TIAGO SENRA GARCIA DOS SANTOS

**Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância
magnética cardíaca na estratificação prognóstica na
miocardiopatia chagásica**

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo
Rochitte

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Tiago Senra Garcia dos
Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância
magnética cardíaca na estratificação prognóstica na
miocardiopatia chagásica / Tiago Senra Garcia dos
Santos. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Miocardiopatia chagásica
2.Fibrose 3.Imagem por ressonância magnética/métodos
4.Cardiomiopatias 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-146/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

*Aos meus pais, Laymert e Stella, que sempre
fomentaram em mim a curiosidade, tão importante na vida, sobretudo para
um pesquisador.*

*À Priscila, minha esposa, e ao Tomaz, meu filho, com
quem aprendo tanto todos os dias e que foram fundamentais nessa
trajetória, cada um a seu modo.*

*Aos meus tios Ia, Marco e Xande, cujo orgulho posso
sentir mesmo de longe.*

*À minha sogra Luiza, pelo carinho e pela ajuda
incansável.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, um cientista que consegue vencer as muitas dificuldades para se fazer pesquisa no Brasil e contribui para o conhecimento na área de Imagem Cardiovascular.

Aos Drs. Barbara Ianni, Ana Paula Proença da Costa, Charles Mady, e Martino Martinelli Filho, pela colaboração que permitiu a realização desse estudo.

À Sra. Lenira Cipriano, uma amiga sem a qual esse estudo não seria possível.

Aos estatísticos João Ítalo e Amanda, pelo profissionalismo e pela competência.

Ao amigo e colega Dr. Omar Laya, pelo apoio incondicional até nas horas mais difíceis.

À Dra. Evelinda Trindade, pela gentileza e intermediação junto ao Sistema de Informações de Mortalidade da Secretaria de Estado da Saúde – SP.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Instituto do Coração – HCFMUSP, pela gentileza e colaboração.

Aos funcionários do Serviço de Informática do Instituto do Coração – HCFMUSP, pelo apoio a esse projeto.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio a esse projeto.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Instituto do Coração – HCFMUSP, em especial, à Diretoria de Imagem Cardiovascular.

Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

NORMALIZAÇÃO 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 ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	2
1.1	Marcadores prognósticos de mortalidade na doença de Chagas....	6
1.2	Intervenções terapêuticas na doença de Chagas.....	8
1.3	Fibrose miocárdica como fator prognóstico.....	12
1.4	Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca.....	14
1.5	Ressonância magnética cardíaca na doença de Chagas	15
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS	22
3.1	Coleta e registro de dados.....	23
3.2	Escore de Rassi.....	26
3.3	Desfechos	26
3.4	Análise da ressonância magnética cardíaca.....	27
3.5	Análise estatística	29
4	RESULTADOS.....	32
4.1	Características da população.....	32
4.2	Avaliação pela ressonância magnética cardíaca.....	36
4.3	Quantificação semiautomática da fibrose miocárdica.....	38
4.4	Comparação interobservador da quantificação da fibrose miocárdica.....	40
4.5	Índice cardiotorácico	41
4.6	Desfecho combinado	42
4.7	Desfecho óbito.....	51
4.8	Fibrose miocárdica e Escore de Rassi	61

5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÕES	70
7	REFERÊNCIAS.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

BDAS	bloqueio divisional ântero-superior
BRD	bloqueio do ramo direito
BRE	bloqueio do ramo esquerdo
CDI	cardiodesfibrilador implantável
CDR	cardiodesfibrilador-ressincronizador
DC	doença de Chagas
ECG	eletrocardiograma
EEF	estudo eletrofisiológico
ESV	extra-sístole ventricular
EUA	Estados Unidos da América
FEVD	fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FM	fibrose miocárdica
FV	fibrilação ventricular
IC	insuficiência cardíaca
IC	intervalo de confiança
iECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
MC	miocardiopatia chagásica
MPD	marca-passo definitivo
OMS	Organização Mundial da Saúde
RMC	ressonância magnética cardíaca
RR	razão de risco
RT	realce tardio
SSFP	sequência de precessão livre no estado estacionário
SUS	Sistema Único de Saúde
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
VD	ventrículo direito
VDFVD	volume diastólico final do ventrículo direito

VDFVDi	volume diastólico final do ventrículo direito indexado pela superfície corpórea
VDFVE	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VDFVEi	volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea
VE	ventrículo esquerdo
VSFVD	volume sistólico final do ventrículo direito
VSFVDi	volume sistólico final do ventrículo direito indexado pela superfície corpórea
VSFVE	volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VSFVEi	volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Imagem de ressonância magnética cardíaca no plano 4 câmaras com técnica de realce tardio mostrando fibrose miocárdica no segmento lateral basal.....38
- Figura 2 -** Imagem de ressonância magnética cardíaca com técnica de realce tardio em eixo curto na porção basal mostrando fibrose miocárdica subendo/mesocárdica em segmentos anterior e ântero-lateral (A); quantificação da fibrose miocárdica (área amarela) com limiar determinado pelo observador (B); quantificação com limiar de 2 desvios padrão (C); quantificação com limiar de 3 desvios padrão (D); quantificação com limiar de 5 desvios padrão (E); quantificação com limiar de 6 desvios padrão (F); quantificação com técnica de largura à meia altura (G).....39
- Figura 3 -** Gráfico de Bland-Altman mostrando a variação interobservador para a quantificação da massa de fibrose miocárdica com a técnica semiautomática utilizando limiar de 5 desvios padrão acima da média de sinal do miocárdio remoto.....41
- Figura 4 -** Imagens de realce tardio em eixo curto mostrando fibrose miocárdica (setas brancas) e quantificação (áreas amarelas). O paciente na parte superior (A e B) apresentava 20g de fibrose miocárdica e faleceu devido à insuficiência cardíaca após 1.279 dias de seguimento; o paciente na parte inferior (C e D) apresentava 4,1g de fibrose miocárdica e manteve-se livre dos desfechos por 1.794 dias até o final do seguimento43
- Figura 5 -** Análise ROC da acurácia da massa de fibrose na predição do desfecho combinado.....48
- Figura 6 -** Curva de Kaplan-Meier mostrando taxa de sobrevida livre do desfecho combinado significativamente menor nos pacientes com massa de fibrose miocárdica $\geq 12,3$ g quando comparados com pacientes com massa de fibrose miocárdica $< 12,3$ g ($p < 0,001$).49
- Figura 7 -** Análise ROC da acurácia da massa de fibrose na predição do desfecho óbito por qualquer causa.....58

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meyer mostrando taxa de sobrevida livre do desfecho óbito por qualquer causa significativamente menor nos pacientes com massa de fibrose miocárdica $\geq 12,5$ g quando comparados com pacientes com massa de fibrose miocárdica $< 12,5$ g ($p < 0,001$).60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e avaliação morfofuncional pela RMC para o total e conforme o desfecho combinado.	33
Tabela 2 -	Concordância dos métodos de quantificação semiautomática de massa de fibrose miocárdica com o método com limiar determinado pelo observador	40
Tabela 3 -	Concordância interobservador das técnicas de quantificação de fibrose miocárdica.....	40
Tabela 4 -	Análise univariada por meio do modelo de Cox para o desfecho combinado.	46
Tabela 5 -	Acurácia da fibrose miocárdica na predição de desfecho combinado	49
Tabela 6 -	Análise multivariada da associação entre massa de fibrose e o desfecho combinado, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose)	50
Tabela 7 -	Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e avaliação morfofuncional pela RMC para o total e conforme o desfecho óbito.	53
Tabela 8 -	Análise univariada por meio do modelo de Cox para o desfecho óbito por todas as causas	56
Tabela 9 -	Acurácia da fibrose miocárdica na predição de desfecho óbito por qualquer causa	59
Tabela 10 -	Análise multivariada da associação entre massa de fibrose e o desfecho óbito por qualquer causa, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose).....	60
Tabela 11 -	Modelo de Cox para o desfecho combinado, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose).....	62
Tabela 12 -	Modelo de Cox para o desfecho óbito por qualquer causa, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose).....	62

RESUMO

Santos TSG. *Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca na estratificação prognóstica na Miocardiopatia Chagásica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A miocardiopatia chagásica (MC) apresenta pior prognóstico que as etiologias isquêmica e não isquêmica de miocardiopatia, e acarreta alto custo. A fibrose miocárdica (FM) detectada pela Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) mostrou-se um fator preditor independente de risco aumentado em diversas etiologias de insuficiência cardíaca. Na MC, a FM foi associada com marcadores conhecidos de pior prognóstico, como a disfunção ventricular esquerda e arritmia ventricular. Nossa hipótese é que a FM é um fator preditor independente de pior prognóstico na MC. **Objetivos:** Buscamos estabelecer o valor prognóstico da FM detectada pela RMC na predição de uma combinação de desfechos duros ou do desfecho secundário mortalidade por todas as causas. Adicionalmente, avaliamos se o valor prognóstico da FM é independente do Escore de Rassi. **Métodos:** Pacientes com MC foram incluídos retrospectivamente após a realização da RMC, que avaliou volumes e função cardíacos, além de quantificar a FM. Dados clínicos, de imagem e seguimento foram registrados, e o desfecho primário foi a combinação de mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco, terapia antitaciquicardia ou choque apropriado pelo cardiodesfibrilador implantável e morte súbita cardíaca abortada; o desfecho secundário foi mortalidade por todas as causas. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 130 pacientes, a maioria de mulher (53,9%), com idade média de $53,6 \pm 11,5$ anos. A maioria dos pacientes (68,4%) não tinha sintomas de insuficiência cardíaca, apesar da dilatação ventricular esquerda (54%) e alterações da contratilidade (65,9%) serem comuns. A RMC mostrou dilatação do ventrículo esquerdo (volume diastólico final indexado médio de $118,6 \pm 50,5 \text{ ml/m}^2$) e disfunção sistólica (fração de ejeção média de $43,2 \pm 16,3\%$) e a FM foi identificada em 76,1%, massa média de $15,2 \pm 16,5 \text{ g}$. Ao longo do seguimento médio de 6,8 anos, 58 (44,6%) pacientes atingiram o desfecho combinado e 45 (34,6%) faleceram. A FM associou-se ao desfecho primário como variável contínua (Razão de risco (RR) ajustada 1,031 (Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,013-1,049; $p=0,001$) e nos pacientes com FM extensa ($\geq 12,3 \text{ g}$) (RR ajustado 2,107 (IC 95% 1,111-3,994; $p=0,022$)) de forma independente ao Escore de Rassi. A FM expressa como variável contínua também se associou à morte por todas as causas

(RRajustado 1,028 (IC 95% 1,005-1,051; $p=0,017$)) de forma independente do Escore de Rassi, exceto quando analisada como variável categórica.

Conclusões: A fibrose miocárdica é um preditor independente de pior prognóstico na miocardiopatia chagásica. Nossos dados apoiam o uso da RMC para estratificar melhor o risco nessa população e, possivelmente, guiar o tratamento.

Descritores: miocardiopatia chagásica; fibrose miocárdica; ressonância magnética cardíaca; prognóstico; Escore de Rassi.

ABSTRACT

Santos TSG. *Prognostic risk stratification in Chagas cardiomyopathy through myocardial fibrosis evaluation by cardiac magnetic resonance* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Chagas cardiomyopathy (CC) portends worse prognosis than ischemic and other non-ischemic cardiomyopathies and carries a high economic burden. Myocardial fibrosis (MF) detected by cardiac magnetic resonance (CMR) has been demonstrated as an independent predictor of increased risk in several etiologies of heart failure. In CC, MF has been associated with known risk factors of poor outcome, such as left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmia. We hypothesized that MF is an independent predictor of worse prognosis in CC. **Objectives:** we sought to determine the prognostic value of MF detected by CMR in predicting a combined endpoint of hard events or the secondary outcome of all-cause mortality. In addition, we evaluated if the prognostic value of MF is independent of the Rassi risk score. **Methods:** patients with CC were retrospectively followed after CMR evaluation of cardiac volumes, function and MF quantification. Clinical, imaging and follow-up data were recorded and the primary outcome was a combination of all-cause mortality, heart transplantation, anti-tachycardia pacing or appropriate shock from an implantable cardiac defibrillator and aborted sudden cardiac death; the secondary outcome was all-cause death. **Results:** 130 patients were included in the study, with a majority of females (53.9%) and a mean age of 53.6 ± 11.5 years. Most patients (68.4%) had no symptoms of heart failure, even though left ventricular dilatation (54%) and wall-motion abnormalities (65.9%) were common. On CMR, left ventricular dilatation (mean end-diastolic volume index $118.6 \pm 50.5 \text{ ml/m}^2$) and dysfunction (mean ejection fraction $43.2 \pm 16.3\%$) were observed and MF was found in 76.1%, with a mean mass of $15.2 \pm 16.5 \text{ g}$. Over a mean follow-up of >6.2 years, 58 (44.6%) patients reached the combined endpoint and 45 (34.6%) patients died. Myocardial fibrosis mass was associated with the primary outcome both as continuous variable (adjusted HR 1.031 (1.013-1.049 95% CI; $p=0.001$) and in patients with extensive MF ($\geq 12.3 \text{ g}$) (adjusted HR 2.107 (1.111-3.994 95% CI; $p=0.022$), independently from the Rassi Score. Myocardial fibrosis mass expressed as a continuous variable was also associated with all-cause death (adjusted HR 1.028 (1.005-1.051 95% CI; $p=0.017$) independently from the Rassi Score, but not when analyzed as a categorical variable. **Conclusions:** Myocardial fibrosis is an independent predictor of adverse outcome in Chagas

cardiomyopathy. Our data support the use of CMR in better stratifying risk in this population and possibly guiding therapy.

Descriptors: Chagas cardiomyopathy; myocardial fibrosis; cardiac magnetic resonance; prognosis; Rassi Score.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma infecção parasitária crônica causada pelo *Trypanosoma cruzi*, descrita, pela primeira vez, em 1909, por Carlos Chagas¹. Em 20 a 30% dos infectados, a doença resulta em grave comprometimento cardíaco, em 10% dos casos, evolui para a forma digestiva e o restante dos infectados mantém-se na forma indeterminada, sem sinais, sintomas ou alterações ao eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax².

Dados levantados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) referentes ao ano de 2010 em 19 países da América Latina estimaram a população infectada pelo *T. cruzi* em 5,7 milhões, correspondente à prevalência de 1% entre os habitantes da região. A OMS ainda estima que 70,2 milhões de habitantes estão sob risco de infecção pelo agente e a incidência é de 30 mil novos casos anuais. O número de indivíduos com miocardiopatia chagásica (MC) na região foi de 1,17 milhão. O mesmo estudo identificou no Brasil 1,15 milhões de indivíduos infectados e 25,4 milhões de indivíduos sob risco de infecção, porém com baixíssima incidência de novos casos por transmissão vetorial. O número de brasileiros com MC foi estimado em 231 mil³.

Os dados levantados ainda estimam que o índice de soropositivos nos bancos de sangue do Brasil seja de 0,18% e, na América Latina (AL), 0,9%.

A doença de Chagas deixou de ser um problema de saúde pública exclusivo dos países da América Latina após os grandes fluxos migratórios a partir do subcontinente para os Estados Unidos da América (EUA), Austrália e Europa, e a possibilidade de transmissão por transplante de órgão ou transfusão de sangue contaminados. Até 2007, apenas 70% dos suprimentos hematológicos eram testados para o *Trypanosoma cruzi*⁴. Tendo em vista o extenso período entre a infecção e o surgimento dos sintomas, estima-se que um número considerável de portadores atualmente viva nestes países.

Entre 1981 e 2005, 7,2 milhões de imigrantes legais tinham deixado a AL para os EUA; dentre eles, estimados 56-357 mil infectados; por outro lado, entre 33-336 mil imigrantes ilegais dentre os 5,6 milhões vivendo nos EUA em 2000 podiam estar infectados. Estima-se que 1 em cada 25.000 doadores de sangue naquele país estão infectados⁴.

No biênio 2005-2006, estima-se que 16 em cada 1.000 imigrantes latino-americanos para a Austrália eram portadores da doença de Chagas. Já no Canadá, estima-se que 9 em cada 1.000 imigrantes no ano de 2001 estavam infectados. Finalmente, a Espanha pode ter recebido até 25 infectados a cada 1.000 imigrantes provenientes da AL no ano de 2003⁵.

A miocardiopatia chagásica caracteriza-se pela combinação de diferentes manifestações clínicas: insuficiência cardíaca (IC), bloqueios atrioventriculares, arritmias ventriculares malignas, fenômenos tromboembólicos e dor torácica.

A IC de etiologia chagásica associa-se a pior prognóstico que as outras etiologias, tanto no paciente seguido ambulatorialmente como no paciente internado por descompensação aguda. Freitas *et al.* detectaram risco relativo de morte 2,27-2,98 ($p < 0,0001$) ao comparar a etiologia chagásica com outras etiologias de IC em 1.220 pacientes ambulatoriais⁶; já Terhoch *et al.* identificaram taxa de 50% de morte ou transplante cardíaco em pacientes com MC internados por IC descompensada, superior à taxa identificada em subgrupos com outras etiologias de IC⁷.

