SÁVIO JOSÉ DE MENESES CARDOSO

**Avaliação de aterosclerose coronária em pacientes com
doença de Chagas por tomografia computadorizada de
múltiplos detectores**

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cardoso, Sávio José de Meneses

Avaliação de aterosclerose coronária em pacientes com doença de Chagas por tomografia computadorizada de múltiplos detectores / Sávio José de Meneses Cardoso. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Aterosclerose 3.Tomografia computadorizada

USP/FM/DBD-065/12

“Aquilo que é impenetrável para nós existe de fato.

Por trás dos segredos da natureza
há algo sutil, intangível e inexplicável”.

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Jamisson e Sulamita**, por todo esforço empregado à minha formação profissional, muitas vezes renunciando aos seus próprios sonhos para realizar os meus.

À minha amada esposa **Marina**, cúmplice e companheira de sempre. A quem muito admiro e agradeço por dividir comigo os melhores momentos da vida. Seu apoio foi essencial para a conclusão deste projeto.

À minha pequena filha **Lara**, cujo nascimento inspira a tornar-me uma pessoa melhor a cada dia. A quem espero ser sempre motivo de admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte**, por toda confiança e pelo estímulo constante à pesquisa científica. Por todo conhecimento e experiência, a minha admiração.

Aos **Professores Drs. José Rodrigues Parga e Luiz Francisco Rodrigues de Ávila**, por todos os ensinamentos, carinho e amizade de sempre.

Aos **colegas médicos** que fizeram e fazem parte do Departamento de Imagem Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor – HC/FMUSP), em especial aos **Drs. Jorge Torreão e Mateus Diniz Marques**, por toda ajuda. À todos, minha eterna amizade.

Aos **Drs. Bárbara Ianni e Fábio Fernandes**, pelo interesse e ajuda na construção deste projeto.

À **Lenira Cipriano**, pela amizade e ajuda em toda realização deste estudo.

À **Ivan Marchetti**, pela colaboração administrativa no agendamento e realização dos exames.

À **equipe de enfermagem e de biomédicos** do Departamento de Imagem do Instituto do Coração (InCor – HC/FMUSP), pela excelência na realização dos exames e atenção aos pacientes.

À **Lia Melo**, pela paciência, atenção e ajuda na programação deste projeto.

Aos **pacientes**, que aceitaram participar deste estudo.

Ao **Instituto do Coração** (InCor – HC/FMUSP), representado por todo o Departamento de Imagem.

Ao **Instituto de Radiologia** (InRad – HC/FMUSP), representado pelo departamento de pós-graduação.

À **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo apoio financeiro para a realização deste projeto (processo 2009/53534-7).

Normatização adotada

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

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

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença de Chagas.....	2
1.2 A tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores	11
2 OBJETIVOS.....	13
3 MÉTODOS.....	15
3.1 Grupo de estudo	16
3.2 Aquisição da angiografia coronária por tomografia computadorizada.....	18
3.3 Análise da angiografia coronária por tomografia computadorizada.....	22
3.4 Análise estatística	27
4 RESULTADOS.....	28
4.1 Características clínicas dos pacientes	29
4.2 Doença arterial coronária.....	32
4.3 Caracterização das placas	37
4.4 Qualidade técnica das imagens e intercorrências.....	39
4.5 Resultado de análise alternativa pareada	39
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÕES.....	54
7 ANEXOS	56
8 REFERÊNCIAS	68

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Escore de cálcio coronariano demonstrando calcificações na artéria coronária descendente anterior.....	23
Figura 2 -	Escore de cálcio coronariano demonstrando calcificações nos três territórios coronarianos (descendente anterior, circunflexa e direita)	23
Figura 3 -	Reformatações multiplanares evidenciando aneurisma apical no ventrículo esquerdo em paciente portador da DCh	24
Figura 4 -	Segmentação coronariana	25
Figura 5 -	Reformatação planar curva mostrando artéria descendente anterior de paciente portador da DCh sem alterações.....	26
Figura 6 -	Reformatação planar curva mostrando artéria descendente anterior de paciente portador da DCh apresentando placas ateromatosas e redução luminal	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros de escaneamento da angiografia coronária por tomografia computadorizada	21
Tabela 2 -	Características clínicas da amostra	29
Tabela 3 -	Comparação do risco de Framingham entre os grupos.....	30
Tabela 4 -	Distribuição dos riscos de Framingham entre os grupos.....	31
Tabela 5 -	Comparação dos escores de cálcio, estenose, número de coronárias e número de segmentos de acordo com os grupos de pacientes com doença de Chagas e grupo controle.....	32
Tabela 6 -	Associação da idade arterial e do risco cardiovascular pelo escore de cálcio segundo a condição de doença de Chagas	34
Tabela 7 -	Distribuição do grau de estenose, número de coronárias e número de segmentos.....	35
Tabela 8 -	Distribuição de estenoses significativas entre os grupos.....	36
Tabela 9 -	Caracterização das placas coronarianas entre os grupos	37
Tabela 10 -	Presença de placas de acordo com o grupo de Chagas	38
Tabela 11 -	Presença de estenose significativa de acordo com o grupo de Chagas	38
Tabela 12 -	Características clínicas da amostra pareada	40
Tabela 13 -	Comparação do risco de DAC pelo escore de Framingham entre os grupos (amostra pareada, 43 pacientes)	41
Tabela 14 -	Distribuição dos riscos de Framingham entre os grupos na amostra pareada.....	41
Tabela 15 -	Comparação dos escores de cálcio, estenose, número de coronárias e número de segmentos conforme os grupos de pacientes com doença de Chagas e grupo controle (amostra pareada)	42
Tabela 16 -	Distribuição do grau de estenose, número de coronárias e número de segmentos (amostra pareada).....	43

Tabela 17 - Distribuição de estenoses significativas entre os grupos (amostra pareada)	44
Tabela 18 - Caracterização das placas coronarianas entre os grupos (amostra pareada)	44
Tabela 19 - Associação da idade arterial e do risco cardiovascular pelo escore de cálcio segundo a condição de doença de Chagas (amostra pareada)	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ACI	Angiografia coronária invasiva
ATC	Angiografia coronária por tomografia computadorizada
DAC	Doença arterial coronária
DCh	Doença de Chagas
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECG	Grupo com alterações eletrocardiográficas
EUA	Estados Unidos da América
FE	Fração de ejeção
FI	Grupo da forma indeterminada
GC	Grupo controle
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
ICC	Grupo com insuficiência cardíaca congestiva
IM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
MDRD	<i>Modification of diet for renal disease</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
TCMD	Tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores
VE	Ventrículo esquerdo
vs.	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
bpm	batimentos por minuto
dl	decilitros
Kg	quilogramas
kV	quilovolts
m ²	metro quadrado
mA	miliampère
mg	miligramas
min	minutos
ml	mililitros
mm	milímetros
ms	milisegundos
mSv	milisivert

RESUMO

Cardoso SJM. *Avaliação de aterosclerose coronária em pacientes com doença de Chagas por tomografia computadorizada de múltiplos detectores* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: A doença de Chagas (DCh) representa um grave problema de saúde pública na maioria dos países da América Latina. Sintomatologia frequente, a dor torácica ou precordial em pacientes com DCh pode assemelhar-se àquela observada na doença arterial coronária (DAC), constituindo-se, dessa forma, em desafio diagnóstico para os clínicos. A frequência da DAC em pacientes com DCh continua indefinida na literatura, permanecendo a hipótese de que pacientes com DCh possam apresentar menor proporção de DAC. A angiografia coronária por tomografia computadorizada (ATC), em aparelho de múltiplas colunas de detectores, é um método não invasivo de alta acurácia que permite o diagnóstico precoce de placas ateromatosas, obstrutivas ou não, e que poderia detectar a frequência de DAC neste grupo de pacientes. **OBJETIVO:** Investigar a presença de aterosclerose coronária em pacientes com DCh, comparando com um grupo controle de indivíduos assintomáticos e sem doença coronária conhecida, utilizando a angiografia coronária por tomografia computadorizada. **MÉTODOS:** Foram estudados 43 pacientes portadores da DCh, sendo 16 (37,2%) homens. O grupo controle foi composto por 66 indivíduos não portadores da DCh, sendo 28 (42,4%) homens. Os grupos foram pareados pelo escore de risco de Framingham, respeitando-se a mesma faixa de risco (baixo, intermediário e alto), além do pareamento por sexo e faixa etária. Os exames foram realizados em tomografia computadorizada de 320 colunas de detectores e o diagnóstico de DAC foi definido pela presença de placa aterosclerótica, mesmo sem causar obstrução luminal. DAC obstrutiva significativa foi considerada pela presença de ao menos uma placa causando redução maior do que 50% do diâmetro da luz arterial. **RESULTADOS:** Foram observadas diferenças significativas nos parâmetros relacionados à DAC, sendo sua frequência significativamente menor nos pacientes portadores da DCh. A presença de DAC foi observada em 9 indivíduos (20,9%) portadores da DCh e em 32 indivíduos do grupo controle (48,5%), com $p=0,004$. A magnitude da estenose coronária foi significativamente menor nos pacientes com DCh que nos controles na análise por paciente, por território e por segmentos coronários ($p<0,001$, $p=0,012$ e $p=0,045$, respectivamente). **CONCLUSÕES:** Os pacientes portadores da DCh apresentam baixa frequência de DAC definida pela tomografia computadorizada de artérias coronárias. A frequência de DAC, obstrutiva ou não, em pacientes com DCh foi significativamente menor que a observada no grupo controle de pacientes sem DAC prévia conhecida.

Descritores: doença de Chagas, aterosclerose, tomografia computadorizada.

SUMMARY

Cardoso SJM. *Evaluation of coronary atherosclerosis in patients with Chagas' disease by multidetector computed tomography* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

INTRODUCTION: Chagas' disease (CD) is a serious public health problem in most of Latin American countries. Precordial or chest pain in patients with CD is a frequent symptom and can be similar to that observed in coronary artery disease (CAD), what represents a diagnostic challenge to the physicians. The frequency of CAD in patients with CD continues undefined in the literature, remaining the hypothesis that patients with CD could present a lower proportion of CAD. Computed tomography angiography (CTA) is a high accuracy and non-invasive method that allows an early diagnostic of atherosclerotic plaque, obstructive or not, and that could detect the frequency of CAD in this group of patients. **OBJECTIVE:** Investigate coronary atherosclerosis by CTA in patients with CD, comparing with an asymptomatic control group without known CAD. **METHODS:** 43 patients with CD were studied and 16 (37.2%) were men. The control group was composed by 66 non-carriers of CD and 28 (42.4%) were men. The groups were matched for Framingham risk score (low, medium and high) as well as sex and age. The exams were performed in 320-multidetector rows CT and the CAD diagnostic was defined as the presence of atherosclerotic plaques, even without luminal obstruction. Significant obstructive CAD was considered if at least one plaque was present causing more than 50% of reduction in the arterial lumen diameter. **RESULTS:** Significant differences were observed in parameters related to CAD, showing lower frequency of CAD in patients with CD. The presence of CAD was observed in 9 patients (20.9%) with CD and in 32 patients (48.5%) from the control group, with $p=0.004$. The magnitude of coronary stenosis was significantly lower in patients with CD than in controls, in a per patient, per territory and per segment coronary analyses ($p<0.001$, $p=0.012$ e $p=0.045$, respectively). **CONCLUSIONS:** Patients with CD have a low frequency of CAD defined by coronary CTA. The CAD frequency, obstructive or not, in patients with CD was significantly lower than the observed in the control group without known CAD.

