NACKLE JIBRAN SILVA

**Avaliação de realce tardio pela Tomografia Computadorizada em
pacientes chagásicos crônicos com disfunção ventricular**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto
Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada à Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco
Pinto

**SÃO PAULO
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Jibran, Nackle

Avaliação do realce tardio pela tomografia computadorizada em
pacientes chagásicos crônicos com disfunção ventricular / Nackle
Jibran.-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli F. Pinto

Descritores: 1. Doença de Chagas 2. Tomografia 3. Disfunção
Ventricular. 4. Aumento da Imagem.

USP/IDPC/Biblioteca/039/14

DEDICATÓRIA

À minha família, meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

A Deus agradeço o dom da vida, a saúde, os livramentos diários, os dias perfeitos, as noites dormidas em paz e a capacidade para realizar este estudo.

A meu pai e amigo Moacir, exemplo de força, dedicação, alegria e simplicidade, que, muitas das vezes, abriu mão de seus próprios sonhos para realizar os meus. Agradeço pelo apoio e suporte, sem a estrutura familiar estável criada por você e por minha mãe esta tese jamais seria feita.

A minha mãe Neyla, exemplo de vida, força, bondade, paciência e amor, dedico essa tese a você, mulher sábia e serena que me deu todo apoio possível para que eu pudesse escrever esta tese.

A meu irmão Moacir Neto, grande homem, inteligente, amigo de toda a vida, companheiro eterno, obrigado pelo amor e incentivo.

A meu grande amigo e irmão, Antonio Tito Paladino, companheiro de residência e estudo, por me ajudar desde a realização dos primeiros exames até o final da tese, sempre presente, ajuda fundamental.

Ao grande amigo Dr. João Braga pelas inúmeras aulas assistidas juntos, pelo apoio e companherismo durante esse projeto.

O mais profundo agradecimento a meu Orientador, Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, pelo estímulo e a oportunidade de trabalharmos juntos.

Ao grande médico e amigo Afonso Akio Shiozaky, o melhor e mais completo médico de já conheci, obrigado por me ensinar e ajudar na realização desta tese.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação, Valquíria Cristina Dias e Janeide Alves Santos, por todas as informações e atenção dispensada durante o meu Doutorado.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para elaboração desta Tese.

***“Viver é a coisa mais rara do mundo, a
maioria das pessoas apenas existe”.***
Oscar Wilde

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO**LISTA DE ABREVIATURAS****LISTA DE TABELAS****LISTA DE FIGURAS****RESUMO****ABSTRACT**

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Epidemiologia	7
1.1.1 Fisiopatologia	11
1.1.2 Disautonomia	12
1.1.3 Distúrbios Vasculares	13
1.1.4 Dano Miocárdico Diretamente Relacionado à Persistência de Parasitismo	15
1.1.5 Respostas Imunológicas	17
1.2 Apresentação Clínica	18
1.2.1 Fase Aguda	18
1.2.2 Fase Crônica	21
1.2.3 Forma Indeterminada (Latência) A	21
1.2.4 Forma Cardíaca	22
1.2.5 Outras Formas	25
1.3 Métodos Diagnósticos	25
1.3.1 Tratamento	27
1.3.2 Prognóstico	28
2 HIPÓTESE	31
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivos Primários	33
3.2 Objetivos Secundários	33
4 CASUÍSTICA	35
4.1 Delineamento do Estudo e População-Alvo	35
4.2 Critérios de Inclusão	35
4.3 Critérios de Exclusão	36