A maior parte dos pacientes com miocardiopatia chagásica morre em decorrência da insuficiência cardíaca ou de morte súbita relacionada a arritmias.

No Estado de São Paulo, levantamento realizado no período entre 1985 e 2006 a partir de atestados de óbitos identificou 40 mil óbitos relacionados à Doença de Chagas, 87% como causa primária e 13% como causa associada. O número de óbitos foi 44% maior entre homens, e 83,5% ocorreram a partir dos 45 anos de idade. As causas de óbito relacionadas às complicações cardíacas da Doença de Chagas representaram a maioria no grupo de pacientes em que a DC era a causa primária de óbito: transtornos da

condução e arritmias totalizaram 39%, insuficiência cardíaca 34% e choque 16%. No grupo em que a DC foi a causa primária de morte, as complicações relacionadas ao sistema digestivo – megacólon e megaesôfago – somam menos de 4% das causas de óbito⁸.

Revisão sistemática da literatura que incluiu 16 estudos agregando 5.808 pacientes com sorologia positiva para Chagas em diferentes etapas da evolução da doença identificou a morte súbita como causa do óbito em 47% da população. A insuficiência cardíaca foi a causa de morte de 43% do grupo de pacientes e o acidente vascular encefálico correspondeu a 3%⁹.

No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que a mortalidade por DC, em 2005, foi de 3.669 habitantes, passando a 2.829 óbitos em 2015, último ano com estatísticas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde¹⁰.

Apesar da queda no número absoluto de óbitos, a proporção de pacientes com miocardiopatia chagásica dentre todos os que falecem por insuficiência cardíaca vem aumentando. Estudo recente que comparou a sobrevida de pacientes com IC de etiologia chagásica e não chagásica seguidos por 2 anos (2002-2004 vs. 2012-2014) mostrou que o risco atribuível populacional de morte por qualquer causa associado à MC aumentou de 11% para 21,9%¹¹. Esses dados sugerem que, apesar da prevalência e incidência em queda da DC e da MC, o ritmo de queda na mortalidade da MC é inferior ao ritmo nas outras etiologias de IC, mesmo com a melhora do tratamento farmacológico e invasivo da IC.

De fato, estudo recente que incluiu 2.552 pacientes latino-americanos participantes dos ensaios clínicos randomizados PARADIGM-HF¹² e ATMOSPHERE¹³, dentre os quais 195 com miocardiopatia chagásica, mostrou que a insuficiência cardíaca de etiologia chagásica associou-se com pior qualidade de vida, maior taxa de hospitalização e mortalidade que as outras etiologias, apesar do tratamento farmacológico otimizado, menor idade e menos comorbidades associadas¹⁴.

Ainda que apresente incidência e prevalência em queda nos últimos anos, a DC representa alto custo para o sistema de saúde, uma vez que o tratamento desses pacientes é complexo e caro, pois pode acarretar múltiplas

internações hospitalares (inclusive sob cuidados intensivos), transplante cardíaco ou uso de dispositivos de estimulação cardíaca artificial – marca-passo definitivo (MPD), ressyncronizador, cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou cardiodesfibrilador-ressincronizador (CDR).

Atualmente, o implante de um CDI representa um custo de R\$ 36.089,38 no Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁵.

Dados provenientes de registros de implantes de dispositivos de estimulação cardíaca artificial na região confirmam a proporção significativa de DC entre os pacientes submetidos ao procedimento.

O Registro Latino-Americano de cardiodesfibrilador implantável para prevenção secundária de morte súbita cardíaca incluiu 770 pacientes de 7 países da região entre 1995 e 2004, dos quais 26,1% apresentavam miocardiopatia chagásica. Essa foi a segunda etiologia mais frequente de miocardiopatia na amostra, atrás apenas da doença arterial coronária, que correspondeu a 39,7% dos pacientes¹⁶.

Já o Registro Brasileiro de Marca-passo mostrou número crescente de procedimentos de implante de CDI e CDR em pacientes com DC entre 2000 e 2009, totalizando 1.612 dispositivos implantados no período¹⁷.

Essa taxa de implante é possivelmente inferior à população candidata ao procedimento, tendo em vista que, em 2009, a taxa de implante de CDI/milhão de habitantes no Brasil foi de 15 dispositivos, já incluídos os pacientes com todas as etiologias de miocardiopatia, enquanto que países como Uruguai e Argentina implantaram, respectivamente, 39 e 56 dispositivos/milhão. No mesmo período, a mesma taxa variou entre 80 e 250 implantes/milhão em países europeus¹⁸.

Além da disponibilidade limitada de recursos, uma das possíveis razões para a baixa taxa de implantes é o uso do dispositivo apenas na prevenção secundária de morte súbita, seguindo recomendação de diretriz internacional¹⁹ e regulamentações do SUS para o implante^{20,21}.

A DC ainda carrega alta carga de doença – conceito que melhor avalia o impacto de determinada doença sobre uma população, levando em conta

anos de vida perdidos por incapacidade, mortalidade, prevalência, esperança de vida e peso das incapacidades.

Modelo computacional de análise de carga de doença e custos relacionados à DC estimou que o custo médio global para o sistema de saúde seria de US\$ 474,00/ano para cada indivíduo infectado, ou US\$ 627,5 milhões/ano. A soma desses valores ao custo relacionado à carga de doença ocasionada pela morbimortalidade relacionada à DC resultou em custo total médio por indivíduo infectado de US\$ 4.660,00/ano, equivalentes a custo total de US\$ 7,2 bilhões anualmente. O mesmo estudo estimou, para o Brasil, custo médio anual para o sistema de saúde de US\$ 129 milhões e custo total incluindo a carga de doença ocasionada pela patologia de US\$ 1,7 bilhão/ano.

A título de comparação, patologias prevalentes e não negligenciadas estão relacionadas a custos totais anuais globais inferiores aos da DC: câncer uterino com US\$ 6,7 bilhões, câncer cervical US\$ 4,7 bilhões e câncer oral US\$ 5,3 bilhões. Doenças infecciosas prevalentes também estão relacionadas a custos totais anuais inferiores: cólera com US\$ 5,4 bilhões e rotavírus com US\$ 2 bilhões²².

Nesse contexto, a identificação dos pacientes com maior risco de morte tem grande importância clínica, epidemiológica e econômica.

1.1 Marcadores prognósticos de mortalidade na doença de Chagas

Estudo de coorte prospectiva incluindo moradores assintomáticos de área endêmica soropositivos e soronegativos para DC sugeriu que alterações no eletrocardiograma podem estar relacionadas com pior prognóstico. Os autores encontraram risco relativo de morte por qualquer causa de 7,3 (IC 2,5-20,6) nos pacientes soropositivos com bloqueio de ramo direito quando comparados a indivíduos soronegativos com eletrocardiograma normal; extra-sístoles ventriculares apresentaram risco relativo de 7,6 (IC 2,5-23,5), e a associação entre bloqueio do ramo direito, extra-sístoles ventriculares e sorologia positiva foi associada a risco relativo de 12,7 (IC 4,1-39,4). No

entanto, o estudo contou com pequeno número de participantes e não avaliou outras variáveis além do eletrocardiograma²³.

A variabilidade da amplitude da onda T no eletrocardiograma superior a $30\mu V^2$ associou-se à razão de risco (RR) de morte de 5,76 (IC 1,31-25,23) independente de disfunção sistólica ventricular esquerda, presença de taquicardia ventricular não sustentada e duração de QRS > 133ms em estudo prospectivo com 113 pacientes seguidos por tempo médio de 106 meses²⁴.

A disfunção ventricular direita identificada pelo ecocardiograma também mostrou ser preditor independente de mortalidade. Estudo que incluiu 158 pacientes com MC mostrou RR 5,29 (IC 2,43-11,52) de óbito nos pacientes com piores índices de função ventricular direita, independente da classe funcional da IC e da função ventricular esquerda²⁵.

Em 2006, Rassi *et al.* encontraram fatores relacionados à mortalidade elevada em revisão sistemática de 12 estudos observacionais publicados até aquela data, incluindo 3.928 pacientes ambulatoriais e 349 internados. Os autores identificaram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo deprimida detectada pelo ecocardiograma transtorácico ou ventriculografia invasiva, a insuficiência cardíaca sintomática graduada como classe III ou IV (classificação da *New York Heart Association* – NYHA), a cardiomegalia demonstrada na radiografia de tórax e a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) como fatores de pior prognóstico em pacientes com miocardiopatia chagásica. Alterações eletrocardiográficas encontradas em estudos anteriores apresentaram resultados inconsistentes²⁶.

Rassi *et al.* desenvolveram e validaram um escore de risco para predição de morte em pacientes com miocardiopatia chagásica. Dentre muitos dos fatores de risco identificados em estudos prévios, os autores estabeleceram a IC com pior classe funcional (NYHA III ou IV), cardiomegalia à radiografia de tórax, alteração da contratilidade global ou segmentar do ventrículo esquerdo avaliada pela ecocardiografia, TVNS no Holter de 24 horas, baixa voltagem do complexo QRS no eletrocardiograma de repouso e sexo masculino como fatores de risco independentes para mortalidade²⁷.

O escore de Rassi permitiu estratificar pacientes chagásicos em risco baixo (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e risco alto (12 a 20 pontos). A mortalidade observada na coorte de validação do estudo ao final de 10 anos foi de 9% na faixa de risco baixo, 37% na faixa intermediária e 85% na faixa de risco alto.

1.2 Intervenções terapêuticas na doença de Chagas

Devido à falta de estudos clínicos prospectivos randomizados de larga escala em pacientes com miocardiopatia chagásica, o tratamento farmacológico é extrapolado das diretrizes de insuficiência cardíaca secundária a outras etiologias, e inclui inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), espironolactona, betabloqueador e amiodarona.

A utilização de inibidores da ECA²⁸ e espironolactona²⁹ melhora parâmetros clínicos, como catecolaminas urinárias, renina plasmática, fração de ejeção, índice cardiorácico e peptídeo natriurético cerebral, mas ainda faltam estudos clínicos prospectivos randomizados que mostrem impacto sobre mortalidade.

O uso de betabloqueador oral parece estar associado à redução na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca secundária à miocardiopatia chagásica. Subestudo dos pacientes incluídos no estudo REMADHE mostrou que aqueles que utilizaram a droga apresentaram taxa de risco de morte ou transplante cardíaco menor (RR0,37; IC 0,14-0,97) que aqueles que não utilizaram³⁰.

A amiodarona é mais um antiarrítmico com potencial de redução de mortalidade. Estudo unicêntrico não controlado com 35 pacientes que apresentavam antecedente de TV sustentada tratados com amiodarona constatou mortalidade de 11% ao final de 3 anos, consideravelmente menor que a literatura registra. O benefício, no entanto, pareceu restringir-se aos menos sintomáticos quanto à IC e com função ventricular esquerda preservada³¹.

No entanto, estudo unicêntrico comparando grupo de pacientes com miocardiopatia chagásica e antecedente de taquicardia ventricular sustentada tratados com cardiodesfibrilador associado à amiodarona com grupo-controle histórico de pacientes tratados somente com amiodarona mostrou que a terapia combinada reduziu o risco de morte por todas as causas (RR 0,28 IC 0,11-0,72) e risco de morte súbita (RR 0,05 IC 0,01-0,045)³².

O estudo prospectivo multicêntrico CHAGASICS, atualmente em fase de recrutamento de pacientes, poderá identificar qual a melhor terapia para prevenção de morte por todas as causas ao comparar o tratamento contínuo com amiodarona e o implante de CDI em pacientes com miocardiopatia chagásica. O estudo pretende incluir até 1.100 pacientes com escore de Rassi ≥ 10 pontos e, pelo menos, um episódio de taquicardia ventricular não sustentada em Holter de 24 horas, randomizados para um ou outro tratamento. O recrutamento será mantido até que 256 pacientes apresentem o desfecho primário de morte por todas as causas – entre 3 e 6 anos conforme as expectativas dos autores³³.

Apesar de não constar em recomendações de diretrizes de tratamento de DC ou de estimulação cardíaca artificial e não estar prevista para uso no SUS nesse contexto clínico, a terapia de ressincronização apresenta potencial de melhora na sobrevida. Estudo unicêntrico³⁴ incluindo 72 pacientes com IC classe funcional III ou IV (NYHA) submetidos ao implante detectou melhora da classe funcional para I-II (87%) e mortalidade de 34,7% ao final do seguimento médio de 46 meses, inferior à observada nesse perfil de doentes sem o implante do dispositivo. Novamente, estudos prospectivos randomizados ainda não comprovaram esses achados.

A Diretriz Latino-Americana para diagnóstico e tratamento da Doença de Chagas¹⁹ não prevê o implante de CDI para prevenção primária de morte súbita nessa população, devido à falta de estudos clínicos randomizados de larga escala comparando o CDI com antiarrítmicos e/ou placebo. As recomendações para o implante restringem-se à prevenção secundária e estão descritas no quadro a seguir:

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Pacientes ressuscitados de morte súbita, sem outra causa	C
	Pacientes com síncope por TV documentada e FEVE<35%	C
IIa	Pacientes ressuscitados de morte súbita com FEVE>35%	C
	Pacientes com síncope por TV documentada e FEVE>35%	C
	Pacientes com síncope inexplicada por outras causas com TV instável induzida no EEF	C
III	TV incessante	C

Adaptado de Andrade *et al.* (2011)¹⁹.

TV = taquicardia ventricular; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EEF = estudo eletrofisiológico.

Portaria do Ministério da Saúde de 2007²¹ regulamentou as condições clínicas para implante do CDI no SUS:

- a) pacientes recuperados de parada cardíaca documentada devido à taquicardia ou fibrilação ventricular de causa não reversível, com fração de ejeção menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural;
- b) pacientes com taquicardia ventricular sustentada, espontânea, de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35%;
- c) pacientes com síncope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de taquicardia ventricular sustentada, hemodinamicamente instável ou fibrilação ventricular, clinicamente relevante, com fração de ejeção menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

No entanto, o implante de CDI para prevenção primária pode reduzir mortalidade, conforme sugerido por estudo que avaliou 63 pacientes – 13 deles com indicação primária – por tempo médio de 40 meses após o implante e encontrou 20% de choques apropriados nesse subgrupo³⁵.

A prevalência elevada de arritmias ventriculares malignas e a alta taxa de terapia de estimulação antitaquicardia e/ou choque apropriado detectadas em pacientes com miocardiopatia chagásica com cardiodesfibrilador implantado para prevenção secundária de morte súbita demonstram o benefício clínico do dispositivo nesse contexto.

Estudo inicial unicêntrico comparando pacientes com miocardiopatia chagásica e isquêmica submetidos ao implante de CDI mostrou que, ao final de 6 meses, 85% dos chagásicos havia recebido terapia apropriada pelo dispositivo, enquanto apenas 51% dos isquêmicos receberam choque³⁶.

Pacientes com miocardiopatia chagásica portadores de cardiodesfibrilador implantável apresentaram elevada taxa de arritmia ventricular maligna quando comparados a pacientes com outras miocardiopatias em estudo prospectivo com 53 pacientes acompanhados por até 55 meses após o implante. Ao final de 2 anos, nenhum paciente com miocardiopatia chagásica estava livre de, pelo menos, um episódio de arritmia ventricular com duração do ciclo <315ms, enquanto que 40% dos pacientes com outras etiologias continuavam livres de eventos por até 55 meses³⁷.

Estudo retrospectivo longitudinal incluindo 46 pacientes chagásicos consecutivos após o implante do CDI mostrou que 80% receberam terapia do dispositivo durante o seguimento, com tempo médio para o primeiro choque de 16 dias (1-576 dias). A probabilidade de manter-se livre de terapia foi de 47% aos 90 dias, 34% aos 180 dias e apenas 9% após 360 dias do implante³⁸.

Insuficiência cardíaca sintomática – classe funcional III (NYHA) – e disfunção sistólica ventricular esquerda avaliada pela fração de ejeção foram preditores de pior prognóstico em estudo retrospectivo com 116 pacientes com miocardiopatia chagásica e CDI implantado para prevenção secundária que identificou prevalência de terapia apropriada de 50% e taxa anual de mortalidade de 7,1%³⁹.

Registro Latino-Americano de pacientes com miocardiopatia chagásica portadores de CDI identificou mortalidade de 6,7% e terapia apropriada em 42% dos 89 pacientes seguidos, em média, por 12 meses⁴⁰.

Taxas elevadas de arritmia ventricular maligna e morte por qualquer causa também foram detectadas em estudo retrospectivo incluindo 90 pacientes com miocardiopatia chagásica acompanhados, em média, por 756 dias após implante de CDI. Os autores identificaram taquicardia ventricular sustentada em 50% e fibrilação ventricular em 21% dos pacientes. Ao final do seguimento, 31% da amostra evoluiu a óbito e o número de choques apropriados pelo dispositivo a cada 30 dias foi o único preditor de pior prognóstico⁴¹.