Descriptors: Chagas' disease, atherosclerosis, computed tomography.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE CHAGAS

Há pouco mais de 100 anos, em 1909, ocorria o enorme feito científico de Carlos Justiniano Ribeiro Chagas: a descoberta de uma nova espécie mórbida do homem, uma nova tripanossomíase americana, que foi então denominada Doença de Chagas (DCh), imortalizando o estudioso como epônimo. O cientista mineiro descobriu o vetor (inseto conhecido popularmente como barbeiro – gênero *Triatoma*), o agente etiológico da doença (o protozoário *Trypanosoma cruzi*) e a sua patologia, além de descrever as formas aguda e crônica e o comprometimento dos sistemas neurológico e cardíaco ^{1,2}.

Mesmo após o centenário da descoberta e com a realização de estudos recentes, os mecanismos patogênicos do envolvimento cardíaco na DCh não foram totalmente esclarecidos e a complexa interação parasito-hospedeiro continua apresentando-se como um desafio ³⁻⁵.

Referida como a maior causa de miocardite no mundo ⁶, essa patologia apresenta área de risco de infecção que se estende desde o sul dos EUA até o sul da Argentina ⁷. A DCh representa um grave problema de saúde pública na América Latina ⁸, com elevadas morbidade e mortalidade ^{8,9}. No Brasil, é a quarta causa de morte entre as doenças infecto parasitárias. Estima-se haver cerca de 1,9 milhões de portadores da DCh no país ¹⁰⁻¹².

A doença afeta principalmente a população de áreas rurais e de baixa condição socioeconômica ¹³. O efetivo controle da transmissão vetorial tem promovido declínio na prevalência e incidência de pessoas cronicamente infectadas ^{14,15}. O Brasil, por meio do Ministério da Saúde, recebeu no dia 9 de junho de 2006 a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde ¹⁶. É importante enfatizar, no entanto, que a certificação não representa o controle efetivo da doença no país, mas apenas a eliminação (interrupção momentânea) da transmissão por esta espécie. Vale lembrar que o Brasil apresenta uma enorme diversidade de espécies de triatomíneos vetores da doença, sobretudo na região Nordeste, as quais podem passar pelo processo de domiciliação. Na Amazônia foram registrados mais de 300 casos diagnosticados nos últimos dez anos ¹⁷, demonstrando que ainda existem áreas sob risco.

O controle epidemiológico da DCh foi intensificado, basicamente, a partir da década de 90, quando foi considerada pelo Banco Mundial como a doença de maior impacto socioeconômico, medida pelo “Disability-adjusted life years” (DALYs), de repercussão maior que o efeito combinado de todas as outras infecções parasitárias. Desde então, políticas multinacionais foram implementadas pela iniciativa do Cone Sul, resultando numa redução progressiva de sua prevalência ¹⁸.

Diante da diversidade sociocultural e econômica nas diversas regiões do país, sempre observou-se uma maior concentração de pacientes com DCh em áreas rurais e urbanas do Centro-Oeste, Nordeste e em algumas

subregiões do Sudeste ^{19,20}. A migração da população rural para áreas urbanas tem modificado esse quadro, formado também por pacientes que habitam áreas urbanas e periurbanas de grandes cidades da América Latina ⁶. O Brasil possui cerca de 70% dos indivíduos infectados vivendo nas cidades. São Paulo tem cerca de 300.000 infectados e o Rio de Janeiro, cerca de 200.000 ⁷. Em grandes cidades de países como Bolívia e Paraguai, a proporção é menor ²¹.

A população sob risco nos países desenvolvidos tem aumentado em razão do êxodo latino-americano. Nesses países, a sorologia para DCh em doadores não é rotineira. Estima-se que existam 100.000 ou mais pessoas cronicamente infectadas nos Estados Unidos da América (EUA), sendo a transmissão por via transfusional e congênita o principal problema ⁶.

Uma nova forma de transmissão atípica vem sendo relatada. Casos recentes da doença na forma aguda foram consequentes à transmissão por via oral após a ingestão de caldo de cana e açaí em locais da Região Sul e da Amazônia. Os insetos vetores, silvestres provavelmente, foram triturados durante o preparo ou suas fezes contaminaram o alimento ²².

Em geral, na história natural da DCh, observa-se um grande hiato entre a contaminação e o aparecimento dos sintomas relativos à forma clínica da doença ²³. Essa característica evolução insidiosa da doença mantém uma elevada prevalência de portadores crônicos e perpetua seu impacto sobre a mortalidade da população geral, sendo o envolvimento cardíaco o principal responsável por esse desfecho negativo ¹⁴.

O diagnóstico na fase inicial faz-se por meio de técnica simples: a da microscopia direta sobre gota fresca de sangue (“a fresco”). Diante da suspeita clínica, se for negativo o primeiro exame, deve-se repeti-lo por três ou quatro vezes ao dia, durante vários dias ²². Tal diagnóstico pode também ser obtido por meio da positividade da sorologia a partir da segunda ou terceira semanas ²⁴.

Na fase aguda, a miocardite aparece como achado frequente, representando a principal causa de morte ²⁵. Os sintomas dessa fase, quando presentes, desaparecem após dois meses, porém as reações sorológicas permanecem positivas ²³. Estima-se que em 70% dos casos não hajam novas manifestações clínicas e o indivíduo permaneça na forma indeterminada, na qual apenas apresenta sorologia positiva, porém sem qualquer sintoma, sem alterações eletrocardiográfica, radiológica ou comprometimento digestivo ^{23,26}. A patogenia na forma indeterminada da DCh é pouco conhecida. O acometimento de tecidos cardíacos, músculo-esqueléticos ou gastrointestinais, pode ser representado, nesta fase, por lesões microscópicas focais ^{7,27}. Achados de biópsia endomiocárdica demonstram alterações leves, como degeneração de fibras, infiltrado inflamatório, edema intersticial e fibrose miocárdica ²⁸. A fibrose miocárdica, neste grupo, tem sido confirmada de forma não invasiva por ressonância magnética cardíaca ²⁹.

O significado funcional da miocardite focal nesta fase da doença é controverso, sendo descrito tanto um aspecto cumulativo das lesões quanto evidências de que as lesões sejam autolimitadas ^{27,30}. Estudos mostram, por

meio de biópsias, que em 40% dos casos as lesões podem não estar representadas nos fragmentos obtidos, por serem discretas e focais em portadores da forma indeterminada ³¹.

Apenas cerca de 30% dos pacientes nesta fase assumem formas clínicas, como digestiva e cardíaca ²³. A forma digestiva caracteriza-se por alterações ao longo do trato digestivo, ocasionadas por lesões dos plexos nervosos (destruição neuronal simpática), com consequentes alterações da motilidade e morfologia, sendo o megaesôfago e o megacólon as manifestações mais comuns ²², podendo ocorrer isoladamente ou em associação com a forma cardíaca ²³.

A forma cardíaca é caracterizada pela miocardite chagásica crônica, a qual pode apresentar-se com manifestações da miocardiopatia dilatada, arritmogênica ou mista. Nesta última, as manifestações de insuficiência cardíaca associam-se e igualam-se em importância às arritmias, aumentando, consideravelmente, o potencial de morbimortalidade ²³. Pacientes assintomáticos podem apresentar, na fase crônica, apenas alterações eletrocardiográficas, sem evidência de disfunção miocárdica ²³.

O coração é o órgão mais frequentemente e severamente envolvido na doença de Chagas. A patogênese da cardiopatia chagásica crônica ainda não é totalmente compreendida. Vários e diferentes mecanismos são propostos. Entre eles estão a destruição direta do tecido pelo *Trypanosoma cruzi*, anormalidades no sistema nervoso autônomo e o envolvimento de mecanismos autoimunes ³². Anatomicamente, a cardiomiopatia chagásica é caracterizada por um progressivo aumento das dimensões do coração, que

pode atingir volumes importantes devido à dilatação das câmaras. Mais de 50% dos corações chagásicos apresentam uma lesão peculiar na região apical, mais comum no ventrículo esquerdo, caracterizada por afilamento e abaulamento dessa região, denominada de aneurisma apical ³², que é considerada como uma possível causa de formação de trombos ⁷.

A miocardite chagásica crônica apresenta-se como um processo dinâmico, o qual se reativa periodicamente em focos que evoluem para a fibrose, podendo-se observar lesões em diferentes fases de evolução ²⁷. A fibrose contribui para a rigidez miocárdica e é um fator decisivo no mecanismo de insuficiência cardíaca ³¹.

Quando se avalia o prognóstico na fase aguda, os dados são variáveis, com a mortalidade podendo chegar a 8,3%. Na fase crônica, o potencial evolutivo da forma indeterminada medido em diversos estudos longitudinais de coortes em áreas endêmicas, e a evolução para o comprometimento cardíaco têm ocorrido entre 1 a 3% dos casos por ano ³³.

O espectro de manifestações clínicas cardíacas na DCh pode variar desde a ausência de sintomas, mas com nítidas alterações orgânicas e funcionais, até a morte súbita. Apesar de os sintomas devidos à síndrome de insuficiência cardíaca congestiva e às disritmias serem os mais comuns, a dor precordial é significativa manifestação de DCh em cerca de 16% desses pacientes ^{34,35}.

Por causa da alta prevalência de doença arterial coronária (DAC) na população em geral, pacientes chagásicos com dor precordial constituem-se em desafio diagnóstico para os clínicos.

O vasoespasma coronariano tem sido responsabilizado por infarto miocárdico (IM) em alguns pacientes não portadores da DCh e com artérias coronarianas normais. É sabido que no portador da DCh, pelo menos no Brasil, ocorrem, de modo quase que constante, lesões e desequilíbrio do sistema nervoso autônomo intracardíaco. Isso poderia predispor ao espasmo arterial coronariano, com consequente isquemia e necrose miocárdica. A presença de isquemia na cardiopatia chagásica crônica tem sido associada à obstrução vascular e a anormalidades na microcirculação miocárdica ³⁶⁻³⁸. Em um grupo desses pacientes foi relatada diminuição da área luminal da artéria coronária direita, o que poderia justificar afilamento da parede miocárdica e alterações microvasculares na região correspondente ³⁹.

Os resultados sobre prevalência de DAC e IM em pacientes com DCh têm se mostrado controversos. Estudos anátomo-patológicos têm relatado tanto prevalência semelhante ⁴⁰ como menor prevalência de DAC em pacientes com DCh ⁴¹.

De importância, De Moraes et al. demonstraram que, em 181 autópsias de pacientes com DCh, aterosclerose significativa e placas complicadas das artérias coronárias não foram encontradas ⁴¹. Em estudo de seguimento de pacientes com DCh na forma indeterminada, Ianni et al. evidenciaram que apenas 1,2% dos pacientes referiram sintomatologia decorrente de DAC, com posterior confirmação de coronariopatia obstrutiva ⁴². Ainda, Sarabanda et al. relataram que, em uma série consecutiva de 56 pacientes com DCh e taquicardia ventricular, não houve nenhum paciente

com DAC obstrutiva significativa na angiografia coronária invasiva (ACI) ⁴³. Um grupo de pacientes com cardiopatia chagásica crônica e sintoma de dor precordial, após avaliação perfusional por cintilografia, foi submetido à avaliação por ACI, sem a evidência de anormalidades coronarianas significativas ⁴⁴.

