Paulo Fabiani de Oliveira

**Avaliação do dano miocárdico e inervação autonômica do ventrículo
esquerdo por imagens de ressonância magnética e medicina nuclear, em
pacientes com doença de Chagas**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti

**São Paulo
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

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

? reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Paulo Fabiani de

Avaliação do dano miocárdico e inervação autonômica do ventrículo esquerdo por imagens de ressonância magnética e medicina nuclear, em pacientes com doença de Chagas / Paulo Fabiani de Oliveira. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo.

Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: José Cláudio Meneghetti.

Descritores: 1.MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA/patologia 2.DOENÇA DE CHAGAS/etiologia 3.IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA/métodos 4.GADOLÍNIO/uso diagnóstico 5.DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA/fisiopatologia 6.MEDICINA NUCLEAR/métodos 7.3-IODOBENZILGUANIDINA/uso

“A ciência é um vasto campo. Apaixonante, de grande beleza e sempre novo. O sacrifício exigido àquele que nela se aventura não é em vão. Seus frutos alimentam o que há de maior no homem: a alma”.

Um autor desconhecido

DEDICATÓRIA

Ao meu pai,

Wilson de Oliveira,

pelo amor e exemplo de pessoa, incansável na dedicação a seu trabalho, reto e enérgico, porém sempre pronto a ajudar a todos aqueles que dele precisam.

À minha mãe,

Iracema S. Fabiani de Oliveira,

com todo o carinho e eterna gratidão pelo seu amor e pelo exemplo de energia inesgotável em superar todas as dificuldades que a vida lhe reservou, além de conseguir tempo para ajudar a todos.

À minha esposa,

Adriana Rossi Canteruccio de Oliveira,

pelo nosso amor e pela felicidade de estar ao seu lado, me ajudando nos momentos em que estive mais ocupado e me reconduzindo sempre ao caminho certo.

*Aos meus filhos, **Felippe e Ana Vitória,***

pelos momentos em que não puderam contar com a minha presença durante a preparação desta tese, momentos esses sempre muito sentidos por mim.

*Aos meus irmãos, **Ricardo, Mônica e Cecília,***

cujas circunstâncias da vida não me deixam compartilhar toda a alegria e o orgulho de ser ligado de fato e de alma a essas pessoas tão maravilhosas.

Aos meus sogros,

Victorio e Dirce Canteruccio,

pelo apoio nos momentos mais importantes, demonstrando sempre a sincera alegria de nos ajudar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti,
orientador, mestre e grande amigo, minha eterna gratidão pela motivação
de sua grande capacidade médica e educacional.

Ao Dr. Carlos Eduardo Rochitte,
co-orientador e incentivador deste Doutorado,
com quem pude aprender e crescer
cientificamente, sempre se mostrando pronto a ajudar em todos os momentos.

Ao meu amigo Dr. Luiz Francisco R. de Ávila,
meu chefe, por permitir essa conquista e pelos conselhos recebido em todos
os momentos em que estive junto à Unidade de Ressonância Magnética.

Ao meu amigo Dr. José Rodrigues Parga Filho,
em cuja capacidade científica, senso crítico, conhecimento
médico e amizade me espelho e a quem respeito muito.

Ao meu amigo Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro,
pelo apoio recebido desde os primeiros momentos
no desenvolvimento de minhas atividades científicas.

Aos meus companheiros Drs. Heron Rached, José Victor Kairiyama,
Sérgio Domingos Florenzano e Joalbo Andrade Alcântara, Rosa Piva,
que, além de grandes amigos, sempre estiveram
prontos a compartilhar conhecimentos e ajuda.

Às Profas. Dras. Bárbara Ianni e Maria Clementina Pinto Giorgi,
pela orientação e incentivo, pelo vasto conhecimento em medicina compartilhado
humildemente comigo e pela incansável paciência em me ajudar.

Às sras. Sebastiana Melo, Maria Aparecida Silva,
Sandra P. de Barros e Márcia Alves Rodrigues,
pela amizade, capacidade de organização e ajuda direta e indireta
indispensáveis à realização deste trabalho.

Aos amigos Drs. Alexandre Roque, Maurício Sabbatino de Carvalho, Edson
Cardim Nogueira, Marcelo Gaspar Pinto, Christian Santos,
Carlos Maurício Giannini, Eduardo Prato, Mario Flávio Paes Alcântara,
pela amizade e apoio durante o decorrer deste trabalho.

Às biomédicas Dras. Wanderlir Alves Farias, Edilene Carvalho Valerioti, Jacqueline Kioko Nishimura, Cláudia Midori Yamao, Silvana dos Santos, pela participação na obtenção e processamento dos dados coletados.

Às enfermeiras, técnicos e auxiliares dos Setores de Ressonância Magnética e Radioisótopos, pela fundamental participação na obtenção e processamento dos dados coletados.

Aos pacientes,
por depositarem em nossas mãos o bem mais precioso que existe: a vida.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 O sistema nervoso autônomo cardíaco por método de imagem.....	06
1.2 A fibrose miocárdica por método de imagem	08
2. OBJETIVO	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	13
3.1 População estudada	14
3.1.1 Critérios de inclusão	15
3.1.2 Critérios de exclusão	15
3.1.2.1 Fatores de risco para doença arterial coronária	16
3.2 Características populacionais	19
3.2.1 Sexo	19
3.2.2 Faixa etária (em anos).....	19
3.2.3 Características dos grupos.....	20
3.2.3.1 Grupo 1	20
3.2.3.2 Grupo 2	20
3.2.3.3 Grupo 3	21
3.2.3.4 Informações clínicas e laboratoriais	23
3.3 Forma do estudo.....	24
3.3.1 Estudo por ressonância magnética.....	24
3.3.1.1 Preparo do paciente.....	24
3.3.1.2 Protocolo de aquisição das imagens por ressonância magnética	25
3.3.2 Estudo por medicina nuclear	28
3.3.2.1 Preparo do paciente.....	28
3.3.2.2 Protocolo de aquisição das imagens de metaiodobenzilguanidina	29
3.4 Pós-processamento e análises	30
3.4.1 Ressonância magnética cardiovascular.....	31
3.4.2 Medicina nuclear	33
3.5 Análise estatística	34
3.6 Aspectos éticos.....	35
3.7 Fomento à pesquisa	36

4. RESULTADOS.....	37
4.1 Resultados da ressonância magnética.....	38
4.1.1 Análise global do realce tardio miocárdico.....	38
4.1.2 Análise segmentar do realce tardio miocárdico	42
4.1.3 Análise da extensão transmural do realce tardio miocárdico	45
4.1.4 Reprodutibilidade.....	49
4.1.5 Análise da contratilidade miocárdica segmentar.....	51
4.1.6 Comparação entre o realce tardio miocárdico e a função ventricular esquerda global.....	53
4.1.7 Comparação da contratilidade miocárdica segmentar e a extensão transmural da fibrose miocárdica	59
4.2 Resultados da medicina nuclear	62
4.2.1 Análise da inervação simpática miocárdica	62
4.2.2 Comparação entre a inervação autonômica miocárdica e a função ventricular esquerda	69
4.2.3 Comparação entre a inervação autonômica e o realce tardio miocárdicos.....	71
5. DISCUSSÃO.....	76
5.1 Limitações do estudo.....	86
6. CONCLUSÃO	89
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
BRD	bloqueio de ramo direito
CATE	cineangiocoronariografia
CF	classe funcional
cine-RM	cine-ressonância magnética
DAC	doença arterial coronária
DCC	doença cardíaca chagásica
DCh	doença de Chagas
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	desvio-padrão
ECG	eletrocardiograma
ECO	ecodoppler cardiografia
EOCB	enema opaco com meio de contraste baritado
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção ventricular esquerda
FI	forma indeterminada
FM	fibrose miocárdica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Gd	gadolínio
Gd-DTPA	ácido penta-acético dietilenetriamina de gadolínio
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IM	infarto miocárdico
IMC	índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
Iodo-123	iodo radioativo
n	número
NE	norepinefrina
NYHA	"New York Heart Association"
MIBG	metaiodobenzilguanidina
MN	medicina nuclear
p	probabilidade
PA	pressão arterial
RM	ressonância magnética
RMC	ressonância magnética cardiovascular
RTM	realce tardio miocárdico
SN	sistema nervoso
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro(s)
cm ²	centímetro(s) quadrado
dL	decilitro
h	hora(s)
Kg	quilo(s)
m ²	metro quadrado
mmol	milimol
mmg	miligrama(s)
ml	mililitros
mg	miligramas
ms	milissegundo(s)
min	minuto(s)
mCi	milicurie(s)
MBq	milhões de becqueréis
mm	milímetro(s)
mm ²	milímetro(s) quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
MHz	megahertz
s	segundo(s)
=	igual a
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
%	porcentagem
°	grau(s)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Demonstração dos grupos de pacientes chagásicos estudados.....	15
Tabela 2 – Distribuição, por sexo, da população estudada.....	19
Tabela 3 – Faixa etária da população estudada	19
Tabela 4 – Faixa etária da população estudada no Grupo 1.....	20
Tabela 5 – Faixa etária da população estudada no Grupo 2.....	21
Tabela 6 – Faixa etária da população estudada no Grupo 3.....	22
Tabela 7 – Informações clínicas e laboratoriais da população estudada	23
Tabela 8 – Demonstração da presença de realce tardio miocárdico (fibrose miocárdica) por ressonância magnética cardiovascular,nos pacientes em seus respectivos grupos.....	39
Tabela 9 – Medidas descritivas da quantidade de fibrose miocárdica, em cada grupo estudado.....	39
Tabela 10 – Comparação entre os grupos estudados quanto à quantidade de fibrose miocárdica (em gramas e em porcentagem) do ventrículo esquerdo	40
Tabela 11 – Demonstração da presença de realce tardio miocárdico por imagens de ressonância magnética cardiovascular nos pacientes chagásicos, em seus respectivos grupos, por segmentos cardíacos.....	43
Tabela 12 – Demonstração da contração segmentar alterada dos pacientes chagásicos em seus respectivos grupos, por cine-ressonância magnética	52
Tabela 13 – Valores das Médias, DP, Medianas, Mínimos e Máximos dos parâmetros mensurados na RMC, segundo o grupo.....	54
Tabela 14 – Demonstração da presença de defeitos de captação de MIBG entre os grupos	63
Tabela 15 – Demonstração da presença de captação alterada de MIBG por segmentos, nos pacientes chagásicos por grupos	64
Tabela 16 – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a função ventricular esquerda	70

- Tabela 17** – Demonstração dos resultados normais e alterados por ressonância magnética cardiovascular e por medicina nuclear, com análise da concordância entre a alteração autonômica e o realce tardio miocárdicos, na população estudada 72
- Tabela 18** – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a fibrose miocárdica, na população estudada por grupo..... 72
- Tabela 19** – Demonstração do estudo segmentar comparado por ressonância magnética (RTM) e por medicina nuclear (MIBG), com análise da concordância entre a alteração autonômica e o realce tardio miocárdicos 73
- Tabela 20** – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a fibrose miocárdica por segmento, em cada grupo estudado..... 73

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 –** Modelo ilustrativo da segmentação miocárdica ventricular esquerda e nomenclatura topográfica para imagens cardíacas..... 31
- Figura 2 –** Demonstração da distribuição da quantidade de fibrose miocárdica, em porcentagem, da área do ventrículo esquerdo, em cada grupo estudado.. 40
- Figura 3 –** Imagens de ressonância magnética cardiovascular em cortes do eixo curto do VE, utilizando a técnica de realce tardio miocárdico, em cada grupo estudado. As áreas brancas representam fibroses miocárdicas (setas)..... 41
- Figura 4 –** As ilustrações mostram, em porcentagens, o aparecimento de realces tardios miocárdicos por segmentos cardíacos e demonstram os sítios mais afetados na população estudada. A Figura 4a mostra que as paredes apical e ínfero-lateral estão mais acometidas (em vermelho). A Figura 4b mostra a proporção dos segmentos quando incluídos os segmentos medial e basal da parede inferior (em vermelho)..... 44
- Figura 5 –** O gráfico mostra, em porcentagem, as camadas miocárdicas predominantemente acometidas por realce tardio, na população estudada..... 46
- Figura 6 –** O gráfico demonstra, em porcentagem, a predominância de realce tardio nas camadas subepicárdica e mesocárdica, na população estudada 46
- Figura 7 –** Imagens de ressonância magnética cardiovascular com técnica de realce tardio miocárdico no eixo longo (linha superior) e curto (linha inferior), mostrando áreas hiperintensas de realce (áreas brancas), nas porções subepicárdica e mesocárdica (setas). Note-se a porção subendocárdica preservada. VE = ventrículo esquerdo..... 47
- Figura 8 –** Imagem ampliada de ressonância magnética cardiovascular em corte no eixo curto do VE com a técnica de realce tardio miocárdico, demonstrando detalhes das áreas focais de fibrose (setas), distribuídas de forma difusa, sem restrição a qualquer território de irrigação coronariana. 48
- Figura 9 –** Imagens de ressonância magnética cardiovascular com técnica de realce tardio miocárdico em cortes no eixo curto do VE, que mostram estreitas semelhanças entre as áreas de fibrose no primeiro exame (linha superior) e após 45 dias (linha inferior)..... 49