Coorte histórica mais recente que incluiu 65 pacientes com miocardiopatia chagásica submetidos ao implante de cardiodesfibrilador para prevenção secundária de morte súbita e seguidos em média por 266 dias mostrou que a taquicardia ventricular ocorreu em 42% do grupo. O tempo livre de terapia apropriada médio foi de 230 dias (IC 113-347). Comparativamente, um segundo grupo de pacientes com outras etiologias de miocardiopatia também submetidos ao implante de cardiodesfibrilador apresentou taxa de terapia apropriada significativamente menor (23%) e maior tempo até a primeira terapia (549 dias, IC 412-687)⁴².

1.3 Fibrose miocárdica como fator prognóstico

A fibrose miocárdica é o resultado de diversos processos fisiopatológicos em várias etiologias de miocardiopatia. Múltiplos estudos de RMC confirmam o potencial arritmogênico da fibrose miocárdica e sua associação com pior prognóstico na cardiomiopatia hipertrófica, miocardite, miocardiopatia dilatada idiopática, miocardiopatia valvar aórtica e miocardiopatia isquêmica.

Na cardiomiopatia hipertrófica, metanálise recente incluindo 2.993 pacientes mostrou que a presença de fibrose miocárdica estava associada a risco elevado de morte súbita cardíaca, morte por todas as causas e morte

cardiovascular. A extensão da fibrose miocárdica também foi associada a esses desfechos, além de conferir maior risco de morte por insuficiência cardíaca⁴³.

A presença de fibrose miocárdica em pacientes com miocardite acompanhados, em média, por 4,7 anos associou-se à razão de risco de morte por qualquer causa de 12,8 e de 8,4 para morte cardíaca, e foi melhor preditora de eventos que classe funcional de insuficiência cardíaca, dilatação e fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁴⁴.

Já na miocardiopatia dilatada idiopática, a fibrose miocárdica identificada pela RMC associou-se à indução de TV pelo EEF⁴⁵ e com o desfecho combinado de morte por todas as causas e hospitalização cardíaca, com RR 3,4 ($p=0,01$)⁴⁶. O estudo ainda mostrou associação da fibrose miocárdica com o desfecho combinado de morte súbita cardíaca e taquicardia ventricular, com RR 5,2 ($p=0,03$). Mais recentemente, estudo prospectivo incluindo 472 pacientes seguidos, em média, por 5,3 anos mostrou que a fibrose miocárdica conferiu RR 2,96 (IC 1,87-4,69) para morte por qualquer causa e foi preditora de eventos independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁴⁷.

A associação positiva entre fibrose miocárdica e mortalidade também foi detectada em pacientes com miocardiopatia secundária à doença valvar aórtica avançada. Estudo prospectivo incluindo 54 pacientes submetidos à RMC prévia à troca valvar confirmou a boa correlação entre a quantificação da fibrose miocárdica avaliada pelo método de imagem e pela histologia ($r=0,69$, $p<0,001$), além de confirmar a fibrose miocárdica como fator preditor independente de mortalidade por todas as causas⁴⁸.

Finalmente, a fibrose miocárdica também confere maior risco de arritmia ventricular maligna em pacientes com miocardiopatia isquêmica. Estudos prospectivo⁴⁹ e retrospectivo⁵⁰ incluindo pacientes submetidos à RMC pré-implante de CDI mostraram que o tamanho do infarto foi preditor independente de taquicardia ventricular e/ou terapia apropriada pelo dispositivo durante o seguimento. A associação positiva entre tamanho do infarto miocárdico e mortalidade também foi demonstrada em estudos prospectivo⁵¹ e

retrospectivo⁵² incluindo pacientes com miocardiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda.

1.4 Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é um método diagnóstico não invasivo que permite excelente avaliação anatômica e funcional das estruturas cardíacas, além de permitir a caracterização tecidual do miocárdio.

A avaliação de fibrose miocárdica pela RMC é baseada em imagens adquiridas com a técnica de realce tardio após injeção intravenosa do contraste baseado em gadolínio. Essa técnica utiliza uma sequência de pulso inversão-recuperação sensível à magnitude, que resulta na elevação em até 1.000% do sinal nas regiões do miocárdio que apresentam aumento do espaço extracelular. As áreas de miocárdio íntegro apresentam baixo sinal e são facilmente distinguíveis das regiões alteradas.

Há, aproximadamente, 15 anos, a sequência de pulso inversão-recuperação sensível à fase, que melhora sensivelmente o sinal-ruído e o contraste-ruído, passou a ser usada na prática clínica como uma alternativa na pesquisa de fibrose miocárdica.

Diversos estudos comprovaram que a RMC com técnica de realce tardio pode identificar e quantificar a fibrose miocárdica em múltiplas miocardiopatias, com excelente correlação com a avaliação histopatológica.

No entanto, poucos estudos na literatura compararam a quantificação da fibrose miocárdica utilizando-se as duas sequências de pulso em pacientes. Os dados disponíveis sugerem alta correlação entre os valores de massa de fibrose e porcentagem de fibrose miocárdica em relação à massa do ventrículo esquerdo avaliados pelas duas sequências, com pequenas variações observadas^{53,54}.

A quantificação da massa ventricular esquerda pela RMC utilizando-se imagens adquiridas com a sequência de precessão livre no estado estacionário (SSFP) apresentou valores maiores que a massa calculada a

partir de imagens adquiridas com a sequência de realce tardio. A massa ventricular calculada por meio de imagens em SSFP *in vivo* foi a que apresentou melhor correlação com a massa ventricular esquerda calculada em imagens *ex vivo* em modelo animal⁵⁵.

Diversas técnicas para quantificação semiautomática da fibrose miocárdica pela RMC já foram propostas: planimetria manual, detecção semiautomática baseada em limiares de sinal miocárdico variados – 2, 3, 4, 5 e 6 desvios padrão acima da média do sinal do miocárdio remoto (sem fibrose) – e largura à meia altura.

A comparação entre essas técnicas em pacientes com miocardiopatia isquêmica aguda, crônica ou hipertrófica mostrou que a quantificação manual e a detecção baseadas nos limiares de intensidade de sinal de 5 e 6 desvios padrão não mostraram variação significativa intra e interobservador. No entanto, a quantificação com a técnica da largura à meia altura foi a que apresentou melhor desempenho. Notadamente, todas as técnicas apresentaram maiores discordâncias na quantificação da fibrose na miocardiopatia hipertrófica que na miocardiopatia isquêmica aguda ou crônica⁵⁶.

Em modelo animal de infarto miocárdico, a largura à meia altura foi a técnica de quantificação da fibrose miocárdica que apresentou melhor correlação com a medida pela histopatologia ($r^2=0,94$)⁵⁷.

No entanto, até o momento, não há estudos na literatura que estabeleçam a melhor técnica de quantificação de fibrose miocárdica pela RMC na Doença de Chagas.

1.5 Ressonância magnética cardíaca na doença de Chagas

A fibrose miocárdica já foi amplamente demonstrada e caracterizada em estudos histopatológicos de pacientes com MC^{58,59}.

Estudo inicial incluindo pequeno número de pacientes comparando achados da RMC com a biópsia miocárdica em pacientes chagásicos sugeriu o potencial do método em identificar a miocardite de forma não invasiva⁶⁰.

Recentemente, estudo de RMC utilizando sequências de pulso para avaliação de edema e hiperemia miocárdicas mostrou que esses achados têm prevalência crescente conforme a gravidade do acometimento cardíaco. Pacientes com a forma indeterminada apresentaram prevalência de edema miocárdico de 31% e de hiperemia de 25%; pacientes com a forma cardíaca sem disfunção ventricular apresentaram prevalência de edema de 94% e de hiperemia de 92%; finalmente, todos os pacientes com a forma cardíaca com disfunção ventricular apresentaram sinais de edema e hiperemia miocárdicas⁶¹.

A avaliação da fibrose miocárdica pela RMC com a técnica do realce tardio mostrou diversos padrões de distribuição espacial – inferolateral, apical, septal – e de acometimento da espessura miocárdica – subendocárdica, mesocárdica, subepicárdica e transmural – em estudo que avaliou um grupo de 67 pacientes soropositivos que incluíam desde indivíduos com a forma indeterminada até pacientes com disfunção sistólica ventricular segmentar e/ou global⁶².

Biomarcadores associados à fibrose, como o syndecan-4 e a galectina-3, até o momento, não mostraram associação com a fibrose miocárdica identificada pela RMC em pacientes com DC, frustrando seu potencial uso como triadores para a seleção de candidatos ao exame de imagem^{63,64}.

Rochitte *et al.* identificaram prevalência variável (24-69%) de fibrose miocárdica em pacientes com sorologia positiva para Chagas. A fibrose miocárdica foi mais prevalente em pacientes com taquicardia ventricular (100%) que nos pacientes com acometimento cardíaco (84,6%) – alterações eletrocardiográficas e/ou disfunção ventricular esquerda – mas sem histórico de arritmia ventricular maligna. Pacientes assintomáticos com eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax normais apresentaram prevalência ainda menor (20%) de fibrose miocárdica. Avaliação quantitativa da fibrose miocárdica nesses grupos mostrou graus

crescentes de fibrose conforme a gravidade da apresentação clínica: 0,9% na forma indeterminada, 16% naqueles com acometimento cardíaco e 25,4% nos com histórico de taquicardia ventricular. A fibrose miocárdica também mostrou aumento progressivo conforme os sintomas de insuficiência cardíaca: 7,5% na classe I, 21,9% em pacientes em classe II e 25,3% naqueles em classe III (NYHA). Ainda, a fibrose miocárdica apresentou correlação negativa significativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r = -0,78$, $p < 0,001$)⁶⁵.

A fibrose miocárdica é também mais extensa em pacientes do sexo masculino, achado que pode estar relacionado ao pior prognóstico observado nesse subgrupo. Assunção *et al.* observaram massa de fibrose média de 19g (12% da massa do ventrículo esquerdo) em homens *versus* 2,4g (3%) em mulheres ($p < 0,05$) ao avaliar 62 pacientes com miocardiopatia chagásica pela RMC⁶⁶.

A extensão da fibrose miocárdica também está relacionada ao Escore de Rassi: estudo que incluiu 39 pacientes mostrou percentual médio de fibrose em relação à massa do VE de $5,0 \pm 7,7\%$ no grupo de baixo risco (0-6 pontos), $19,8 \pm 17,3\%$ no grupo intermediário (7-11 pontos) e $38,1 \pm 17,7\%$ no grupo de alto risco (12-20 pontos)⁶⁷.

Escore de pontuação para classificação das alterações do complexo QRS do eletrocardiograma de repouso em pacientes com DC mostrou correlação satisfatória ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) com a quantificação da fibrose miocárdica pela RMC. Pacientes em classe funcional II e III apresentaram pontuação significativamente maior que pacientes em classe funcional I (5,3 vs 2,6, $p = 0,02$), e o limiar de 7 pontos apresentou sensibilidade e especificidade elevadas (92% e 89%, respectivamente) para identificação de pacientes com disfunção ventricular esquerda importante e antecedente de taquicardia ventricular⁶⁸.

A fibrose miocárdica pode estar relacionada à ocorrência de taquicardia ventricular na MC. Estudo unicêntrico observacional comparando indivíduos com histórico positivo ou negativo de TV identificou risco relativo da arritmia aumentado ($RR = 4,1$ $p = 0,04$) nos pacientes que apresentaram 2 ou mais

segmentos contíguos do ventrículo esquerdo com fibrose transmural. No entanto, a quantificação da fibrose miocárdica por planimetria não mostrou diferença entre os grupos⁶⁹.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo foi investigar a associação entre a fibrose miocárdica avaliada pela RMC e o desfecho combinado, que inclui óbito por qualquer causa, transplante cardíaco, terapia antitaquicardia pelo CDI, choque apropriado pelo CDI e morte súbita revertida em pacientes com miocardiopatia chagásica.

O objetivo secundário do estudo foi avaliar a associação entre fibrose miocárdica e óbito por qualquer causa na mesma população.

Adicionalmente, investigamos se a fibrose miocárdica é preditora de eventos independente do Escore de Rassi nessa população.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

O estudo é uma coorte histórica que incluiu indivíduos com, pelo menos, 2 sorologias positivas para doença de Chagas – reação de fixação do complemento (Machado-Guerreiro), imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta ou teste imunoenzimático – ou com diagnóstico clínico de Doença de Chagas registrado em prontuário médico, alterações cardíacas (cardiomegalia, disfunção sistólica global e/ou regional pelo ecocardiograma e/ou alterações de eletrocardiograma) que realizaram RMC.

Foram excluídos pacientes com antecedente de doença arterial coronária significativa prévia à inclusão no estudo (história de infarto agudo do miocárdio, revascularização cirúrgica ou percutânea, cinecoronariografia ou angiotomografia de artérias coronárias com obstrução coronária superior a 50% ou defeito de perfusão miocárdica transitório na cintilografia miocárdica com estresse), valvopatia primária significativa, neoplasia, antecedente de aneurismectomia, outras miocardiopatias que cursam com fibrose miocárdica, como Cardiomiopatia Hipertrófica, doenças de depósito e cardiopatias congênitas. Foram excluídos ainda os pacientes com imagens de RMC de baixa qualidade.

O termo de consentimento livre esclarecido foi dispensado tendo em vista se tratar de estudo de coorte histórica. Todos os dados que pudessem identificar os pacientes foram mantidos sigilosos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAPPesq nº 3971/13/096) e contou com financiamento parcial de agência fomentadora de pesquisa do Estado de São Paulo (projeto FAPESP 2014/17643-4).

3.1 Coleta e registro de dados

A busca pelos pacientes incluiu banco de dados de participantes de estudo prévio de RMC em miocardiopatia chagásica⁶⁵, livro de registros de RMC realizadas no Setor de Ressonância Magnética Cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) e banco de dados da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-HCFMUSP. Também foi efetuado cruzamento no sistema de prontuário eletrônico (SI3) do InCor-HCFMUSP do método diagnóstico “Ressonância Magnética de Coração” com os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças – 10ª Edição (CID-10): B57 (doença de Chagas), B57.0 (forma aguda da doença de Chagas, com comprometimento cardíaco), B57.1 (forma aguda da doença de Chagas, sem comprometimento cardíaco) e B57.2 (doença de Chagas crônica, com comprometimento cardíaco).

As imagens dos estudos de RMC disponíveis em formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) foram recuperadas das mídias correspondentes (disco óptico, CD, DVD ou do arquivo eletrônico de imagens do InCor-HCFMUSP) e armazenadas em computador específico para análise posterior.

Os prontuários médicos em papel e eletrônicos dos pacientes que realizaram RMC foram consultados para registro de dados clínicos, de exames laboratoriais, eletrocardiográficos (ECG de repouso e Holter de 24 horas), de métodos de imagem não invasivos (radiografia de tórax, ecocardiograma de repouso, cintilografia miocárdica, angiotomografia de artérias coronárias), de métodos invasivos (cinecoronariografia e estudo eletrofisiológico), de procedimentos cirúrgicos (cirurgias cardíacas, implante de marca-passo definitivo (MPD), implante de cardiodesfibrilador (CDI)) e de evolução.

O registro dos dados clínicos incluiu nome, registro hospitalar, data de nascimento, idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea. Fatores de risco para doença arterial coronária (DAC), como hipertensão, diabetes mellitus,

dislipidemia, tabagismo e antecedente familiar de DAC foram registrados de forma binária conforme o prontuário médico em papel ou eletrônico. Da mesma forma, o uso de medicações na data de entrada no estudo – amiodarona, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, digitais, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), hipoglicemiantes orais, estatinas, anticoagulantes ou outras – foi registrado.

O antecedente de síncope no período anterior à entrada no estudo foi registrado a partir dos dados do prontuário médico. A classe funcional de IC foi anotada conforme classificação da *New York Heart Association*.

O registro da investigação diagnóstica prévia e durante o seguimento do estudo incluiu variáveis da cinecoronariografia, cintilografia miocárdica, angiotomografia de artérias coronárias, estudo eletrofisiológico, ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e do Holter de 24h.

Quanto à cinecoronariografia, foram classificados de forma binária e registrados: presença de obstrução coronariana >50%, aneurisma apical e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

A cintilografia miocárdica foi classificada conforme a presença de algum segmento miocárdico com hipocaptação transitória, fixa ou normalidade.

O estudo eletrofisiológico teve os seguintes parâmetros registrados: indução de arritmia ventricular (fibrilação ventricular e/ou taquicardia ventricular) e ablação de foco arritmogênico com sucesso.

