391-409
19. Brito, T.; Vasconcelos, E. Necrotising Arteritis in *Megaesophagus*. Histopathology of ninety-one biopsies taken from Cardia. *Rev. Inst. Med. Trop São Paulo* 1959; 1(3): 195-206
20. Okamura, M. et al. The Pathology of Experimental Chagas Disease in Mice: Digestive Tract Changes with a Reference to Necrotizing Arteritis. *Rev. Inst. Med. Trop São Paulo* 1960; 2(1): 17-28.
21. Rossi, M.A.; Carobrez, S.G. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. *Br.J.exp.Path.* 1985; 66: 155-160
22. Rossi, M.A.; Gonçalves, S.; Ribeiro-dos-Santos, R. Experimental *Trypanosoma cruzi* Cardiomyopathy in BALB/c Mice. The Potential Role of Intravascular Platelet Aggregation in Its Genesis. *Am.J.Pathol.* 1984; 114: 209-216
23. Factor, S.M. et al. Abnormalities of the Coronary Microcirculation in Acute Murine Chagas' Disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1985; 34(2): 246-253
24. Andrade, Z.A. et al. Myocardial Changes in Acute *Trypanosoma cruzi* Infection. Ultrastructural Evidence of Immune Damage and the Role of Microangiopathy. *American Journal of Pathology* 1994; 144(6): 1403-1411
25. Rossi, M.A.; Ramos S.G. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am. Heart J.* 1996; 132: 207-210
26. Ferrans, V.J. et al. Basement Membrane Thickening in Cardiac Myocytes and Capillaries in Chronic Chagas' Disease. *The American Journal of Cardiology* 1988; 61: 1137-1140
27. Torres, S.H. et al. Capillary damage in skeletal muscle in advanced Chagas disease patients. *Parasitol Res* 2004; 93: 364-368
28. Torres, C.M. Miocitólise e fibrose do miocárdio na Doença de Chagas. *Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara* 1960; 58 (2): 161-182
29. Marin-Neto, J.A.; Simões, M.V.; Rassi Junior, A.. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2013; 46(5): 536-541

30. Higuchi, M.L. et al. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart* 1999 ; 82(3): 279-285
31. Ferreira, C.S. et al. Coronariografia Post-Mortem na Cardite Chagásica Crônica. Correlação Anatomo-Radiológica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1980; 34(2): 81-86
32. Morris, S.A. et al. Verapamil Ameliorates Clinical, Pathologic and Biochemical Manifestations of Experimental Chagasic Cardiomyopathy in Mice. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 782-789
33. Dong, R. et al. Verapamil Ameliorates the Clinical and Pathological Course of Murine Myocarditis. *J. Clin. Invest* 1992; 90: 2022 – 2030
34. Torres, F.W. et al. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *American Heart Journal* 1994; 129 (5): 995-1001
35. Petkova, S.B. et al. The Role of Endothelin in the Pathogenesis of Chagas Disease. *Int.J.Parasitol* 2001; 31(6): 499-511
36. Rochitte, C.E. et al. Myocardial Delayed Enhancement by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Chagas' Disease. A Marker of Disease Severity. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(8):1553-1558
37. Saad, E.A. et al. Estudo hemodinâmico e angiográfico. In : *Cardiopatia Chagásica*. J.Romeu Cansado e Moisés Chuster. Editora. Fundação Carlos Chagas 1985; 188
38. Acquatella, H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation* 2007; 115(9): 1124-1131
39. Acquatella, H. et al. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33(2): 522-529
40. Simões, M.V. et al. Relation of Regional Sympathetic Denervation and Myocardial Perfusion Disturbance to all Motion Impairment in Chagas' Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2000; 86: 975-981
41. Regueiro, A. et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *International Journal of Cardiology* 2013; 165: 107-112
42. Rochitte, C.E. et al. Cardiac Magnetic Resonance in Chagas' Disease. *Artificial Organs* 2007; 31 (4): 259-267
43. Mangla, R. et al. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics. *Radio Graphics* 2011; 31: 1201-1214
44. Bladin, C.F.; Chambers, B.R. Clinical features, pathogenesis and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. *Stroke* 1993; 24: 1925-1932