- Figura 10** – Exemplo ilustrativo de um paciente com fibrose miocárdica na parede apical (seta branca à esquerda), observada na ressonância magnética cardiovascular (linha superior) com técnica de realce tardio miocárdico (eixo longo do VE), e na parede ífero-lateral (eixo curto do VE) (seta clara à direita). As artérias coronárias estão normais ao estudo por cineangiocoronariografia (imagens à direita e ao centro, na linha inferior). Presença de aneurisma apical à ventriculografia e imagem correspondente na ressonância magnética cardiovascular (imagens à esquerda nas linhas superior e inferior). VD = ventrículo direito e VE = ventrículo esquerdo 50
- Figura 11** – Imagens de ressonância magnética cardiovascular no eixo curto, que mostram pequena área de fibrose miocárdica (8,2% da massa do VE) e FEVE normal (65,5%) (linha superior – cine-RM e linha inferior – realce tardio miocárdico). As setas mostram as áreas de realce hiperintenso, indicando fibrose miocárdica. VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, cineRM = cine-ressonância magnética..... 55
- Figura 12** – Imagens de ressonância magnética cardiovascular no eixo curto, que mostram grande área de fibrose miocárdica (23,8% da massa do VE) e disfunção do VE grave (FEVE 19,2%) (linha superior – cine-RM e linha inferior – realce tardio miocárdico). As setas mostram as áreas de realce da fibrose miocárdica. VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, cineRM = cine-ressonância magnética..... 56
- Figura 13** – O gráfico demonstra a porcentagem de fibrose da massa ventricular esquerda e a fração de ejeção ventricular esquerda nos pacientes, acima e abaixo de 50% de fração de ejeção. % = porcentagem, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, p = probabilidade, n = número de pacientes 57
- Figura 14** – O gráfico demonstra a correlação entre porcentagem de fibrose da massa ventricular esquerda e a fração de ejeção ventricular esquerda, nos pacientes chagásicos 58
- Figura 15** – As ilustrações mostram, em porcentagem, os locais de aparecimento de realces tardios miocárdicos por segmento cardíaco (esquerda) e os locais de distúrbio de contração miocárdica (direita). Note-se que as porcentagens são quase iguais em ambas as avaliações. A Figura 15a mostra que as paredes apical, ífero-lateral e inferior estão mais acometidas pela fibrose (em vermelho). A Figura 15b mostra que as paredes apical, ífero-lateral e inferior também são as mais alteradas na motilidade (em vermelho)..... 60
- Figura 16** – Demonstração da correlação entre a porcentagem de fibrose da massa cardíaca e o grau de disfunção segmentar da parede miocárdica 61
- Figura 17** – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123, em paciente do grupo 1. As áreas mais escuras representam diminuição da captação do radioisótopo nas paredes ífero-lateral e apical (cabeça de setas)..... 65

- Figura 18** – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123, em paciente do grupo 2. As áreas em laranja representam captação do radioisótopo (setas), áreas azuis ou escuras representam baixa ou ausência de captação..... 66
- Figura 19** – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123, em paciente do grupo 3. As áreas em laranja representam captação do radioisótopo (setas), áreas azuis ou escuras representam baixa ou ausência de captação..... 67
- Figura 20** – As ilustrações mostram, em porcentagem, os segmentos que apresentaram defeitos de captação miocárdica por MIBG, em todos os pacientes estudados. A Figura 20a mostra os defeitos nas paredes apical e ínfero-lateral (em vermelho). A Figura 20b mostra defeitos nas paredes apical, inferior e ínfero-lateral (em vermelho)..... 68
- Figura 21** – O gráfico demonstra a correlação entre as porcentagens de defeito de denervação autonômica e de fibrose da massa ventricular esquerda, nos pacientes chagásicos 74
- Figura 22** – Imagens com ilustração do VE de um paciente do grupo 2, com captação normal (ponta de setas) apenas na parede ântero-septal (linha superior) mostrando a maior extensão de defeito de captação do radiofármaco em relação ao aparecimento de áreas de realce tardio (fibrose) (setas). Note a hipointensidade de sinal (normalidade) das paredes ântero-septal e ântero-lateral nas imagens de RTM (linha inferior). Aneurisma apical (seta curva). AD= átrio direito; AE= átrio esquerdo; VD= ventrículo direito e VE= ventrículo esquerdo 75

RESUMO

A fibrose miocárdica (FM) secundária à doença isquêmica pode ser observada por imagens de ressonância magnética (RM) com a técnica de realce tardio miocárdico (RTM). A função autonômica cardíaca pode ser avaliada através da medicina nuclear (MN). A doença cardíaca chagásica (DCC) caracteriza-se por fibrose miocárdica (FM) e desautonomia cardíaca (DC) progressivas, podendo refletir na gravidade e no prognóstico da doença. Avaliamos a presença, localização e frequência de FM, sua relação com a função e com a inervação autonômica simpática do ventrículo esquerdo (VE), em pacientes (pts) com DCC, nos diversos graus de gravidade da doença. Trinta e seis pts foram divididos em 3 grupos: 1 – assintomáticos; 2 – com eletrocardiograma (ECG) alterado e função do VE normal; 3 – com alteração do ECG e disfunção de VE. Todos realizaram estudo de ressonância magnética cardiovascular (RMC) para avaliar a função do VE e, após uso de meio de contraste à base de Gadolínio, a FM. Foi realizado ainda estudo de medicina nuclear (MN) para avaliar a DC com metaiodobenzilguanidina (MIBG). A FM esteve presente em 68,6% dos pacientes (25% – grupo1; 81,8% – grupo2; 100% – grupo3; $p<0,001$). A DC esteve presente em 83,3% dos pacientes (58,3% – grupo1; 75% – grupo2; 91,6% – grupo 3; $p<0,001$). Os segmentos apical e infero-lateral são os locais mais frequentes de FM (66,6%; $p<0,001$) e de DC (65,7%; $p<0,001$). A quantidade de FM aumenta quanto maior a gravidade da doença ($p>0,001$). A função do VE piora com o aumento da porcentagem de FM ($r= -0,74$, $p<0,001$). Quanto maior a extensão de defeitos de captação de MIBG, maior é a presença de FM no VE ($r=-0,56$, $p<0,001$). Em conclusão, a RMC mostra FM em pacientes chagásicos e, quanto maior a gravidade da doença, mais FM está presente, pior é a função do VE e maior é a DC.

SUMMARY

Myocardial fibrosis (MF) secondary to ischemic disease can be imaged by magnetic resonance images (MRI) myocardial delayed enhancement (MDE). The cardiac autonomy function can be assessed by nuclear medicine (MN). Advanced Chagas' heart disease (CHD) is characterized by MF and heart autonomic dysfunction (HAD), and may reflect severity and prognosis. Objective: We evaluated the relationship of MF, left ventricular function (LVF) and HAD in Chagas' patients, over several degrees of disease severity. Methods: Thirth six patients divided in 3 groups: 1 – asymptomatic; 2 – arrhythmia and normal LVF; 3 – arrhythmia and LV dysfunction. MRI evaluated MF and nuclear medicine (metaiodobenzylguanidine) HAD. Results: We found MF in 68.6% and HAD in 83.3% of all pts ($p<0.001$). MF and HAD were more frequent in apical and inferolateral segments (66.6% and 65.7%, $p<0.001$). The amount of MF increased with the severity of CHD ($r=-0.74$, $p<0.001$) and also increased whith a longer extension of MIBG LV defects ($r=-0.56$, $p<0.001$). Conclusions: MRI demonstrates MF in pts with Chagas' disease, and the more MF, the worse LVF, and the greater HAD.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
BRD	bloqueio de ramo direito
CATE	cineangiocoronariografia
CF	classe funcional
cine-RM	cine-ressonância magnética
DAC	doença arterial coronária
DCC	doença cardíaca chagásica
DCh	doença de Chagas
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	desvio-padrão
ECG	eletrocardiograma
ECO	ecodoppler cardiografia
EOCB	enema opaco com meio de contraste baritado
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção ventricular esquerda
FI	forma indeterminada
FM	fibrose miocárdica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Gd	gadolínio
Gd-DTPA	ácido penta-acético dietilenetriamina de gadolínio
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IM	infarto miocárdico
IMC	índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
Iodo-123	iodo radioativo
n	número
NE	norepinefrina
NYHA	"New York Heart Association"
MIBG	metaiodobenzilguanidina
MN	medicina nuclear
p	probabilidade
PA	pressão arterial
RM	ressonância magnética
RMC	ressonância magnética cardiovascular
RTM	realce tardio miocárdico
SN	sistema nervoso
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro(s)
cm ²	centímetro(s) quadrado
dL	decilitro
h	hora(s)
Kg	quilo(s)
m ²	metro quadrado
mmol	milimol
mmg	miligrama(s)
ml	mililitros
mg	miligramas
ms	milissegundo(s)
min	minuto(s)
mCi	milicurie(s)
MBq	milhões de becqueréis
mm	milímetro(s)
mm ²	milímetro(s) quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
MHz	megahertz
s	segundo(s)
=	igual a
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
%	porcentagem
°	grau(s)

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DCh) é uma moléstia infecciosa de caráter endêmico no continente americano, descrita pela primeira vez em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas ^(1,2). Atualmente, é encontrada na América Latina em 18 países, com distribuição em duas zonas ecológicas distintas, a do México e países da América Central, e a do Cone Sul, desde o nordeste da América do Sul até o sul da Argentina e Chile ^(3,4,5).

Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 25% da população da América Latina, cerca de 120 milhões de pessoas, estão expostas ao risco de contrair essa doença, havendo 16 a 18 milhões de indivíduos infectados pelo parasita *Trypanossoma cruzi*. Este parasita é o protozoário flagelado causador da doença que, inicialmente, era transmitido aos humanos apenas através de insetos vetores da subfamília *Triatominae* ^(3,4) e que, mais recentemente, devido à migração populacional a partir dos países endêmicos, atingiu áreas tradicionalmente fora de suas fronteiras geográficas, através de transfusões sangüíneas ^(6,7).

A DCh ainda constitui um problema de saúde pública importante para o Brasil, afetando cerca de seis a oito milhões de brasileiros. Seis mil óbitos por ano são atribuíveis à doença, sendo 91% desses casos com comprometimento cardíaco ^(3,4).

De modo geral, reconhece-se a presença de três estágios na DCh: agudo, crônico indeterminado e crônico determinado ⁽⁸⁾.

Após um período de incubação que dura cerca de 4 a 10 dias, inicia-se a fase aguda, geralmente oligossintomática, sendo reconhecida em apenas 1 a 2% dos casos ⁽⁹⁾.

Após quatro a dez semanas, inicia-se o estágio crônico indeterminado, onde a maioria dos indivíduos permanece sem sintomas por tempo incerto. Estudos de campo iniciados por Carlos Chagas já revelavam que aproximadamente 60% dos pacientes chagásicos encontravam-se na forma indeterminada (FI) ^(10,11).

Estudos usando tanto métodos não invasivos, bem como invasivos, revelaram anormalidades, na maioria das vezes discretas, em um número considerável desses pacientes ⁽¹²⁻¹⁵⁾, pairando sobre eles a intrigante incerteza prognóstica ⁽¹⁶⁾.

Os pacientes chagásicos freqüentemente apresentam queixas inespecíficas, de significado controverso, como, por exemplo, dor torácica anginosa atípica ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. O diagnóstico diferencial de outros sintomas, como palpitações e tonteiras, pode exigir a realização de exames específicos, vindo a traduzir, ou não, acometimento cardíaco.

Cerca de um terço dos pacientes na FI permanece nessa fase latente indefinidamente, ainda sem explicação.

Após intervalo de 10 a 20 anos, os pacientes na FI evoluem para alguma das formas crônicas determinadas da doença, com aparecimento de evidência de comprometimento cardíaco, digestivo ou neurológico.

A manifestação cardíaca surge em 25% dos casos, podendo levar à morte súbita. As alterações digestivas ocorrem em 5 a 20%, principalmente sob a manifestação de megavísceras, e 3% dos pacientes apresentam envolvimento do sistema nervoso periférico.

A verdadeira prevalência da doença cardíaca chagásica (DCC) é desconhecida, e estudos estimativos indicam que ela é, sem dúvida, uma das mais comuns formas de miocardiopatia nos países latino-americanos ⁽³⁾.

A avaliação superficial de anormalidade do coração ou a simples detecção de alterações na eletrocardiografia (ECG) na população chagásica indicaria um prognóstico ruim ⁽²⁰⁻²³⁾. Entre os indicadores de mau prognóstico, destaca-se a presença da disfunção ventricular esquerda como o mais importante elemento indicador de morbidade e mortalidade ⁽²⁴⁾.

A fase crônica cardíaca determinada culmina com fibrose miocárdica (FM) extensa e aumento cardíaco. A patogênese da cardiopatia crônica chagásica ainda é assunto controverso. As teorias propostas para sua explicação surgiram desde a descrição da doença por Carlos Chagas, em 1909 ^(1,2).

Em trabalhos recentes, tem-se demonstrado a presença de antígenos do *T. cruzi* em associação com infiltrado inflamatório, através de técnicas de imunoperoxidase e reação em cadeia da polimerase (*protein chain reaction* - PCR), sugerindo fortemente uma participação direta do parasita na gênese dessa miocardite. Diferentes padrões de produção de citocinas parecem desempenhar importante papel na evolução da doença. Ressalta-se também a possível participação do parasita nas lesões da microcirculação e posterior fibrose.

A FI parece ocorrer em pacientes cuja resposta imunológica contra o *T. cruzi* é mais eficiente, enquanto que pacientes com cardiopatia crônica teriam uma exagerada resposta contra o parasita ⁽²⁵⁾.

As evidências anatomopatológicas mostraram alterações estruturais já na FI da DCh, incluindo degeneração de miócitos, infiltrado inflamatório e processos fibróticos, lesões dos sistemas de condução e nervoso autônomo intracardíaco, obtidos em estudos experimentais em cães ⁽²⁶⁾ através de biópsia endomiocárdica ^(25,27-29) ou do exame em corações humanos de pacientes assintomáticos falecidos de modo violento ⁽³⁰⁻³²⁾.

A FM detectada nos vários estudos anatomopatológicos de DCh mostrou sítios preferenciais em ápice e nos segmentos ínfero-laterais no ventrículo esquerdo (VE). Acredita-se que a destruição cumulativa das fibras cardíacas e a fibrose reparadora devam estar em atividade durante a FI e seriam conseqüências da forma silenciosa e contínua da miocardite branda focal ^(25,33).

Em ensaios experimentais, a isquemia transitória foi demonstrada, envolvendo a microcirculação de alguns grupos de fibras através da detecção de trombos plaquetários ^(34,35), obstruindo pequenos vasos coronários epicárdicos e intramurais nas técnicas especiais de histoquímica ^(36,37). Áreas focais de FM têm sido evidenciadas distribuídas no coração, com predomínio subepicárdico na DCh ^(25,31).