O eletrocardiograma de 12 derivações em repouso foi analisado conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia vigentes na data da aquisição do traçado e teve os seguintes parâmetros registrados: presença de bloqueio de ramo direito (BRD), bloqueio divisional ântero-superior (BDAS), associação de BRD e BDAS, bloqueio de ramo esquerdo, extra-sístole ventricular, presença de onda Q, alteração isquêmica de segmento ST-T, presença de bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau, baixa voltagem e presença de fibrilação ou flutter atrial.

Quanto ao ecocardiograma transtorácico de repouso, foram registrados os seguintes parâmetros: diâmetro diastólico do VE aumentado (>55mm), alteração da contratilidade global ou regional do VE, aneurisma apical e trombo intracavitário em VE.

O registro de parâmetros do Holter de 24 horas incluiu presença de extra-sístoles ventriculares em número superior a 1.000/24h e presença de taquicardia ventricular não sustentada.

Tendo em vista da dificuldade de localizar radiografias de tórax do período de inclusão no estudo, o índice cardiotorácico foi calculado nas imagens localizadoras em plano coronal da RMC.

A concordância entre o índice cardiotorácico calculado pela RMC e pela radiografia de tórax ou imagem localizadora da tomografia de tórax foi avaliada em subgrupo de pacientes que dispunham de imagens de ambos os métodos.

Dados de óbitos foram registrados a partir do prontuário médico em papel ou eletrônico, a partir de consulta ao Serviço de Informações sobre Mortalidade (SIM) por meio da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, consulta ao sítio da Receita Federal na Internet (Certificado de Pessoa Física) ou entrevista telefônica com o paciente ou familiares. As causas de óbito foram classificadas como: insuficiência cardíaca, arritmia, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, não cardiovascular e indefinida.

As cirurgias de transplante cardíaco, implante de marca-passo definitivo e implante de CDI foram registrados a partir de dados do prontuário médico.

A ocorrência de morte súbita documentada revertida com sucesso em ambiente hospitalar foi registrada a partir de dados do prontuário médico.

As datas das terapias apropriadas para tratamento de arritmias ventriculares por CDI – terapia antitaquicardia e choque – foram registradas a partir do prontuário médico. Os pacientes que apresentaram mais de uma terapia apropriada tiveram a data do primeiro episódio registrada.

3.2 Escore de Rassi

O Escore de Rassi foi calculado a partir dos dados obtidos nos prontuários médicos, conforme a descrição original do estudo:

Variável	pontos
Classe funcional da IC III/IV (NYHA)	5
Cardiomegalia	5
Disfunção global ou segmentar do VE pela ecocardiografia	3
TVNS no Holter de 24h	3
Baixa voltagem no eletrocardiograma	2
Sexo masculino	2

Adaptado de Rassi et al. (2006)²⁷

3.3 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a combinação de óbito por qualquer causa, transplante cardíaco, terapia antitaquicardia pelo CDI, choque apropriado pelo CDI e morte súbita revertida.

O desfecho secundário foi a morte por qualquer causa.

Foi considerada a data da RMC como a data da entrada no estudo. O tempo de seguimento foi o período entre a data de entrada e o primeiro evento registrado do desfecho combinado. Para a análise do desfecho secundário, o tempo de seguimento foi o período entre a data de entrada e o óbito.

Os pacientes que não apresentaram desfecho primário ou secundário tiveram a data da última consulta ambulatorial ou da alta hospitalar (a mais recente) como término do seguimento.

Pacientes que perderam o seguimento no InCor-HCFMUSP foram contatados por telefone e tiveram a data do contato como final do seguimento. Aqueles que não puderam ser contatados por telefone e que não constavam como óbito no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM – Secretaria de

Estado da Saúde – São Paulo) nem no sítio da Receita Federal na Internet foram considerados vivos até o mês de novembro de 2015, data mais recente em que essa ferramenta identificou o falecimento para buscas realizadas até julho de 2016.

3.4 Análise da ressonância magnética cardíaca

Por se tratar de estudo retrospectivo, o protocolo de aquisição das imagens seguiu o protocolo clínico previamente definido na instituição em equipamentos de 1,5T GE CV/i CMR System (Wakeusha Wisconsin) ou Philips (Achieva, Philips, Best, The Netherlands), que inclui sequências localizadoras, sequências SSFP para avaliação morfofuncional das câmaras cardíacas adquiridas nos planos dos eixos longos e curto do coração, e sequência de realce tardio após a injeção de contraste baseado em gadolínio. Parte dos pacientes realizou RMC com realce tardio com gradiente-eco com pulso de inversão-recuperação sensível à magnitude e parte com sequência de pulso inversão-recuperação fase-sensível (PSIR). O volume de contraste baseado em gadolínio injetado por via intravenosa previsto no protocolo da instituição é de 0,2mmol/kg. Dados individuais de fabricante e volume de contraste administrados não estavam disponíveis.

A análise das imagens de RMC foi executada por observador sem conhecimento dos antecedentes e da evolução dos pacientes, utilizando-se programa específico: avaliação funcional, de diâmetros, volumes e medidas de câmaras cardíacas, assim como, de trombo e fibrose miocárdica no programa CMR42 (*Circle Cardiovascular Imaging*, Calgary, Canadá).

Foram medidos os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), volumes diastólico e sistólico final do VE e do ventrículo direito (VD), massa do VE, diâmetros maior e menor do VD em diástole, medida anteroposterior do átrio esquerdo, da raiz da aorta, da espessura do segmento anterosseptal médio e inferolateral médio, e fração de ejeção do VE e do VD

pelo método de Simpson. Foram registrados, ainda, o aneurisma apical e trombos intracavitários.

Quanto à fibrose miocárdica, foram avaliados massa, porcentagem em relação à massa do VE, número de segmentos acometidos e distribuição espacial no VE conforme a proposta de segmentação do *American Heart Association* em 17 segmentos. Áreas de realce tardio identificadas em imagens de eixo curto somente foram consideradas verdadeiras quando o achado foi confirmado em outros planos e o miocárdio remoto apresentava anulação adequada do sinal pelo pré-pulso de inversão.

A área de fibrose miocárdica foi quantificada em imagens de realce tardio em eixo curto que cobriam toda a extensão do ventrículo esquerdo utilizando-se as seguintes técnicas:

- a) semiautomática com ajuste manual do limiar de detecção acima da média do sinal do miocárdio remoto (sem realce tardio) que delimitou área de realce tardio coincidente com avaliação visual do observador;
- b) semiautomática com quantificação da área com intensidade de sinal acima de 2, 3, 5 e 6 desvios padrão da média do sinal do miocárdio remoto;
- c) semiautomática com quantificação da área com intensidade de sinal superior à do miocárdio conforme a fórmula da largura à meia altura (*full width at half maximum*, FWHM);
- d) visual conforme o número de segmentos do ventrículo esquerdo apresentando realce tardio;
- e) classificação categórica dos pacientes com e sem realce tardio.

Os valores de área obtidos foram multiplicados pela somatória da espessura de corte com intervalo entre cortes – habitualmente 1cm – para cálculo do volume de fibrose. A massa de fibrose foi calculada multiplicando-se o volume de fibrose pela densidade (1,05g/cm³).

As técnicas de quantificação semiautomática com 2, 3, 5, 6 desvios padrão e largura a meia altura foram comparadas à técnica semiautomática com ajuste manual do limiar para definição do método de quantificação da fibrose miocárdica adotado no estudo.

Foram selecionados 21 pacientes de forma aleatória para análise por segundo observador, utilizando-se as técnicas descritas para quantificação da fibrose miocárdica e análise de concordância interobservador.

3.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t-Student e descritas na forma de média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram comparadas com o teste de qui-quadrado de Pearson e descritas na forma de frequência absoluta e relativa. A normalidade foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A concordância entre o índice cardiotorácico medido pela radiografia de tórax ou pela imagem localizadora da tomografia de tórax com a imagem localizadora coronal da RMC foi avaliada pelo coeficiente de correlação de concordância de Lin (CCC), pelo Cb e pelo gráfico de Bland-Altman.

A correlação entre as técnicas de quantificação semiautomática de fibrose (2, 3, 5, 6 desvios padrão e largura à meia altura) e a técnica de quantificação semiautomática com limiar manual foi avaliada pela correlação de Pearson, correlação de Spearman, pelo CCC e pelo Cb.

A concordância interobservador na quantificação da fibrose miocárdica pelos métodos semiautomáticos descritos foi avaliada pelo CCC, pelo Cb e pelo gráfico de Bland-Altman.

Dados faltantes referentes à presença de TVNS no Holter de 24h foram preenchidos por meio da técnica de imputação múltipla⁷⁰, considerando a idade, o sexo masculino, amassa de fibrose miocárdica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo como preditores.

Foram construídas curvas ROC para determinação da acurácia e do melhor limiar de fibrose miocárdica para a predição de desfechos adversos.

A seguir, foram construídas curvas de Kaplan-Meyer para avaliação da sobrevida livre de desfechos dividindo-se os pacientes em extensa (acima do limiar ótimo detectado pela curva ROC) ou limitada (abaixo do limiar).

Análise univariada com modelo de Cox foi utilizada para identificar fatores associados aos desfechos.

Análise multivariada com modelo de Cox e método *stepwise backward* incluindo fibrose miocárdica e variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada ($p < 0,10$) e com relevância clínica foi utilizada para identificar fatores independentes relacionados aos desfechos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pela RMC foi excluída do modelo devido à colinearidade com a fibrose miocárdica identificada em estudos prévios^{65, 66} e em nossa população.

Análise multivariada com modelo de Cox comparando fibrose miocárdica e o Escore total de Rassi foi utilizada para avaliar a associação independente da fibrose com o desfecho.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado diferença significativa.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* STATA versão 12.0 (*Stata Corp. College Station, Tx*).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características da população

Foram identificados 161 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 12 pacientes foram excluídos devido à doença arterial coronária prévia à RMC, 11 devido a exames de RMC incompletos ou com má qualidade de imagem, 3 devido à doença valvar significativa, um paciente por antecedente de neoplasia, um paciente pelo antecedente de aneurismectomia prévia e 3 por apresentarem outras patologias cardíacas significativas, resultando no grupo de estudo de 130 pacientes.

Doença arterial coronária significativa foi descartada em 93 pacientes (71,5%) por meio de cinecoronariografia, angiotomografia de artérias coronárias, cintilografia miocárdica ou combinação entre os métodos. Os pacientes que não foram submetidos a essa investigação ou cujos resultados não estavam disponíveis apresentavam média de idade de $52,5 \pm 13,5$ anos e baixa prevalência de fatores de risco como hipertensão arterial (35%), diabetes mellitus (5,4%), dislipidemia (10,8%), tabagismo (10,8%) e antecedente familiar (8,1%).

A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (53,9%), com idade média de 53,6 anos (Tabela 1).

Em relação à evolução da miocardiopatia, 42 (32,3%) pacientes demonstravam alterações estruturais sem disfunção ventricular ou sintoma de IC (estágio B1), 47 (36,1%) pacientes apresentavam alterações estruturais associadas à disfunção ventricular esquerda sem sintomas de IC (estágio B2), 33 (25,3%) pacientes mostravam alterações estruturais associadas à disfunção ventricular esquerda e sintomas de IC (estágio C), e 3 (2,3%) pacientes encontravam-se no estágio D, com alterações estruturais, disfunção ventricular esquerda e sintomas de IC refratários ao tratamento clínico otimizado. Cinco (3,8%) pacientes apresentavam alterações estruturais sem disfunção ventricular esquerda, mas com sintomas de IC.

A maioria dos pacientes (68,4%) apresentou sintomas de IC graduados como classe funcional I; pacientes em classe II representaram 20,8% da amostra; já os pacientes em classe III totalizaram 8,5% e os demais 2,3% apresentavam-se em classe funcional IV.

Dados sobre o antecedente de síncope estavam disponíveis em 119 pacientes, dos quais, 39 (32,7%) relataram episódio prévio à inclusão no estudo.

O registro do tratamento farmacológico de arritmias e da insuficiência cardíaca foi completado em 116 pacientes e mostrou que a amiodarona era utilizada por 29,8% dos pacientes, betabloqueador por 28,1%, bloqueador de cálcio por 3,5% e digital por 7,9%; inibidores da ECA eram utilizados por 52,6% dos pacientes e diuréticos por 38,6%. Uso de outras classes de fármacos também foi registrado: estatina 16,5%, hipoglicemiante oral 0,9%, varfarina 13,7% e ácido acetilsalicílico em 10,7% dos pacientes.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e avaliação morfofuncional pela RMC para o total e conforme o desfecho combinado

Variáveis	Total (n=130)	Desfecho combinado negativo (n= 72)	Desfecho combinado positivo (n= 58)	p
Demográficas e clínicas				
Sexo masc. - n° (%)	60(46,1)	26(36,1)	34(58,6)	0,010
Idade (anos)	53,6±11,5	51,9±10,8	55,5±12,0	0,079
Hipertensão - n° (%) ³	45(34,9)	25(34,7)	20(35,1)	0,965
Diabetes - n° (%) ³	4 (3,1)	2 (2,8)	2(3,5)	0,812
Dislipidemia - n° (%) ³	30(23,4)	20(28,2)	10 (17,5)	0,158
Tabagismo - n° (%) ³	9 (7,0)	3(4,2)	6(10,5)	0,166
Antecedente familiar DAC - n° (%) ³	4(3,2)	1(1,4)	3(5,7)	0.190
Amiodarona - n° (%) ¹	34(29,8)	13(20,6)	21(41,2)	0,017
Betabloqueador - n° (%) ¹	32(28,1)	9(14,3)	23(45,1)	<0,001
Bloqueador de cálcio - n° (%) ¹	4(3,5)	1(1,6)	3(5,9)	0,215
Digital - n° (%) ¹	9(7,9)	4(6,3)	5(9,8)	0,496
Diurético - n° (%) ¹	44(38,6)	13(20,6)	31(60,7)	<0,001
Inibidor ECA - n° (%) ¹	60(52,6)	24(38,1)	36(70,6)	0,001
				continua

continuação

Variáveis	Total (n=130)	Desfecho combinado negativo (n= 72)	Desfecho combinado positivo (n= 58)	p
CF IC				
I - n° (%)	89(68,4)	60(83,3)	29(50,0)	<0,001
II - n° (%)	27(20,8)	10(13,9)	17(29,3)	
III - n° (%)	11(8,5)	2(2,8)	9(15,5)	
IV - n° (%)	3(2,3)	0(0)	3(5,2)	
Síncope - n° (%) ²	39(32,7)	11(16,4)	28(53,8)	<0,001
Eletrocardiográficas				
BRD - n° (%) ³	60(47,2)	28(38,9)	32(58,2)	0,031
BDAS - n° (%) ³	47(37,0)	16(22,2)	31(56,4)	<0,001
BRD+BDAS (%) ³	33(26,0)	18(25,0)	15(27,3)	0,772
ESV - n° (%) ³	10(7,9)	0(0,0)	10(18,2)	<0,001
Onda Q - n° (%) ³	44(34,6)	17(23,6)	27(49,1)	0,003
Alteração ST - n°-T (%) ³	20(15,7)	7(9,7)	13(23,6)	0,033
Bloqueio AV 1º e 2º grau - n° (%) ³	10(7,8)	3(4,2)	7(12,7)	0,076
Baixa voltagem - n° (%) ³	20(15,7)	7(9,7)	13(23,6)	0,033
FA ou Flutter - n° (%) ³				
Ecocardiográficas				
DDVE aumentado - n° (%) ⁴	68(54,0)	24(35,3)	44(75,9)	<0,001
Disf. Ventricular - n° (%) ⁴	83(65,9)	30(44,1)	53(91,4)	<0,001
Aneurisma apical - n° (%) ⁴	11(8,7)	5(7,3)	6(10,3)	0,553
Trombo intracavitário - n° (%) ⁴	1 (0,8)	1(1,4)	0(0,0)	0,354
Holter 24h				
ESV>1000/24h - n° (%) ⁵	40(42,5)	17(36,2)	23(48,9)	0,211
TVNS (Holter) - n° (%) ⁶	47(36,1)	19(26,4)	28(48,3)	0,010
Escore de Rassi				
Escore de Rassi (pontos) ³	9,0±4,4	7,1±4,1	11,5±3,6	<0,001
Escore de Rassi ³				
0 a 6 pontos - n° (%)	37 (29,1)	31(43,1)	6(10,9)	<0,001
7 a 11 pontos - n° (%)	57(44,9)	33(45,8)	24(43,6)	
12 a 20 pontos - n° (%)	33(26,0)	8(11,1)	25(45,4)	
Ressonância magnética cardíaca				
Cardiomegalia - n° (%)	113(86,9)	58(80,6)	55(94,8)	0,016
DDVE (mm)	62,5±11,5	57,5±8,9	68,6±11,5	<0,001
VDFVE (ml)	198,6±84,8	159,8±53,3	246,9±91,9	<0,001
VDFVEi (ml/m ²)	118,6±50,5	95,4±30,5	147,3±55,6	<0,001
VDFVD (ml)	124,5±41,0	113,8±31,6	137,8±47,3	0,001

continuação

conclusão

Variáveis	Total (n=130)	Desfecho combinado negativo (n= 72)	Desfecho combinado positivo (n= 58)	p
VDFVDi (ml/m ²)	74,5±30,8	67,6±16,1	82,9±30,8	<0,001
FEVE (%)	43,2±16,3	51,6±14,0	32,9±12,6	<0,001
FEVD (%)	50,3±16,2	54,5±12,7	45,1±18,5	0,001
Massa fibrose (g)	15,2±16,5	8,5±11,8	23,5±17,8	<0,001
Porcentagem fibrose (%)	13,8±14,5	8,6±11,6	20,3±15,2	<0,001
Segmentos com fibrose (n)	5,6±5,0	3,6±4,2	8,0±4,6	<0,001
Fibrose presente (%)	99(76,1)	41(56,9)	58(100,0)	<0,001

Os dados são expressos como média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas. Valor de p: comparação entre os grupos desfecho combinado positivo e negativo. ECA = enzima conversora de angiotensina; CF IC = classe funcional da insuficiência cardíaca; BRD = bloqueio de ramo direito; BDAS = bloqueio divisional anterossuperior; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVEi = volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; VDFVD = volume diastólico final do ventrículo direito; VDFVDi = volume diastólico final do ventrículo direito indexado; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito.