Especificamente sobre o IM, os mecanismos fisiopatológicos em chagásicos crônicos são obscuros, como se pode comprovar pelos poucos estudos publicados. Tampouco há informações que permitam esclarecer se os fenômenos imunitários envolvidos na patogênese da cardiopatia chagásica crônica poderiam também atuar na gênese da aterosclerose coronariana no paciente com DCh ⁴⁰.

Alguns estudos histológicos defendem a hipótese de que a presença de agentes infecciosos, como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, está relacionada ao processo de inflamação e consequente instabilização da placa ateromatosa ⁴⁵⁻⁴⁷. Um dos estudos utilizou artérias coronárias de pacientes portadores da Dch para compor o grupo sem doença aterosclerótica ⁴⁷, considerando um menor acometimento coronariano nesses pacientes.

Estudo experimental ⁴⁸ demonstrou redução de placas ateroscleróticas após utilização de transialidase, enzima derivada do *Trypanosoma cruzi*, o que levou a posterior concessão de patente pelos EUA (patente número 7914781, concebida em 29 de março de 2011) para essa utilização.

Estudos têm mostrado dados não conclusivos sobre a frequência da DAC em pacientes com DCh. Alguns suportam a hipótese de que não é maior a incidência total de DAC na DCh crônica ⁴⁰; enquanto outros defendem que o portador da DCh apresenta prevalência mais baixa de doença aterosclerótica coronariana e sua evolução ⁴⁹. Além disso, com relação ao IM especificamente no paciente com DCh, há dados sugerindo que ele pode ocorrer na ausência de doença aterosclerótica coronariana epicárdica ⁵⁰. Isso demonstra que o mecanismo e a incidência do acometimento aterosclerótico coronariano nesses pacientes são pouco compreendidos.

No estudo de Rochitte et al., foi demonstrada por meio da ressonância magnética cardíaca a presença de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio em pacientes portadores da DCh em todas as suas fases de evolução. É interessante que, embora a fibrose miocárdica tenha sido interpretada como resultado do processo inflamatório crônico e lesão miocitária subsequente, algumas áreas de fibrose eram em seu aspecto indiferenciáveis das do infarto do miocárdio. No entanto, num sub-grupo destes pacientes submetido à ACI demonstrou-se artérias coronárias normais ²⁹.

Assim, embora sem dados definitivos na literatura, é plausível a hipótese de que pacientes com DCh tenham menor prevalência de DAC. De fato, essa hipótese é frequentemente citada na rotina clínica de profissionais experientes envolvidos no atendimento de pacientes com DCh.

1.2 A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLAS COLUNAS DE DETECTORES

O diagnóstico de DAC, por meio da demonstração de redução da luz das artérias ou presença de placas ateroscleróticas, pode ser feito por meio da ACI, padrão ouro, e, mais recentemente, da angiografia coronária por tomografia computadorizada (ATC), um estudo não invasivo e de simples realização. Os resultados da ATC em aparelhos com 64 colunas de detectores para diagnóstico de lesões coronarianas obstrutivas com redução luminal superior a 50%, comparados ao padrão ouro, apresentam valor preditivo negativo variando entre 98-99% e sensibilidade entre 95-99%^{51,52}.

Três grandes estudos multicêntricos utilizando tomógrafos de 64 detectores envolvendo aproximadamente 800 pacientes compararam a capacidade diagnóstica da ATC frente à ACI⁵³⁻⁵⁵. A alta acurácia diagnóstica nesses estudos corroborou com o alto valor preditivo negativo da ATC, entre 83-99%.

Esses resultados permitem concluir que a ATC tem alta capacidade de afastar a presença de DAC, significativa ou não, por meio do uso dessa tecnologia não invasiva.

As novas gerações de aparelhos oferecem um número ainda maior de colunas de detectores, o que permite aquisição de imagens em menor tempo, com menores doses de fármaco para controle da frequência cardíaca e menor dose de radiação. Os tomógrafos de 320 colunas de detectores, por exemplo, realizam uma aquisição axial volumétrica, permitindo a aquisição

de imagem de toda a árvore coronariana em um único batimento cardíaco ⁵⁶. Estudos recentes mostram que esses aparelhos de última geração permitem uma excelente qualidade de imagem, o que favorece uma análise adequada e alta acurácia diagnóstica, mantendo altos valores preditivos negativos e sensibilidade ⁵⁶⁻⁵⁸.

Assim, a ATC pode ser considerada um instrumento útil na detecção ou exclusão de DAC obstrutiva em pacientes com DCh. Ainda mais importante, a ATC pode visualizar a parede das artérias coronárias e, desta forma, detectar a presença e definir as características das placas ateroscleróticas. As placas parietais, que ainda não produzem redução do lúmen arterial, são visibilizadas com alta sensibilidade e especificidade na ATC ⁵⁹⁻⁶⁴ e praticamente não detectadas na ACI.

Considerando a hipótese previamente levantada da menor frequência de DAC em pacientes com DCh e a alta capacidade do método não invasivo, ATC, em detectar a doença aterosclerótica coronária desde a sua fase inicial de evolução (a simples presença de pequenas placas ateroscleróticas), nós decidimos, utilizando a ATC, investigar a frequência de DAC nos pacientes com DCh e compará-la com a frequência de DAC em grupo controle de indivíduos não acometidos pela DCh e sem DAC prévia.

2 OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo:

Investigar a frequência e magnitude da aterosclerose coronária por tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores em pacientes portadores da doença de Chagas, comparando com um grupo controle de pacientes assintomáticos, sem doença de Chagas e sem doença coronária prévia conhecida.

3 MÉTODOS

3.1 GRUPO DE ESTUDO

Foram estudados 43 pacientes portadores da DCh no período entre setembro de 2009 e março de 2011, sendo 16 homens (37,2%) e 27 mulheres (62,8%) com idade média de 54,19 anos. Todos os portadores foram recrutados pelo mesmo médico assistente da unidade clínica de miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) – HC/FMUSP, com confirmação diagnóstica de DCh (ao menos duas reações sorológicas positivas por meio dos métodos Elisa e Imunofluorescência Indireta). Esses pacientes foram subdivididos em 3 grupos: forma indeterminada (FI), com alterações eletrocardiográficas (ECG) e com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O grupo FI foi definido para este estudo como pacientes assintomáticos para DCh (sistemas cardiovascular e digestivo) e sem alterações ao raio X de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma e exames contrastados do esôfago e cólon. O grupo ECG foi definido para este estudo como pacientes com alterações eletrocardiográficas, mas sem alterações na função sistólica global do ventrículo esquerdo (VE), com fração de ejeção do VE $\geq 55\%$ pelo ecocardiograma (Teicholz). O grupo ICC foi definido para este estudo como pacientes com fração de ejeção do VE $\leq 54\%$ pelo ecocardiograma (Teicholz).

No grupo FI tivemos 15 pacientes (34,9%), no grupo ECG 12 pacientes (27,9%) e no grupo ICC 16 pacientes (37,2%). A inclusão dos

pacientes ocorreu de forma voluntária após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pela CAPPesq sob número 1125/08. A coleta dos dados foi realizada de forma prospectiva e transversal.

Para a formação do grupo controle (GC), inicialmente foram selecionados 125 pacientes de um banco de dados do setor de ressonância e tomografia cardiovascular do InCor – HC-FMUSP, que realizaram ATC para estratificação de risco. Esses pacientes assintomáticos realizaram exames entre julho de 2007 e abril de 2008 e participaram de estudo prévio realizado em nosso serviço, que foi material de tese de doutoramento ⁶⁵ e respectiva publicação ⁶⁶ prévios (projeto CAPPesq número 0320/07).

Foram excluídos do estudo, em ambos os grupos, indivíduos com diagnóstico prévio de doença arterial coronária, revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica prévias, e história de infarto do miocárdio. Também foram excluídos pacientes diabéticos ou com diagnóstico de insuficiência renal, definida como creatinina sérica $> 1,5\text{mg/dl}$ e/ou clearance de creatinina $< 60\text{ml/min/1,72m}^2$, pela fórmula do MDRD ⁶⁷ (Modification of Diet for Renal Disease).

Os pacientes portadores de DCh foram pareados com os pacientes controles utilizando 3 níveis de pareamento: primeiramente pelo de escore de risco de Framingham ^{68,69}, respeitando-se a mesma faixa de risco (baixo, intermediário e alto). Em seguida foi realizado o pareamento pela idade (intervalo máximo de 5 anos), além de pareamento para o mesmo sexo.

Dos 125 pacientes inicialmente selecionados, apenas 66 foram utilizados no GC por preencherem os critérios de pareamento acima citados, sendo 28 homens (42,4%) e 38 mulheres (57,6%), com idade média de 55,42 anos. Foi realizado teste sorológico para DCh neste grupo, utilizando-se o kit Imuno-HAI (WAMA Diagnóstica, São Carlos, SP, Brasil, representante da Obelis S.A., Bruxelas, Bélgica), por meio de determinação qualitativa e semiquantitativa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* no soro humano por hemaglutinação indireta, sendo todos os resultados negativos.

3.2 AQUISIÇÃO DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Para a realização dos exames, os pacientes foram encaminhados em dia e hora marcados para o setor de ressonância e tomografia cardiovascular do InCor – HC-FMUSP, em jejum mínimo de 4 horas.

Previamente ao exame, responderam a um questionário sobre risco cardiovascular e foram examinados com a aferição da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistêmica. Após via endovenosa puncionada no braço direito para a administração do meio de contraste (Jelco® 18 ou 20), os pacientes foram encaminhados para a sala de exame. Todos os exames tomográficos foram realizados em aparelho de 320 colunas de detectores (*AquillionOne*TM – *Toshiba*TM *Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão). Os pacientes foram orientados quanto aos detalhes da realização do exame

e posicionados na mesa do aparelho em posição de decúbito dorsal, na posição pé à frente, discretamente deslocados para a direita, mantendo o coração no centro do foco de raios X. Os braços dos pacientes foram posicionados acima da cabeça. Todos receberam monitorização eletrocardiográfica para sincronização com a aquisição das imagens. Os pacientes foram monitorizados por 1 minuto antes do início do exame para avaliação da frequência, do ritmo e da variabilidade cardíaca.

O protocolo de aquisição do exame de ATC incluiu a realização de estudo tomográfico para aferição do escore de cálcio coronariano (EC) e angiografia das artérias coronárias.

O planejamento utilizado para a aquisição do EC incluía imagem localizatória, com cobertura desde a bifurcação da traqueia até o nível do diafragma. As imagens do EC foram adquiridas antes da injeção do contraste e utilizando sincronismo eletrocardiográfico prospectivo. Utilizou-se protocolo com velocidade de rotação do tubo de 350 ms, voltagem de 120 kV e corrente do tubo de 300 mA, obtendo-se imagens axiais com espessura de 3 mm. As imagens foram adquiridas durante a diástole de um único ciclo cardíaco e durante pausa inspiratória.

Após a aquisição do EC, programava-se a angiografia coronária, por meio das imagens axiais do tórax, definindo-se cuidadosamente os limites superiores e inferiores da árvore coronariana a ser adquirida.

Nesse momento, nos pacientes com frequência cardíaca maior que 65 bpm, foi administrado metoprolol endovenoso até dose máxima de 20 mg.

Todos os participantes que não apresentaram contraindicação para o uso de nitrato (uso recente de inibidores da fosfodiesterase ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg) receberam um comprimido de dinitrato de isossorbida 5mg sublingual, imediatamente antes do início da aquisição das imagens.