1.1 O sistema nervoso autônomo cardíaco por método de imagem

As fibras adrenérgicas estão distribuídas da base até o ápice do coração e penetram do epicárdio para o endocárdio paralelamente aos vasos coronarianos. As fibras parassimpáticas são em número muito menor e penetram a partir do endocárdio em direção à superfície do epicárdio ⁽³⁸⁾.

As inervações simpática e parassimpática do coração fazem a maior parte da regulação da função cardíaca ⁽³⁹⁾. A ativação simpática resulta no aumento da frequência cardíaca (efeito cronotrópico), no aumento da contratilidade (efeito inotrópico), e realça a condução atrioventricular ⁽⁴⁰⁾.

A medicina nuclear (MN) é um método não invasivo muito útil na avaliação funcional e metabólica de diversos órgãos, inclusive o coração. Em MN, alguns análogos da norepinefrina (NE) podem ser captados pelos neurônios adrenérgicos nas terminações simpáticas cardíacas ⁽⁴¹⁾, destacando-se o radiofármaco metaiodobenzilguanidina (MIBG), um falso neurotransmissor que não participa do metabolismo intracelular e que vem sendo utilizado para o estudo do sistema nervoso (SN) simpático cardíaco, por apresentar alta captação nesse órgão com baixa radiação de fundo ^(41,42,43).

A MIBG pode ser marcada com iodo radioativo (Iodo-123), um emissor gama puro de baixa energia e meia-vida de 13 horas, que permite obter imagens tomográficas com boa resolução espacial da sua biodistribuição cardíaca, facilitando a avaliação da distribuição autonômica e podendo ser utilizada

enquanto exame clínico ⁽⁴³⁾. Tais imagens representam a densidade dos receptores e o tônus simpático cardíaco.

Portanto, a utilização da MIBG marcada com Iodo-123 permite a avaliação *in vivo* e de forma não invasiva do papel do SN simpático cardíaco em condições fisiológicas e fisiopatológicas.

As alterações no SN simpático cardíaco representam importante papel no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca (IC) congestiva, com implicações prognóstica e terapêutica ^(38,42,44).

Desde os estudos iniciais de Carlos Chagas, postulava-se que, na DCh, haveria um envolvimento do SN autônomo ^(10,45,46). No coração chagásico, embora as alterações do SN parassimpático estejam estabelecidas, as alterações do SN simpático ainda foram pouco estudadas.

1.2 A fibrose miocárdica por método de imagem

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é um método preciso e não invasivo para o diagnóstico morfológico e funcional de várias doenças do sistema circulatório, proporcionando uma visão acurada das estruturas cardíacas ⁽⁴⁷⁻⁵²⁾. Porém os estudos por RMC de pacientes com Dch e suas fases clínicas são raros ^(53,54).

Os recentes avanços tecnológicos (*hardware e software*) no método de RMC tornaram possível detectar, localizar e quantificar áreas miocárdicas infartadas e/ou fibróticas, com detalhes e resolução espacial elevadas ⁽⁵⁵⁾.

A RMC permite reconhecer heterogeneidade tecidual miocárdica no território infartado, após injeção de meio de contraste paramagnético à base de Gadolínio (Gd) ⁽⁵⁶⁻⁶¹⁾. Esta constatação levou à identificação de dois fenômenos fundamentais: 1) uma região de obstrução microvascular ou de reperfusão (*no-reflow*) e 2) o infarto miocárdico (IM).

O fenômeno de obstrução microvascular foi estudado por vários grupos de pesquisadores que demonstraram de forma clara o fenômeno de obstrução microvascular (*no-reflow*) através de RMC ^(51,62-64).

O desmembramento do trabalho inicial de Lima *et al.* ⁽⁵⁶⁾ foi a identificação do miocárdio com infarto. Kim *et al.* ⁽⁶⁰⁾ descreveram os fatores que levam áreas com infarto a apresentarem um aumento da intensidade de sinal de 10 a 20 minutos após a injeção de Gd (realce tardio) ^(60,65). O mecanismo fisiopatológico

descrito é que o Gd tem distribuição extracelular. Uma vez que o miocárdio normal tem apenas 10-20% de espaço extracelular, o volume de distribuição de Gd é pequeno, enquanto que, nas áreas com infarto, onde há miócitos com ruptura da membrana celular, o espaço para a distribuição do Gd é, em tese, de 100% ⁽⁶⁰⁾.

Tal fato tem duas conseqüências importantes: a primeira é que a cinética do Gd fica muito lenta, especialmente a sua saída do miocárdio, a ponto de o músculo normal não apresentar mais quantidade significativa de Gd entre 10 a 20 minutos após a injeção do meio de contraste, enquanto que a área do coração com músculo infartado permanece repleta de Gd. Essa diferença de concentração de Gd gera uma imagem de RMC com grande contraste entre o miocárdio normal (escuro, sem Gd) e o miocárdio com infarto (brilhante, com Gd) ⁽⁶⁰⁾.

Uma segunda conseqüência é que o Gd gera aumento da intensidade do sinal, tanto maior quanto maior o número de núcleos de hidrogênio que com ele interagem. Assim, o aumento do volume de distribuição do Gd na área com infarto gera elevação da intensidade de sinal na região miocárdica comprometida. Esse mecanismo também explica porque áreas de FM apresentam realce tardio com a mesma técnica de RMC ⁽⁶⁶⁾.

A sofisticação da técnica de realce tardio miocárdico (RTM) por RMC, acima descrita, na identificação e quantificação do infarto, chegou a tal ponto que já há quem advogue ser esse método o padrão para detecção de áreas não viáveis do miocárdio ⁽⁶⁸⁾, podendo até prever a possibilidade de recuperação da função contrátil de segmentos ventriculares infartados, após revascularização do miocárdio ⁽⁶⁰⁾.

A técnica de RTM distingue a lesão isquêmica reversível da não reversível, independente da motilidade da parede e da idade do infarto, quando comparado a técnicas histológicas de coloração específica para rastreamento de viabilidade celular, como o trifenil tetrazolio clorido (TTC) ^(59, 69-71).

Atualmente, o emprego da RMC no estudo do coração, com o uso de meio de contraste paramagnético para avaliação miocárdica, é cada vez mais freqüente. Apesar de a maior parte das publicações com emprego da técnica de RTM focar a viabilidade miocárdica em pacientes infartados por doença arterial coronária (DAC), outras etiologias que lesam o miocárdio, como a miocardite viral, a sarcoidose e a miocardiopatia idiopática, também passaram a ser investigadas sob essa técnica ⁽⁷²⁻⁷⁶⁾.

2. OBJETIVO

Com base em dados da literatura, levantou-se a hipótese de que a RMC seria capaz de demonstrar FM (por RTM) e que o seu desenvolvimento possa ser influenciado por alterações autonômicas simpáticas cardíacas (medidas pelo MIBG), com ou sem repercussão sobre a função ventricular esquerda, em pacientes nas diversas fases da doença de Chagas.

Nosso objetivo foi avaliar, por imagens de ressonância magnética e por medicina nuclear, em pacientes nos diversos estágios da doença cardíaca chagásica crônica:

1. A presença, a localização e a extensão de fibrose miocárdica no ventrículo esquerdo.
2. A função do ventrículo esquerdo.
3. A alteração de inervação simpática ventricular esquerda.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 População estudada

O estudo compreendeu o período entre fevereiro de 2001 e dezembro de 2003, em que foram estudados prospectivamente 36 pacientes, de ambos os sexos, selecionados na Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC.FMUSP), que se apresentavam na fase crônica da DCh.

Foram divididos em três grupos, de acordo com a presença ou não de alterações eletrocardiográficas e da gravidade da disfunção cardíaca avaliada por ecodopplercardiografia (ECO).

O Grupo 1 foi composto por 12 pacientes assintomáticos, sem envolvimento cardíaco clinicamente evidente, com radiografia de tórax, estudos de ECG e de ECO sem alterações detectáveis.

O Grupo 2 foi composto por 12 pacientes com alterações no ECG e com função ventricular esquerda preservada na avaliação por ECO, estando a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$.

O Grupo 3 foi constituído por 12 pacientes com alterações no ECG e com função ventricular esquerda comprometida, apresentando FEVE $< 50\%$. A tabela 1 resume os grupos estudados.

Tabela 1 – Demonstração dos grupos de pacientes chagásicos estudados

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
n	12	12	12
Alteração ECG	ausente	presente	presente
FEVE (%)	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$	$< 50\%$

n = número de indivíduos; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram estudados pacientes acompanhados em regime ambulatorial, com reação positiva em testes de imunofluorescência para a DCh.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo pacientes que apresentavam doenças ou potencial de interferência no SN autônomo ou associação com DAC, como, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica severa, etilismo crônico, diabetes, doenças

do colágeno, cardiopatia isquêmica e valvar, tabagismo, usuário de drogas, gravidez, doenças pulmonares, história de reação adversa aos meios de contraste paramagnético e uso de medicamento com potencial de interferência sobre a função cardíaca.

Também foram excluídos deste estudo os pacientes com contra-indicação ao exame de RMC, como, por exemplo, marca-passo cardíaco definitivo, objetos metálicos no SN central, próteses ou implantes que sejam incompatíveis com o ambiente magnético.

3.1.2.1 Fatores de risco para doença arterial coronária

Após questionário clínico, todos os pacientes foram avaliados para determinação do risco para DAC. A análise do perfil lipídico e glicemia, além de questionamento sobre história familiar de DAC, hipertensão arterial e tabagismo, determinaram a inclusão apenas dos pacientes que estivessem nos parâmetros de risco baixo, conforme descrição a seguir:

História familiar

Ausência de história familiar precoce (parentes de primeiro grau <55 anos para homens e <65 anos para mulheres).

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Ausência de diagnóstico prévio de HAS ou pressão arterial (PA) sistólica $\geq$ 140 mmHg ou PA diastólica $\geq$ 90 mmHg (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial – CBHA, 1998).

Tabagismo

Foram considerados fumantes aqueles que fizeram uso regular de tabaco nos últimos seis meses.

Diabetes mellitus (DM)

Ausência de diagnóstico prévio de DM, uso de hipoglicemiante oral ou insulina, ou dosagem de glicemia de jejum $\geq$ 126mg/dL (Consenso Brasileiro sobre Diabetes, 2000).

Dislipidemia

Ausência de diagnóstico prévio de dislipidemia ou uso atual de fibrato e/ou vastatina. Utilizamos o perfil desejável dos indivíduos considerados de baixo risco (III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose, do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001), como medida de corte para normalidade, abaixo descritos:

Colesterol total < 200mg/dL

LDL-c < 130mg/dL

HDL-c > 40mg/dL

TG < 150mg/dL

3.2 Características populacionais

A população incluída neste estudo foi composta por 36 pacientes chagásicos submetidos à investigação por RMC e MN, sendo que uma paciente do grupo 2 não completou o estudo de RMC por apresentar distúrbio de ansiedade (claustrofobia).

3.2.1 Sexo

Tabela 2 – Distribuição, por sexo, da população estudada

Sexo	Masculino	Feminino
n	13	23
Percentual	36,1%	63,9%

n = número de pacientes.

3.2.2 Faixa etária (em anos)

Tabela 3 – Faixa etária da população estudada

Média (anos)	Desvio-Padrão	Mediano	Mínimo
49,2	$\pm 11,09$	51,0	26,0

3.2.3 Características dos grupos

3.2.3.1 Grupo 1

O grupo 1 foi constituído por pacientes sem doença cardíaca identificada, (dois homens, idade média de 45 ± 9 [33 a 58] anos), sem manifestações clínicas ou queixas. Um paciente apresentava queixa inespecífica de desconforto torácico, sem alterações ao ECG ou à radiografia de tórax. Todos apresentavam exame de ECG normal, e apenas um desses apresentava bradicardia sinusal.

Tabela 4 – Faixa etária da população estudada no Grupo 1

Média (anos)	Desvio-Padrão	Mediano	Mínimo
45,5	$\pm 8,9$	46,0	33,0

3.2.3.2 Grupo 2

No grupo 2, os 12 pacientes (três homens, idade média de 53 ± 12 [26 a 63] anos), apresentaram pelo menos uma alteração específica no ECG, isolada ou associada a outras alterações de ECG descritas para a DCC. O bloqueio de ramo direito (BRD) foi descrito em todos os pacientes deste grupo, sendo que em sete

de forma isolada e em cinco combinadas com outras alterações eletrocardiográficas.

Um dos pacientes que apresentava taquicardia ventricular sustentada associada a BRD foi submetido, por indicação da equipe clínica que o assistia, a cineangiocoronariografia (CATE), com o resultado deste exame normal.

Apenas um paciente do grupo 2 apresentou área eletricamente inativa em parede inferior do VE.

Nenhum paciente deste grupo 2 apresentava sintomas graves de IC, sendo que um deles encontrava-se em classe funcional (CF) I, pelos critérios de classificação da New York Heart Association (NYHA), e uma outra paciente que não conseguiu concluir o exame de ressonância magnética (RM), alegando claustrofobia, que se apresentava em classe funcional II (NYHA).

Tabela 5 – Faixa etária da população estudada no Grupo 2

Média (anos)	Desvio-Padrão	Mediano	Mínimo
53,3	$\pm 12,6$	60,0	26,0

3.2.3.3 Grupo 3

Cada um dos 12 pacientes do grupo 3 (oito homens, idade média de 47 ± 11 [28 a 65] anos) apresentou mais de uma alteração no ECG. As alterações de

repolarização ventricular esquerda foram vistas em todos os pacientes (100%), e bloqueio divisional ântero-superior, em sete pacientes (58,3%).

Dois pacientes que apresentavam taquicardia ventricular sustentada foram submetidos, a pedido clínico, a CATE, também com resultados normais.