¹ 16 pacientes sem dados (12,3%); ² 11 pacientes sem dados (8,46%); ³ 1-3 pacientes sem dados (0,8 - 2,3%); ⁴ 4 pacientes sem dados (3,1%); ⁵ 36 pacientes sem dados (27,7%), ⁶ 35 observações imputadas (26,9%).

Comorbidades prévias à inclusão no estudo também foram identificadas em 127 pacientes: hipertensão arterial sistêmica em 34,9%, diabetes mellitus em 3,1%, dislipidemia em 23,4%, tabagismo em 7% dos pacientes. Apenas 3,2% dos pacientes apresentavam antecedente familiar de doença arterial coronária precoce.

Eletrocardiogramas de 127 pacientes estavam disponíveis. O bloqueio de ramo direito foi identificado em 47,2% dos pacientes; 37% apresentaram bloqueio divisional anterossuperior e, em 26,8%, a associação entre os bloqueios. Bloqueio de ramo esquerdo foi identificado em 3,9% dos pacientes, extra-sístoles ventriculares em 26%, ondas Q em 7,9% e alterações do segmento ST-T em 34,6% dos pacientes. Já o bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau foi identificado em 15,7% dos pacientes, a baixa voltagem, em 7,8%, e fibrilação atrial ou flutter em 3% do grupo.

A avaliação pelo ecocardiograma transtorácico estava disponível em 126 pacientes. Aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ($>55\text{mm}$) foi identificado em 54,0% dos pacientes, alteração da contratilidade global ou segmentar em 65,9%, aneurisma apical em 8,7% e trombo intracavitário em 0,8% dos pacientes.

O Holter de 24h estava disponível em 94 pacientes (72,3%). Extrasístoles ventriculares em número superior a 1.000/24h foram identificadas em 42,1% dos pacientes. Após imputação múltipla nos casos em que os dados não estavam disponíveis, observamos 47 (36,1%) pacientes com TVNS.

Dados para cálculo do Escore de Rassi estavam disponíveis em 127 pacientes (97,6%). Desses, 37 pacientes (28,4%) apresentavam risco baixo de morte (0-6 pontos), 57 pacientes (43,8%) se enquadravam na faixa de risco intermediário (7-11 pontos) e 33 pacientes (25,3%) tinham risco alto (12-20 pontos).

4.2 Avaliação pela ressonância magnética cardíaca

A avaliação do índice cardiorádico calculado nas imagens localizadoras em plano coronal da RMC mostrou que 86,9% dos pacientes apresentavam cardiomegalia.

A ressonância magnética de coração identificou fibrose miocárdica (Figura 1) em 99 pacientes (76,1%), com massa de fibrose média de $15,2 \pm 16,5\text{g}$, porcentagem de fibrose média de $13,8 \pm 14,5\%$ e número de segmentos com fibrose médio de $5,6 \pm 5,0$.

A massa de fibrose miocárdica apresentou colinearidade com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r=-0,6959$; $p<0,0001$), assim como a porcentagem de fibrose ($r=-0,6357$; $p<0,0001$) e o número de segmentos com fibrose ($r=-0,6585$; $p<0,0001$).

O ventrículo direito apresentou eixo maior médio de $74,5 \pm 9,8$ mm, eixo menor médio de $33,6 \pm 6,0$ mm, volume diastólico final médio de $124,5 \pm 41,0$ ml, volume diastólico final indexado médio de $74,5 \pm 30,8$ ml/m², volume sistólico final médio de $65,5 \pm 40,6$ ml, volume sistólico final indexado médio de $39,2 \pm 25,0$ ml/m² e fração de ejeção média de $50,3 \pm 16,2$ %.

Já o ventrículo esquerdo apresentou espessura do segmento anterosseptal média de $6,9 \pm 2,0$, espessura do segmento inferolateral média de $5,1 \pm 2,2$ mm, diâmetro diastólico final médio de $62,6 \pm 11,6$ mm, diâmetro sistólico final médio de $50,7 \pm 15,3$ mm, volume diastólico final médio de $198,6 \pm 84,8$ ml, volume diastólico final indexado médio de $118,6 \pm 50,5$ ml/m², volume sistólico final médio de $125,2 \pm 85,5$ ml, volume sistólico final indexado médio de $80,1 \pm 77,9$ ml/m², massa média de $102,6 \pm 35,4$ g e fração de ejeção média de $43,2 \pm 16,3$ %.

Aneurisma apical foi identificado em 37 pacientes (28,4%); trombo intraventricular esquerdo foi identificado em 6 pacientes (4,6%).

O átrio esquerdo apresentou diâmetro anteroposterior médio de $32,1 \pm 7,6$ mm e a raiz da aorta, diâmetro médio de $29,2 \pm 4,4$ mm.

Figura 1 - Imagem de 4 câmaras com técnica de realce tardio mostrando fibrose miocárdica no segmento lateral basal (setas brancas)

4.3 Quantificação semiautomática da fibrose miocárdica

A Figura 2 mostra um exemplo da quantificação semiautomática da fibrose miocárdica pela RMC utilizando-se diversos limiares para detecção.

Figura 2 - Imagem de ressonância magnética cardíaca com técnica de realce tardio em eixo curto na porção basal mostrando fibrose miocárdica subendo/mesocárdica em segmentos anterior e anterolateral (A); quantificação da fibrose miocárdica (área amarela) com limiar determinado pelo observador (B); quantificação com limiar de 2 desvios padrão (C); quantificação com limiar de 3 desvios padrão (D); quantificação com limiar de 5 desvios padrão (E); quantificação com limiar de 6 desvios padrão (F); quantificação com técnica de largura à meia altura (G).

A comparação das diversas técnicas de quantificação semiautomática da massa de fibrose miocárdica com a técnica que contava com limiar definido pelo observador –ou seja, a que apresentou melhor associação com análise

visual da fibrose miocárdica – mostrou que o limiar de 5 desvios padrão foi o que apresentou melhor desempenho pela correlação de Spearman ($r=0,90$), correlação de Pearson ($Rho=0,96$), o maior coeficiente de correlação de concordância ($0,89$) e Cb de $0,98$ (Tabela 2) e foi definido como método de quantificação da fibrose miocárdica no estudo.

Tabela 2 – Concordância dos métodos de quantificação semiautomática de massa de fibrose miocárdica com o método com limiar determinado pelo observador

Técnica	r	Rho	CCC	C.b.
Limiar 2DP	0,8908	0,9531	0,7801	0,8758
Limiar 3DP	0,9054	0,9591	0,8665	0,9571
Limiar 5DP	0,9059	0,9664	0,8958	0,9888
Limiar 6DP	0,8915	0,9568	0,8332	0,9346
Limiar FWHM	0,8719	0,9579	0,8484	0,9731

DP = desvio padrão; FWHM = largura à meia altura

4.4 Comparação interobservador da quantificação da fibrose miocárdica

A quantificação da massa de fibrose pelas técnicas semiautomáticas apresentou elevada concordância interobservador, com CCC e C.b. superiores a $0,9$ em todas as técnicas (Tabela 3).

Tabela 3 – Concordância interobservador das técnicas de quantificação de fibrose miocárdica

Técnica	CCC	C.b.
Limiar do observador	0,9496	0,9915
Limiar 2DP	0,9789	0,9991
Limiar 3DP	0,9708	0,9991
Limiar 5DP	0,9702	0,9998
Limiar 6DP	0,9616	0,9994
Limiar FWHM	0,9729	0,9938

Abreviaturas como na Tabela 2

O gráfico de Bland-Altman mostrou boa concordância interobservador até a massa de 20g de fibrose, com tendência de discordância nos casos de massa de fibrose acima de 30g (Figura 3).

Figura 3 -Gráfico de Bland-Altman mostrando a variação interobservador para a quantificação da massa de fibrose miocárdica com a técnica semiautomática utilizando limiar de 5 desvios padrão acima da média de sinal do miocárdio remoto.

4.5 Índice cardiotorácico

A correlação entre a medida do índice cardiotorácico medido pela radiografia de tórax ou pela imagem localizadora de tomografia computadorizada de tórax com a medida pelas imagens localizadoras em plano coronal na RMC foi avaliada em subgrupo de 59 pacientes. Observamos que a média do erro da medida do índice entre os métodos foi de 0,01 sem significância estatística ($p= 0,2778$). O CCC foi igual a 0,652, indicativo de concordância moderada; o Cb foi igual a 0,971, indicando acurácia boa. No

entanto, a concordância na identificação de cardiomegalia (índice $\geq 0,5$) foi moderada (0,45, $p=0,0002$) pela análise de kappa. A aquisição das imagens localizadoras da RMC em apneia expiratória e em decúbito dorsal, diferentemente da aquisição da radiografia em apneia inspiratória e em posição supina, pode explicar, pelo menos, em parte, esse resultado.

4.6 Desfecho combinado

O tempo médio de seguimento foi de 2.260 dias (9-5187 dias), com o primeiro paciente incluído em 24/04/2001 e o último, em 18/04/2011.

O desfecho combinado ocorreu em 58 pacientes (44, 6%). O óbito foi o primeiro evento para 33 pacientes (25,3%); choque apropriado pelo CDI representou o primeiro evento para 13 pacientes (10%), enquanto a terapia anti-taquicardia foi o primeiro desfecho para 8 pacientes (6,1%). Dois pacientes (1,5%) tiveram como primeiro desfecho o transplante cardíaco e dois pacientes (1,5%) apresentaram morte súbita revertida como o primeiro evento.

A massa de fibrose ($23,5\pm 17,8$ vs. $8,5\pm 11,8$ g; $p<0,001$), a porcentagem de fibrose ($20,3\pm 15,2$ vs. $8,6\pm 11,6$ %; $p<0,001$) e o número de segmentos com fibrose ($8,0\pm 4,6$ vs. $3,6\pm 4,2$; $p<0,001$) foram significativamente maiores no grupo com desfecho combinado quando comparados ao grupo que não atingiu o desfecho (Figura 4). A prevalência de fibrose miocárdica também foi maior no grupo com desfecho combinado (100 vs. 56,9%; $p<0,001$) (Tabela 1).

A RMC desses pacientes também apresentou maiores alterações do ventrículo esquerdo, como diâmetro diastólico final ($68,6\pm 11,5$ vs. $57,5\pm 8,9$ mm; $p<0,001$), volume diastólico final ($246,9\pm 91,9$ vs. $159,8\pm 53,3$ ml; $p<0,001$), volume diastólico final indexado ($147,3\pm 55,6$ vs. $95,4\pm 30,5$ ml/m²; $p<0,001$) e fração de ejeção ($32,9\pm 12,6$ vs. $51,6\pm 14,0$ %, $p<0,001$). O ventrículo direito também apresentou piores índices nesse grupo, como volume diastólico final ($137,8\pm 47,3$ vs. $113,8\pm 31,6$ ml; $p=0,001$), volume

diastólico final indexado ($82,9 \pm 30,8$ vs. $67,6 \pm 16,1$ ml/m²; $p < 0,001$) e fração de ejeção ($45,1 \pm 18,5$ vs. $54,5 \pm 12,7\%$; $p = 0,001$).

Figura 4 - Imagens de realce tardio em eixo curto mostrando fibrose miocárdica (setas brancas) e quantificação (áreas amarelas). O paciente na parte superior (A e B) apresentava 20g de fibrose miocárdica e faleceu devido à insuficiência cardíaca após 1.279 dias de seguimento; o paciente na parte inferior (C e D) apresentava 4,1g de fibrose miocárdica e manteve-se livre dos desfechos por 1.794 dias até o final do seguimento.

Os pacientes que apresentaram o desfecho combinado eram, mais frequentemente, do sexo masculino (58,6 vs. 36,1%; $p=0,010$), apresentavam, mais frequentemente, cardiomegalia (94,8 vs. 80,6%; $p=0,016$), sintomas mais avançados de IC ($p<0,001$), antecedente de síncope (53,8 vs. 16,4%; $p<0,001$) e disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma (91,4 vs. 44,1%; $p<0,001$) (Tabela 1).

A prevalência de fatores de risco para doença arterial coronária não apresentou diferença entre os grupos.

Os pacientes com desfecho combinado positivo foram, mais frequentemente, tratados com amiodarona (41,2 vs. 20,6%; $p=0,017$), betabloqueador (45,1 vs. 14,3%; $p<0,001$), diuréticos (60,7 vs. 20,6%; $p<0,001$), inibidores da ECA (70,6 vs. 38,1%; $p=0,001$) e varfarina (24,5 vs. 4,7%; $p=0,0024$). Uso de estatina, hipoglicemiante oral e ácido acetilsalicílico foi similar entre os grupos.

Quanto ao eletrocardiograma na inclusão no estudo, o grupo com desfecho combinado apresentou, mais frequentemente, BRD (58,2 vs. 38,9%; $p=0,031$), BDAS (56,4 vs. 22,2%; $p<0,001$), a combinação BRD/BDAS (39,3 vs. 16,7%; $p=0,005$), onda Q (18,2 vs. 0%; $p<0,001$), alteração do segmento ST-T (49,1 vs. 23,6%; $p=0,003$) e BAV de primeiro ou segundo grau (23,6 vs. 9,7%; $p=0,033$). A prevalência de bloqueio de ramo esquerdo, extra-sístoles ventriculares, baixa voltagem e fibrilação atrial ou flutter não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

A prevalência de extra-sístoles ventriculares superiores a 1.000/24h não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no entanto, o achado de TVNS no Holter de 24h foi mais frequente no grupo que atingiu o desfecho combinado (48,3 vs. 26,4%; $p=0,010$).

Finalmente, o Escore de Rassi médio foi superior no grupo que atingiu o desfecho combinado ($11,5\pm3,6$ vs. $7,1\pm4,1$; $p<0,001$), que também apresentou maior proporção de pacientes na faixa de alto risco e menor proporção na faixa de risco baixo ($p<0,001$). Ao final do seguimento, 6 (16,2%) dos pacientes de baixo risco, 24 (42%) dos pacientes de risco intermediário e 25 (75,7%) dos pacientes de alto risco atingiram o desfecho combinado.

Na análise univariada (Tabela 4), todas as medidas de fibrose miocárdica mostraram associação com risco aumentado para o desfecho combinado: massa de fibrose apresentou RR 1,042 (IC 1,032-1,060; $p<0,001$), porcentagem de fibrose mostrou RR 1,042 (IC 1,027-1,057; $p<0,001$) e número de segmentos com fibrose apresentou RR 1,157 (IC 1,100-1,217; $p<0,001$). Assim, para cada 1g adicional de fibrose miocárdica, encontramos aumento de 4,2% no risco de atingir o desfecho combinado. A associação entre a presença de fibrose em qualquer grau e o desfecho combinado não pode ser calculada já que todos os pacientes que atingiram o desfecho apresentavam fibrose miocárdica em algum grau.

Parâmetros volumétricos e funcionais dos ventrículos também mostraram associação com risco aumentado para o desfecho combinado. Volumes diastólicos e sistólicos absolutos e indexados dos ventrículos direito e esquerdo estiveram significativamente associados com o desfecho combinado. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo mostrou relação inversa com o desfecho combinado, com RR 0,926(IC 0,907-0,946; $p<0,001$); de maneira similar, a fração de ejeção do ventrículo direito também mostrou relação inversa com o desfecho combinado, com RR 0,964 (IC 0,949-0,980; $p<0,001$).