5 MÉTODOS.....	38
5.1 Diagnóstico de Cardiopatia Chagásica	38
5.2 Avaliação da Função Ventricular Contrátil	38
5.3 Tomografia Coronária de Múltiplos Detectores	39
5.3.1 Preparo e Posicionamento dos Pacientes para TCMD	39
5.3.2 Protocolo de Aquisição das Imagens da TCMD	40
5.4 Análise das Imagens	41
5.4.1 Escore de Cálcio.....	41
5.4.2 Angiotomografia Coronária	42
5.4.3 Realce Tardio	43
6 ESTATÍSTICA E RESULTADOS.....	48
6.1 Análise Estatística.....	48
6.2 Resultados	49
7 DISCUSSÃO.....	55
8 CONCLUSÃO	62
9 REFERÊNCIAS	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
CCC	Cardiopatia Chagásica Crônica
CDI	Cardio Desfibrilador Implantável
DAC	Doença Arterial Coronária
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FE	Fração de Ejeção
FEV	Fração de Ejeção Ventricular
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HU	Unidades <i>Hounsfield</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IL-4	Interleucina 4
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RM	Ressonância Magnética
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RT	Realce Tardio
RX	Raio X
TCMD	Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Tabela demográfica	49
Tabela 2 -	Tabela de frequência dos fatores de risco para aterosclerose	50
Tabela 3 -	Número de segmentos miocárdios acometidos com realce tardio e sua frequência de aparecimento nos pacientes em estudo	51
Tabela 4 -	Correlação da quantidade de realce tardio com a fração de ejeção (FE) e com o escore de cálcio (EC)	52
Tabela 5 -	Associação entre o número de segmentos acometidos com realce tardio com o grau de estenose coronária	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	A) Modelo dos três compartimentos; B) Medida da concentração de gadolínio no sangue e miocárdio; C) No tecido cicatricial; D) No tecido viável.	3
Figura 2 -	Comparação in vivo(a) imagem cine diastólica, (b) in vivo ressonância magnética cardiovascular com gadolínio, (c) da amostra bruta de seções de um coração explantado, e (d) cortes histológicos corados com vermelho sírio.	4
Figura 3 -	Três pacientes com insuficiência cardíaca devido à DAC (Doença Arterial Coronária) com padrão de realce tardio tipo subendocárdico e transmural respeitando o território referente à artéria culpada.....	4
Figura 4 -	Três pacientes com insuficiência cardíaca com estrias de realce tardio mesocardial acometendo o septo, e as regiões basais e mediais do VE (ventrículo esquerdo).....	5
Figura 5 -	Três pacientes com insuficiência cardíaca apresentando focos desiguais e irregulares de realce tardio.	5
Figura 6 -	Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos, onde os pacientes livres de eventos estão agrupados por presença ou ausência de realce tardio pela ressonância magnética cardiovascular.	6
Figura 7 -	Equivalência entre áreas de realce tardio observadas em ambos os métodos.	7
Figura 8 -	Representação esquemática das áreas de isquemia em territórios limítrofes de dupla irrigação devido a episódios de vaso dilatação que poderiam explicar a fibrose localizada do feixe de condução, ponta do VE e VD, e parede posterior do VE.....	15
Figura 9 -	Coração de paciente chagásico falecido com ICC, mostrando foco de infiltrado inflamatório no miocárdio rodeando amastigotas e antígenos do <i>T. cruzi</i> detectados em marrom pela técnica de imuno-histoquímica..	17
Figura 10 -	A presença de edema palpebral unilateral.	19

Figura 11 - Lesão nodular, focal, endurecida e arroxeada, que pode descamar e que, geralmente, dura cerca de 2 semanas (chagoma de inoculação).	20
Figura 12 - Preparo e posicionamento dos pacientes para TCMD.	39
Figura 13 - O cálculo do escore de cálcio foi baseado no método de Agatston feito em cortes com espessura de 3mm.....	42
Figura 14 - Angiotomografia coronária evidenciando placa calcificada no terço proximal da artéria descendente anterior.	43
Figura 15 - Esquema de segmentação miocárdica, segundo orientação da <i>American Heart Association (AHA)</i>	45
Figura 16 - Imagem tomográfica mostrando áreas de realce tardio na parede septal e lateral do ventrículo esquerdo.....	45
Figura 17 - Imagem tomográfica mostrando áreas de realce tardio na região apical (aneurisma apical característico da Doença de Chagas).	46
Figura 18 - Gráfico: Bloxplot da FE pelo ecocardiograma (ECO) e número de segmentos de Realce Tardio (RT).	52

RESUMO

Silva NJ. *Avaliação de realce tardio pela Tomografia Computadorizada em pacientes chagásicos crônicos com disfunção ventricular* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2013.