Oito pacientes do grupo 3 apresentavam sintomas de IC (66,6%), sendo a metade deles (33,3%) avaliada em CF III (NYHA). Nenhum paciente se encontrava em CF IV (NYHA), no período de realização dos exames investigatórios.

Tabela 6 – Faixa etária da população estudada no Grupo 3

Média (anos)	Desvio-Padrão	Mediano	Mínimo
47,1	± 10,5	50,0	28,0

Para comparar os grupos quanto à idade, superfície corpórea e índice de massa corpórea (IMC), foi usada a análise de variância com um fator fixo. Verificou-se que os grupos são iguais quanto à idade ($p = 0,079$), superfície corpórea ($p = 0,802$) e IMC ($p = 0,302$).

Para comparar os grupos quanto a FEVE por ECO, também foi usada a análise de variância com um fator fixo. Verificou-se que os grupos 1 e 2 são iguais ($p = 0,999$) e ambos têm média maior que o grupo 3 ($p < 0,001$).

3.2.3.4 Informações clínicas e laboratoriais

Tabela 7 – Informações clínicas e laboratoriais da população estudada.

Valores das médias, desvio-padrão e porcentagens

	Grupo 1 (n = 12)	Grupo 2 (n = 12)	Grupo 3 (n = 12)
Idade (em anos)	45 ± 9	55 ± 11	47 ± 11
Sexo masculino	2 (16,6%)	3 (25%)	8 (66,6%)
Área de superfície corpórea (m ²)	1,6 ± 0,14	1,7 ± 0,16	1,6 ± 0,18
Índice da massa corpórea	23,1 ± 2,7	24,7 ± 3,8	22,7 ± 3,1
Ecocardiografia FEVE (%)	69 ± 2	65 ± 9	38 ± 6 * ‡
Ausência de sintomas	11 (91,6%)	6 (50%)	0
Sintomas de ICC (classes NYHA)			
I	12 (100%)	10 (84,4%)	4 (33,3%)
II	0	2 (16,6%)	4 (33,3%)
III	0	0	4 (33,3%)
IV	0	0	0
Dor torácica	0	1 (8,3%)	2 (16,6%)
Anormalidades ECG			
Bloqueio de ramo direito	0	12 (100,0%)	3 (25,0%)
Bloqueio divisional ântero-superior	0	3 (25,0%)	7 (58,3%)
Extra-sístoles VE	0	2 (16,6%)	3 (25,0%)
Alterações de repolarização VE	0	2 (16,6%)	12 (100,0%)
Taquicardia ventricular sustentada	0	1 (8,3%)	2 (16,6%)
Áreas inativas VE	0	1 (8,3%)	3 (25,0%)

* p<0,001 para diferenças no grupo 1, para variáveis contínuas; ✕

‡ p<0,001 para diferenças no grupo 2, para variáveis contínuas.

n = número de pacientes; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NYHA = New York Heart Association; ECG = eletrocardiografia; VE = ventricular esquerda.

3.3 Forma do estudo

O estudo foi realizado prospectivamente com os pacientes selecionados em acompanhamento ambulatorial, sendo submetidos à avaliação clínica, exame de RMC e exame de MN.

3.3.1 Estudo por ressonância magnética

Todos os pacientes foram submetidos à aferição da PA em posição de decúbito dorsal, aferição do pulso periférico e realização de ECG de repouso. Estes parâmetros foram reavaliados no final do exame de RMC.

3.3.1.1 Preparo do paciente

Via de acesso venoso foi obtida com a punção e colocação de cateter periférico, do tipo Gelco número 18, para administração de contraste em veia antecubital direita. Os pacientes foram posicionados deitados, em decúbito dorsal, com acoplamento de bobina cardíaca de superfície (*surface phased array cardiac coil*, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) de quatro elementos, colocada sobre o lado esquerdo do tórax (sendo dois elementos anteriores e dois posteriores).

A sincronia cardíaca por ECG (*triggering*) foi obtida com a colocação de quatro eletrodos de monitorização (Hewlett Packard MR, Massachusetts, USA) sobre a parede anterior do tórax na região precordial, após a limpeza da pele com substância abrasiva, visando a retirar excesso de gordura e permitir melhor sinal no monitor de ECG. Em seguida, aplicamos protetores auditivos em cada paciente, com o objetivo de atenuar efeitos dos sons e ruídos gerados pelo equipamento.

Uma vez deitado na maca do aparelho de RM e devidamente monitorado, o paciente foi posicionado no interior do magneto, de forma que seu coração ficasse na direção do centro (epicentro). A monitorização cardíaca e respiratória deu-se de maneira contínua por equipamentos acoplados ao console de operação do equipamento, além de se manter comunicação verbal paciente-médico-paciente.

3.3.1.2 Protocolo de aquisição das imagens por ressonância magnética

Todos os pacientes foram prospectivamente submetidos ao exame de RMC em um aparelho Signa Horizon LX-CV/i de 1,5 Tesla (General Electric Co, Medical Systems Group, Milwaukee, Wisconsin – GEMS), que se encontra instalado na seção de RMC da Coordenação de Diagnóstico por Imagem, do InCor/HC.FMUSP.

Oito a dez cortes no eixo curto cardíaco eram suficientes para a total cobertura desde o ápice até a base do coração, sendo definida pelo tamanho individual de cada um dos pacientes. Foram adquiridos quatro cortes longitudinais

ao eixo cardíaco (perpendiculares ao menor eixo e a cada 45°, incluindo a visão quatro câmaras, da via de saída do VE e de duas vistas duas câmaras).

As seqüências de pulsos usadas para aquisição das informações foram duas. A primeira, chamada cine-ressonância magnética (cine-RM), que fornece imagens dinâmicas, permitiu avaliar a contração miocárdica e a função ventricular esquerdas.

A segunda, chamada RTM, que fornece imagens estáticas, permitiu investigar a presença de áreas de realces hiperintensos no miocárdio, após o uso de gadolínio (Gd), indicando FM.

A aquisição das imagens em cine-RM foi realizada em gradiente-eco em estado de equilíbrio (FIESTA - *Fast Imaging Employing Steady-State Acquisition*), com parâmetros de:

Tempo de recuperação (TR) 3,9 ms;

Tempo de eco (TE) 1,7 ms;

Ângulo de inclinação (FA) 45°;

Vinte fases cardíacas com oito visões por segmento;

Matriz de 256 x 128;

Espessura de corte de 8 mm;

Incremento de 2 mm e

Campo de visão (FOV) de 32 a 38 cm.

A aquisição das imagens em RTM foi realizada em gradiente-eco com pulsos preparatórios, entre 10 a 20 minutos após a injeção, *in bolus*, de 0,2

mmol/kg de meio de contraste a base de ácido penta-acético dietilenetriamina de gadolínio (Gd-DTPA) ^(70,77). Os parâmetros dessa seqüência de pulso foram:

Tempo de recuperação (TR) 7,1 ms;

Tempo de eco (TE) 3,1 ms;

Tempo de inversão (TI) 150-250 ms;

Ângulo de inclinação (FA) 20 °;

Banda de freqüência (BW) 31,25 kHz;

16-32 visões por segmentos;

Matriz 256 x 192;

Número de excitações (NEX) 2 e

Aquisições entre todos os intervalos R do ECG (em cada batimento cardíaco).

As duas seqüências foram realizadas durante apnéias, variando de 8 a 15 segundos de duração.

As imagens do coração foram adquiridas nas mesmas localizações dos cortes nos eixos curto e longo, em ambas as seqüências de pulsos, permitindo comparações topográficas precisas.

3.3.2 Estudo por medicina nuclear

Todos os pacientes foram prospectivamente submetidos à avaliação da inervação autonômica simpática cardíaca com Iodo-123-MIBG, de 2 a 30 dias após a realização do exame de RMC.

3.3.2.1 Preparo do paciente

Cada paciente recebeu 15 ml de solução saturada (xarope) de iodeto de potássio, pelo menos uma hora antes da injeção do radiofármaco.

A via de acesso venoso foi obtida com a punção e colocação de cateter periférico, do tipo Gelco número 18, para administração do radiofármaco em veia antecubital esquerda.

Os pacientes foram posicionados deitados, em decúbito dorsal, com a sincronia cardíaca por ECG obtida após a colocação de quatro eletrodos de monitorização sobre a parede anterior do tórax na região precordial, depois da limpeza da pele com substância abrasiva, visando a retirar excesso de gordura e permitir melhor sinal no monitor de ECG.

3.3.2.2 Protocolo de aquisição das imagens de metaiodobenzilguanidina

Todos os pacientes foram prospectivamente submetidos ao exame de MN em uma câmara de cintilação tipo Orbiter ZLC 750, marca Siemens, com colimador de alta resolução, que se encontra instalado na seção de Radioisótopos da Coordenação de Diagnóstico por Imagem, do InCor/HC FMUSP.

A cintilografia com MIBG foi realizada em repouso, cerca de 15 minutos e 3 horas após a administração de 185 a 370 MBq de Iodo-123-MIBG (5 a 10 mCi) por via venosa, injetada lentamente.

Foram adquiridas 32 imagens de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) a cada 6°, de 30 a 40s, numa matriz de 64 x 64, em órbita de 180° de rotação elíptica.

As imagens foram filtradas com filtro especial de nove pontos, reconstruídas por *back-projection* e filtradas com filtro de *Butterworth*, com frequência de corte de 0,45 e ordem 7.

A apresentação dos cortes foi realizada na mesma orientação que na empregada em estudos de perfusão miocárdica.

3.4 Pós-processamento e análises

As imagens de RMC e MN foram transferidas e processadas em estações de trabalho, usando programas específicos para as análises quantitativas.

As análises semiquantitativas e qualitativas foram realizadas por quatro observadores experientes que desconheciam os pacientes (dois para os exames de RMC e dois para os de MN), buscando-se o consenso. Quando não atingido, procurou-se a opinião decisória de outro observador (um para RMC e outro para MN) que também desconhecia os pacientes.

As análises segmentares sempre foram baseadas topograficamente na divisão em 17 segmentos, sugerida pelo Comitê de Consenso em Cardiologia Clínica da American Heart Association (AHA), para a análise de exames do coração que utilizam imagens tomográficas. A figura 1 mostra o modelo de 17 segmentos do VE utilizado na análise ⁽⁷⁸⁾.

Figura 1 – Modelo ilustrativo da segmentação miocárdica ventricular esquerda e nomenclatura topográfica para imagens cardíacas

3.4.1 Ressonância magnética cardiovascular

As imagens de RMC foram transferidas para estação de trabalho (*advantage workstation 4.0/GE*), para auferir a fração de ejeção e os volumes ventriculares diastólico e sistólico final esquerdos, utilizando programa

comercialmente disponível (MASS *analysis plus*, Leiden, Netherlands), que é baseado no método de Simpson (análise tridimensional).

A análise quantitativa por planimetria, usando um programa gratuito desenvolvido por National Institutes of Health (NIH-*image*, Bethesda, MD, USA), foi realizada para obter a massa do VE e o total da extensão do RTM, expresso como porcentagem da massa ventricular esquerda, nas imagens em eixo curto.

O comprometimento mural do RTM foi definido como o percentual da área que contém realce tardio (FM) em cada um dos 17 segmentos cardíacos e, ainda, um escore semiquantitativo definiu a extensão transmural como: inferior ou igual a 25%, de 26 a 50%, de 51 a 75% e superior a 75% de sua área total.

Adicionalmente, cada segmento foi classificado entre um de quatro padrões de predomínio do RTM nas camadas miocárdicas: padrão subendocárdico, padrão mesocárdico, padrão subepicárdico e padrão transmural.

A análise da função regional (motilidade segmentar) ventricular esquerda foi realizada de forma visual para cada um dos 17 segmentos, de acordo com a seguinte escala: 0 = normal; 1 = hipocinesia discreta; 2 = hipocinesia moderada; 3 = hipocinesia grave; 4 = acinesia ou discinesia.

3.4.2 Medicina nuclear

O processamento dos cortes tomográficos e as respectivas reconstruções em mapa polar (cortes no eixo curto do VE – olho de boi) dos estudos de MIBG foram idênticos aos amplamente utilizados nos exames de perfusão miocárdica⁽⁷⁶⁾.

Foi utilizado o mesmo modelo de 17 segmentos do VE ⁽⁷⁸⁾, similarmente ao estudo de RMC.

A avaliação da intensidade de captação do radiofármaco pelo miocárdio foi realizada utilizando-se uma pontuação que considera a sua concentração nas diversas paredes, de acordo com a seguinte escala: 0 = captação normal; 1 = captação discretamente reduzida ou duvidosa; 2 = captação moderadamente reduzida; 3 = ausência ou redução severa de captação.

3.5 Análise estatística

Para as variáveis contínuas (idade e FEVE), a análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis categóricas (presença de determinado parâmetro ou escores), foram calculadas freqüências absolutas e relativas.

Para se testar a homogeneidade de grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado⁽⁸⁰⁾ ou o teste exato de Fisher, indicado para a comparação de proporções quando caselas de respostas apresentam freqüências esperadas menores que cinco⁽⁸⁰⁾.

Para comparar os múltiplos grupos com medidas repetidas, foi usado o teste ANOVA. Foi utilizado o método Kruskal-Wallis para a análise das variáveis contínuas (escores).

Os grupos também foram comparados com o uso da análise de variância com um fator fixo e do método de comparações múltiplas de Games-Howell.

As análises segmentares foram repetidas utilizando-se regressão logística ordenada, com agrupamento nos pacientes (*cluster analysis*), considerando a não independência entre os segmentos miocárdicos.

Todos os testes foram realizados admitindo-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.6 Aspectos éticos

Todos os pacientes foram informados, de maneira clara, sobre os objetivos e procedimentos envolvidos na pesquisa. Todos assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, conforme determina a resolução número 196, de 13 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

A Comissão Científica e de Ética do InCor aprovou o Protocolo de Pesquisa SDC – 1792/00/153, na sessão número 377/00/20, de 7/12/2000. Também a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CaPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14/02/2001, aprovou o Protocolo de Pesquisa sob número 975/00.