Tabela 4 - Análise univariada por meio do modelo de Cox para o desfecho combinado

Variável	Razão de risco	IC 95%		p
Sexo masculino	2,093	1,240	3,534	0,006
Idade	1,025	1,002	1,048	0,037
Hipertensão	0,935	0,543	1,612	0,810
Diabetes	0,865	0,211	3,551	0,840
Dislipidemia	0,616	0,311	1,219	0,164
Tabagismo	1,709	0,733	3,985	0,215
Antecedente familiar DAC	1,563	0,486	5,025	0,453
Amiodarona	1,840	1,053	3,216	0,032
Betabloqueador	2,944	1,658	5,230	<0,001
Bloqueador de cálcio	2,082	0,647	6,700	0,219
Digital	1,714	0,680	4,324	0,254
Diurético	3,872	2,194	6,834	<0,001
Inibidor ECA	2,839	1,548	5,205	0,001
CF IC III ou IV	3,506	1,837	6,691	<0,001
Síncope	3,422	1,974	5,933	<0,001
BRD	1,857	1,086	3,175	0,024
BDAS	3,006	1,752	5,157	<0,001
ESV	1,100	0,607	1,991	0,754
Onda Q	5,665	2,781	11,542	<0,001
Alteração ST-T	2,456	1,443	4,181	0,001
Bloqueio AV 1º e 2º grau	2,398	1,284	4,479	0,006
Baixa voltagem	3,421	1,515	7,721	0,003
FA ou Flutter	1,930	0,467	7,977	0,364
DDVE aumentado (Eco)	3,810	2,077	6,990	<0,001
Disf. Ventricular (Eco)	7,993	3,188	20,041	<0,001
Aneurisma apical (ECO)	1,126	0,483	2,622	0,784
Trombo intracavitário (ECO)	NA			
ESV>1000/24h	1,474	0,831	2,612	0,184
TVNS	2,099	1,249	3,528	0,005
Rassi total	1,237	1,152	1,328	<0,001
Cardiomegalia	3,812	1,188	12,233	0,025
DDVE	1,093	1,066	1,122	<0,001
VDFVE	1,012	1,009	1,015	<0,001
VDFVEi	1,021	1,016	1,026	<0,001
VDFVD	1,013	1,007	1,019	<0,001
VDFVDi	1,023	1,013	1,032	<0,001
FEVE	0,926	0,907	0,946	<0,001
FEVD	0,964	0,949	0,980	<0,001
Massa fibrose	1,046	1,032	1,060	<0,001
Porcentagem fibrose	1,042	1,027	1,057	<0,001
Segmentos com fibrose	1,157	1,100	1,217	<0,001
Fibrose presente	NA			

Abreviaturas como na Tabela 1

NA - razão de risco não calculada, a ocorrência da variável foi 0 ou 100% em um dos grupos.

Entre as variáveis clínicas, o sexo masculino mostrou RR 2,093 (IC 1,240-3,534; $p=0,006$), a idade apresentou RR 1,025 (IC 1,002-1,048; $p=0,037$), o antecedente de síncope (RR 3,422 IC 1,974-5,933; $p<0,001$) e a classe funcional da insuficiência cardíaca NYHA III ou IV (RR 3,506 IC 1,837-6,691; $p<0,001$) estiveram associados ao desfecho combinado. O uso de amiodarona (RR 1,840 IC 1,053-3,216; $p=0,032$), betabloqueador (RR 2,944 IC 1,658-5,230; $p<0,001$), diurético (RR 3,872 IC 2,194-6,834; $p<0,001$) e inibidor da ECA (RR 2,839 IC 1,548-5,205; $p=0,001$) também mostraram associação significativa com o desfecho combinado. O uso de digital e bloqueador de canal de cálcio não apresentou relação com o desfecho.

Fatores de risco para doença arterial coronária não se correlacionaram com o desfecho.

Parâmetros do eletrocardiograma também mostraram associação com o desfecho combinado: bloqueio de ramo direito (RR 1,857 IC 1,086-3,175; $p=0,024$), bloqueio divisional anterossuperior (RR 3,006 IC 1,752-5,157; $p<0,001$), onda Q (RR 5,665 IC 2,781-11,542; $p<0,001$), alteração do segmento ST-T (RR 2,456 IC 1,443-4,181; $p=0,001$), bloqueio AV de primeiro ou segundo grau (RR 2,398 IC 1,284-4,479; $p=0,006$) e baixa voltagem (RR 3,421 IC 1,515-7,721; $p=0,003$) estiveram relacionados a risco aumentado de evento combinado. Bloqueio de ramo esquerdo e extra-sístole ventricular não mostraram associação.

Aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (RR 3,810 IC 2,077-6,990; $p<0,001$) e a presença de alterações da contratilidade global ou segmentar (RR 7,993 IC 3,188-20,041; $p<0,001$) detectados pelo ecocardiograma também estiveram associadas ao desfecho combinado. No entanto, a presença de aneurisma apical ou trombo intracavitário não apresentou associação.

A presença de taquicardia ventricular não sustentada ao Holter (RR 2,099 IC 1,249-3,528; $p=0,005$) e a cardiomegalia (RR 3,812 IC 1,188-12,233; $p=0,025$) também se associaram ao risco aumentado de desfecho combinado. A presença de extra-sístoles ventriculares superiores a 1.000/24h não foi relacionada com eventos.

Finalmente, o Escore de Rassi mostrou associação com o desfecho combinado, com $RR 1,237$ (IC 1,152-1,328; $p < 0,001$).

A curva ROC (Figura 5) ilustra a boa acurácia (área sob a curva 0,795 IC 0,719-0,869) da massa de fibrose na predição do desfecho combinado.

Na Tabela 5, podemos observar que a massa de fibrose apresentou acurácia superior ao percentual de fibrose e ao número de segmentos com fibrose na predição do desfecho combinado. O limiar de 12,3g foi capaz de identificar pacientes de maior risco com sensibilidade de 69% e especificidade de 69%.

Figura 5 - Análise ROC da acurácia da massa de fibrose na predição do desfecho combinado

Tabela 5 - Acurácia da fibrose miocárdica na predição de desfecho combinado

Variável	Área sob a curva (IC 95%)	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Massa de Fibrose	0,79 (0,72 - 0,87)	12,3	0,69	0,69
Percentual de fibrose	0,77 (0,69 - 0,85)	10,7	0,67	0,67
Número de segmentos	0,77 (0,70 - 0,85)	5	0,78	0,63

A análise univariada considerando-se o limiar de 12,3g de massa de fibrose mostrou que o grupo com fibrose miocárdica extensa ($\geq 12,3\text{g}$) apresentou maior risco de atingir o desfecho combinado que o grupo com fibrose miocárdica limitada ($< 12,3\text{g}$), com RR 3,607 (IC 2,049-6,350; $p < 0,001$).

Curvas de Kaplan-Meier (Figura 6) de sobrevida livre do desfecho combinado ilustram a diferença significativa entre o grupo de pacientes com fibrose miocárdica $\geq 12,3\text{g}$, que tiveram taxa acumulada de eventos de 64,5%, quando comparados com o grupo com fibrose miocárdica $< 12,3\text{g}$, que tiveram taxa acumulada de 26,5%.

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier mostrando taxa de sobrevida livre do desfecho combinado significativamente menor nos pacientes com massa de fibrose miocárdica $\geq 12,3\text{g}$ quando comparados com pacientes com massa de fibrose miocárdica $< 12,3\text{g}$ ($p < 0,001$)

Foram incluídas na análise multivariada variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada e que apresentavam relevância clínica na literatura— idade, sexo masculino, classe funcional da IC, disfunção ventricular esquerda pelo ecocardiograma, TVNS, baixa voltagem, cardiomegalia, fibrose miocárdica e função ventricular direita pela RMC. A independência entre as variáveis foi analisada por meio de dois modelos: o primeiro incluiu a massa de fibrose miocárdica como variável contínua e o segundo como variável categórica.

A Tabela 6 mostra o resultado da análise multivariada para o desfecho combinado com a variável fibrose miocárdica contínua (Modelo 1) e fibrose miocárdica categórica (Modelo 2), avaliadas pelo modelo de Cox cheio e pelo modelo reduzido (*stepwise backward*).

Tabela 6 - Análise multivariada da associação entre massa de fibrose e o desfecho combinado, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose)

Variável		Modelo 1 (Contínuo)		Modelo 2 (Categórico)	
		Razão de risco (IC 95%)	p	Razão de risco (IC 95%)	p
Modelo cheio	Idade	1,013 (0,989-1,038)	0,287	1,018 (0,994-1,043)	0,143
	Sexo masculino	0,742 (0,391-1,409)	0,362	0,776 (0,412-1,463)	0,434
	Classe funcional IC III ou IV (NYHA)	2,020 (0,990-4,122)	0,053	2,147 (1,044-4,415)	0,038
	Disfunção VE (Eco)	3,177 (1,082-9,327)	0,035	3,638 (1,234-10,720)	0,019
	TVNS	1,366 (0,782-2,385)	0,273	1,257 (0,721-20191)	0,419
	Baixa voltagem	2,457 (0,989-6,103)	0,053	4,276 (1,766-10,353)	0,001
	Cardiomegalia	0,977 (0,272-3,509)	0,972	0,907 (0,252-3,265)	0,882
	Fibrose miocárdica	1,031 (1,013-1,049)	0,001	2,107 (1,111-3,994)	0,022
	FEVD	0,972 (0,954-0,991)	0,004	0,974 (0,956-0,992)	0,006
Stepwise backward	Classe funcional IC III ou IV (NYHA)	2,004 (0,990-4,056)	0,053	2,214 (1,102-4,449)	0,026
	Disfunção VE (Eco)	3,514 (1,311-9,415)	0,012	3,899 (1,421-10,699)	0,008
	Baixa voltagem	2,361 (0,960-5,807)	0,061	4,019 (1,734-9,314)	0,001
	Fibrose miocárdica	1,029 (1,012-1,046)	0,001	1,937 (1,043-3,595)	0,036
	FEVD	0,976 (0,959-0,993)	0,007	0,977 (0,960-0,995)	0,012

Abreviações como na Tabela 1.

No Modelo 1, observa-se que a fibrose miocárdica foi variável preditora do desfecho combinado independente das demais variáveis, com RR 1,031 (IC 1,013-1,049; $p=0,001$). Portanto, para cada 1g de aumento na massa de fibrose miocárdica, detectamos aumento de 3,1% no risco de atingir o desfecho combinado. Esse achado se manteve no modelo reduzido, com RR 1,029 (IC 1,012-1,046; $p=0,001$). Observa-se, ainda, que a disfunção ventricular esquerda identificada pelo ecocardiograma e a função ventricular direita avaliada pela RMC também foram variáveis independentes em ambas análises; classe funcional avançada da IC e baixa voltagem foram independentes apenas no modelo reduzido.

Ao analisarmos o Modelo 2, notamos que a fibrose miocárdica ($\geq 12,3g$) também foi preditor independente do desfecho combinado, com RR 2,107 (IC 1,111-3,994; $p=0,022$) no modelo cheio e RR 1,937 (IC 1,043-3,595; $p=0,036$) no modelo reduzido. Assim, o risco de atingir o desfecho combinado no grupo fibrose miocárdica extensa foi mais de duas vezes superior ao risco no grupo com fibrose limitada. Ainda, classe funcional avançada da IC, disfunção ventricular esquerda pelo ecocardiograma, baixa voltagem e função sistólica ventricular direita pela RMC também foram variáveis preditoras independentes do desfecho, tanto no modelo cheio como no modelo reduzido.

4.7 Desfecho óbito

O desfecho óbito por qualquer causa ocorreu em 45 pacientes (34,6%). A insuficiência cardíaca foi a causa do óbito em 23 pacientes (17,6%); arritmia levou um paciente (0,7%) ao óbito; infarto agudo do miocárdico fatal ocorreu em 4 pacientes (3%); acidente vascular cerebral foi a causa do óbito em 2 pacientes (1,5%); causa não cardíaca de óbito foi identificada em 7 pacientes (5,3%); por fim, em 8 pacientes (6,1%), não foi identificada causa de óbito.

A fibrose miocárdica foi significativamente maior (Tabela 7) no grupo de pacientes que apresentou óbito – massa de fibrose ($21,8 \pm 18,3$ vs. $11,7 \pm 14,3g$; $p=0,001$), porcentagem de fibrose ($19 \pm 15,1$ vs. $11 \pm 13,4\%$; $p=0,002$) e número

de segmentos com fibrose ($7,6\pm 4,7$ vs. $4,5\pm 4,7$; $p<0,001$). A prevalência de fibrose miocárdica também foi maior no grupo que faleceu (100 vs. 63,5%; $p<0,001$) (Tabela 7).

O grupo que faleceu também apresentou parâmetros do ventrículo esquerdo significativamente piores que o grupo de sobreviventes: diâmetro diastólico final ($69,1\pm 11,8$ vs. $58,9\pm 9,7$ mm; $p<0,001$), volume diastólico final ($247,5\pm 97,6$ vs. $172,8\pm 64,0$ ml; $p<0,001$), volume diastólico final indexado ($149,8\pm 56,9$ vs. $102,0\pm 37,6$ ml/m²; $p<0,001$) e fração de ejeção ($32,4$ vs. $49,0\pm 14,8$ %; $p<0,001$); o ventrículo direito também estava mais comprometido nesse grupo, com volume diastólico final ($142,4\pm 51,2$ vs. $115,0\pm 30,7$ ml; $p<0,001$), volume diastólico final indexado ($87,2\pm 32,7$ vs. $67,7\pm 16,1$ ml/m²; $p<0,001$) e fração de ejeção ($42,9\pm 19,5$ vs. $54,1\pm 12,6$ %; $p<0,001$) significativamente diferentes do grupo que sobreviveu.

Os pacientes que apresentaram óbito eram significativamente mais velhos ($57,8\pm 11,4$ vs. $51,3\pm 10,9$ anos; $p=0,002$), apresentavam, mais frequentemente, cardiomegalia (100 vs. 80%; $p=0,001$), sintomas mais avançados de IC ($p<0,001$), antecedente de síncope ($47,5\pm$ vs. 25,3%; $p=0,015$), disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma (88,9 vs. 53,1%; $p<0,001$).

Tabela 7 - Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e avaliação morfofuncional pela RMC para o total e conforme o desfecho óbito.

Variáveis	Total (n=130)	Desfecho óbito negativo (n= 85)	Desfecho óbito positivo (n=45)	p
Demográficas e clínicas				
Sexo masc. - n° (%)	60(46,1)	36(42,4)	24 (53,3)	0,232
Idade (anos)	53,6±11,5	51,3±10,9	57,8±11,4	0,002
Hipertensão - n° (%) ³	45(34,9)	28(32,9)	17(38,6)	0,520
Diabetes - n° (%) ³	4 (3,1)	2(2,3)	2(4,5)	0,496
Dislipidemia - n° (%) ³	30(23,4)	22(26,2)	8(18,2)	0,310
Tabagismo - n° (%) ³	9 (7,0)	4 (4,5)	5(11,4)	0,165
Antecedente familiar DAC - n° (%) ³	4(3,2)	2(2,4)	2(5,0)	0,448
Amiodarona - n° (%) ¹	34(29,8)	19(25,3)	15(38,5)	0,146
Betabloqueador - n° (%) ¹	32(28,1)	17(22,7)	15(38,5)	0,075
Bloqueador de cálcio - n° (%) ¹	4(3,5)	2(2,7)	2(5,3)	0,498
Digital - n° (%) ¹	9(7,9)	4(5,3)	5(12,8)	0,160
Diurético - n° (%) ¹	44(38,6)	18(24,0)	26(66,7)	<0,001
Inibidor ECA - n° (%) ¹	60(52,6)	31(41,3)	29(74,4)	0,001
CF IC				
I - n° (%)	89(68,4)	68(80,0)	21(46,7)	<0,001
II - n° (%)	27(20,8)	13(15,3)	14(31,1)	
III - n° (%)	11(8,5)	4(4,7)	7(15,5)	
IV - n° (%)	3(2,3)	0(0)	3(6,7)	
Síncope - n° (%) ²	39(32,7)	20(25,3)	19(47,5)	0,015
Eletrocardiográficas				
BRD - n° (%) ³	60(47,2)	33(38,8)	27(64,3)	0,007
BDAS - n° (%) ³	47(37,0)	24(28,2)	23(54,8)	0,004
BRD+BDAS (%) ³	34(26,8)	15(17,6)	19(45,2)	0,001
ESV - n° (%) ³	33(26,0)	20(23,5)	13(31,0)	0,369
Onda Q - n° (%) ³	10(7,9)	2(2,4)	8(19,0)	0,001
Alteração ST - n°-T (%) ³	44(34,6)	27(31,8)	17(40,5)	0,332
Bloqueio AV 1º e 2º grau - n° (%) ³	20(15,7)	8(9,4)	12(28,5)	0,005
Baixa voltagem - n° (%) ³	10(7,8)	5(5,9)	5(11,9)	0,236
FA ou Flutter - n° (%) ³	20(15,7)	2(2,3)	2(4,8)	0,465
Ecocardiográficas				
DDVE aumentado - n° (%) ⁴	68(54,0)	33(40,7)	35(77,8)	<0,001
Disf. Ventricular - n° (%) ⁴	83(65,9)	43(53,1)	40(88,9)	<0,001
Aneurisma apical - n° (%) ⁴	11(8,7)	7(8,6)	4(8,9)	0,962
Trombo intracavitário - n° (%) ⁴	1 (0,8)	1(1,2)	0(0,0)	0,454

continua

conclusão

Variáveis	Total (n=130)	Desfecho óbito negativo (n= 85)	Desfecho óbito positivo (n=45)	p
Holter 24h				
ESV>1000/24h - n° (%) ⁵	40(42,5)	24(40,7)	16(45,7)	0,633
TVNS (Holter) - n° (%) ⁶	47(36,1)	25(29,1)	22(48,9)	0,028
Escore de Rassi				
Escore de Rassi (pontos) ³	9,0±4,4	7,7±4,1	11,7±3,7	<0,001
Escore de Rassi ³				
0 a 6 pontos - n° (%)	37 (29,1)	33(38,8)	4(9,5)	<0,001
7 a 11 pontos - n° (%)	57(44,9)	38(44,7)	19(45,2)	
12 a 20 pontos - n° (%)	33(26,0)	14(6,5)	19(45,2)	
Ressonância Magnética Cardíaca				
Cardiomegalia - n° (%)	113(86,9)	68(80,0)	45(100,0)	0,001
DDVE (mm)	62,5±11,5	58,9±9,7	69,1±11,8	<0,001
VDFVE (ml)	198,6±84,8	172,8±64,0	247,5±97,6	<0,001
VDFVEi (ml/m ²)	118,6±50,5	102,0±37,6	149,8±56,9	<0,001
VDFVD (ml)	124,5±41,0	115,0±30,7	142,4±51,2	<0,001
VDFVDi (ml/m ²)	74,5±30,8	67,7±16,1	87,2±32,7	<0,001
FEVE (%)	43,2±16,3	49,0±14,8	32,4±13,2	<0,001
FEVD (%)	50,3±16,2	54,1±12,6	42,9±19,5	<0,001
Massa fibrose (g)	15,2±16,5	11,7±14,3	21,8±18,3	0,001
Porcentagem fibrose (%)	13,8±14,5	11,0±13,4	19,0±15,1	0,002
Segmentos com fibrose (n)	5,6±5,0	4,5±4,7	7,6±4,7	<0,001
Fibrose presente (%)	99(76,1)	54(63,5)	45(100,0)	<0,001

Os dados são expressos como média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas. Valor de p: comparação entre os grupos desfecho combinado positivo e negativo. Abreviações como na Tabela 1.