A Doença de Chagas é uma infecção parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi*¹, transmitida aos humanos principalmente pelas fezes contaminadas de insetos triatomídeo. Esta patologia permanece endêmica na América Latina com grande impacto socioeconômico. O envolvimento cardíaco é a principal causa de morte, sendo que a fisiopatologia e a evolução clínica da doença não são completamente compreendidas e a estratificação de risco permanece desafiadora. A presença de disfunção miocárdica associada ou não à doença arterial aterosclerótica vem acompanhada de áreas de fibrose miocárdica e tem se mostrado como importante fator de pior prognóstico. Ressonância Magnética (RM) é um método já consagrado na detecção de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio (RT). Os objetivos deste trabalho foram: identificar e quantificar a área de realce tardio em pacientes com Cardiopatia Chagásica e disfunção contrátil do ventrículo esquerdo por meio da Tomografia Coronária; associar a extensão do RT pela tomografia com a FE do ventrículo esquerdo, medida pela ecocardiografia; determinar se há ou não associação da presença e extensão do realce tardio com a presença de coronariopatia significativa; determinar a presença de aterosclerose coronária neste subgrupo de pacientes chagásicos por meio do escore de cálcio; e identificar a presença de coronariopatia obstrutiva nesta população. Foram selecionados 36 pacientes com o diagnóstico confirmado de Doença de Chagas e disfunção ventricular (FE < 50%) confirmada pela ecocardiografia que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão, e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes foram submetidos a angiotomografia coronária com a técnica de realce tardio e escore de cálcio. Todos os pacientes completaram o protocolo sem efeitos adversos com dose de radiação média de 11,17 +- 1,26 mSv e com exames interpretáveis. Observadores cegos e independentes, sem conhecimento prévio dos dados clínicos ou dos exames, realizaram análise visual e quantitativa do grau de estenose coronária, do escore de cálcio e do realce tardio. A média da idade foi de 57,5+- 8, dos quais 61,1% eram mulheres. A média da FE foi de 38,19 +- 6,91. Foram encontradas 2 lesões significativas (>50%) em 2 pacientes. A média do escore de cálcio foi de 19,06 +- 40,72. A fibrose miocárdica foi observada em 86,1% dos 36 pacientes e sua quantificação foi realizada de acordo com o esquema de segmentação miocárdica segundo a orientação da American Heart Association. A partir dos nossos achados, concluímos que, por meio da

Tomografia coronária, é possível identificar áreas de fibrose miocárdica em pacientes chagásicos, que a quantidade de fibrose é inversamente proporcional à fração de ejeção ventricular esquerda ($r = 0,52$ $p = 0,0011$) e que a fibrose segue um padrão de localização específico da doença. Nossos achados permitem também inferir que a fibrose miocárdica nesse grupo de pacientes não se correlaciona à presença de obstruções coronárias, sendo o padrão de realce tardio diferente daquele observado em portadores de doença arterial coronária. Não houve correlação entre o escore de cálcio e áreas de fibrose vistas pela técnica de realce tardio ($r = 0,04$ $p = 0,80$). Desta forma, a tomografia pode ser uma alternativa à RM para a pesquisa de fibrose em pacientes chagásicos, aspecto que pode ser particularmente relevante naqueles que apresentam contraindicação formal à realização deste exame.

Descritores: Tomografia computadorizada; Doença de Chagas; Realce tardio.

ABSTRACT

Silva NJ. *Delayed enhanced computed tomography in chronic chagasic patients with ventricular dysfunction* [thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Cardiology Institute, Associated Entity of the University of São Paulo; 2013.