Uma vez planejada a aquisição da angiografia coronária, foi prescrita uma imagem axial do tórax, no nível da carina, para monitorização do bolus de contraste. Uma região de interesse (*Sure Start*TM – *Toshiba*TM *Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) era posicionada na aorta descendente e programada para identificar a elevação da atenuação média nessa região e iniciar automaticamente a aquisição dos cortes angiográficos quando a densidade na região de interesse atingisse 150 unidades Hounsfield.

Um volume de 70 ml de contraste iodado não iônico foi administrado, por paciente, na concentração de 370 mg/ml (Iopamiron 370 – Laboratório Schering, São Paulo, Brasil, sob licença da BRACCO - Itália), utilizando-se bomba injetora dupla e automatizada (*Stellant*TM – *Medrad*, Indianola, PA, EUA), por meio do acesso venoso periférico a uma velocidade de 5 ml/s, seguido por injeção de 40 ml de solução fisiológica a uma velocidade de 4 ml/s.

A aquisição das imagens ocorreu no momento de maior concentração de contraste na aorta ascendente e nas coronárias, identificado pela técnica de *bolus tracking*, que consiste em imagens sucessivas do plano axial no nível da carina e que permite a visualização da aorta descendente. Atingida

a atenuação na aorta descendente de 150 unidades Hounsfield o paciente era instruído a realizar uma pausa inspiratória, e durante um único batimento cardíaco a imagem da angiografia coronária era adquirida, utilizando-se sincronismo cardíaco retrospectivo. Os parâmetros de escaneamento para a angiografia variaram de acordo com o índice de massa corpórea dos pacientes. Foi seguida a Tabela 1 para a determinação da voltagem do tubo (variando entre 100-135 kV) e da corrente do tubo (variando entre 400-580 mA). A colimação foi variável de acordo com o tamanho do coração no eixo longitudinal do corpo, variando entre 120-160mm, com cortes de 0,5 mm de espessura (120-160 x 0,5 mm). A dose de radiação estimada por paciente neste protocolo não ultrapassou 15 mSv.

Tabela 1 - Parâmetros de escaneamento da angiografia coronária por tomografia computadorizada

IMC	kV	mA
<18	100	450
19-20	100	500
21-22	100	520
23	100	550
24	120	400
25-29	120	450
30-34	120	500
35-39	120	580
40	135	510

IMC – índice de massa corpórea
 kV – quilovolts
 mA - miliampère

3.3 ANÁLISE DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

As imagens geradas de forma retrospectiva e sincronizadas com o eletrocardiograma permitem a obtenção de imagem volumétrica em qualquer fase do ciclo cardíaco, podendo, assim, gerar reconstruções de todos os segmentos do coração nas diferentes fases do ciclo cardíaco.

Em geral, as imagens reconstruídas durante a diástole máxima (aproximadamente 75% do intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma) apresentam a menor movimentação e são as imagens escolhidas para a análise. No entanto, em alguns casos houve a necessidade de avaliação em mais de uma fase para uma interpretação diagnóstica adequada.

Todas as imagens foram analisadas com o auxílio de estação de trabalho comercialmente disponível (*Vitrea™ FX – Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA). A interpretação das imagens foi realizada por dois médicos especialistas em imagem cardiovascular, experientes, os quais desconheciam os dados clínicos dos participantes e avaliaram os exames de forma conjunta. Os resultados foram obtidos sob consenso em relação à presença e tipo de placa aterosclerótica, além do grau de estenose coronária.

A interpretação do EC foi realizada de acordo com o protocolo de Agatston^{70,71}. As calcificações coronárias foram definidas como placas com pelo menos 3 *pixels* contíguos com atenuação igual ou superior a 130 unidades Hounsfield. Essas imagens foram destacadas pelo *software* em cor

Para a análise angiográfica, foram utilizadas as imagens contrastadas axiais e as ferramentas de reformatação multiplanar, planar curva e projeção de intensidade máxima, além da documentação de imagens em *volume rendering* (3D) para documentação da árvore coronariana. Os examinadores utilizaram as ferramentas que julgaram necessárias na definição do diagnóstico. O diagnóstico de DAC foi definido pela presença de placa aterosclerótica mesmo sem causar obstrução luminal. DAC obstrutiva significativa foi considerada pela presença de ao menos uma placa causando redução maior ou igual a 50% do diâmetro da luz arterial.

Figura 3 - Reformatações multiplanares evidenciando aneurisma apical no ventrículo esquerdo em paciente portador da DCh

Realizou-se segmentação da árvore coronariana (19 segmentos) seguindo o modelo utilizado no estudo CorE-64⁵³ (Figura 4).

Figura 4 - Segmentação coronariana⁵³

As placas ateroscleróticas foram classificadas conforme os seguintes critérios por avaliação qualitativa e visual:

- A – placa não calcificada
- B – placa mista, predominantemente não calcificada
- C – placa mista
- D – placa mista, predominantemente calcificada
- E – placa calcificada

Na presença de placas ateroscleróticas avaliou-se a presença ou ausência de estenose, assim como o grau de redução luminal de forma qualitativa e visual, da seguinte maneira:

- 0 – ausência de redução luminal
- 1 – redução luminal discreta (< 50%)
- 2 – redução luminal moderada (50-69%)
- 3 – redução luminal importante ($\geq$ 70%)

Figura 5 - Reformatação planar curva mostrando artéria descendente anterior de paciente portador da DCh sem alterações

Figura 6 - Reformatação planar curva mostrando artéria descendente anterior de paciente portador da DCh apresentando placas ateromatosas e redução luminal

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram descritas com média e desvio-padrão e variáveis discretas foram relatadas como número absoluto e percentuais.

Para as variáveis contínuas a análise de comparação entre os grupos DCh e controle utilizou teste t de Student para as variáveis paramétricas e o teste dos sinais de Wilcoxon ou teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas, conforme necessário.

Para variáveis discretas as comparações entre os grupos utilizaram o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, conforme necessário.

Não há dados sobre a prevalência de doença aterosclerótica coronária subclínica detectada pela tomografia de coronária na literatura nas fases iniciais da DCh. Desta forma, o caráter exploratório deste estudo permitiria a não realização de cálculo por amostra. Apesar dessa limitação, consideramos para o cálculo por amostra do nosso estudo a hipótese de que a prevalência de placas ateroscleróticas coronárias no grupo com DCh seria em torno de 5%, baseada em estudos anatomopatológicos ⁴¹, e no grupo sem DCh seria em torno de 30% ^{72,73}. Com essa suposição e utilizando-se erro Alfa de 0,05 e erro Beta (poder do teste) de 80%, foi obtido o número da amostra mínima de 43 pacientes em cada grupo.

Os cálculos estatísticos foram realizados com software Stata 8.0.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES

As características clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 2.

O grupo de pacientes portadores da DCh foi composto por 43 indivíduos, sendo 16 homens (37,2%) e 27 mulheres (62,8%), com idade média de 54,19 anos.

O grupo controle foi composto por 66 pacientes não portadores da DCh, sendo 28 homens (42,4%) e 38 mulheres (57,6%), com idade média de 55,42 anos.

Tabela 2 - Características clínicas da amostra

Características	Grupos		P
	Chagas (n= 43)	Controle (n =66)	
Idade (anos)	54,19 ± 8,26	55,42 ± 7,99	0,437*
Sexo masculino	16 (37,2%)	28 (42,4%)	0,431**
Colesterol HDL(mg/dl)	51,0 ± 12,4	45,5 ± 9,7	0,011*
Colesterol total (mg/dl)	201,5 ± 36,3	228,7 ± 86,3	0,025*
HAS tratada	20 (46,5%)	37 (56,1%)	0,329**
HAS não tratada	00 (-)	02 (4,0%)	0,249**
Tabagismo atual	04 (9,3%)	07 (10,6%)	0,825**

HDL – *High density lipoprotein*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

* Teste t de Student

** Teste Qui-quadrado de Pearson

Comparando o grupo de pacientes portadores da DCh com o grupo controle, no que se refere às características clínicas observa-se que a média de idade e a distribuição por sexo não apresentaram diferença significativa, o que sugere que o pareamento foi bem sucedido. Em relação ao colesterol, houve diferença estatística significativa, notando-se tanto um menor nível médio do colesterol total quanto um maior nível médio da fração HDL no grupo com DCh.

A comparação dos riscos de Framingham entre os portadores de DCh e o grupo controle encontra-se nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Comparação do risco de Framingham entre os grupos

Variável	Grupos		P*
	Chagas	Controle	
	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	
Risco de Framingham	3 (1; 8)	4,5 (1; 8)	0,450

* Teste de Mann-Whitney

Observa-se que não houve diferença significativa entre os riscos de Framingham dos pacientes com DCh e do grupo controle, o que reforça que o pareamento foi adequado. A proporção de pacientes com Framingham acima de 10 foi semelhante entre os grupos, assim como a distribuição dos riscos mais baixos. Também não houve diferença estatística na comparação da mediana da pontuação do escore.

Tabela 4 - Distribuição dos riscos de Framingham entre os grupos

Risco de Framingham (%)	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controles Número (%)
0	06 (14,0)	10 (15,2)
1	10 (23,3)	09 (13,6)
2	05 (11,6)	05 (7,6)
3	04 (9,3)	03 (4,5)
4	01 (2,3)	06 (9,1)
5	01 (2,3)	02 (3,0)
6	02 (4,7)	08 (12,1)
8	05 (11,6)	08 (12,1)
≥ 10	09 (20,9)	15 (22,7)

* Teste Qui-quadrado de Fischer: $p = 0,611$

4.2 DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

A presença de DAC definida pela presença de placa aterosclerótica foi observada em 9 indivíduos (20,9%) com DCh. Destes pacientes, 6 (66,7%) pertenciam ao grupo ICC, 2 (22,2%) pertenciam ao grupo ECG e apenas 1 (11,1%) ao grupo FI. No grupo controle, DAC foi observada em 32 pacientes (48,5%).

O escore de cálcio (Agatston)^{70,71} médio foi de $24,7 \pm 100,7$ (mínimo de 0 e máximo de 621) no grupo de pacientes com DCh e de $56,0 \pm 126,7$ (mínimo de 0 e máximo de 591) no grupo controle. Como a distribuição desta variável foi não paramétrica, os resultados de mediana e percentis são descritos na Tabelas 5.

Tabela 5 - Comparação dos escores de cálcio, estenose, número de coronárias e número de segmentos de acordo com os grupos de pacientes com doença de Chagas e grupo controle

Variáveis	Grupos		P*
	Chagas	Controle	
	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	
Escore de cálcio	0 (0; 0)	0 (0; 35)	0,021
Grau de estenose	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,001
Número de coronárias	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0,010
Número de segmentos	0 (0; 0)	0 (0; 3)	0,010

* Teste de Mann-Whitney

Observando-se os grupos, nota-se que há diferença significativa na comparação entre as medianas no que se refere ao grau de estenose, número de coronárias acometidas (territórios coronarianos: artérias coronárias descendente anterior, circunflexa e direita) e número de segmentos acometidos. Essa diferença é observada a partir do percentil 75, tendo o grupo controle os maiores valores. De forma semelhante, observa-se diferença em relação ao escore de cálcio dos grupos. Assim, o GC apresenta um maior número de escores alterados, além de um escore médio mais elevado, com diferença estatisticamente significativa acima do percentil 75.