¹ 16 pacientes sem dados (12,3%); ² 11 pacientes sem dados (8,46%); ³ 1-3 pacientes sem dados (0,8 - 2,3%); ⁴ 4 pacientes sem dados (3,1%); ⁵ 36 pacientes sem dados (27,7%), ⁶ 35 observações imputadas (26,9%).53,1%; p<0,001) e sintomas mais avançados de insuficiência cardíaca (p<0,001). Já a proporção de homens não foi diferente entre os grupos. A prevalência de fatores de risco para doença arterial coronária não apresentou diferença entre os grupos.

Uso de diurético (66,7 vs. 24,0%; p<0,001), inibidor da ECA (74,4 vs. 41,3%; p=0,001) e varfarina (31,7 vs. 3,9%; p=0,001) foi mais frequente entre os que vieram a falecer. Não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos no tratamento com amiodarona, betabloqueador, estatina, hipoglicemiante oral e ácido acetilsalicílico.

O eletrocardiograma na inclusão apresentou, mais frequentemente, BRD (64,3 vs. 38,8%; $p=0,007$), BDAS (54,8 vs. 28,2%; $p=0,004$), a combinação BRD/BDAS (44,2 vs. 17,6%; $p=0,002$), onda Q (19,0 vs. 2,4%; $p=0,001$) e BAV de primeiro ou segundo grau (28,5 vs. 9,4%; $p=0,005$). Baixa voltagem, alteração do segmento ST-T, extra-sístoles ventriculares e fibrilação atrial ou flutter não apresentaram diferença entre os grupos.

Taquicardia ventricular não sustentada e presença de extra-sístoles ventriculares superiores a 1.000/24h no Holter de 24h não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Por fim, o Escore de Rassi médio foi superior no grupo que faleceu ($11,7\pm3,7$ vs. $7,7\pm4,1$; $p<0,001$), que também apresentou maior proporção de pacientes na faixa de alto risco e menor proporção na faixa de risco baixo ($p<0,001$). Ao final do seguimento, 4 (10,8%) dos pacientes de baixo risco, 19 (33,3%) dos pacientes de risco intermediário e 19 (57,5%) dos pacientes de alto risco faleceram.

A análise univariada (Tabela 8) mostrou que todas as medidas de fibrose miocárdica apresentaram associação com óbito: massa de fibrose mostrou RR 1,037 (IC 1,020-1,054; $p<0,001$), porcentagem de fibrose apresentou RR 1,034 (IC 1,016-1,052; $p<0,001$), número de segmentos com fibrose mostrou RR 1,125 (IC 1,062-1,192; $p<0,001$). Destacamos que, para cada 1g adicional de fibrose miocárdica, encontramos aumento de 3,7% no risco de óbito. Não foi possível calcular razão de risco para a presença de fibrose, já que todos os pacientes que atingiram o desfecho óbito apresentavam fibrose miocárdica.

Parâmetros morfológicos e funcionais dos ventrículos também apresentaram risco aumentado para óbito. Os volumes diastólicos e sistólicos absolutos e indexados de ambos os ventrículos foram relacionados a risco aumentado do desfecho. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo mostrou relação inversa com o desfecho, com RR 0,934 (IC 0,915-0,954; $p<0,001$), assim como a fração de ejeção do ventrículo direito, que mostrou RR 0,954 (IC 0,936-0,973; $p<0,001$).

Tabela 8 - Análise univariada por meio do modelo de Cox para o desfecho óbito por todas as causas

Variável	Razão de risco	IC 95%		p
Sexo masculino	1,450	0,806	2,610	0,215
Idade	1,046	1,019	1,075	0,001
Hipertensão	1,110	0,605	2,036	0,737
Diabetes	1,210	0,292	5,010	0,793
Dislipidemia	0,637	0,296	1,371	0,248
Tabagismo	1,943	0,765	4,938	0,163
Antecedente familiar DAC	1,302	0,312	5,425	0,717
Amiodarona	1,457	0,763	2,779	0,254
Betabloqueador	2,000	1,034	3,870	0,039
Bloqueador de cálcio	1,546	0,371	6,434	0,550
Digital	2,636	1,027	6,764	0,044
Diurético	4,935	2,518	9,673	<0,001
Inibidor ECA	3,348	1,626	6,897	0,001
CF IC III ou IV	3,613	1,778	7,342	<0,001
Síncope	2,214	1,185	4,137	0,013
BRD	2,509	1,333	4,724	0,004
BDAS	2,629	1,425	4,852	0,002
ESV	1,389	0,722	2,672	0,325
Onda Q	5,034	2,286	11,088	<0,001
Alteração ST-T	1,551	0,835	2,881	0,165
Bloqueio AV 1º e 2º grau	3,162	1,611	6,205	0,001
Baixa voltagem	2,619	1,009	6,798	0,048
FA ou Flutter	3,058	0,729	12,823	0,127
DDVE aumentado (Eco)	4,024	1,984	8,160	<0,001
Disf. Ventricular (Eco)	5,318	2,093	13,512	<0,001
Aneurisma apical (ECO)	0,934	0,334	2,611	0,897
Trombo intracavitário (ECO)	NA			
ESV>1000/24h	1,247	0,641	2,427	0,515
TVNS	2,114	1,173	3,809	0,013
Rassi total	1,259	1,156	1,371	<0,001
Cardiomegalia	NA			
DDVE	1,092	1,061	1,123	<0,001
VDFVE	1,011	1,007	1,014	<0,001
VDFVEi	1,017	1,012	1,022	<0,001
VDFVD	1,017	1,010	1,024	<0,001
VDFVDi	1,031	1,020	1,041	<0,001
FEVE	0,934	0,915	0,954	<0,001
FEVD	0,954	0,936	0,973	<0,001
Massa fibrose	1,037	1,020	1,054	<0,001
Porcentagem fibrose	1,034	1,016	1,052	<0,001
Segmentos com fibrose	1,125	1,062	1,192	<0,001
Fibrose presente				

Abreviações como nas Tabelas 1 e 4.

Dentre as variáveis clínicas, a idade apresentou RR 1,046 (IC 1,019-1,075; $p=0,001$); antecedente de síncope (RR 2,214 IC 1,185-4,137; $p=0,013$) e classe funcional da insuficiência cardíaca avançada (RR 3,613 IC 1,778-7,342; $p<0,001$) também se associaram com o evento óbito. O tratamento farmacológico com betabloqueador (RR 2,000 IC 1,034-3,870; $p=0,039$), digital (RR 2,363 IC 1,027-6,764; $p=0,044$), diurético (RR 4,935 IC 2,518-9,673; $p<0,001$) e inibidor da ECA (RR 3,347 IC 1,626-6,897; $p=0,001$) foram relacionados ao risco aumentado do desfecho. O uso de amiodarona e bloqueador de cálcio não apresentaram relação com óbito.

Assim como no desfecho combinado, fatores de risco para doença arterial coronária não apresentaram relação com o desfecho óbito por qualquer causa.

Múltiplos achados do eletrocardiograma apresentaram relação significativa com o desfecho óbito: bloqueio de ramo direito (RR 2,509 IC 1,333-4,724; $p=0,004$), bloqueio divisional anterossuperior (RR 2,629 IC 1,425-4,852; $p=0,002$), associação BRD/BDAS (RR 3,262 IC 1,764-6,033; $p=0,002$), presença de onda Q (RR 5,034 IC 2,286-11,088; $p<0,001$), bloqueio AV de primeiro ou segundo grau (RR 3,162 IC 1,611-6,205; $p=0,001$) e baixa voltagem (RR 2,619 IC 1,009-6,798; $p=0,048$). Bloqueio de ramo esquerdo, extra-sístole ventricular e presença de fibrilação atrial ou flutter não mostraram associação.

Variáveis relacionados ao ecocardiograma, como aumento do diâmetro diastólico do VE (RR 4,024 IC 1,984-8,160; $p<0,001$) e presença de alteração da contratilidade global e/ou segmentar (RR 5,318 IC 2,093-13,512; $p<0,001$) do ventrículo esquerdo associaram-se ao risco aumentado de óbito. O achado de aneurisma apical não apresentou associação.

A associação entre cardiomegalia e o desfecho óbito por qualquer causa não pode ser calculada já que todos os pacientes que faleceram apresentavam cardiomegalia.

Já a variável TVNS associou-se a risco aumentado (RR 2,114 IC 1,173-3,809; $p=0,013$); extra-sístoles ventriculares superiores a 1.000/24h identificadas pelo Holter não mostraram relação.

Por fim, o Escore de Rassi apresentou RR 1,259 (IC 1,156-1,371; $p < 0,001$).

Assim como na avaliação do desfecho combinado, a análise da curva ROC (Figura 7) mostrou que a massa de fibrose teve boa acurácia (área sob a curva 0,709 IC 0,618-0,793) na predição do desfecho óbito por todas as causas.

Figura 7 - Análise ROC da acurácia da massa de fibrose na predição do desfecho óbito por qualquer causa

A Tabela 9 demonstra que a massa de fibrose apresentou acurácia superior ao percentual de fibrose e ao número de segmentos com fibrose na predição do desfecho óbito. O limiar de 12,5g foi capaz de identificar pacientes de maior risco com sensibilidade de 64% e especificidade de 64%.

Tabela 9 - Acurácia da fibrose miocárdica na predição de desfecho óbito por qualquer causa

Variável	Área sob a curva (IC 95%)	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Massa de Fibrose	0,71 (0,62 - 0,79)	12,5	0,64	0,64
Percentual de fibrose	0,69 (0,60 - 0,78)	11,8	0,60	0,61
Número de segmentos	0,70 (0,61 - 0,79)	6	0,58	0,68

A análise univariada considerando-se o limiar de 12,5g de massa de fibrose mostrou que o grupo com fibrose miocárdica extensa ($\geq 12,5$ g) apresentou maior risco de atingir o desfecho combinado que o grupo com fibrose miocárdica limitada ($< 12,5$ g), com RR 2,771 (IC 1,493-5,143; $p=0,001$).

Curvas de Kaplan-Meier (Figura 8) de sobrevida livre de óbito por qualquer causa mostram diferença significativa entre o grupo de pacientes com fibrose miocárdica $\geq 12,5$ g, que tiveram taxa acumulada de eventos ao final do seguimento de 48,3%, quando comparados com o grupo com fibrose miocárdica $< 12,5$ g, que tiveram taxa acumulada de 22,8%.

Para a análise multivariada, novamente, foram selecionadas variáveis com relação estatisticamente significativa ao desfecho óbito na análise univariada e de relevância clínica na estratificação de risco da miocardiopatia chagásica.

A Tabela 10 mostra o resultado da análise multivariada para o desfecho óbito por qualquer causa com a variável fibrose miocárdica contínua (Modelo 1) e fibrose miocárdica categórica (Modelo 2), avaliadas pelo modelo de Cox cheio e pelo modelo reduzido.

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier mostrando taxa de sobrevida livre do desfecho óbito por qualquer causa significativamente menor nos pacientes com massa de fibrose miocárdica $\geq 12,5\text{g}$ quando comparados com pacientes com massa de fibrose miocárdica $< 12,5\text{g}$ ($p < 0,001$)

Tabela 10 - Análise multivariada da associação entre massa de fibrose e o desfecho óbito por qualquer causa, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose)

Variável	Modelo 1 (Contínuo)		Modelo 2 (Categórico)	
	Razão de risco (IC 95%)	P	Razão de risco (IC 95%)	p
Idade	1,039 (1,009-1,069)	0,010	1,042 (1,013-1,073)	0,005
Sexo masculino	0,473 (0,221-1,013)	0,054	0,561 (0,269-1,170)	0,123
Classe funcional IC III ou IV (NYHA)	2,374 (1,055-5,340)	0,037	2,281 (0,997-5,216)	0,051
Modelo cheio				
Disfunção VE (Eco)	1,762 (0,597-5,196)	0,305	2,072 (0,700-6,129)	0,188
TVNS	1,505 (0,787-2,878)	0,217	1,474 (0,769-2,826)	0,243
Baixa voltagem	2,166 (0,761-6,166)	0,148	2,799 (0,987-7,937)	0,053
Fibrose miocárdica	1,028 (1,005-1,051)	0,017	1,576 (0,774-3,209)	0,210
FEVD	0,954 (0,933-0,976)	$< 0,001$	0,957 (0,936-0,980)	0,000

continua

conclusão

Variável	Modelo 1 (Contínuo)		Modelo 2 (Categórico)	
	Razão de risco (IC 95%)	P	Razão de risco (IC 95%)	p
Idade	1,047 (1,018-1,076)	0,001	1,048 (1,018-1,079)	0,002
Classe funcional IC III ou IV (NYHA)	2,278 (1,079-4,809)	0,031	2,002 (0,902-4,442)	0,088
<i>Stepwise backward</i> Disfunção VE (Eco)			2,076 (0,726-5,939)	0,173
Baixa voltagem			2,487 (0,919-6,729)	0,073
Fibrose miocárdica	1,029 (1,011-1,047)	0,001	1,424 (0,715-2,836)	0,315
FEVD	0,963 (0,944-0,983)	<0,001	0,961 (0,940-0,982)	0,000

Abreviações como na Tabela 1.

Observa-se, no Modelo 1, que a fibrose miocárdica foi variável preditora do desfecho óbito por qualquer causa independente das demais variáveis, com RR 1,028 (IC 1,005-1,051; $p=0,017$). Logo, para cada 1g de aumento na massa de fibrose miocárdica, identificamos aumento de 2,8% no risco de óbito. Esse achado se manteve no modelo reduzido, com RR 1,029 (IC 1,011-1,047; $p=0,001$). Observa-se, ainda, que idade, classe funcional da IC avançada, disfunção ventricular esquerda identificada pelo ecocardiograma e a função ventricular direita avaliada pela RMC também foram variáveis independentes em ambas análises.

Já no Modelo 2, notamos que a fibrose miocárdica ($\geq 12,5$ g) não foi variável preditora independente do desfecho óbito por qualquer causa no modelo cheio tampouco no reduzido. Nesse caso, somente a idade e a função sistólica ventricular direita avaliada pela RMC foram variáveis preditoras independentes do desfecho, tanto no modelo cheio como no modelo reduzido.

4.8 Fibrose miocárdica e Escore de Rassi

Finalmente, avaliamos a relação de dependência entre a fibrose miocárdica e o Escore de Rassi na associação com o desfecho combinado e com o desfecho óbito por qualquer causa.