Chagas disease is a parasitic infection caused by *Trypanosoma cruzi*¹. It is transmitted to humans mainly by the infected feces of triatomine insects. This pathological condition remains endemic in Latin America, posing a major socioeconomic impact on the region. Cardiac involvement is the principal cause of death of patients, given that the physiopathological mechanism and clinical evolution of the disease are not fully understood and risk stratification remains a challenge. Whether associated with arteriosclerotic vascular disease or not, the presence of myocardial dysfunction is accompanied by areas of myocardial fibrosis and has emerged as an important factor associated with poor prognosis. Magnetic resonance (MR) imaging is a well-established method of detecting myocardial fibrosis by the delayed enhancement (DE) technique. Objectives: The objectives of this thesis are to identify and quantify DE areas on left ventricular contractile dysfunction patients with chagasic cardiopathy using coronary tomography, to associate tomography DE extension with left ventricular ejection fraction (EF) measured by echocardiography, to determine whether the presence and extension of DE are associated with the presence of significant coronaropathy, and to identify the presence of obstructive coronaropathy in chagasic patients. Background: Methods: Thirty six patients with confirmed Chagas disease and ventricular dysfunction diagnosis (EF < 50%), as verified by echocardiography. All the patients underwent coronary computed tomographic (CT) angiography using DE technic. All the patients successfully completed the protocol with a mean radiation dose of 11.17 ± 1.26 mSv, without adverse effects and undergoing measurable tests. Independent observers blinded to the clinical data or examinations of the patients performed visual and quantitative analyses of the degree of coronary stenosis, and DE. Results: The mean age was 57.5 ± 8 years, and 61.1% of them were female. The mean EF was $38.19 \pm 6.91\%$. Two significant lesions (>50%) were identified in two patients. Myocardial fibrosis was observed in 86.1% of the 36 patients, and its quantification was assessed in accordance with the myocardial segmentation scheme and the American Heart Association guidelines. The amount of fibrosis is inversely proportional to left ventricular EF ($r = 0.52$, $p = 0.0011$), and that the myocardial fibrosis in these patients follows the specific localization pattern of Chagas disease. Our findings reveal that myocardial fibrosis in this patient sub group was not related to coronary obstruction and that the DE pattern is different from the one found in patients who presented

ischemic events. Computed tomography DE is also inversely related to left ventricle ejection fraction, another important prognosis marker. Therefore, computed tomography can provide an adequate alternative to MR in the assessment of myocardial fibrosis particularly in patients presenting formal contraindications to MR.

Descriptors: Computed Tomography; Chagas Disease; Delayed Enhancement.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é uma infecção parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi*¹. É transmitida aos humanos principalmente pelas fezes contaminadas de insetos triatomídeo. De acordo com a literatura, há relatos de que esta doença assola a humanidade há milhões de anos². O primeiro caso desta infecção em humanos foi relatado em 1909, pelo brasileiro Carlos Chagas, que a diagnosticou em uma criança de nove meses³.

Esta patologia permanece endêmica na América Latina com 18 milhões de pessoas cronicamente infectadas e, aproximadamente, 200.000 novos casos por ano, representando uma contaminação de 4 a 7% dos latino-americanos.

O envolvimento cardíaco é a principal causa de morte. O curso clínico da doença é variável e a identificação de pacientes de alto risco para eventos cardíacos permanece desafiadora.

A presença de disfunção miocárdica associada ou não à doença arterial aterosclerótica vem acompanhada de áreas de fibrose miocárdica e tem se mostrado como importante fator de pior prognóstico. A fisiopatologia da fibrose miocárdica na miocardiopatia chagásica é multifatorial, sendo os distúrbios vasculares, a persistência do parasita no coração e a resposta autoimune as principais hipóteses que a justificam. Recentemente, a Ressonância Magnética (RM) tem sido utilizada na detecção de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio (RT). Esta técnica consiste na utilização de meios de contraste com distribuição extracelular que acentuam a diferença das características de relaxação do tecido entre o miocárdio normal e o miocárdio fibrosado (Figura 1). Após a administração intravenosa, o contraste difunde-se rapidamente do compartimento intravascular para o compartimento extracelular. Alguns minutos após a injeção, o gadolínio no miocárdio normal, o qual tem o espaço extracelular pequeno, sofre eliminação rápida, enquanto nas áreas com espaço

extracelular aumentados, como nas áreas de fibrose miocárdica ou necrose, essa eliminação é lenta, o que traduz em diferença de intensidade de sinal das áreas com fibrose e sem fibrose⁴ (Figura 2).

Figura 1 - A) Modelo dos três compartimentos; B) Medida da concentração de gadolínio no sangue e miocárdio; C) No tecido cicatricial; D) No tecido viável.

Esta técnica foi descrita, primeiramente, para avaliação de áreas de fibrose miocárdica em pacientes infartados⁵⁻⁹, e permitiu a identificação, quantificação e distribuição das áreas de fibrose miocárdicas também em pacientes com outras miocardiopatias^{9,10}, além de possibilitar a distinção entre diferentes patologias, conforme a presença, distribuição e morfologia do RT encontrado (Figuras 3, 4 e 5)¹¹.