45. Bladin, C.F.; Chambers, B.R. Frequency and Pathogenesis of Hemodynamic Stroke. *Stroke* 1994; 25: 2179-2182
46. Momjian-Mayor, I.; Baron, J.C.. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. Review of Cerebral Perfusion Studies. *Stroke* 2005; 36: 567-577
47. Sambiasi, N.V.; Higushi, M.L.; Benvenuti, L.A. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic Chagas patients is associated with ischemic lesion of segmental thinnings of ventricles. *Invest Clin* 2010; 51(4): 531-539
48. Oliveira, J.S.M. et al. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *American Heart Journal* 1985; 109: 304-308
49. Bonow, R.O. et al. *Tratado de Doenças Cardiovasculares Braunwald* 7ª edição Editora Elsevier 1987 pag 423-455
50. Ribeiro, E.E. et al. *Hemodinâmica e cardiologia intervencionista. Abordagem clínica*, 1ª edição. Editora Manole 2008 pag: 4-10
51. Hoyt, J. et al. Left anterior descending artery length and coronary atherosclerosis in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress induced cardiomyopathy). *International Journal of Cardiology*, 2010; 5: 112–115.
52. Martins-melo, F.R. et al Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica* 2014; 130: 167-174.
53. Guariento, M.E.; Orogz, J.E.; Gotijo, J.A. Clinical relationship between Chagas' disease and primary arterial hypertension at na outpatient referral. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(6):431-434
54. Gurgel, C.B. et al. Frequency of Hypertension in Chronic Chagas' disease. Retrospective Clinical Study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(6): 545-548
55. Alves, R.M. et al. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *VerSoc Bras Med Trop* 2009; 42(60): 622-628
56. Andrade, J.P. et al. I Diretriz Latino Americana para Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(6): 434-442
57. Garzon, S.A.; Lorga, A.M.; Nicolau, J.C. Eletrocardiography in Chagas' heart disease. *São Paulo Medical Journal* 1995; 113(2): 802-813
58. Perlmutter, L.M.; Jay, M.E.; Levin, D.C. Variations in the blood supply of the left ventricular apex. *Invest Radiol* 1983; 18(2):138-40.
59. Andrew, C.Y. et al. Coronary Artery Anatomy and Apical Sparing in Apical Ballooning Syndrome: Implications for Diagnosis and aetiology. *Heart, Lung and Circulation* 2010; 19: 219–224

60. Moore, K.L. Anatomia orientada para a clínica, 3ª Edição. Editora Guanabara Koogan 1994 Capítulo1: 29-112
61. Fontes, V.F. et al. Avaliação cineangiocardiógráfica da cardiopatia chagásica crônica. *ArqBrasCardiol* 1972; 25 (5): 31-35
62. Carrasco, H.G. et al. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: Detection of early damage. *Am Heart J* 1982; 104 (3): 599-602
63. Arreaza, N. et al. Radionuclide Evaluation of Left-Ventricular Function in Chronic Chagas' Cardiomyopathy .. *J Nucl Med* 1983; 24: 563-567
64. Sarambada, A.V. et al. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol* 2005; 102: 09-19
65. Marin- Neto, J.A. et al. Myocardial Perfusion Abnormalities in Chronic Chagas' disease by Thallium -201 Scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 780-784
66. Hiss, M.D. et al. Changes in Myocardial Perfusion Correlate with Deterioration of Left Ventricular Systolic Function in Chronic Chagas' disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(2): 164-172
67. Jörg, ME. Tripanosomiasis cruzi; anarquía angiotopográfica por descapilarización mesenguimorreactiva: cofactor patogénico de lamiocardiopatía crónica. *Pren Med Argent* 1974; 61:94-106
68. Tanowitz, H.B. et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 43(3):274-281
69. Roffe, E. et al. Trypanosoma cruzi causes paralyzing systemic necrotizing vasculites driven by pathogen-specific type I immunity in mice. *Infect Immun* 2016; 84(4): 1123-1136
70. Bonney, K.M.; Engman, D.M. Autoimmune Pathogenesis of Chagas Heart Disease Looking Back, Looking Ahead. *Am J Pathol* 2015; 185(6): 1537-1547
71. Cotran, R.S. et al. Robins Patologia Estrutural e Funcional, 5ª edição. Editora Guanabara Koogan 1996, capítulo 3: 68-74
72. Laranja, F.S. et al. Chagas' Disease a Clinical, Epidemiologic and Pathologic Study .*Circulation* 1956; 14: 1035-1060
73. Oliveira, J.S. et al..Apical Aneurysm of Chagas' Heart Disease. *Br Heart J* 1981; 46(4): 436-437
74. Oliveira, J.A. Heart Aneurysm in Chagas' disease .*Ver.Inst.Med.Trop.S.Paulo* 1998; 40 (5): 301-307