Na Tabela 11, observa-se que a fibrose miocárdica foi preditora do desfecho combinado independente do Escore de Rassi, tanto no modelo 1 (RR 1,034 (IC 1,018-1,051; $p < 0,001$)) como no modelo 2 (RR 1,943 (IC 1,053-3,587; $p = 0,034$)). Esses resultados mostram que, ao avaliarmos as duas variáveis, para cada 1g adicional de fibrose miocárdica, houve aumento de 3,4% no risco de atingir o desfecho combinado. Ainda, a presença de fibrose miocárdica $\geq 12,3$ g conferiu risco 1,9 vezes maior de atingir o mesmo desfecho.

Tabela 11 - Modelo de Cox para o desfecho combinado, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose)

Variável	Modelo 1 (Contínuo)		Modelo 2 (Categórico)	
	Razão de risco (IC 95%)	p	Razão de risco (IC 95%)	p
Escore de Rassi	1,190 (1,099-1,289)	<0,001	1,205 (1,115-1,302)	<0,001
Fibrose miocárdica	1,034 (1,018-1,051)	<0,001	1,943 (1,053-3,587)	0,034

Na Tabela 12, vemos que a fibrose miocárdica foi preditora do desfecho óbito por qualquer causa independente do Escore de Rassi no modelo 1, com RR 1,020 (IC 1,001-1,040; $p = 0,043$), resultado não observado no modelo 2.

Tabela 12 - Modelo de Cox para o desfecho óbito por qualquer causa, incluindo o modelo 1 (variável contínua fibrose) e o modelo 2 (variável categórica fibrose)

Variável	Modelo 1 (Contínuo)		Modelo 2 (Categórico)	
	Razão de risco (IC 95%)	p	Razão de risco (IC 95%)	p
Escore de Rassi	1,230 (1,122-1,350)	<0,001	1,24 (1,130-1,360)	<0,001
Fibrose miocárdica	1,020 (1,001-1,040)	0,043	1,33 (0,680-2,610)	0,406

Logo, temos que, para cada aumento de 1g na massa de fibrose, detectamos aumento de 2% no risco de óbito por qualquer causa.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Até o presente momento, entendemos que este é o primeiro estudo a demonstrar que a fibrose miocárdica detectada pela RMC é preditora de mau prognóstico de longo prazo na miocardiopatia chagásica.

O estudo retrospectivo de uma coorte de pacientes acompanhados por, aproximadamente, 7 anos demonstrou que a fibrose miocárdica é mais prevalente e mais extensa nos pacientes que atingiram uma combinação de desfechos duros ou que faleceram por qualquer causa.

Esse achado vai além de estudos anteriores que identificaram fibrose miocárdica extensa em subgrupos de pacientes com miocardiopatia chagásica que apresentavam marcadores de gravidade da doença, como a disfunção ventricular esquerda e arritmia⁶⁵, eram do sexo masculino⁶⁶, em pacientes com antecedente de taquicardia ventricular⁶⁹ e nos pacientes de alto risco conforme o Escore de Rassi⁶⁷.

Notadamente, para cada 1g adicional de fibrose miocárdica, detectamos aumento de 3,1% no risco de atingir uma combinação de desfechos duros e aumento de 2,8% no risco de óbito por qualquer causa, independente de outros preditores previamente descritos de mau prognóstico, como sexo masculino, sintomas de IC avançados, cardiomegalia, disfunção ventricular esquerda pelo ecocardiograma, baixa voltagem e TVNS.

A fibrose miocárdica também se associou de forma independente ao aumento em 2,1 vezes no risco de atingir o desfecho combinado quando comparamos pacientes com fibrose miocárdica extensa ($\geq 12,3\text{g}$) *versus* limitada ($< 12,3\text{g}$). No entanto, a fibrose miocárdica extensa ($\geq 12,5\text{g}$) não foi preditora de óbito por qualquer causa de forma independente de outros marcadores de risco, possivelmente devido ao número de pacientes incluídos no estudo.

Nossos resultados se alinham a estudos prévios que identificaram a fibrose miocárdica como marcador de pior prognóstico em diversas miocardiopatias⁴³⁻⁵² e reforçam a importância da RMC no contexto da estratificação de risco na miocardiopatia chagásica. Infelizmente, diretriz nacional¹⁹ para o diagnóstico e tratamento da miocardiopatia chagásica não incluiu a RMC entre os métodos complementares recomendados na forma crônica da doença, ao contrário de recomendações de múltiplas sociedades de imagem cardiovascular quanto ao uso dos métodos de imagem recentemente publicadas^{71,72}.

Apesar de Mello *et al.*⁶⁹ não terem demonstrado associação direta entre a massa e o percentual de fibrose miocárdica quantificados pela planimetria, nosso estudo mostrou que a quantificação semiautomática da fibrose miocárdica se associa a desfechos combinados duros e à mortalidade. Merece atenção que, naquele estudo, a presença de dois ou mais segmentos com fibrose miocárdica transmural, um correlato de fibrose miocárdica extensa, associou-se à ocorrência de taquicardia ventricular.

Apesar de não termos utilizado a planimetria na quantificação da fibrose miocárdica e os métodos estatísticos de análise de concordância interobservador empregados por Mello *et al.* diferirem dos utilizados em nosso estudo, é possível especular que a técnica de quantificação semiautomática da fibrose miocárdica baseada no limiar de 5 desvios padrão seja superior à planimetria, tendo em vista os resultados obtidos naquele estudo (regressão linear, $R^2=0,74$) e no nosso (correlação de Pearson, $r=0,9059$; correlação de Spearman, $\rho=0,9664$; CCC= $0,8958$). A quantificação semiautomática da fibrose miocárdica com limiar de 5 desvios padrão pode ter contribuído na associação positiva entre a variável fibrose miocárdica quantitativa e os desfechos.

Apesar de nosso resultado positivo, ainda não é possível recomendar essa técnica para adoção universal na quantificação da fibrose miocárdica na miocardiopatia chagásica. São necessários estudos específicos que validem a superioridade do limiar de 5 desvios padrão sobre outras técnicas de quantificação, idealmente comparativamente à histopatologia.

Interessantemente, a fração de ejeção do ventrículo direito associou-se ao desfecho combinado e à mortalidade por todas as causas de forma independente da fibrose miocárdica e de marcadores de pior prognóstico descritos previamente. Nosso resultado confirma achado prévio de estudo de ecocardiografia²⁵, que identificou a disfunção sistólica ventricular direita como preditora independente de sobrevida na miocardiopatia chagásica, e sugere que o mecanismo fisiopatológico envolvido no acometimento do ventrículo direito pode não estar vinculado somente ao remodelamento adverso do ventrículo esquerdo.

Nesse sentido, é interessante ressaltar que Moreira *et al.*⁷³ identificaram disfunção sistólica ventricular direita em pacientes com miocardiopatia chagásica sem disfunção ventricular esquerda e, até mesmo, em pacientes com a forma indeterminada ou digestiva da doença de Chagas, ainda que esses pacientes representassem a minoria do estudo.

A fibrose miocárdica foi preditora do desfecho combinado independente do Escore de Rassi tanto no modelo contínuo como no modelo categórico. Apesar do escore estimar risco de mortalidade e não uma combinação de desfechos, em nosso estudo, a taxa acumulada de pacientes que atingiram o desfecho combinado nos diversos subgrupos de risco do escore foi similar à taxa de mortalidade observada nas coortes de desenvolvimento e validação originais²⁷.

Notadamente, a fibrose miocárdica também foi preditora de óbito por qualquer causa independente do Escore de Rassi no modelo contínuo.

Nossos resultados reforçam a importância da avaliação da fibrose miocárdica na estratificação de risco da miocardiopatia chagásica. No entanto, o potencial benefício de uma estratégia terapêutica que leve em consideração a fibrose miocárdica só poderá ser estabelecido por meio de um estudo clínico prospectivo randomizado. O estudo CMR-GUIDE⁷⁴, atualmente em fase de recrutamento na Austrália, Alemanha e Reino Unido, poderá fornecer dados valiosos nesse sentido: pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica ventricular esquerda moderada (36-50%) com fibrose miocárdica identificada pela RMC serão randomizados para implante de CDI ou monitor

de eventos— já os pacientes com disfunção sistólica moderada sem fibrose miocárdica serão incluídos em um registro de observação. Infelizmente, é pouco provável que o estudo inclua pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica.

Apesar de nosso estudo não ter como objetivo demonstrar relação causal entre fibrose miocárdica e mau prognóstico na miocardiopatia chagásica, acreditamos que nossos resultados ensejam investigações que avaliem o potencial benefício de drogas que atuem diretamente sobre a fibrose miocárdica. Potenciais candidatos incluem o inibidor da ECA, que já mostrou capacidade de redução no ritmo de expansão da fibrose miocárdica em pacientes⁷⁵ com miocardiopatia relacionada a distrofias musculares e drogas que reduziram a fibrose miocárdica em modelos animais, como a espironolactona⁷⁶ e o inibidor da angiotensina e neprilina⁷⁷.

Essa investigação apresenta algumas potenciais limitações. Durante o período de inclusão, o protocolo institucional contraindicava a realização de RMC em pacientes portadores de dispositivos de estimulação cardíaca artificial. No entanto, a fibrose miocárdica não é, até o momento, um dado clínico levado em consideração no momento da indicação ou não do implante e não deve ser considerada potencial fonte de viés de seleção.

A exclusão de doença arterial coronária significativa concomitante à miocardiopatia chagásica por meio de métodos de imagem invasiva e/ou não invasiva não pode ser completada em todos os pacientes incluídos. No entanto, a prevalência de fatores de risco foi baixa nesses indivíduos e eles foram considerados de baixo risco. Apesar de pouco estudada, a prevalência de doença arterial coronária assintomática parece ser baixa entre indivíduos com miocardiopatia chagásica⁷⁸.

A colinearidade observada neste estudo e na literatura entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a fibrose miocárdica avaliadas pela RMC obrigou à exclusão da primeira das análises multivariadas. À primeira vista, esse argumento poderia ser utilizado para descartar a importância da realização da RMC na estratificação de risco de pacientes com miocardiopatia chagásica, já que a ecocardiografia já avalia essa variável. No entanto,

ressaltamos que a variável fibrose miocárdica foi independente da variável disfunção sistólica ventricular esquerda pelo ecocardiograma na predição do risco de desfecho combinado e óbito por qualquer causa. Esse resultado sugere que a avaliação do paciente com miocardiopatia chagásica não deve se limitar ao ecocardiograma e incluir a RMC.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A fibrose miocárdica identificada pela Ressonância Magnética Cardíaca é um marcador de pior prognóstico - combinação de desfechos duros ou mortalidade por qualquer causa - na miocardiopatia chagásica, independente de fatores de risco previamente descritos e do Escore de Rassi.

Esses resultados podem contribuir para a melhor estratificação de risco e decisão terapêutica. Estudos clínicos randomizados são necessários para investigar o benefício da quantificação da fibrose miocárdica na miocardiopatia chagásica.

7 REFERÊNCIAS

7 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. Guhl F, Lazdins-Helds JK. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. *World Health Organization*. 2007.
3. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:33-43.
4. WHO. *Consultation on International Biological Reference Preparations for Chagas Diagnostic Tests*. 2007. Available from: http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/WHO_Report_1st_Chagas_BRP_consultation_7-2007_final.pdf.
5. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85.
6. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 out patients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):239-47.
7. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, Conceicao-Souza GE, Salemi VMC, Chizzola PR, et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006207.
8. Santo AH. Chagas disease-related mortality trends, state of Sao Paulo, Brazil, 1985 to 2006: a study using multiple causes of death. *Pan Am J Publ Health*. 2009;26(4):299-309.
9. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
10. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade - SIM. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>.

11. Nadruz W Jr, Gioli-Pereira L, Bernardez-Pereira S, Marcondes-Braga FG, Fernandes-Silva MM, Silvestre OM, et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. *Heart*. 2018.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
13. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Kober LV, Desai AS, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1521-32.
14. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverria LE, Gomez EA, et al. Contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):pii: e004361.
15. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. *Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS - SIGTAP*. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
16. Dubner S, Valero E, Pesce R, Zuelgaray JG, Mateos JC, Filho SG, et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: the ICD-LABOR study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4):420-8.
17. Pachón-Mateos JC, Pereira WL, Batista Junior WD, Mateos JCP, Mateo EIP, Vargas RNA, Pachón CTC, Gomes WJ. RBM - Registro Brasileiro de Marca-passos, Ressincronizadores e Desfibriladores. *Relampa*. 2013;26(1):39-49.
18. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009-a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):1013-27.
19. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42.
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 1, de 02 de janeiro de 2014 - Portaria que atualiza protocolo de uso do cardioversor desfibrilador implantável a ser adotado nos estabelecimentos de saúde credenciados no SUS*. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0001_02_01_2014.html.

21. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 152 de 8 de março de 2007*, publicada no *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. 2007. Disponível em: <http://fehosp.com.br/files/legislacoes/988fcc72d596f56efee57a4eaf35d2e1.doc>.
22. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):342-8.
23. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75(6):1140-5.
24. Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, Cesarano M, Nunes MD, Lombardi F. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(7):799-805.
25. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):372-9.
26. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8.
27. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
28. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J*. 1992;13(7):966-70.
29. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544 e1-8.
30. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8.
31. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. [Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia]. *Arq Bras Cardiol*. 1990;54(6):367-71.

32. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace*. 2014;16(5):674-80.
33. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2013;166(6):976-82 e4.
34. Araujo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):31-6.
35. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro Mde P, Neto AC, Daher Ede F, Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(6):751-6.
36. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, Gonzalez M, Daru V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(1 Pt 2):202-5.
37. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1944-6.
38. Cardinali-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(5):467-70.
39. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):1040-5.
40. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11(2):164-8.

41. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1236-40.
42. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62.
43. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1392-402.
44. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1604-15.
45. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(18):2821-5.
46. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-85.
47. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908.
48. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87.
49. Bernhardt P, Stiller S, Kottmair E, Binner L, Spiess J, Grossmann G, et al. Myocardial scar extent evaluated by cardiac magnetic resonance imaging in ICD patients: relationship to spontaneous VT during long-term follow-up. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(6):893-900.
50. de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart*. 2011;97(23):1951-6.

51. Boye P, Abdel-Aty H, Zacharzowsky U, Bohl S, Schwenke C, van der Geest RJ, et al. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):871-9.
52. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):34-44.
53. Cochet A, Lalande A, Walker PM, Boichot C, Ciappuccini R, Cottin Y, et al. Comparison of the extent of delayed-enhancement cardiac magnetic resonance imaging with and without phase-sensitive reconstruction at 3.0 T. *Invest Radiol*. 2007;42(6):372-6.
54. Stirrat J, Joncas SX, Salerno M, Drangova M, White J. Influence of phase correction of late gadolinium enhancement images on scar signal quantification in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:66.
55. Stephensen SS, Carlsson M, Ugander M, Engblom H, Olivecrona G, Erlinge D, et al. Agreement of left ventricular mass in steady state free precession and delayed enhancement MR images: implications for quantification of fibrosis in congenital and ischemic heart disease. *BMC Med Imaging*. 2010;10:4.
56. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150-6.
57. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2383-9.
58. Barretto AC, Higuchi ML, da Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C, et al. [Comparison of histologic changes in Chagas' cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 1989;52(2):79-83.
59. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol*. 1991;7(7):287-94.
60. Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhaes AC, et al. [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(5):413-6.

61. Torrea JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:97.
62. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortiz-Perez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;165(1):107-12.
63. Larocca TF, Macedo CT, Noya-Rabelo M, Lemos Correia LC, Moreira MI, Caldas AC, et al. Lack of association between serum syndecan-4, myocardial fibrosis and ventricular dysfunction in subjects with chronic Chagas disease. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189408.
64. Noya-Rabelo MM, Larocca TF, Macedo CT, Torrea JA, Souza BS, Vasconcelos JF, et al. Evaluation of Galectin-3 as a novel biomarker for Chagas cardiomyopathy. *Cardiology*. 2017;136(1):33-9.
65. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8.
66. Assuncao AN Jr, Jerosch-Herold M, Melo RL, Mauricio AV, Rocha L, Torrea JA, et al. Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):88.
67. Uellendahl M, Siqueira ME, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in chagas disease: clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):460-6.
68. 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(5):357-61.
69. Mello RP, Szarf G, Schvartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):421-30.
70. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. New York, N.Y.: Wiley New York; 2004.

71. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernandez-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017.
72. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: a report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):3-25.
73. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):pii: e005571.
74. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(4).
75. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, Rassi CH, Andrade AC, Gutierrez PS, et al. Myocardial fibrosis progression in duchenne and becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):190-9.
76. Coelho-Filho OR, Shah RV, Neilan TG, Mitchell R, Moreno H, Jr., Kwong R, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of interstitial myocardial fibrosis and cardiomyocyte hypertrophy in hypertensive mice treated with spironolactone. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000790.
77. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):71-8.
78. 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(5):408-12.