3.7 Fomento à pesquisa

Nosso estudo teve o apoio através de Auxílio à Pesquisa pela Fundação ao Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, processo número 01/04358-0, com os relatórios científico e financeiro finais concluídos e aprovados pelos respectivos departamentos de assessorias e acompanhamento. Houve ainda apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, com emissão de Bolsa de Estudo, nível Doutorado.

4. RESULTADOS

Os resultados da pesquisa encontram-se distribuídos em Tabelas, Figuras e em forma gráfica, individualizados por variáveis, na população e por grupo.

4.1 Resultados da ressonância magnética

4.1.1 Análise global do realce tardio miocárdico

A presença e a distribuição do RTM foram progressivas com a gravidade da doença (Tabela 8). No grupo 1, tivemos significativamente menos pacientes com FM (8,6%) que os demais grupos com DCh cardíaca conhecida (grupo 2= 25,7% e grupo 3= 34,3%) ($p<0,001$, pelo teste exato de Fisher).

Os pacientes na FI da DCh (grupo 1) mostraram quantidade média de fibrose menor que os outros dois grupos, os quais foram iguais entre si (por método de comparações múltiplas de Games-Howell – Tabelas 9 e 10 – Figura 2).

A Figura 3 ilustra, através de imagens de RMC, o RTM encontrado nos grupos.

Tabela 8 – Demonstração da presença de realce tardio miocárdico (fibrose miocárdica) por ressonância magnética cardiovascular, nos pacientes em seus respectivos grupos

n (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	TOTAL
Com RTM	3 (8,6)	9 (25,7)	12 (34,3)	24 (68,6)
Sem RTM	9 (25,7)	2 (5,7)	0 (0)	11 (31,4)
TOTAL	12 (34,3)	11 (31,4)	12 (34,3)	35 (100)

n = número de pacientes, RTM = realce tardio miocárdico.

Tabela 9 – Medidas descritivas da quantidade de fibrose miocárdica, em cada grupo estudado

GRUPO		FM(g)RM	FM(%)RM
Grupo 1	Média	1,48	1,14
	Desvio-padrão	3,25	2,55
	Mínimo	0,00	0,00
	Máximo	8,92	8,11
Grupo 2	Média	16,06	18,59
	Desvio-padrão	15,69	15,95
	Mínimo	0,00	0,00
	Máximo	54,37	41,18
Grupo 3	Média	28,65	25,89
	Desvio-padrão	22,84	10,79
	Mínimo	4,52	9,50
	Máximo	81,89	47,06

FM = fibrose miocárdica, RM = ressonância magnética, g = gramas, % = porcentagem.

Tabela 10 – Comparação entre os grupos estudados quanto à quantidade de fibrose miocárdica (em gramas e em porcentagem) do ventrículo esquerdo

Variável	Grupos comparados		Nível descritivo
FM(g)RM	Grupo 1	Grupo 2	p = 0,029
	Grupo 1	Grupo 3	p = 0,004
	Grupo 2	Grupo 3	p = 0,290
FiM(%)RM	Grupo 1	Grupo 2	p = 0,012
	Grupo 1	Grupo 3	p = 0,000
	Grupo 2	Grupo 3	p = 0,428

FM = fibrose miocárdica, RM = ressonância magnética.

FM = fibrose miocárdica.

Figura 2 – Demonstração da distribuição da quantidade de fibrose miocárdica, em porcentagem, da área do ventrículo esquerdo, em cada grupo estudado

Figura 3 – Imagens de ressonância magnética cardiovascular em cortes do eixo curto do VE, utilizando a técnica de realce tardio miocárdico, em cada grupo estudado. As áreas brancas representam fibroses miocárdicas (setas). VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo.

4.1.2 Análise segmentar do realce tardio miocárdico

Os locais de predominância de FM na DCh foram: segmentos apicais (35,7%) e médio-basais inferiores e ínfero-laterais (30,8%) que, somados, representaram 66,6% dos sítios preferenciais de RTM ($p < 0,001$, por teste exato de Fisher).

A Tabela 11 mostra, nos 17 segmentos miocárdicos, a presença de RTM.

A Figura 4 ilustra os sítios preferenciais de localização dos RTM por segmentos miocárdios, representando as paredes cardíacas mais freqüentemente comprometidas pela fibrose miocárdica.

Tabela 11 – Demonstração da presença de realce tardio miocárdico por imagens de ressonância magnética cardiovascular nos pacientes chagásicos, em seus respectivos grupos, por segmentos cardíacos

Segmentos n (%)	RTM presente Grupo 1 (n = 204)	Grupo2 (n =187)	Grupo 3 (n = 204)	Total (n = 595)
1 – Basal anterior		2 (3,2)	4 (3,4)	6 (3,5)
2 – Basal ântero-septal		2 (3,2)	6 (5,1)	8 (4,3)
3 – Basal ínfero-septal		1 (1,6)	6 (5,1)	7 (3,7)
4 – Basal inferior		5 (8,1)	8 (6,8)	13 (7,0)
5 – Basal ínfero-lateral		6 (9,8)	11(9,4)	17 (9,2)
6 – Basal ântero-lateral		4 (6,5)	4 (3,4)	8 (4,3)
7 – Medial anterior		2 (3,2)	7 (5,9)	9 (4,8)
8 – Medial ântero-septal		2 (3,2)	7 (5,9)	9 (4,8)
9 – Medial ínfero-septal		1 (1,6)	7 (5,9)	8 (4,3)
10 – Medial inferior	1 (12,5)	4 (6,5)	9 (7,6)	14 (7,5)
11 – Medial ínfero-lateral	1 (12,5)	6 (9,8)	6 (5,1)	13 (7,0)
12 – Medial ântero-lateral	1 (12,5)	2 (3,2)	5 (4,2)	8 (4,3)
13 – Apical anterior	1 (12,5)	3 (4,9)	8 (6,8)	12 (6,4)
14 – Apical septal		3 (4,9)	8 (6,8)	11 (6,0)
15 – Apical inferior		4 (6,5)	6 (5,1)	10 (5,4)
16 – Apical lateral	1 (12,5)	6 (9,8)	8 (6,8)	15 (8,0)
17 – Ápex	3 (37,5)	8 (13,1)	7 (5,9)	18 (9,8)
Total	8 (100)	61(100)	117(100)	186(100)

n = número de segmentos, RTM = realce tardio miocárdico.

Realce Tardio miocárdio

Figura 4a

Figura 4b

Figura 4 – As ilustrações mostram, em porcentagens, o aparecimento de realces tardios miocárdicos por segmentos cardíacos e demonstram os sítios mais afetados na população estudada. A Figura 4a mostra que as paredes apical e ínfero-lateral estão mais acometidas (em vermelho). A Figura 4b mostra a proporção dos segmentos quando incluídos os segmentos medial e basal da parede inferior (em vermelho).

4.1.3 Análise da extensão transmural do realce tardio miocárdico

A porção subepicárdica esteve comprometida por RTM em 31,7% do total de segmentos (59/186), e a porção mesocárdica, em 34,9% (65/186); quando combinados, totalizam 66,6% (124/186) ($p < 0,05$), conforme ilustração nas Figuras 5 e 6. Quanto à porção restante (34%), ou foram subendocárdicas ou transmuralis, sendo, estes últimos, padrões indistinguíveis do infarto miocárdico visto por RMC.

A Figura 7 representa o padrão de RTM mais observado nos pacientes estudados.

Figura 5 – O gráfico mostra, em porcentagem, as camadas miocárdicas predominantemente acometidas por realce tardio, na população estudada.

Figura 6 – O gráfico demonstra, em porcentagem, a predominância de realce tardio nas camadas subepicárdica e mesocárdica, na população estudada.

Figura 7 – Imagens de ressonância magnética cardiovascular com técnica de realce tardio miocárdico no eixo longo (linha superior) e curto (linha inferior), mostrando áreas hiperintensas de realce (áreas brancas), nas porções subepicárdica e mesocárdica (setas). Note-se a porção subendocárdica preservada. VE= ventrículo esquerdo

Adicionalmente, foram observadas em nosso estudo pequenas áreas heterogêneas de FM difusamente distribuídas. Essas áreas geralmente não se mostraram restritas a apenas um território de irrigação coronária, podendo ainda estar presentes inclusive em todos os territórios em um mesmo paciente.

Eixo Curto

Figura 8 – Imagem ampliada de ressonância magnética cardiovascular em corte no eixo curto do VE com a técnica de realce tardio miocárdico, demonstrando detalhes das áreas focais de fibrose (setas), distribuídas de forma difusa, sem restrição a qualquer território de irrigação coronariana. VE= ventrículo esquerdo.

4.1.4 Reprodutibilidade

Em três pacientes, os estudos por RMC foram repetidos após 45 dias e seis meses. Observou-se boa correlação visual entre as áreas focais de RTM nesses exames (Figura 9).

Primeiro exame de RM (linha superior)

Segundo exame de RM 45 dias após (linha inferior).

Figura 9 – Imagens de ressonância magnética cardiovascular com técnica de realce tardio miocárdico em cortes no eixo curto do VE, que mostram estreitas semelhanças entre as áreas de fibrose no primeiro exame (linha superior) e após 45 dias (linha inferior).

Em todos os três casos, os pacientes foram submetidos a estudo invasivo de CATE e eletrofisiológico, por indicação clínica dos médicos assistentes, com resultados normais. Em todos eles haviam sido detectados RTM pela RMC e falhas de captação por MIBG (Figura 10).

Figura 10 – Exemplo ilustrativo de um paciente com fibrose miocárdica na parede apical (seta branca à esquerda), observada na ressonância magnética cardiovascular (linha superior) com técnica de realce tardio miocárdico (eixo longo do VE), e na parede ífero-lateral (eixo curto do VE) (seta clara à direita). As artérias coronárias estão normais ao estudo por cineangiocoronariografia (imagens à direita e ao centro, na linha inferior). Presença de aneurisma apical à ventriculografia e imagem correspondente na ressonância magnética cardiovascular (imagens à esquerda nas linhas superior e inferior). VD = ventrículo direito e VE = ventrículo esquerdo.

4.1.5 Análise da contratilidade miocárdica segmentar

No Grupo 1, três pacientes (25%) apresentaram distúrbio de contração segmentar miocárdica no VE por cine-RM. Apenas 3% dos segmentos estavam alterados (6/204), e o escore para motilidade dos segmentos foi $3,7 \pm 2,8$.

No grupo 2, 72,7% dos pacientes (8 dos 11 pacientes) tiveram disfunção contrátil detectada à cine-RM. Os segmentos alterados somaram 25% do total (47/187), com o escore para motilidade dos segmentos de $13,6 \pm 6,1$.

No grupo 3, todos os pacientes (100%) apresentaram anormalidades, e o escore da contração dos segmentos foi $23,0 \pm 14,7$, com 65% dos segmentos alterados (130/204).

Para comparar os grupos quanto à pontuação média de contração segmentar por cine-RM, foi usada a análise de variância com um fator fixo. Os grupos 1 e 2 são diferentes ($p > 0,001$) e o grupo 1 tem média menor que o grupo 3 ($p < 0,001$, por teste de Mann-Whitney). A análise foi repetida utilizando regressão logística ordenada com agrupamento nos pacientes, considerando a não independência entre os segmentos de um mesmo paciente.

A Tabela 12 demonstra os segmentos que apresentaram motilidade segmentar alterada em cada grupo estudado.

Tabela 12 – Demonstração da contração segmentar alterada dos pacientes chagásicos em seus respectivos grupos, por cine-ressonância magnética.

Segmentos n (escore)	Contração segmentar alterada			
	Grupo 1 (n = 204)	Grupo 2 (n =187)	Grupo 3 (n = 204)	Total (n = 595)
1 - Basal anterior		1 (1)	6 (10)	7 (11)
2 - Basal ântero-septal			8 (16)	8 (16)
3 - Basal ínfero-septal		1 (1)	8 (16)	9 (17)
4 - Basal inferior		2 (3)	10 (22)	12 (25)
5 - Basal ínfero-lateral		6 (19)	8 (18)	14 (37)
6 - Basal ântero-lateral		4 (10)	6 (9)	10 (19)
7 - Medial anterior		1 (1)	5 (9)	6 (10)
8 - Medial ântero-septal		1 (2)	8 (15)	9 (17)
9 - Medial ínfero-septal		1 (1)	9 (17)	10 (18)
10 - Medial inferior		2 (4)	8 (21)	10 (25)
11 - Medial ínfero-lateral	1 (2)	6 (13)	9 (18)	16 (33)
12 - Medial ântero-lateral	1 (1)	2 (3)	5 (9)	8 (13)
13 - Apical anterior		1 (2)	6 (11)	7 (13)
14 - Apical septal		3 (6)	10 (23)	13 (29)
15 - Apical inferior		5 (11)	9 (25)	14 (36)
16 - Apical lateral	1 (2)	3 (6)	8 (18)	12 (26)
17 - Ápex	3 (10)	8 (26)	7 (19)	18 (55)
TOTAL	6 (15)	47(109)	130(276)	183 (400)

n = número de segmentos.

4.1.6 Comparação entre o realce tardio miocárdico e a função ventricular esquerda global

A FM aumenta progressivamente com a gravidade da doença e se correlaciona inversamente com a FEVE. O grupo 3 apresenta mais FM que o grupo 2 que, por sua vez, apresenta mais que o grupo 1. A FEVE decresce progressivamente do grupo 1 para o grupo 3 (Tabela 13).

Pacientes com pequenas áreas de FM mostram função ventricular esquerda preservada (Figura 11), pacientes com amplas áreas de FM apresentam disfunção ventricular esquerda severa (Figura 12).

Pacientes com FEVE maior que 50% tinham significativamente menos FM que aqueles com FEVE menor ou igual a 50% ($7,6 \pm 2,4\%$ de massa VE vs. $26,4 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$, Figura 13).

Para toda a população foi obtida uma correlação negativa e significativa entre FM em porcentagem da massa de VE e FEVE; com isso, quanto maior a FM, menor é a FE ($r = -0,74$, $p < 0,001$, Figura 14).