Levando-se em consideração o cálculo da idade arterial estimada⁷⁴ (idade em que o risco cardiovascular é semelhante ao observado pelo escore de cálcio), o grupo controle apresentou os maiores valores, com diferença estatística significativa (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação da idade arterial e do risco cardiovascular pelo escore de cálcio segundo a condição de doença de Chagas

Variáveis	Grupos		P
	Chagas	Controle	
Idade arterial	44,27 ± 12,1	51,59 ± 16,2	0,017*
Escore de cálcio			
Alto risco ($\geq P_{75}$)	03 (7,5%)	14 (23,7%)	0,036**
Baixo risco ($< P_{75}$)	37 (92,5%)	45 (76,3%)	

* Teste t de Student

** Teste Qui-quadrado de Pearson

Outra forma de observar a diferença entre os grupos, em relação às estenoses, número de coronárias e número de segmentos coronarianos acometidos, é a divisão por escores (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição do grau de estenose, número de coronárias e número de segmentos

Variáveis	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controles Número (%)
Grau de estenose [†]		
0	40 (93,0)	34 (51,5)
1	01 (2,3)	23 (34,8)
2	02 (4,7)	04 (6,1)
3	00 (-)	05 (7,6)
Número de coronárias ^{††}		
0	34 (79,1)	34 (51,5)
1	06 (13,9)	13 (19,7)
2	00 (-)	09 (13,7)
3	03 (7,0)	10 (15,1)
Número de segmentos ^{†††}		
0	34 (79,1)	34 (51,5)
1	06 (13,9)	10 (15,1)
2	00 (-)	05 (7,6)
3	00 (-)	03 (4,6)
4	00 (-)	02 (3,0)
5	00 (-)	06 (9,1)
6	01 (2,3)	03 (4,6)
7	01 (2,3)	00 (-)
8	01 (2,3)	03 (4,6)

* Teste Qui-quadrado de Fischer:

[†]p < 0,001;

^{††}p = 0,012;

^{†††}p = 0,045

Tabela 8 - Distribuição de estenoses significativas entre os grupos

Grau de estenose	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controles Número (%)
< 50%	41 (95,3)	57 (86,4)
≥ 50%	02 (4,7)	09 (13,6)

* Teste Qui-quadrado de Pearson: $p = 0,128$

No que se refere à redução luminal, apenas 7% dos pacientes com DCh apresentaram algum grau de estenose, enquanto no grupo não portador da DCh a porcentagem foi de 48,5%, demonstrando diferença significativa entre os grupos ($p < 0.001$, Tabela 7). Houve apenas uma tendência para diferença estatística nas estenoses significativas ($\geq 50\%$) entre os grupos, tendo sido observadas em 4,7% dos pacientes com DCh e em 13,6% dos pacientes não portadores ($p = 0,128$, Tabela 8).

Observou-se diferença significativa entre os grupos no número de coronárias ($p = 0,012$, Tabela 7) e no número de segmentos coronarianos ($p = 0,045$, Tabela 7) acometidos, em que o grupo de pacientes portadores de DCh teve uma proporção maior de pacientes sem nenhuma coronária ou segmento coronariano acometido (79,1%), enquanto o grupo de controle apresentou 51,5%.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS PLACAS

A distribuição das características das placas coronarianas encontra-se na Tabela 9. Todas as placas encontradas no grupo de pacientes com DCh apresentaram componente de calcificação, sendo 55,6% totalmente calcificadas.

No grupo controle houve predomínio de componente de calcificação nas placas coronarianas, sendo 53,1% totalmente calcificadas. Placas não calcificadas foram encontradas em apenas 3% dos pacientes, totalizando 6,2% das placas neste grupo.

Tabela 9 - Caracterização das placas coronarianas entre os grupos

Tipo de placa	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controles Número (%)
Sem placa	34 (79,1)	34(51,5)
Com placa	09 (20,9)	32 (48,5)
P = 0,004		
A	00 (-)	02 (3,0)
B	02 (4,7)	05 (7,6)
C	01 (2,3)	01 (1,5)
D	01 (2,3)	07 (10,6)
E	05 (11,6)	17(25,8)
P = 0,072		

A – placa não calcificada; B – placa mista, predominantemente não calcificada; C – placa mista; D – placa mista, predominantemente calcificada; E – placa calcificada

A presença de placas entre os grupos de Chagas não apresentou diferença estatística significativa, tendo sido encontradas em maior número nos pacientes do grupo ICC. De forma semelhante, os graus de estenose, segundo sua significância, não apresentaram diferença estatística significativa.

Tabela 10 - Presença de placas de acordo com o grupo de Chagas

Grupos de Chagas	Presença de placa	
	Sim Número (%)	Não Número (%)
ICC	06 (66,7)	10 (29,4)
ECG	02 (22,2)	10 (29,4)
FI	01 (11,1)	14 (41,2)

* Teste Qui-quadrado de Fischer: $p = 0,099$

Tabela 11 - Presença de estenose significativa de acordo com o grupo de Chagas

Grupos de Chagas	Grau de estenose	
	< 50% Número (%)	≥ 50% Número (%)
ICC	16 (39,0)	00 (-)
ECG	10 (24,4)	02 (100)
FI	15 (36,6)	00 (-)

* Teste Qui-quadrado de Fischer: $p = 0,067$

4.4 QUALIDADE TÉCNICA DAS IMAGENS E INTERCORRÊNCIAS

Nenhum paciente foi excluído do estudo por apresentar exames com qualidade de imagem comprometida, assim como não foi necessário reconvocação de nenhum deles para a repetição de exames.

Não houve intercorrências durante a aquisição das angiografias coronárias por tomografia computadorizada, tais como reações alérgicas ao iodo ou hipotensão.

Não foram identificadas alterações na função renal dos pacientes ou complicações clínicas após a utilização do meio de contraste iodado.

4.5 RESULTADO DE ANÁLISE ALTERNATIVA PAREADA

Alternativamente, foi realizada análise pareada entre os grupos, utilizando-se 43 pacientes portadores da DCh e 43 pacientes do GC.

O grupo de portadores da DCh permaneceu composto por 16 homens (37,2%) e 27 mulheres (62,8%), com idade média de 54,19 anos.

O GC passou a ser composto por 16 homens (37,2%) e 27 mulheres (62,8%), com idade média de 55,00 anos, todos não portadores da DCh e pertencentes ao grupo de 66 pacientes utilizados no GC durante a análise não pareada. Foram selecionados os indivíduos cujo pareamento com o respectivo paciente do grupo com DCh fosse o mais próximo.

Tabela 12 - Características clínicas da amostra pareada

Características	Grupos		P
	Chagas (n= 43)	Controle (n= 43)	
Idade (anos)	54,18 ± 8,26	55,00 ± 7,12	0,626*
Sexo masculino	16 (37,2%)	16 (37,2%)	1,000**
Colesterol HDL(mg/dl)	51,0 ± 12,4	45,9 ± 9,2	0,030*
Colesterol total (mg/dl)	201,5 ± 36,3	224,3 ± 84,6	0,108*
HAS tratada	20 (46,5%)	24 (55,8%)	0,388**
Tabagismo atual	04 (9,3%)	04 (9,3%)	1,000**

HDL – *High density lipoprotein*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

* Teste t de Student

** Teste Qui-quadrado de Pearson

Em relação às características clínicas, na amostra pareada não houve diferença significativa entre o sexo e a idade dos pacientes. Observou-se diferença estatística em relação à fração HDL do colesterol, que apresentou maiores valores no grupo com DCh (p=0,030, Tabela 12).

Analizando a associação do escore de Framingham com a condição de DCh do paciente, não houve diferença estatística significativa tanto na comparação da mediana da pontuação do escore de Framingham (Tabela 13) quanto na análise da distribuição dos escores (Tabela 14).

Tabela 13 - Comparação do risco de DAC pelo escore de Framingham entre os grupos (amostra pareada, 43 pacientes)

Variável	Grupos		P*
	Chagas	Controle	
	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	
Risco DAC pelo escore de Framingham	3 (1; 8)	4 (1; 8)	0,682

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 14 - Distribuição dos riscos de Framingham entre os grupos na amostra pareada

Risco DAC pelo escore de Framingham (%)	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controle Número (%)
0	06 (13,9)	06 (14,0)
1	10 (23,3)	08 (18,6)
2	05 (11,6)	02 (4,6)
3	04 (9,3)	03 (7,0)
4	01 (2,3)	05 (11,6)
5	01 (2,3)	02 (4,6)
6	02 (4,6)	04 (9,3)
8	05 (11,6)	05 (11,6)
> 10	09 (20,1)	08 (18,6)

* Teste Qui-quadrado de Fischer: p = 0,717

Na comparação do escore de cálcio, o grupo controle apresentou um maior nível, notadamente a partir do percentil 75. Comportamento semelhante foi observado em relação ao grau de estenose, número de coronárias e segmentos acometidos. Em todas as comparações a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (tabela 15).

Tabela 15 - Comparação dos escores de cálcio, estenose, número de coronárias e número de segmentos conforme os grupos de pacientes com doença de Chagas e grupo controle (amostra pareada)

Variáveis	Grupos		P*
	Chagas	Controle	
	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	
Escore de cálcio	0 (0; 0)	0 (0; 35)	0,047
Estenose – mediana	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,001
Número de coronárias	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,032
Número de segmentos	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0,030

* Teste de Mann-Whitney

Analizadas as distribuições do grau de estenose e o número de coronárias e segmentos acometidos, houve associação estatística significativa quando analisados os graus de estenose (tabela 16). Classificando o grau de estenose quanto à sua significância não houve associação estatística significativa ($p = 0,397$) entre os grupos (tabela 17).

Tabela 16 - Distribuição do grau de estenose, número de coronárias e número de segmentos (amostra pareada)

Variáveis	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controle Número (%)
Grau de estenose [†]		
0	40 (93,0)	25 (58,1)
1	01 (2,3)	14 (32,5)
2	02 (4,7)	02 (4,7)
3	00 (-)	02 (4,7)
Número de coronárias ^{††}		
0	34 (79,1)	25 (58,1)
1	06 (13,9)	08 (18,7)
2	00 (-)	05 (11,6)
3	03 (7,0)	05 (11,6)
Número de segmentos ^{†††}		
0	34 (79,5)	25 (58,1)
1	06 (12,8)	06 (13,9)
2	00 (-)	03 (7,0)
3	00 (-)	01 (2,3)
4	00 (-)	02 (4,7)
5	00 (-)	03 (7,0)
6	01 (2,6)	02 (4,7)
7	01 (2,6)	00 (-)
8	01 (2,6)	01 (2,3)

* Teste Qui-quadrado de Fischer

[†] $p = 0,001$;

^{††} $p = 0,067$;

^{†††} $p = 0,165$

Tabela 17 - Distribuição de estenoses significativas entre os grupos (amostra pareada)

Grau de estenose	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controle Número (%)
< 50%	41 (95,3)	39 (90,7)
≥ 50%	02 (4,7)	04 (9,3)

* Teste Qui-quadrado de Pearson $p = 0,397$

A associação com presença de placa foi estatisticamente significativa ($p = 0,037$), sendo mais frequente no GC (41,9%). Quanto ao tipo de placa, os grupos não diferiram significativamente quando considerada uma significância de 5% ($p < 0,05$) (Tabela 18).