75. Ortiz, J. et al. Alteração segmental na forma indeterminada da Doença de Chagas. Estudo Ecocardiográfico. Arq Bras Cardiol 1987; 49: 217-220
76. Nogueira, E.A. The apical ventricular lesion in Chagas' Heart Disease. São Paulo Medical Journal 1995; 113(2): 785-790
77. Lima Silva, J.L. et al. A lesão cardíaca vorticilar associada à Doença de Chagas. Ver Med Minas Gerais 2003; 13(3): 179-182
78. Bittencourt, L.A. et al. Sobre a Patogenia da Lesão Apical do Coração na Cardiopatia Chagásica. Arq. Bras. Cardiol 1973; 26 (6): 577-583
79. Carvalhal, S. et al. A lesão apical na cardiopatia chagásica. Arq. Bras. Cardiol 1980; 35(2): 171-176
80. Andrade, Z.A. Patogenia da Doença de Chagas Novos Aspectos. Arq. Bras. Cardiol. 1982; 38(4): 255-260
81. Torreão, J.A. et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2015; 17: 97-108
82. Garg, G. et al. Cardiac ¹⁸F-FDG uptake in Chagas' disease. Journal of Nuclear Cardiology 2016; 23(2): 321-325
83. De Oliveira, L.F. et al. Histopathological Correlates of Global and Segmental Left Ventricular Systolic Dysfunction in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2016; 5(1): 1-11
84. Jones, E.M. et al. Amplification of a Trypanosoma cruzi DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg 1993; 48(3): 348-357
85. Higushi, M.L. et al. Correlation Between Trypanosoma cruzi Parasitism and Myocardial Inflammatory Infiltrate in Human Chronic Chagasic Myocarditis: Light Microscopy and Immunohistochemical Findings. Cardiovasc Pathol 1993; 2(2): 101-106
86. Bellotti, G.B. et al. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. American Heart Journal 1995; 131(2): 301-307
87. Franco, F.G.; Moffa, P.J; Higuchi, M.L. .CorrelaçãoAnatomoclínica. Arq Bras Cardiol 2003; 81(2): 210-215
88. Landesmann, M.C. et al. Cintilografia Cardíaca com Metaiodobenzilguanidina Marcada com Iodo-123 em pacientes no Estágio Inicial da Fase Crônica da Doença de Chagas. Revista Socerj 2007; 20(1): 40-46
89. Gadioli, L.P. et al. Regional myocardial sympathetic denervation precedes the development of left ventricular systolic dysfunction in Chronic Chagas Cardiomyopathy trabalho 2017, 30 folhas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP, Ribeirão Preto 2017.

90. Pereztol-Valdés, O. et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *European Heart Journal* 2005; 26: 2637-2643
91. Ortiz, J.T. et al. Correspondence between the 17- Segment Model and Coronary Arterial Anatomy Using Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008; 1(3): 282-293
92. Donato, P. et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary anatomy obtained by multi-detector computed tomography: an ex vivo contribution. *Surg Radiol Anat* 2012; 34: 805-810
93. Nordlund, D. et al. Extent of Myocardium at Risk for Left Anterior Descending Artery, Right Coronary Artery, and Left Circumflex Artery Occlusion Depicted by Contrast-Enhanced Steady State Free Precession and T2-Weighted Short Tau Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1-8

8. ANEXO – Aprovação no comitê de ética e pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
---	--	---

Ofício nº 45/2017-CEP/CSE-FMRP-USP

Ribeirão Preto, 18 de Dezembro de 2017.

Prezado Senhor,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e **Aprovado "ad referendum"** do Comitê de Ética em pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, na data de 18 de Dezembro de 2017.

CAAE: 79696116.9.0000.5414

Projeto de pesquisa: "Investigação da correlação topográfica das regiões de "watershed na árvore arterial coronária com as alterações de perfusão e de fibrose regional miocárdicas em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica"

Pesquisador: Carlos Henrique Bonádio Terra

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado a este CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Laércio Joel Franco
Coordenador do CEP/CSE-FMRP-USP.

Ilmo. Sr.
Dr. Carlos Henrique Bonadio Terra
Médico Assistente do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP
LJF/mcf

Rua Terezina, 690 –Sumarezinho - Ribeirão Preto, SP – 14055-380 – E-mail: cep.cse@fmrp.usp.br
Fone: 55 16 3315-0009