Tabela 13 – Valores das Médias, DP, Medianas, Mínimos e Máximos dos parâmetros mensurados na RMC, segundo o grupo

Variável	Grupo	n	Média	DP	Median a	Mínimo	Máximo	p
FEVE (%)	1	12	64,66	7,42	64,78	54,30	81,89	<0,001
	2	12	58,76	10,97	61,68	50,22	69,51	
	3	12	33,17	11,62	35,66	15,95	49,29	
FM (% do VE)	1	12	1,14	2,55	0,00	0,00	8,11	<0,001
	2	12	18,59	15,95	14,71	32,65	69,51	
	3	12	25,89	10,79	26,97	9,50	47,06	

n = número de pacientes; DP = desvio-padrão; p = probabilidade.

Figura 11 – Imagens de ressonância magnética cardiovascular no eixo curto, que mostram pequena área de fibrose miocárdica (8,2% da massa do VE) e FEVE normal (65,5%) (linha superior – cine-RM e linha inferior – realce tardio miocárdico). As setas mostram as áreas de realce hiperintenso, indicando fibrose miocárdica. VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, cineRM = cine-ressonância magnética.

Figura 12 – Imagens de ressonância magnética cardiovascular no eixo curto, que mostram grande área de fibrose miocárdica (23,8% da massa do VE) e disfunção do VE grave (FEVE 19,2%) (linha superior – cine-RM e linha inferior – realce tardio miocárdico). As setas mostram as áreas de realce da fibrose miocárdica. VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, cineRM = cine-ressonância magnética.

Figura 13 – O gráfico demonstra a porcentagem de fibrose da massa ventricular esquerda e a fração de ejeção ventricular esquerda nos pacientes, acima e abaixo de 50% de fração de ejeção. % = porcentagem, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, p = probabilidade, n = número de pacientes.

Figura 14 – O gráfico demonstra a correlação entre porcentagem de fibrose da massa ventricular esquerda e a fração de ejeção ventricular esquerda, nos pacientes chagásicos.

4.1.7 Comparação da contratilidade miocárdica segmentar e a extensão transmural da fibrose miocárdica

Os segmentos das paredes inferior e ínfero-lateral combinados com os segmentos apicais representam 63,2% de todos os segmentos com alteração de contração miocárdica (Figura 15). Os segmentos que mostraram disfunção mais acentuada também apresentam maior porcentagem de área de realce tardio ($p < 0,001$).

Quando um segmento apresentou uma extensão transmural avaliada acima de 50%, este perdeu completamente sua contração, em outras palavras, os segmentos acinéticos e discinéticos apresentaram mais que 50% do total da área do segmento miocárdico com realce tardio.

O RTM esteve presente em 34,0% dos segmentos hipocinéticos e em 5,6% nos segmentos com contração normal. Todas as diferenças foram significativas ($p < 0,001$, pelo teste ANOVA com subteste Bonferroni) (Figura 16).

figura 15a

figura 15b

Figura 15 – As ilustrações mostram, em porcentagem, os locais de aparecimento de realces tardios miocárdicos por segmento cardíaco (esquerda) e os locais de distúrbio de contração miocárdica (direita). Note-se que as porcentagens são quase iguais em ambas as avaliações. A Figura 15a mostra que as paredes apical, ínfero-lateral e inferior estão mais acometidas pela fibrose (em vermelho). A Figura 15b mostra que as paredes apical, ínfero-lateral e inferior também são as mais alteradas na motilidade (em vermelho).

Figura 16 – Demonstração da correlação entre a porcentagem de fibrose da massa cardíaca e o grau de disfunção segmentar da parede miocárdica.

4.2 Resultados da medicina nuclear

4.2.1 Análise da inervação simpática miocárdica

A distribuição dos defeitos de captação de MIBG foi progressivamente maior com a gravidade dos grupos (Tabela 14). Os pacientes na FI da DCh (grupo 1) apresentaram menos defeitos (19,4%) que os demais pacientes (grupos 2 e 3) com DCC conhecida (60%) ($p>0,001$).

As extensões dos defeitos de captação foram estimadas em $14,2\% \pm 10,1$ da área total do VE para os pacientes do grupo 1, em $21,8\% \pm 13,9$ para os do grupo 2 e em $42,9\% \pm 12,9$ para os pacientes do grupo 3.

No grupo 1, apesar da ausência de indícios de doença cardíaca, houve defeito de captação regional do MIBG (12 segmentos tinham defeitos leves, 10 segmentos com defeitos moderados e 4 com defeitos severos). Quase a totalidade dos defeitos esteve localizada nas paredes médio-basal inferior, ínfero-lateral e apical (77%) (Figura 17).

No grupo 2, 64 segmentos (31,3%) apresentaram alteração na inervação autonômica cardíaca (leves em 25 segmentos, moderados em 21 e severos em 18). As porções médio-basal inferior, ínfero-lateral e apical concentraram 73,4% do total de segmentos alterados (47 dos 64 segmentos) (Figura 18).

No grupo 3, 126 segmentos (61,7%) tinham alterações de captação (28 com alterações leves, 44 moderadas e 54 severas). A porção médio-basal inferior,

íntero-lateral e o apical somaram 72 (57,1%) segmentos comprometidos (Figura 19).

As alterações na captação de MIBG na população foram percebidas principalmente nos segmentos apicais (31,9%) e médio-basais inferior e íntero-lateral (33,7%) que, quando somados, representaram 65,7% dos sítios alterados ($p < 0,001$) (Figura 20).

A Tabela 15 resume os resultados do estudo de MIBG dos pacientes estudados em cada grupo.

Tabela 14 – Demonstração da presença de defeitos de captação de MIBG entre os grupos

N (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	TOTAL
MIBG alterado	7 (19,4)	9 (25,7)	11 (30,5)	27 (68,6)
MIBG normal	5 (13,8)	3 (8,3)	1 (2,7)	9 (31,4)
TOTAL	12 (33,3)	12 (33,3)	12 (33,3)	36 (100)

N = número de pacientes; MIBG = metaiodobenzilguanidina; % = porcentagem.

Tabela 15 – Demonstração da presença de captação alterada de MIBG por segmentos, nos pacientes chagásicos por grupos

Segmentos miocárdicos		Captação de MIBG alterada			Total (n = 612)
		Grupo 1 (n=204)	Grupo 2 (n= 204)	Grupo 3 (n=204)	
1	Basal anterior		1	5	6
2	Basal ântero-septal		3	7	10
3	Basal ínfero-septal	3	6	9	18
4	Basal inferior	1	7	10	18
5	Basal ínfero-lateral	1	7	10	18
6	Basal ântero-lateral		2	6	8
7	Medial anterior		1	5	6
8	Medial ântero-septal		2	5	7
9	Medial ínfero-septal	2	2	6	10
10	Medial inferior	3	6	10	19
11	Medial ínfero-lateral	3	7	8	18
12	Medial ântero-lateral	1	2	6	9
13	Apical anterior		1	6	7
14	Apical septal		2	4	6
15	Apical inferior	3	5	10	18
16	Apical lateral	2	3	8	13
17	Ápex	7	7	11	25
Total		26	64	126	216

Figura 17 – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123, em paciente do grupo 1. As áreas mais escuras representam diminuição da captação do radioisótopo nas paredes ínfero-lateral e apical (cabeça de setas).

Figura 18 – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123, em paciente do grupo 2. As áreas em laranja representam captação do radioisótopo (setas), áreas azuis ou escuras representam baixa ou ausência de captação.

Figura 19 – Imagens medicina nuclear do coração em cortes do eixo curto do VE com uso de metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123, em paciente do grupo 3. As áreas em laranja representam captação do radioisótopo (setas), áreas azuis ou escuras representam baixa ou ausência de captação.

Metaiodobenzilguanidina
(216/612)

Figura 20a

Figura 20b

Figura 20 – As ilustrações mostram, em porcentagem, os segmentos que apresentaram defeitos de captação miocárdica por MIBG, em todos os pacientes estudados. A Figura 20a mostra os defeitos nas paredes apical e ínfero-lateral (em vermelho). A Figura 20b mostra defeitos nas paredes apical, inferior e ínfero-lateral (em vermelho).

4.2.2 Comparação entre a inervação autonômica miocárdica e a função ventricular esquerda

As análises comparativas entre FEVE e a área de MIBG mostraram que quanto maior a área VE acometida, maior é a redução na função ventricular global ($p < 0,001$).

Os segmentos cardíacos que tinham distúrbio de motilidade na cine-RM e alteração de captação de MIBG apresentaram concordância moderada e significativa ($k=0,44$ e $p < 0,001$). Nos grupos 1 e 3, apesar de as respectivas concordâncias apuradas terem sido altas, os valores de *kappa* não foram bons, mesmo com probabilidades próximas da significância. O grupo 2 apresentou concordância moderada e significativa entre segmentos com distúrbios de motilidade e denervação autonômica (Tabela 16).

Tabela 16 – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a função ventricular esquerda

	Concordância	Concordância esperada	K	DP	Nível descritivo
Grupo 1	86,7%	84,7%	0,13	0,05	p = 0,007
Grupo 2	76,4%	57,4%	0,44	0,07	p<0,001
Grupo 3	61,2%	53,5%	0,16	0,06	p = 0,008
Todos	74,7%	54,9%	0,44	0,04	p<0,001

K = kappa, DP = Desvio-padrão.

4.2.3 Comparação entre a inervação autonômica e o realce tardio miocárdicos

As análises comparativas entre os exames de MN e RMC mostraram que quanto maior a área de defeito de captação de MIBG no VE, maior é a presença de realce tardio miocárdico por paciente ($k=0,50$ e $p<0,001$, Tabelas 17 e 18). Isso também foi válido por segmento miocárdico estudado ($k=0,44$ e $p<0,001$, Tabelas 19 e 20).

Para toda a população foi obtida uma correlação positiva (regressão linear) significativa entre a denervação miocárdica e a fibrose miocárdica; com isso, quanto maior a área de denervação, maior é a quantidade de fibrose miocárdica ($r=-0,56$, $p<0,001$, Figura 21).

Notou-se que houve mais pacientes com denervação autonômica que fibrose (27 vs. 24 pacientes, respectivamente, Tabela 17), sendo a maior diferença observada no grupo 1 (Tabelas 8 e 14). Da mesma maneira, o número total de segmentos com denervação também foi maior que aqueles com fibrose (214 vs. 186, Tabela 19), ficando a diferença entre o número de segmentos afetados quase que exclusivamente no grupo 1 ($p<0,001$) (Tabelas 11 e 15).

A Figura 22 ilustra, através de imagens de MN e RMC, a relação entre denervação autonômica e fibrose miocárdica.

Tabela 17 – Demonstração dos resultados normais e alterados por ressonância magnética cardiovascular e por medicina nuclear, com análise da concordância entre a alteração autonômica e o realce tardio miocárdicos, na população estudada

RM \ MN	Normal	Alterado	Total
Normal	6	5	11
Alterado	2	22	24
Total	8	27	35

Concordância = 80%, $k = 0,50$, $p < 0,001$.

Tabela 18 – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a fibrose miocárdica, na população estudada por grupo

	Concordância	Concordância esperada	K	DP	Nível descritivo
Grupo 1	66,6%	45,8%	0,38	0,22	$p = 0,045$
Grupo 2	81,8%	70,2%	0,38	0,30	$p = 0,098$
Grupo 3	91,6%	91,6%	0	0	-
Todos	80,0%	60,08%	0,50	0,16	$p < 0,001$

$K = \text{kappa}$; DP = Desvio-padrão.

Tabela 19 – Demonstração do estudo segmentar comparado por ressonância magnética (RTM) e por medicina nuclear (MIBG), com análise da concordância entre a alteração autonômica e o realce tardio miocárdicos

MIBG \ RTM	Normal	Alterado	Total
Normal	308	73	381
Alterado	101	113	214
Total	409	186	595

Concordância = 71%, $k = 0,44$, $p < 0,001$.

Tabela 20 – Análise da concordância entre a alteração autonômica miocárdica e a fibrose miocárdica por segmento, em cada grupo estudado

	Concordância	Concordância esperada	K	DP	Nível descritivo
Grupo 1	86,7%	84,7%	0,13	0,05	$p = 0,007$
Grupo 2	76,4%	57,4%	0,44	0,07	$p < 0,001$
Grupo 3	61,2%	53,5%	0,16	0,06	$p = 0,008$
Todos	75,79%	54,9%	0,44	0,04	$p < 0,001$

$K = \text{kappa}$, DP = Desvio-padrão.

Figura 21 – O gráfico demonstra a correlação entre as porcentagens de defeito de denervação autonômica e de fibrose da massa ventricular esquerda, nos pacientes chagásicos

Figura 22 – Imagens com ilustração do VE de um paciente do grupo 2, com captação normal (ponta de setas) apenas na parede ântero-septal (linha superior) mostrando a maior extensão de defeito de captação do radiofármaco em relação ao aparecimento de áreas de realce tardio (fibrose) (setas). Note a hipointensidade de sinal (normalidade) das paredes ântero-septal e ântero-lateral nas imagens de RTM (linha inferior). Aneurisma apical (seta curva). AD= átrio direito; AE= átrio esquerdo; VD= ventrículo direito e VE= ventrículo esquerdo.

5. DISCUSSÃO

A RMC demonstrou de forma não invasiva, a presença de fibrose em coração de pacientes nos diversos estágios da DCC e ainda, determinou a sua localização preferencial, extensão e frequência de aparecimento no ventrículo esquerdo.

A FM foi observada na técnica de realce tardio, após o uso de meio de contraste paramagnético a base de Gd, administrado por via endovenosa. A utilização dessa técnica definiu características teciduais, demonstrando claramente as regiões com fibrose como segmentos com alta intensidade de sinal (presença de realce tardio). Diferentemente, as regiões miocárdicas sem acometimento, viáveis portanto, encontraram-se escuras pelo rápido trânsito do contraste (sem realce tardio).