Tabela 18 - Caracterização das placas coronarianas entre os grupos (amostra pareada)

Tipo de Placa	Grupos	
	Chagas Número (%)	Controle Número (%)
Sem placa	34 (79,1)	25 (58,1)
Com placa	09 (20,9)	18 (41,9)
$p = 0,037$		
A	00 (-)	01 (2,3)
B	02 (4,7)	03 (7,0)
C	01 (2,3)	00 (-)
D	01 (2,3)	02 (4,7)
E	05 (11,6)	12 (27,9)
$p = 0,237$		

A – placa não calcificada; B – placa mista, predominantemente não calcificada; C – placa mista; D – placa mista, predominantemente calcificada; E – placa calcificada

* Teste Qui-quadrado de Fischer

Tabela 19 - Associação da idade arterial e do risco cardiovascular pelo escore de cálcio segundo a condição de doença de Chagas (amostra pareada)

Características	Grupos		P
	Chagas (n= 43)	Controle (n =43)	
Idade arterial	44,27 ± 12,1	49,90 ± 15,9	0,081*
Escore de cálcio			
Alto risco ($\geq P_{75}$)	03 (7,5%)	09 (23,1%)	0,054**
Baixo risco ($< P_{75}$)	37 (92,5%)	30 (76,9%)	

* Teste t de Student

** Teste Qui-quadrado de Pearson

Quanto à associação com a idade arterial observa-se que a média foi maior entre os pacientes do GC. Porém, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,081$). Uma tendência de associação significativa foi observada quando relacionada ao risco cardiovascular pela classificação do percentil do escore de cálcio, em que houve uma maior frequência de alto risco entre os pacientes do grupo controle (Tabela 19).

5 DISCUSSÃO

A doença aterosclerótica, em particular com o envolvimento das artérias coronárias, é bastante prevalente no mundo ocidental e a mais importante causa de mortalidade em vários países. A doença de Chagas é uma doença infecciosa com transmissão praticamente controlada no Brasil, mas que ainda apresenta grande número de pacientes infectados no passado e que podem manifestar envolvimento cardíaco décadas após a primoinfecção. A associação de DAC e DCh tem sido descrita na literatura, porém a verdadeira prevalência desta associação não é conhecida. Além disso, a sintomatologia, em particular a dor anginosa, pode ser semelhante entre pacientes com DAC e DCh, o que pode dificultar a condução clínica desses pacientes. Por exemplo: a presença de queixas clínicas que sugerem coronariopatia, como a dor precordial, pode levar à solicitação de avaliação de DAC por métodos não invasivos (ecocardiografia de estresse, medicina nuclear, ressonância de estresse e tomografia coronária) ou mesmo invasivos (coronariografia invasiva) quando os sintomas são, na verdade, relacionados à cardiomiopatia chagásica.

Mesmo o eletrocardiograma na DCh pode demonstrar perdas de potenciais elétricos e ondas Q sugestivas de infarto miocárdio em pacientes com DCh e sem DAC. De fato, nosso grupo publicou recentemente que um escore por meio de eletrocardiograma pode prever a massa de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética com técnica de realce

tardio ⁷⁵ em pacientes com DCh, de forma semelhante ao escore usado em eletrocardiograma de pacientes com DAC.

Dessa forma, como a investigação de DAC é frequente em pacientes com DCh, alguns relatos científicos sugeriram uma taxa de DAC aparentemente baixa em pacientes com DCh ^{41-44,49}. Nesses estudos, a presença de faixa etária diferente, com pacientes chagásicos mais jovens, levantou a hipótese de que a taxa menor de DAC pudesse ser apenas um efeito da idade desses pacientes na incidência de DAC. De forma geral, a DAC nos pacientes portadores da DCh foi pouco estudada, sendo pequeno o número de estudos investigando esta correlação. De forma pioneira, este estudo realizou a pesquisa e avaliação de placas ateroscleróticas em pacientes com DCh, por meio de método diagnóstico confiável e muito sensível para a detecção de aterosclerose e estenose coronárias, não invasivo, comparando a frequência de DAC encontrada neste grupo à de um grupo da população em geral.

Em relação aos critérios clínicos avaliados e utilizados para o cálculo do risco de Framingham ^{68,69}, o colesterol total e a fração HDL apresentaram diferença estatística significativa, tendo os pacientes portadores da DCh menores valores de colesterol total e níveis de HDL mais altos. Sabidamente fator protetor contra a DAC, altos índices de HDL nos portadores da doença podem estar relacionados com uma menor frequência de DAC em indivíduos com DCh. O potencial efeito do colesterol e sua fração HDL na menor taxa de DAC observada em nosso estudo, e seu potencial efeito fisiopatológico, requererá futuros estudos para elucidação.

Apesar da existência de estudo anátomo-patológico relatando prevalência semelhante de DAC em portadores e não portadores da DCh ⁴⁰, os resultados do nosso estudo assemelham-se aos de outros estudos que relatam uma baixa frequência de DAC no grupo com DCh ^{41-44,49}. As limitações em estudo de necropsia podem potencialmente explicar a diferença com nossos resultados. Por exemplo: em estudos pós-morte os pacientes devem ter doença mais avançada e ser um grupo de pacientes com envolvimento miocárdico grave, podendo inclusive ter sido a causa do óbito. O nosso grupo de pacientes (assintomáticos do grupo controle e grupo com doença de Chagas controlada em vários estágios de evolução) deve provavelmente representar uma população mais adequada para investigação da prevalência real de DAC em pacientes com doença de Chagas na população brasileira.

Por outro lado, Ianni e colaboradores ⁴², em estudo com grande número de pacientes na fase indeterminada da DCh, demonstraram DAC em apenas 1,2% desses pacientes. De forma semelhante, estudo recente realizou pesquisa luminográfica de DAC em pacientes portadores da DCh e insuficiência cardíaca, por meio de ACl, demonstrando coronariopatia com estenose $\geq 50\%$, em 1,6% dos pacientes estudados ⁷⁶.

Durante nossa análise foram observadas diferenças significativas nos parâmetros relacionados à DAC. Os pacientes sem DCh apresentaram maior frequência de DAC neste estudo. Foi maior o número de pacientes com envolvimento coronariano por doença aterosclerótica, sendo maior

também o número de coronárias e segmentos coronarianos acometidos, assim como maior grau de redução luminal nesses pacientes.

O estudo apresenta limitações, como, por exemplo, a pequena amostra de pacientes portadores da DCh.

A seleção do grupo controle também pode ser considerada uma limitação. Tivemos o cuidado de incluir neste grupo apenas pacientes assintomáticos e sem DAC prévia e evitamos a inclusão de pacientes de muito alta probabilidade de DAC, como diabéticos e pacientes com hiperlipidemia familiar. No entanto, os pacientes não foram obtidos da população geral, mas de um grupo que realizou o exame de tomografia coronária para estratificação de risco, o que não permite descartar que, de alguma forma indireta, esta característica possa ter elevado a taxa de DAC neste grupo. Por exemplo: pacientes assintomáticos e sem DAC prévia que procuram exames para estratificação de risco podem ter tido algum motivo não considerado no pareamento dos grupos para procurar avaliação médica preventiva. Como exemplo, poderíamos citar a presença de história familiar de DAC mais importante, induzindo-os à procura de auxílio médico. Por outro lado, poderíamos argumentar que pacientes que procuram auxílio médico para prevenção de doença coronária são pacientes que provavelmente tem hábitos de vida mais saudáveis, como prática de exercício e dieta balanceada, entre outros, o que poderia diminuir a provável incidência de DAC nestes pacientes. Portanto, neste estudo alguns fatores de risco menores e não clássicos para DAC não puderam ser controlados, o que potencialmente pode ter tido algum efeito em nossos resultados.

Por outro lado, a taxa de internação no Brasil por doenças circulatórias em indivíduos acima de 50 anos de idade é maior que 25%, sendo a doença aterosclerótica sua principal causa e manifestação. Embora dados de prevalência precisos não estejam disponíveis para a população brasileira assintomática, podemos inferir que se a taxa de internação atinge 25%, a prevalência de DAC na população brasileira, mesmo assintomática, não deve diferir muito da frequência de DAC do nosso grupo de estudo. Vale lembrar que a nossa taxa de DAC foi medida por método ultrassensível, que é a tomografia de coronárias. No entanto, não há dados na população brasileira utilizando a angiografia coronária por tomografia, sendo os dados acima baseados na avaliação clínica e história evidente de DAC e sua consequente internação hospitalar, e que geraram relato compulsório para o DATASUS.

Dados do estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), usando tomografia computadorizada para avaliação do escore de cálcio em 2.619 indivíduos brancos, assintomáticos e com idade média de 63 anos, demonstraram uma prevalência de calcificação coronária (escore de Agatston > 0) de 70,4% em homens e 44,6% em mulheres⁷⁷. Esses dados estão de acordo com a prevalência do nosso grupo controle, reforçando que a frequência de DAC em pacientes com DCh está abaixo daquela esperada na população em geral.

O entendimento sobre o comportamento da DAC nos pacientes com DCh, assim como sua verdadeira frequência, é de grande valia para os profissionais envolvidos no tratamento dos portadores. Torna-se

interessante a realização de estudos semelhantes com maior número de participantes com DCh para ratificar os importantes dados obtidos neste estudo inicial. Assim, este estudo tem o papel fundamental de ser um gerador de hipótese.

As perspectivas de pesquisa levantadas com este trabalho não só suportam a realização de um grande trabalho clínico, mas nos levam a indagar e desenhar projetos de pesquisa que investiguem a fisiopatologia desta menor taxa de DAC em pacientes com DCh. Haveria um efeito protetor da DCh no desenvolvimento de aterosclerose? Estaria este efeito protetor ligado à inflamação crônica, presença do parasito vivo ou seus fragmentos, ou ainda aos fenômenos autoimunes presentes na DCh? Com relação a essas questões, podemos discutir várias hipóteses levantadas na literatura, como a vasodilatação crônica arteriolar pré capilar, causada pela presença de interleucinas e outros fatores com potente efeito vasodilatador da microcirculação coronária; a presença de alto fluxo coronariano consequente à vasodilatação, levando uma maior produção crônica de óxido nítrico, potencialmente melhorando a função endotelial e tornando lento o processo aterosclerótico; a presença de fluxos preferenciais coronários para ramos de maior calibre anatômico; o efeito da pressão arterial sistêmica mais baixa do paciente com DCh, minimizando o dano endotelial, entre outras com ou sem evidências já publicadas que as embasem, mas que permeiam a mente dos pesquisadores que militam nesta área. Porém, julgamos que não é escopo deste trabalho tecer discussões fisiopatológicas profundas, uma vez que neste estudo focamos a definição da hipótese inicial

de se há ou não menor incidência de DAC em pacientes com DCh, por meio de técnica altamente sensível para a detecção de aterosclerose coronária, e não os aspectos de fisiopatologia que deverão ser investigados em estudos futuros.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo indicam uma baixa frequência de doença arterial coronária em pacientes portadores da doença de Chagas, sendo esta menor que a frequência observada em pacientes controle assintomáticos e sem DAC prévia conhecida.

A magnitude da DAC foi significativamente maior no grupo controle que nos pacientes portadores de Doença de Chagas, quando considerados o escore de cálcio, a idade arterial, a presença de DAC com qualquer grau de estenose, número de coronárias ou segmentos coronários acometidos por aterosclerose.

7 ANEXOS

ANEXO A – Critérios de pontuação para o escore de Framingham em homens e mulheres⁶⁹

Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2)

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	11	8	5	3	1	≥ 280	13	10	7	4	2

Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

Reproduzido com permissão da Ref. 69 - Sposito AC et. al [iv Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of atherosclerosis of brazilian society of cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19.