Figura 2 - Comparação in vivo(a), de um modelo animal, imagem cine diastólica, (b) in vivo ressonância magnética cardiovascular com gadolínio, (c) da amostra bruta de seções de um coração explantado, e (d) cortes histológicos corados com vermelho sírio. Todas as imagens são na mesma escala. Regiões de realce pelo gadolínio se correlacionam com as regiões do miocárdio macroscópica pálida e imaculada regiões de colágeno manchado de vermelho. A seta mostra uma região bem representativa.

Figura 3 - Três pacientes com insuficiência cardíaca devido à DAC (Doença Arterial Coronária) com padrão de realce tardio tipo subendocárdico e transmural respeitando o território referente à artéria culpada.

Figura 4 - Três pacientes com insuficiência cardíaca com estrias de realce tardio mesocardial acometendo o septo, e as regiões basais e mediais do VE (ventrículo esquerdo).

Figura 5 - Três pacientes com insuficiência cardíaca apresentando focos desiguais e irregulares de realce tardio.

Independentemente da patologia responsável pelas áreas de fibrose, a existência de RT é sempre considerada um indicador de pior prognóstico¹² (Figura 6).

Figura 6 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos, onde os pacientes livres de eventos estão agrupados por presença ou ausência de realce tardio pela ressonância magnética cardiovascular. Wilcoxon-Breslow: $p < 0,001$ para as duas curvas de sobrevida.

A despeito de avanços recentes, a ressonância não pode ser utilizada com segurança em todos pacientes portadores de dispositivos implantáveis, em especial, nos casos que são dependentes de marca-passo. Isso despertou a necessidade de se contar com uma tecnologia alternativa que permitisse a caracterização do miocárdio também neste subgrupo. Isto tornou-se possível com a recente demonstração de que a Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (TCMD) também permite visualizar áreas de fibrose em pacientes com infarto agudo do miocárdio^{13,14}. Além da tipificação tecidual, o uso da TCMD permite identificar a presença de DAC tornando-a um método atraente para a caracterização do tecido em todos os subgrupos de pacientes (Figura 7).

Figura 7:- Equivalência entre áreas de realce tardio observadas em ambos os métodos.

A despeito deste grande potencial clínico e dos resultados iniciais animadores ainda existem poucos trabalhos avaliando a contribuição clínica da tomografia nestes pacientes.

1.1 Epidemiologia

Reduris (“barbeiro”) é o inseto hematófago transmissor da doença, que faz seus ninhos em fendas de paredes e telhados de casas simples, conhecidas como casas de “pau a pique” encontrados nas regiões pobres da América do Sul e Central. O inseto se torna infectado ao fagocitar o sangue de um animal ou pessoa infectada. O contágio humano ocorre quando os insetos contaminados depositam suas fezes na pele da pessoa.

Devido ao prurido ocasionado pela picada, o protozoário entra em contato com a pele escarificada, olhos ou boca do indivíduo ocasionando a infecção.

A Doença de Chagas permanece como grave problema de saúde pública, apesar dos recentes avanços na tecnologia médica, principalmente na América Latina¹⁵. Mesmo com os programas de erradicação do vetor domiciliado e peridomiciliado, e das moradias favoráveis a esse, realizados no Brasil, na década de 80, o contágio ainda ocorre esporadicamente nas áreas rurais, nas quais o homem se coloca em frequente contato com hospedeiros e vetores ao destruir a mata nativa¹⁶. De acordo com estatística disponível no banco de dados do Ministério da Saúde, quando se analisa o período de 2001-2007, o número de mortes causadas pela doença ainda é crescente¹⁷. Estimava-se em 18 milhões o número de pessoas infectadas, em 1990, dos quais cerca de 5 milhões no Brasil, sendo a maioria dos casos em áreas do Nordeste e Centro-oeste do país. Entretanto, nas estimativas mais recentes, é informado que há entre 5-6 milhões de indivíduos infectados na América Latina e cerca de 25 milhões estão sob risco¹⁸. Desde 1997, não há relato de transmissão da doença no Uruguai, e, desde 1999, no Chile. Em 2000, no Brasil, foram relatados apenas 8 casos nos principais estados de concentração da Doença de Chagas, demonstrando uma inegável redução na incidência da doença. Houve diminuição de 700 mil casos da doença no ano de 1983 para algo próximo a 200 mil no ano 2000, entretanto, apesar da redução, como se trata de uma zoonose, a doença não pode ser erradicada. É quase impossível acabar com as fontes de infecção devido ao grande extenso de reservatórios naturais existentes. Não existe vacina disponível para proteger os indivíduos sob risco. Também não foram elaboradas, para redução da transmissão, drogas de larga escala com poucos efeitos colaterais. O controle do vetor, com o uso de inseticidas, foi eficaz e ocasionou a interrupção da transmissão das espécies que habitavam as casas e o peridomicílio. Com a melhoria das condições de habitação, como a troca do piso, forro e dos tetos das residências, houve um controle de espécies de vetores, como o *T. dimidiata* e *R. prolixus*. A redução da transmissão da Doença de Chagas também foi efetiva com a