Essa técnica de exame apresenta elevada resolução espacial, e vem sendo utilizada na detecção de infartos miocárdicos em apresentações clínicas agudas e crônicas^(57-59,67) e também em outras doenças cardíacas não-isquêmicas^(54,72-76).

Nesse estudo, alguns pacientes na fase indeterminada (grupo 1), que aparentemente estariam livres de comprometimento cardíaco, apresentaram RTM, demonstrando a capacidade da RMC de revelar focos de FM já na fase sub-clínica da Dch. Na fase com comprometimento cardíaco da DCh (grupos 2 e 3), aonde a presença de FM é regra, o RTM também esteve presente.

Barretto AC e cols.⁽¹⁵⁾ já haviam observado em pacientes que, pelos critérios clássicos, se encontravam na fase indeterminada da DCh, anormalidades

nos exames para avaliação cardíaca não invasiva como a MN (ventriculografia por cintilografia e mapeamento cardíaco com pirofosfato de tecnécio), vetorcardiografia, ecocardiografia, teste de estresse, eletrocardiografia dinâmica^(13,14).

Nosso estudo também mostrou que o RTM detectado por RMC deve corresponder à lesão fixa e reproduzível, podendo ser delineado ao longo do tempo. Os três pacientes que foram submetidos novamente a exame de RM após 45 dias e seis meses mostraram que os RTM encontrados no primeiro exame repetiram-se com grande correspondência quanto às formas, aos tamanhos e às localizações no miocárdio nos exames subseqüentes.

Além disso, de uma forma geral, as regiões de realce hiperintenso no miocárdio após injeção de Gd endovenoso não representariam edema ou inflamação, e sim lesão definitiva do miocárdio (fibrose), baseado principalmente nos estudos patológicos da DCh e na compreensão da fisiopatologia do realce tardio por RMC^(55,58,60). Essa definição permitiu ainda, uma classificação da extensão transmural do realce.

O padrão de FM observado afetou predominantemente as porções subepicárdicas e mesocárdicas da parede ventricular esquerda e não se restringiu a territórios coronarianos, demonstrando uma distribuição mais difusa.

Esse padrão que preserva a camada subendocárdica e não se restringe ao território de irrigação arterial da coronária é atípico nos infartos miocárdicos em estudos por RMC, e ainda, até onde temos conhecimento, não relatado.

A RMC não apenas detectou como também permitiu quantificar a FM existente no miocárdio e correlacioná-la com a porcentagem da massa ventricular

esquerda, mostrando uma piora da função ventricular esquerda quanto maior a porcentagem de FM existente. Esta constatação não se constitui em um fato desconhecido, porém de difícil observação por outros métodos não invasivos.

Foi demonstrado ainda que a quantidade de FM aumenta a partir do menor para o maior estágio de gravidade da doença, como já esperado pela evolução conhecida da DCh.

A análise segmentar de presença de RTM forneceu informação que os segmentos apical, inferior e ínfero-lateral são sítios preferenciais da FM nos pacientes de Chagas *in vivo*, em concordância com os estudos patológicos^(25,30-32). Isso reforça a hipótese fisiopatológica de que a FM é encontrada nas regiões de circulação terminal como o ápice (circulação terminal entre as artérias coronária direita e circunflexa esquerda)^(81,82).

Os segmentos que mostraram disfunção mais acentuada também apresentam maior porcentagem de área de realce tardio. Quando um segmento apresentou uma extensão transmural avaliada acima de 50%, este perdeu completamente sua contração, em outras palavras, os segmentos acinéticos e discinéticos apresentaram mais que 50% do total da área do segmento miocárdico com realce tardio, demonstrando que o grau de acometimento (acima de 50%) deva ser o fator decisivo na manutenção da função cardíaca e, conseqüentemente, da evolução clínica.

Para análise da função autonômica, utilizamos o método de medicina nuclear com radioisótopo metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123. As anormalidades na inervação autonômica cardíaca foram definidas como defeitos na captação do radiofármaco no ventrículo esquerdo. Os defeitos de captação

foram encontradas em quase todos os pacientes dos grupos com doença cardíaca (grupos 2 e 3) e na maioria dos pacientes da FI (grupo 1).

Em nosso estudo, os pacientes assintomáticos (grupo 1), apresentaram porcentagem maior (quase o dobro) de alterações da inervação autonômica quando comparados com os resultados obtidos por Simões MV e cols.⁽⁸³⁾, empregando metodologia similar para pesquisa de denervação autonômica cardíaca em chagásicos. Entretanto, nas demais fases, já com comprometimento cardíaco (grupos 2 e 3), a proporção de alterados não conflitou com os achados na literatura⁽⁸³⁾.

Os defeitos de captação de MIBG representariam a agressão miocárdica mais precoce (sub-clínica) dos pacientes chagásicos, concordando com a presença de infiltrado inflamatório no miocárdio de pacientes na FI da doença, como demonstrada através de biópsias endomiocárdicas⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

Essas correlações com observações patológicas em estudos experimentais de DCh sugerem que a lesão nervosa cardíaca deva ser secundária a agressão inflamatória às fibras miocárdicas que estão localizadas intimamente perto das estruturas neurais.

A presença de anormalidades de captação de MIBG em pacientes chagásicos indicaria presença de distúrbio anatômico e/ou funcional na inervação simpática do VE, demonstrando importante alteração na inervação autonômica miocárdica nas várias fases da DCC e, inclusive, nos indivíduos que não apresentam qualquer envolvimento cardíaco.

O SN simpático exerce controle no fluxo coronariano transmural, sendo que a constrição adrenérgica no subepicárdio ajuda a manter o fluxo para o

subendocárdio durante a taquicardia induzida pelo esforço⁽⁸⁷⁾. Uma vez que as arteríolas também sofrem denervação, isto poderia levar a uma reatividade vascular anormal proporcionando situações de distúrbios de microcirculação com conseqüente dano miocárdico.

Marin-Neto e cols.⁽⁸⁸⁾ chegaram a levantar a hipótese de que existiriam inclusive áreas de miocárdio hibernante na cardiopatia chagásica. Estas alterações estariam relacionadas a alterações da reatividade vascular e dos vasos propriamente ditos (arterite) com conseqüente isquemia regional.

As áreas onde se observou hipocaptação com MIBG e que eram normais na RMC poderiam estar relacionadas a esse descontrole e preceder lesões fibróticas.

Os RTM na RMC indicam áreas de fibrose mural entremeadas por miocárdio normal, que estão associados, topograficamente, às alterações de contração segmentar miocárdica e às áreas da denervação simpática. Para isso, o desaparecimento de fibras simpáticas na cicatriz miocárdica parece ser uma possibilidade plausível.

A redução na captação de MIBG nas imagens tardias após a injeção do radiofármaco pode representar alterações de metabolismo em fibras nervosas estruturalmente normais, com desajuste de captação e do processo de armazenamento de catecolaminas⁽⁴¹⁾.

Quanto à distribuição miocárdica de MIBG na casuística apresentada, foram evidenciadas alterações de dois tipos: áreas focais de hipocaptação na maioria dos casos e hipocaptação difusa em outros.

A alteração difusa de captação de MIBG poderia estar associada tanto à lesão anatômica difusa (denervação propriamente dita), quanto à hiperestimulação simpática com elevação dos níveis de noradrenalina sérica nos portadores de IC ou ainda a diminuição do número de receptores disponíveis na terminação nervosa (*down-regulation*).

Essas anormalidades discretas e difusas de captação miocárdica do radiofármaco podem ser de difícil reconhecimento puramente visual pelos examinadores, sendo necessário na maioria das vezes, avaliação complementar através do cálculo do tempo de passagem (*washout*) do radiofármaco e/ou correlação de captações com o mediastino para sua percepção⁽⁸⁹⁾.

Nos pacientes cujos exames de MIBG tiveram resultados normais, as alterações difusas-discretas de captação poderiam passar despercebidas, podendo justificar, em parte, a ocorrência de pacientes com presença de alterações na RMC (um do grupo 2 e outro do grupo 3) com exame de MIBG normal em nosso estudo.

Em estudos dirigidos por Giorgi⁽⁹⁰⁾ com quantificações realizadas de forma semi-automática através de mapas polares e normalização das imagens de MIBG para o máximo de atividade, as alterações em alguns pacientes não eram percebidas e que poderiam estar anuladas entre os pacientes chagásicos que apresentavam anormalidades difusas e discretas, não se reconhecendo diferença entre eles. Este fato poderia explicar, em parte, a diferença encontrada entre nosso estudo nos indivíduos assintomáticos que apresentaram alguma alteração de captação de MIBG (58,3%) e os relatados na literatura (33%)⁽⁸³⁾.

O estudo de Simões e cols.⁽⁸³⁾ usando mapeamento polar e normalização para o máximo de atividade, também não realizou o cálculo de *washout* ou a correlação de captação miocárdica com a do mediastino, o que poderia ter aumentado a percepção de alterações de captação de comprometimentos difusos e discretos ou de alterações focais.

As áreas de hipocaptação de MIBG localizadas são mais facilmente reconhecíveis visualmente e são compatíveis com denervações autonômicas simpáticas focais no miocárdio.

As áreas de fibroses focais observadas nos estudos com RMC, estão associadas topograficamente às lesões localizadas causada pelo *T. cruzi* ou por uma reação inflamatória do organismo ao mesmo^(25,91). Do mesmo modo, a lesão ao nível da terminação nervosa autonômica, que é sensível à hipóxia, poderia se estabelecer pelo processo inflamatório com edema e isquemia.

A relação obtida entre a extensão da área alterada de MIBG e o grau de disfunção ventricular esquerda para cada grupo estudado sugere que o distúrbio autonômico cardíaco correlaciona-se com a progressão da gravidade da doença cardíaca chagásica.

Dois aspectos merecem destaque sobre a correlação da progressão da lesão miocárdica vs. denervação simpática cardíaca.

Primeiro, o defeito de captação de MIBG está intimamente correlacionado com a localização topográfica das alterações de motilidade segmentar miocárdica, bem como aos RTM nos pacientes nas formas mais avançadas da doença, porém em maior extensão.

Segundo, nos pacientes sem evidências clínicas de envolvimento miocárdicos (Grupo 1), as anormalidades de inervação simpática são ainda mais extensas quando comparadas com as áreas de disfunção segmentar e fibrose. As hipocaptações de MIBG também predominaram nas áreas onde a motilidade segmentar e o RTM aparecem comprometidos nos estágios mais avançados da doença.

Este resultado confirma e estende os achados de estudos prévios com emprego de métodos similares^(17, 20, 92), particularmente, pela demonstração da presença de defeitos de perfusão com Sestamibi em uma porção significativa dos pacientes no estágio inicial da DCh, sem outras evidências de dano miocárdico, na mesma proporção observada por RMC nesse estudo (8,6% no Grupo 1).

É relevante ressaltar que ainda houve uma significativa associação topográfica entre os segmentos com distúrbios de motilidade (discinérgicos), presença de RTM e defeitos de captação de MIBG neste estudo.

Quanto ao RTM por imagens de RMC devemos considerar os princípios físicos e patológicos de formação da imagem desses métodos. O realce hiperintenso na técnica de RTM depende apenas da chegada e da retenção do meio de contraste a base de Gd no espaço intersticial microscopicamente aumentado no tecido cicatricial miocárdico após a destruição dos miócitos⁽⁹³⁾ e não sofre interferência dos miócitos ou das células neurais que podem estar entremeados ou afetados ao redor da área agredida, que poderiam passar a emitir fótons para captação cintilográfica após o uso do radiofármaco.

Quanto a cintilografia com MIBG, a maior extensão dos defeitos decaptação em relação ao RTM encontrado, pode estar relacionada ao maior

comprometimento do SN autonômico quando comparado com o comprometimento muscular, pois haveria mais áreas denervadas (funcional ou anatomicamente) do que áreas fibrosadas. A captação de MIBG depende da integridade dos receptores simpáticos e também da presença de uma bomba de sódio e potássio íntegra, como ocorre com a norepinefrina⁽⁹⁴⁾. Dae e cols.⁽⁹⁵⁾ sugerem que esta diferença seria explicada pela maior sensibilidade do sistema nervoso a hipóxia, como tem sido demonstrado no IM.

Devido à inflamação miocárdica crônica e conseqüente liberação de citocinas e outros mediadores, a microcirculação miocárdica sofrer repetidos episódios de vasodilatação intensa e generalizada de toda a microcirculação. Isso leva a uma perda temporária do tônus regulador vascular da microcirculação coronariana com conseqüente redução do fluxo sangüíneo distal e terminal, por provável lesão neuronal autonômica cardíaca, sendo talvez esta a explicação para a detecção maior em número de pacientes, de segmentos e da extensão de defeitos de captação de MIBG, em relação aos resultados RMC.

Teoricamente, isso leva a isquemia miocárdica das regiões distais da circulação coronariana (segmento apical e infero-lateral basal), levando a perda do tônus vascular na microcirculação proximal⁽⁸¹⁾. As informações sobre a caracterização tecidual miocárdica e funcional segmentar, com detecção da FM, fornecido pelas imagens de RMC demonstraram que mais da metade dos segmentos afetados, de fato, são os segmentos apical e infero-lateral basal.

5.1 Limitações do Estudo

Na população estudada, os pacientes foram cuidadosamente selecionados para que os fatores de risco para doença aterosclerótica representassem baixíssima possibilidade de influência sobre os resultados. Porém a exclusão definitiva da DAC só é possível através de cineangiocoronariografia, não tendo havido, em nosso estudo, indicação clínica para a submissão de todos os pacientes a esse exame.

A FI (grupo 1) constitui uma fase heterogênea da DCh e que causa controvérsia quanto a sua caracterização cabal. Esta inclui uma gama de indivíduos que varia desde o totalmente normal até aqueles com alterações em alguns testes. A proporção de alterações observadas pode ser variável de uma casuística para outra, o que pode induzir a uma frequência de alterações detectadas diferente de estudo para estudo. A aceitação a submissão aos exames radiológicos gastrointestinais baritados pelos pacientes assintomáticos é reconhecidamente baixa e alguns pesquisadores advogam mudanças quanto aos critérios atualmente exigidos⁽¹³⁾.