ANEXO B – Risco de Framingham em homens e mulheres ⁶⁹

Continuação da Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Continuação.

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

Reproduzido com permissão da Ref. 69 - Sposito AC et. al [iv Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of atherosclerosis of brazilian society of cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19.

ANEXO C – Autorização para utilização das tabelas com riscos de Framingham da IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose

Sávio Cardoso <saviocardoso@gmail.com>

6 de abril de 2012 21:21

Para: arquivos@cardiol.br, Carlos Rochitte <rochitte@gmail.com>, rochitte@incor.usp.br

Eu, Sávio José de Meneses Cardoso, pós-graduando da Faculdade de Medicina da USP, solicito, juntamente com o meu orientador, o Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, autorização para utilizar como anexo da minha tese de doutorado a tabela V da IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007), localizada nas páginas 8 e 9. Agradeço antecipadamente e aguardo contato.

Dr. Sávio J. M. Cardoso
Tomografia e Ressonância Cardiovascular
Cel: (81) 91006006

Arquivos <arquivos@cardiol.br>

10 de abril de 2012 10:48

Para: Sávio Cardoso <saviocardoso@gmail.com>, Carlos Rochitte <rochitte@gmail.com>, rochitte@incor.usp.br

Cc: Letícia Carvalho <leticiaacarvalho@cardiol.br>

Prezado Dr. Sávio, bom dia!

A permissão foi concedida sob as condições de se referir corretamente os Arquivos Brasileiros de Cardiologia e fazer a citação completa.

Att.,
Jane Pereira
Assistente editorial
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
www.arquivosonline.com.br
janepereira@cardiol.br
Tel(11)3411-5506
Fax(11)3411-5504

ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DE ATROSCLEROSE CORONÁRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
MÚLTIPLOS DETECTORES

PESQUISADOR : Dr. Carlos Eduardo Rochitte

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente do Setor de Ressonância e Tomografia Cardiovasculares do
Incor – HC/FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 70296 / SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – Incor – HC/FMUSP

PESQUISADOR : Dr. Sávio José de Meneses Cardoso

CARGO/FUNÇÃO: Médico estagiário do Setor de Ressonância e Tomografia Cardiovasculares do
Incor – HC/FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 122326 / SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – Incor – HC/FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

**REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU
REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

1. Desenho do estudo e objetivo(s): O senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo, que tem interesse de examinar se o senhor(a) apresenta algum tipo de doença nas artérias coronárias, que são as artérias que levam sangue e oxigênio ao coração. Para essa avaliação, será realizado um exame de Tomografia Computadorizada de Coronárias. A doença coronariana é muito frequente e o diagnóstico em pacientes com Doença de Chagas é difícil. Este exame, portanto, pode auxiliar neste diagnóstico.

2. Relação e Descrição dos procedimentos que serão realizados: Nesta pesquisa, estudaremos um número mínimo de 43 pacientes, que, igualmente ao senhor(a), apresentam diagnóstico de doença de Chagas e que não apresentam diagnóstico previamente conhecido de doença nas artérias coronárias (artérias do coração). Se o senhor(a) concordar em participar deste estudo, serão realizados os seguintes procedimentos:

- Punção venosa: será puncionada uma veia na sua mão ou no seu antebraço, para que possamos utilizar medicações. Se o senhor estiver com os batimentos cardíacos acelerados (coração batendo rápido), utilizaremos uma medicação para diminuir o número de batimentos do coração (Metoprolol – Beta-bloqueador). Esta medicação é segura e tem uma ação rápida, e, após o final do exame, continuará fazendo efeito por pouco tempo.

- Tomografia computadorizada: o senhor(a) ficará deitado de barriga para cima sobre uma mesa por cerca de 10 minutos. A mesa se movimentará algumas vezes pra frente e pra trás por dentro de um anel aberto nas extremidades. Para avaliar a quantidade de calcificação nas artérias do coração, será necessário o senhor encher o peito de ar e prender a respiração por alguns segundos durante o exame, sem a necessidade de usar contraste na sua veia. Para avaliar se o senhor(a) tem alguma obstrução nas artérias do coração, será injetado um contraste na sua veia, utilizando a mesma punção que já foi feita antes de entrar na sala de exame. O contraste utilizado é um contraste à base de iodo e é bastante seguro. Será necessário o senhor(a) estar em jejum (sem se alimentar) por no mínimo 4 horas antes do exame. O exame de tomografia usa radiação (raio X) para fazer as imagens. A radiação é utilizada apenas para fazer as imagens, e será utilizada sempre que o senhor(a) estiver prendendo a respiração durante o exame. Após terminar o exame, o senhor(a) será orientado a aguardar alguns poucos minutos e tomar alguns copos de água. Após ser liberado, o senhor continuará com seus afazeres profissionais e pessoais, sem a necessidade de ficar internado no hospital ou ter que fazer repouso em casa.

3. Desconforto e riscos esperados nos procedimentos: Como já foi dito, o senhor receberá radiação durante o exame. Essa quantidade de radiação é segura e é menor do que a quantidade máxima que o senhor(a) pode receber em ambiente de trabalho por ano. Durante a utilização do contraste, é comum o paciente sentir um calor forte no corpo. O contraste que o senhor(a) receberá é bastante seguro. Existe o risco de alergia e alteração temporária na função dos rins, porém estes efeitos são muito raros. Durante toda a realização do exame, o senhor(a) estará cercado de profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto ou de alergia que o senhor(a) possa apresentar.

4. Benefícios para o paciente: O senhor(a) e o seu médico ficarão sabendo se existe algum tipo de doença nas suas artérias coronárias (artérias do coração). Além disso, o senhor(a) estará ajudando a descobrir se os pacientes que têm doença de Chagas apresentam a mesma quantidade de doença nas artérias coronárias quando comparados com os pacientes que não tem doença de Chagas. Futuramente, esta descoberta poderá ajudar no atendimento e o tratamento de pacientes que possuem doença de Chagas.

5. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para tirar dúvidas. Os principais pesquisadores são os Drs. Carlos Eduardo Rochitte e Sávio José de Meneses Cardoso, que poderão ser encontrados no endereço: INCOR – HC/FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-300, São Paulo-SP e nos telefones (11) 3069-5587 e (11) 3069-5355. Se o Senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar, telefone: (11) 3069-6442 – ramais: 16, 17, 18 ou 20 – FAX: (11) 3069-6442 – ramal: 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

6. O senhor(a) terá a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7. Os dados do senhor(a) serão mantidos em sigilo e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante.

8. O senhor(a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

9. Despesas e compensações: não haverá despesas pessoais para o senhor(a) e os outros participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o senhor(a) e os outros participantes terão direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

11. O Senhor(a) tem o compromisso dos pesquisadores de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Avaliação de aterosclerose coronária em pacientes com doença de Chagas por tomografia computadorizada de múltiplos detectores".

Eu discuti com o Dr. Sávio José de Meneses Cardoso sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou

claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO E – Características clínicas dos pacientes com DCh

Número	Idade	Tipo Chagas	FE %	Escore Ca	CT	HDL	HAS tratada	HAS n-tratada	Diabetes	Tabagismo	FR %
1.	45	ICC	52	0	240	40	sim	não	Não	não	3
2.	56	ICC	50	0	174	41	sim	não	Não	não	16
3.	64	ICC	49	0	152	50	não	não	Não	não	1
4.	38	FI	67	0	151	48	não	não	Não	não	0
5.	51	FI	61	0	175	59	não	não	Não	não	0
6.	61	ICC	21	0	151	51	sim	não	Não	não	6
7.	54	ICC	35	0	223	47	não	não	Não	não	8
8.	49	FI	70	0	170	46	não	não	Não	não	0
9.	51	FI	69	0	207	65	não	não	Não	não	1
10.	62	ICC	15	621	189	63	sim	não	Não	não	8
11.	67	ICC	45	0	205	56	sim	não	Não	não	4
12.	63	ICC	41	17	151	51	sim	não	Não	sim	10
13.	57	FI	63	0	221	45	não	não	Não	não	3
14.	57	FI	71	9	255	31	não	não	Não	sim	30
15.	65	ICC	25	0	179	32	sim	não	Não	não	25
16.	55	ICC	20	0	193	33	sim	não	Não	não	2
17.	58	ECG	62	160	214	43	sim	não	Não	não	12
18.	56	ECG	59	0	168	64	sim	não	Não	não	2
19.	48	ICC	30	1	196	36	sim	não	Não	não	6
20.	57	FI	78	0	275	63	não	não	Não	não	2
21.	52	FI	64	0	170	50	sim	não	Não	não	1
22.	47	ECG	78	0	137	64	não	não	Não	sim	1
23.	51	ECG	72	0	159	43	não	não	Não	não	1
24.	44	ICC	26	3	234	61	sim	não	Não	não	2
25.	51	ECG	78	0	196	52	não	não	Não	não	1
26.	51	ECG	70	0	233	58	não	não	Não	não	1
27.	54	ECG	71	0	200	52	sim	não	Não	não	3
28.	37	ICC	45	0	198	62	sim	não	Não	não	0
29.	49	ECG	63	195	232	36	sim	não	Não	não	10
30.	36	ICC	27	0	188	73	não	não	Não	não	0
31.	46	ECG	62	0	178	62	não	não	Não	não	0
32.	59	ECG	70	0	205	62	sim	não	Não	não	1
33.	67	FI	67	0	289	45	sim	não	Não	não	25
34.	56	FI	56	0	262	43	sim	não	Não	não	8
35.	40	ECG	72	0	193	35	não	não	Não	não	2

continua

ANEXO E – Características clínicas dos pacientes com DCh

continuação

Número	Idade	Tipo Chagas	FE %	Score Ca	CT	HDL	HAS tratada	HAS n-tratada	Diabetes	Tabagismo	FR %
36.	59	FI	69	0	207	48	não	não	Não	sim	8
37.	60	FI	71	0	266	56	não	não	Não	não	10
38.	52	FI	63	0	199	53	não	não	Não	não	1
39.	67	ICC	50	13	157	31	não	não	Não	não	5
40.	65	ECG	58	0	225	46	não	não	Não	não	16
41.	66	FI	75	0	237	61	não	não	Não	não	3
42.	58	ICC	43	42	198	46	não	não	Não	não	8
43.	49	FI	60	0	211	92	sim	não	Não	não	1

ANEXO F – Características clínicas dos pacientes sem DCh (GC)