As limitações deste estudo incluíram, ainda, as contra-indicações da RM. Já são encontrados em desenvolvimento, e em uso, materiais que não sofrem alterações com o campo magnético.

A claustrofobia e outros problemas psicológicos que também se constituem em contra-indicação a RM podem estar presentes em cerca de 10% da população geral que se submete a esse exame⁽⁹⁶⁾, porém cerca de 2 a 4% apresentam

distúrbios de ansiedade intratáveis, realmente impedindo a realização do exame⁽⁹⁷⁾.

O fato da paciente que não completou o estudo por RMC estar em classe funcional II e outros pacientes que manifestavam maior gravidade de IC (CF III NYHA) o terem conseguido, sugere que ela deva estar dentro da faixa conhecida de recusa ao exame por distúrbio de ansiedade.

Os pacientes com manifestações de IC mais graves (CF III e IV NYHA), podem apresentar maiores dificuldades para completar estudos por RMC, pelo fato de sentirem grande desconforto respiratório principalmente em decúbito, sendo este imprescindível à realização deste exame.

Outra limitação do estudo por RMC é a presença de arritmias, muito comum na DCC, o que produz dificuldade de acoplamento eletrocardiográfico. A dificuldade de sincronismo com ECG não é um fator de impedimento à realização, porém causa degradação da qualidade do exame⁽⁹⁶⁾.

Os custos da RMC, material usado e meio de contraste paramagnético (Gd) devem ser levados em conta na relação do custo vs. benefício do exame, havendo uma tendência atual de diminuição de valores⁽⁹⁶⁾.

A obtenção de dados de forma semi-automática e visual foi fator limitador ao estudo, pois pode apresentar algumas incorreções. Esta é influenciada pela destreza do operador no caso da RMC e pela radiação de fundo na MN. No caso da MN, a contribuição hepática na parede inferior e a pulmonar, nas paredes anterior e lateral, podem prejudicar a avaliação nos casos que estes componentes são importantes.

Outro fato relevante que limita a extensão deste trabalho é a possibilidade de alterações difusas e discretas nos exames cintilográficos terem sido avaliados como normais apenas pelo critério visual adotado e sem a complementação por cálculo de passagem (*washout*) do radiofármaco ou pela comparação com a captação com o mediastino.

6. CONCLUSÃO

As imagens de ressonância magnética com técnica de realce tardio miocárdico após uso de meio de contraste (gadolínio) e a medicina nuclear (meta-iodobenzilguanidina marcada com Iodo-123):

1. demonstraram fibrose miocárdica no ventrículo esquerdo em pacientes chagásicos e, ainda, permitiram determinar a sua localização, extensão e frequência nos diversos estágios da doença cardíaca crônica;
2. avaliaram quantitativamente a função ventricular esquerda (regional e global), demonstrando a piora da função quanto maior a quantidade de fibrose miocárdica;
3. demonstraram alterações da inervação simpática miocárdica de pacientes chagásicos em maior extensão e frequência que os achados de fibrose miocárdica pela ressonância magnética, porém com localização similar, nos diversos estágios da doença cardíaca crônica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;1:159-218.
2. Chagas C. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz 1922;15:1.
3. WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. Geneva: World Health Organization. WHO technical reports series. 2002;905:i-vi, 1-109
4. Elimination of transmission of Chagas disease in southernmost Latin America. World Health Forum. 1994;15(3):299-300.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION Expert Committee on the Control of Chagas Disease. Control of Chagas disease. Geneva: World Health Organization. WHO technical reports series: 1991, 811, p.1.
6. Wanderley DM, Correa FM. Epidemiology of Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J. 1995 Mar-Apr;113(2):742-9.
7. Moraes-Souza H, Bordin JO. Strategies for prevention of transfusion-associated Chagas' disease. Transfus Med Rev. 1996 Jul;10(3):161-70.
8. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol. 2000 Dec; 23(12):883-9.

9. Ciaravolo RM, Domingos MF, Wanderley DM et al. Autochthonous acute Chagas' disease in Sao Paulo State, Brazil: epidemiological aspects. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39:171-174.
10. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da Trypanosomíase Americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1922, 14:5-61.
11. Ianni BM, Mady C. The indeterminate form of Chagas's disease. Myths vs facts. *Arq Bras Cardiol*. 1997 Mar;68(3):147-8.
12. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989 Jul-Sep;22(3):147-56.
13. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Dec;79(6):623-7.
14. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Jul;77(1):59-62.
15. Barretto AC, Azul LG, Mady C, Ianni BM, De Brito Vianna C, Belloti G, Pileggi F. Indeterminate form of Chagas' disease. A polymorphic disease. *Arq Bras Cardiol*. 1990 Dec;55(6):347-53.
16. Maciel BC, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995 Mar-Apr;113(2):814-20.

-
17. Marin-Neto JA, Marzullo P, Libonatti C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abatte A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *American Journal of Cardiology*. 1992, 69:780-784.
18. Simões MV, Ayres EM, Santos JL, Schmidt A, Pintya AO, Maciel BC, Marin-Neto JA. Detecção da isquemia miocárdia em chagásicos crônicos precordialgia atípica pelos testes de esforço e Holter. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1993, 60:315-319.
19. Simões MV, Dantas RO, Ejima FH, Meneghelli UG, Maciel BC, Marin-Neto JA. Origem esofágica de dor precordial em pacientes chagásicos com artérias coronárias subepicárdicas normais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1995, 64:103-108.
20. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325: 763-8.
21. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991; 30:195-202.
22. Carrasco HA, Parada H, GuerreroL, Duque D, Molina C. Prognostic implications of clinical, eletrocardiografic and hemodynamic finding in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27-38.
23. Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JS MO. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84:261-7.

24. Mady C, Cardoso RHA, Barreto ACP, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3098-102.
25. Higuchi MD. Endomyocardial biopsy in Chagas' heart disease: pathogenetic contributions. *Sao Paulo Med J.* 1995 Mar-Apr;113(2):821-5.
26. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Maguire JH. Experimental Chagas' disease in dogs. A pathologic and ECG study of the chronic indeterminate phase of the infection. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1981;105:460-464.
27. Barretto AC, Mady C.,Arteaga FE, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F, Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas'disease, *American Heart Journal* 1986;111:307-312.
28. Carrasco HA, Palacios Pru et al Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *American Heart Journal* 1987;113:716-724.
29. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J.* 1986 Feb;111(2):307-12.
30. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. Anatomia patológica de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 76:189-197, 1981.
31. Lopes ER, Chapadeiro E, Rocha A. Anatomia Patológica do coração na forma indeterminada. In Cançado JR, Chuster M (eds) *Cardiopatía chagásica*, Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, p. 29-40, 1985.

32. Lopes ER, Rocha A, Adad SJ, Fernandes EL, Chapadeiro E. Estudo necroscópico de um caso de forma crônica da doença de Chagas com eletrocardiograma e raio-X de tórax normais. Referência especial ao sistema excito-condutor do coração. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1988;21:67-70.
33. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J*. 1990;120:233-236.
34. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation*. 1990;82:1900-1909.
35. Torres CM. Myocytolysis and fibrosis of the myocardium in Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1960;58:161-182.
36. Rossi MA, Goncalves S, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol*. 1984;114:209-216.
37. Rossi MA, Carobrez SG. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. *Br J Exp Pathol*. 1985;66:155-160.
38. Flotats A, Carrio I. Cardiac neurotransmission SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004 Sep-Oct;11(5):587-602. Review.

39. Parthenakis FI, Prassopoulos VK, Koukouraki SI, Zacharis EA, Diakakis GF, Karkavitsas NK, Vardas PE. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol*. 2002 Jan-Feb;9(1):15-22.
40. Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging, 42:1062-1076. . Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1062-76.
41. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L., e cols. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 1987; 28: 1625-36.
42. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1981 Feb;22(2):129-32.
43. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002 Jan-Feb;9(1):75-94.
44. Zhao C, Shuke N, Yamamoto W, Okizaki A, Sato J, Ishikawa Y, Ohta T, Hasebe N, Kikuchi K, Aburano T. Comparison of cardiac sympathetic nervous function with left ventricular function and perfusion in cardiomyopathies by (123)I-MIBG SPECT and (99m)Tc-tetrofosmin electrocardiographically gated SPECT. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1017-24.
45. Koberle F. Chagas disease: a disease of the peripheral autonomic nervous system. *Wien Klin Wochenschr*. 1956 Apr 27;68(17):333-9

46. da Cunha AB. Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system. *Rev Port Cardiol.* 2003 Jun;22(6):813-24.

47. Wesbey GE, Higgins CB, Mcnamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R, Ehman RL, Lovin J, Brasch RC. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984; 153:165-9.

48. Mcnamara MT, Tscholakoff D, Revel D, Soulen R, Schechtman N, Botvinik E, Higgins CB. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-80. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2260-4.

DTPA. *Radiology* 1986; 158:765-9.

49. Schefer S, Malloy CR, Katz J, Parkey RW, Buja LM, Willerson JT, Peshock M. Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: identification of myocardial bed at risk. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1064-72.

50. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Higgins CB. Reperfused myocardial infarctions on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence of loss of compartmentalization of contrast media. *Mag Reson Med* 1994; 31:31-9.

51. Judd IRM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JAC, Mohan V, Becker LC, Zerhouni EA. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; 92:1902-10.

52. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd IRM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100:1992-2002.

53. Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhaes AC, Mady C, Pereira Barretto AC, Albuquerque CP, Bellotti G, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings. *Arq Bras Cardiol*. 1995 Nov;65(5):413-6.

54. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Parga JR, Ávila LF, Meneghetti JC, Ianni B, Mady C, Ramires JAF. Myocardial delayed enhanced MRI detects atypical pattern of myocardial fibrosis in Chagas' Disease. *Circulation*, v. 106, n.19 II, p. 653. 2002.

55. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Jun;19(6):771-88.

56. Lima JAC, Judd IRM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. *Circulation* 1995; 92:1117-25.

57. Bax JJ, de Roos A, van Der Wall EE. Assessment of myocardial viability by MRI. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;10(3):418-22.

58. Lima JA. Myocardial viability assessment by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):902-4.

59. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd IRM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
60. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-1453.
61. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-223.
62. Rochitte CE, Lima JAC, Bluemke DA, Reeder SB, Mcveigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:1006-14.
63. Wu KC, Zerhouni EA, Judd IRM, Lugo-Oliveiri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JAC. The prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:765-72.
64. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, Mcveigh ER, Bluemke DA, Wu KC, Becker LC, Lima JAC. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2734-41.
65. Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd IRM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determines MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996; 94:3318-26.

66. Petersen SE, Mohrs OK, Horstick G, Oberholzer K, Abegunewardene N, Ruetzel K, Selvanayagam JB, Robson MD, Neubauer S, Thelen M, Meyer J, Kreitner KF. Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.*2004;6(2):541-8.
67. Gerber BL, Caiot J, Bluenke DA, Srichai MB, Mellilo G, Lima JAC. Serial characterization of human acute and chronic infarcts using gd-DTPA MRI. (abstract) *Circulation* 2000; 102:II-510.
68. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance: twenty-first century solutions in cardiology. *Clin Med.* 2003 May-Jun;3(3):273-8.
69. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2260-4.
70. Judd RM, Kim RJ. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 Jul 9;106(2):e6; author reply e6.
71. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2253-9.
72. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and

coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54-9.

73. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003 Dec;24(23):2151-5.

74. Bogaert J, Goldstein M, Tannouri F, Golzarian J, Dymarkowski S. Original report. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Apr;180(4):981-5.

75. Akisawa M, Matsumura Y, Kitaoka H, Yamasaki N, Takata J, Doi Y. Myocardial enhancement on magnetic resonance imaging with gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid and improvement of left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2002 Oct;40(4):145-52.

76. Korcyk D, Edwards CC, Armstrong G, Christiansen JP, Howitt L, Sinclair T, Bargeois M, Hart H, Patel H, Scott T. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in a patient with familial isolated ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(2):569-76.

77. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003 Jul;5(3):505-14. Erratum in: *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(4):613-5.

78. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on

Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.

79. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: Implications for clinical studies. *J Nuc Cardiol* 2004; 11 (2):126-33.

80. Rosner, B. - Fundamentals of Biostatistics - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.

81. Higuchi ML, Fukasawa S, de Brito T et al. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart*. 1999 ;82:279-285.

82. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000 Sep;94(6):571-9.

83. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):975-81.

84. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology*. 1984 Dec;35(12):755-9.

85. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1986 Feb;111(2):307-12.
86. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, Pileggi F. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*. 1987 Nov;10(11):665-70.
87. Feigl EO. Adrenergic control of transmural coronary blood flow. *Basic Res Cardiol*. 1990;85 Suppl 1:167-76.
88. Marin-Neto JA, Simoes MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, Maciel BC. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995 Mar-Apr;113(2):826-34. Review.
89. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol*. 2004 Mar-Apr;11(2):126-33.
90. Giorgi MCP, Avaliação cintilográfica da inervação cardíaca simpática e da perfusão miocárdica na doença de Chagas. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina. 1997.
91. Okumura M. Pathogenese of chagasic myocarditis: (an experimental study). *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1996;5 (195):166-174,.

92. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R. Chronic Chagas' cardiomyopathy: effects of dipyradamole on ventricular dynamics. *Arq Bras Cardiol.* 1983 Nov;41(5):373-8.
93. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1117-25.
94. Tobes MC, Jaques S Jr, Wieland DM, Sisson JC. Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1985; Aug;26(8):897-907.
95. Dae MW. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol.* 1994; Mar-Apr;1(2 Pt 2):S23-30.
96. Flaherty JA, Hoskinson K. Emotional distress during magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 1989 Feb 16;320(7):467-8.
97. Manning WJ, Pennell DJ. in *Cardiovascular magnetic resonance*. Ed: Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002. p 66.

* Referências Bibliográficas de acordo com as normas de Vancouver.