Número	Idade	Escore Ca	CT	HDL	HAS tratada	HAS n-tratada	Diabetes	Tabagismo	FR %
1.	49	1	206	53	sim	não	não	Não	4
2.	54	0	237	44	sim	não	não	Não	16
3.	59	0	253	51	sim	não	não	Não	16
4.	69	94	163	53	não	não	não	Não	3
5.	64	0	224	35	sim	não	não	Não	6
6.	39	0	146	41	sim	não	não	Não	0
7.	50	0	160	57	sim	não	não	Não	1
8.	51	19	289	49	não	não	não	Sim	6
9.	56	0	156	39	sim	não	não	Não	6
10.	52	0	116	21	não	sim	não	Não	6
11.	54	57	267	43	não	não	não	Não	8
12.	41	0	345	27	sim	não	não	Não	10
13.	47	0	194	57	sim	não	não	Não	1
14.	51	0	141	50	sim	não	não	Não	1
15.	56	584	277	46	não	não	não	Não	0
16.	62	16	211	52	não	não	não	Não	10
17.	59	115	212	51	sim	não	não	Não	10
18.	63	0	217	63	sim	não	não	Não	4
19.	67	0	187	47	sim	não	não	Não	0
20.	60	167	239	49	não	não	não	Não	10
21.	56	19	138	35	sim	não	não	Não	10
22.	57	0	241	50	não	não	não	Não	3
23.	72	0	200	64	sim	não	não	Não	2
24.	65	0	196	32	sim	não	não	Sim	30
25.	36	25	250	49	sim	não	não	Sim	25
26.	65	35	280	50	não	não	não	Não	25
27.	51	0	254	38	não	não	não	Sim	20
28.	54	0	202	43	sim	não	não	Não	8
29.	58	0	205	51	não	não	não	Não	12
30.	56	0	232	57	não	não	não	Não	2
31.	49	15	193	38	não	não	não	Não	8
32.	48	8	205	40	sim	não	não	Não	10
33.	57	82	210	47	sim	não	não	Não	8
34.	69	213	200	55	sim	não	não	Não	0
35.	53	0	136	24	não	não	não	Não	4

continua

ANEXO F – Características clínicas dos pacientes sem DCh (GC)

continuação

Número	Idade	Escore Ca	CT	HDL	HAS tratada	HAS n-tratada	Diabetes	Tabagismo	FR %
36.	57	96	351	59	sim	não	não	Não	1
37.	48	0	419	47	não	não	não	Não	0
38.	53	0	453	68	não	não	não	Não	0
39.	48	0	224	40	não	não	não	Não	0
40.	46	349	454	41	não	não	não	Não	2
41.	54	86	220	51	sim	não	não	Não	2
42.	53	0	281	62	não	não	não	Não	2
43.	56	447	447	41	não	não	não	Não	0
44.	55	0	179	44	sim	não	não	Não	1
45.	76	212	169	51	sim	não	não	Não	0
46.	48	0	254	54	não	não	não	Sim	6
47.	40	117	251	32	sim	não	não	Não	6
48.	44	12	143	34	não	sim	não	Não	8
49.	48	0	429	49	não	não	não	Não	3
50.	53	0	190	40	não	não	não	Não	1
51.	57	0	134	46	sim	não	não	Não	0
52.	61	53	158	46	sim	não	não	Não	4
53.	62	0	191	36	sim	não	não	Não	5
54.	64	0	123	35	não	não	não	Sim	8
55.	44	0	156	31	sim	não	não	Não	1
56.	65	3	140	34	sim	não	não	Sim	4
57.	67	0	436	56	não	não	não	Não	4
58.	56	10	139	42	sim	não	não	Não	8
59.	54	5	213	49	não	não	não	Não	10
60.	59	224	322	53	sim	não	não	Não	1
61.	62	0	207	42	sim	não	não	Não	16
62.	60	0	348	57	não	não	não	Não	5
63.	60	13	210	41	sim	não	não	Não	8
64.	57	591	138	34	sim	não	não	Não	6
65.	53	0	166	42	não	não	não	Não	6
66.	49	26	166	47	sim	não	não	Não	1

8 REFERÊNCIAS

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *schizotrypanum cruzi* n. Gen., n. Sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218.
2. Chagas C. Nova entidade morbida do homem: Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1911;3:219-275.
3. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109-1123.
4. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: One mechanism or many? *Curr Mol Med*. 2008;8:510-518.
5. Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of chagas heart disease: Role of autoimmunity. *Acta Trop*. 2002;81:123-132.
6. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100.
7. Munoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic chagas' heart disease: A disease on its way to becoming a worldwide health problem: Epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev*. 2012;17:45-64.
8. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2002;905:i-vi, 1-109, back cover.

9. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic chagas disease: A systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-1108.
10. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de chagas no Brasil. *National Health Foundation (Ministry of Health)*. 1996:44.
11. Doença de Chagas. Epidemiologia: Situação atual. Fundação Oswaldo Cruz.
12. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for chagas disease in latin america and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:17-30.
13. Maguire JH. Chagas' disease--can we stop the deaths? *N Engl J Med*. 2006;355:760-761.
14. Dias J. História natural da doença de chagas. *Rev Patol Trop*. 2000;29:47-66.
15. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr. Update on chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1211-1216.
16. Ferreira Ide L, Silva TP. [transmission elimination of chagas' disease by triatoma infestans in Brazil: An historical fact]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:507-509.
17. Dias JC, Prata A, Schofield CJ. [chagas' disease in the amazon: An overview of the current situation and perspectives for prevention]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:669-678.

18. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of chagas disease control in latin america: A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:603-612.
19. Dias JC, Machado EMM, Fernandes AL, Vinhaes MC. Esboço geral e perspectivas da doença de chagas no nordeste do brasil. *Cad Saúde Públ*. 2000;16 (Supl. II).
20. Coura JR, Vinhaes MC, Dias JC. Situação epidemiológica atual da doença de chagas no brasil. *Rev Patol Trop*. 2000;29:33-45.
21. Dias JC. Globalização, iniquidade e doença de chagas. *Cad Saúde Públ*. 2007;23:S13-22.
22. Guia de vigilância epidemiológica 2005.
23. Fragata-Filho AA. Miocardiopatia chagásica. In: Dias da Silva MA, ed. *Doenças do miocárdio*. São Paulo: Sarvier; 1995:162-169.
24. Rassi A, Rassi AJ, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, eds. *Trypanosoma cruzi e doença de chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000:231-245.
25. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;115:279-283.
26. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [indeterminate form of chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:623-627.

27. Andrade Z. Patologia da doença de chagas. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, eds. *Trypanosoma cruzi e doença de chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.201-226.
28. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology*. 1984;35:755-759.
29. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, Ramires JA. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with chagas' disease: A marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1553-1558.
30. Andrade ZA. A forma indeterminada da doença de chagas em tempo de controle do *triatoma infestans*. *Rev Patol Trop*. 2005;34:105-111.
31. Ju H, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol*. 1996;12:1259-1267.
32. Marin-Neto JA, Simoes MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L, Jr., Amorim DS, Maciel BC. Studies of the coronary circulation in chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113:826-834.
33. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72:247-280.
34. Amorim DS, Manço JC, Gallo L, Jr., Marin-Neto JA. Clínica: Forma crônica cardíaca. In: Brener Z, Andrade Z, eds. *Trypanosoma cruzi e doença de chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.
35. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the united states. *N Engl J Med*. 1991;325:763-768.

36. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in chagas' disease. *Am Heart J*. 1990;120:233-236.
37. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology*. 1995;86:1-7.
38. Ramos SG, Rossi MA. Microcirculation and chagas' disease: Hypothesis and recent results. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999;41:123-129.
39. Sambiase NV, Higuchi ML, Benvenuti LA. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic chagasic patients is associated with ischemic lesions of segmental thinnings of ventricles. *Invest Clin*. 2010;51:531-539.
40. Lopes ER, de Mesquita PM, de Mesquita LF, Chapadeiro E. [coronary arteriosclerosis and myocardial infarction in chronic chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65:143-145.
41. De Moraes CF, Higuchi ML, Lage S. Chagas' heart disease and myocardial infarct. Incidence and report of four necropsy cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1989;83:207-214.
42. Ianni BM, Mady C, Arteaga E, Fernandes F. [cardiovascular diseases observed during follow-up of a group of patients with undetermined form of chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71:21-24.

-
43. Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. 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;102:9-19.
 44. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abbate A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;69:780-784.
 45. Higuchi Mde L, Ramires JA. Infectious agents in coronary atheromas: A possible role in the pathogenesis of plaque rupture and acute myocardial infarction. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002;44:217-224.
 46. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG, Palomino SA, Aiello VD, Silvestre JM, Libby P, Ramires JA. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and nonruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:20-24.
 47. Higuchi Mde L, Reis MM, Sambiasi NV, Palomino SA, Castelli JB, Gutierrez PS, Aiello VD, Ramires JA. Coinfection with mycoplasma pneumoniae and chlamydia pneumoniae in ruptured plaques associated with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:12-22, 11-11.
 48. Santos MH, Ikegami R, Reis MM, Fagundes R, Higuchi Mde L. A new therapeutic proposal for lipid lowering treatment: Association of transialidase and anti-oxidant elements. An experimental study in rabbits. *J Clin Lipidology.* 2007;1:474.

-
49. de Oliveira FA, Teixeira Vde P, Lino Rde S, Jr., Vinaud MC, dos Reis MA. Macroscopic aspects of chronic Chagas heart disease in aging. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88:486-490.
 50. ElMunzer BJ, Sallach SM, McGuire DK. Cardiac Chagas disease masquerading as an acute myocardial infarction. *Cardiol Rev.* 2004;12:69-72.
 51. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation.* 2005;112:2318-2323.
 52. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:552-557.
 53. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, Paul N, Hoe J, de Roos A, Yoshioka K, Lemos PA, Bush DE, Lardo AC, Texter J, Brinker J, Cox C, Clouse ME, Lima JA. Coronary ct angiography using 64 detector rows: Methods and design of the multi-centre trial core-64. *Eur Radiol.* 2009;19:816-828.
 54. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: Results from the prospective multicenter accuracy (assessment by coronary computed tomographic angiography of individuals undergoing invasive coronary angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1724-1732.

-
55. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135-2144.
 56. Nasis A, Leung MC, Antonis PR, Cameron JD, Lehman SJ, Hope SA, Crossett MP, Troupis JM, Meredith IT, Seneviratne SK. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *Am J Cardiol*. 2010;106:1429-1435.
 57. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dubel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: Comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation*. 2009;120:867-875.
 58. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, Boersma E, Schalij MJ, Spano F, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31:1908-1915.
 59. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: A segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;109:14-17.

-
60. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: A comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1241-1247.
 61. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: A comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:147-154.
 62. Leber AW, Becker A, Knez A, von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, Ohnesorge B, Fayad ZA, Becker CR, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: A comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:672-677.
 63. Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y, Wang Y, Fan Z. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: A comparison of 64-mdct and intravascular ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:748-754.
 64. Petranovic M, Soni A, Bezzera H, Loureiro R, Sarwar A, Raffel C, Pomerantsev E, Jang IK, Brady TJ, Achenbach S, Cury RC. Assessment of nonstenotic coronary lesions by 64-slice multidetector computed tomography in comparison to intravascular ultrasound: Evaluation of nonculprit coronary lesions. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3:24-31.

-
65. Marques MD. Relação da gordura visceral abdominal e doença coronária avaliada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores. *Programa de Radiologia*. 2009.
66. Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, Avila LF. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2010;209:481-486.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
68. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.
69. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimaraes JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhaes ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhao RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho T, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W. [iv brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of atherosclerosis of Brazilian society of cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19.

-
70. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
 71. Nasir K, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TR, Flores PR, Flores FR, Raggi P, Berman DS, Blumenthal RS, Budoff MJ. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:953-960.
 72. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:357-365.
 73. Sung J, Cho SJ, Choe YH, Choi YH, Hong KP. Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic middle-age men with high aerobic fitness. *Am J Cardiol*. 2011.
 74. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the multi-ethnic study of atherosclerosis [mesa]). *Am J Cardiol*. 2009;103:59-63.
 75. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. Ecg scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart*. 2011;97:357-361.
 76. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Camara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients with heart failure: Prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:408-412.

77. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, Ouyang P, Jackson S, Saad MF. Ethnic differences in coronary calcification: The multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Circulation*. 2005;111:1313-1320.