eliminação de cães e gatos do interior das moradias rurais¹⁹. Entretanto, as constantes viagens intercontinentais, a integração das economias em escala global e os movimentos migratórios em direção a países mais desenvolvidos são favoráveis para o estabelecimento de condições para a transmissão de uma doença que não é normalmente rastreada em áreas não endêmicas. Nos Estados Unidos da América, atualmente, estão vivendo mais de 100 mil pessoas infectadas pela doença²⁰.

Sendo assim, casos de transmissão congênita, bem como transfusional²⁰ e, até mesmo, transmissão após transplantes têm sido relatados²¹. As autoridades dos países que recebem grande números de imigrantes da América Latina passaram a se preocupar com estas formas de transmissão. Em potenciais doadores de órgãos, provenientes dos países sob maior risco endêmico, discute-se a realização rotineira da sorologia para Doença de Chagas, assim como maior assistência no pré-natal das mulheres latinas, incluindo-se a sorologia para a tripanossomíase.

Na década de 90, um movimento multilateral que envolveu os países do Cone Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e, posteriormente, o Peru), com o imprescindível auxílio financeiro e técnico da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), estabeleceu um programa, nestes países, para se controlar a transmissão da doença, utilizando-se inseticida piretroide em larga escala nas zonas domiciliares e peridomiciliares, e instituiu o teste em bancos de sangue progressivamente adotado por todos os países sob risco, o que provocou a queda das taxas de transmissão vetorial e transfusional^{19,20}. A transmissão vetorial ainda ocorre, embora esporadicamente, não só por intermédio de outros triatomíneos que não o *Triatoma infestans*, mas mesmo por este último. Às vezes, também são relatadas a transmissão acidental em laboratórios, bem como por via oral, ao se ingerir alimentos contaminados (o açaí *in natura*, por exemplo) pelo triatomíneo, e surtos epidêmicos localizados são noticiados pela imprensa.

As precárias condições socioeconômicas da região amazônica, na qual ainda há povos indígenas e/ou ribeirinhos, quase isolados da civilização,

esses surgem como potencial foco de interesse¹⁸, como também a inexistência de controle adequado da doença. Acaba se tornando um provável local de reinfecção de reservatórios silvestres pelas migrações populacionais difundidas pelas novas fronteiras agrícolas. A globalização leva à mecanização das culturas, com a exploração de novas áreas para cultivo em que os homens rurais são levados para os limites ou interior da floresta. A baixa disponibilidade de treinamento profissional da região, bem como o baixo interesse em manter e ampliar os programas estatais de controle de reservatórios implicam em relatos de casos e, eventualmente, microepidemias localizadas. As áreas mais distantes do território amazônico são nas quais se concentra o maior número de infectados e, devido às grandes distâncias a serem percorridas para auxílio médico, o tratamento destas pessoas acaba sendo realizado nas grandes cidades ou por meio de intervenções periódicas das forças armadas brasileiras nas regiões ribeirinhas. Este contexto dificulta o diagnóstico e a obtenção de dados epidemiológicos coerentes com a realidade.

Apesar da infecção geralmente acontecer na infância, os pacientes infectados com a Doença de Chagas podem manifestar sinais e sintomas da cardiopatia chagásica após 20 anos, sendo assim, seu custo para a saúde pública é alto e o impacto social é relevante. Quando os jovens são infectados nas zonas endêmicas, pode-se causar afastamento laborativo e aposentadoria precoce no momento economicamente mais produtivo de suas vidas²². A carga econômica e de sofrimento humano representada pela Doença de Chagas é grande, já que implica no uso de equipes multidisciplinares para acompanhamento das suas várias formas clínicas, e, naqueles que apresentam cardiopatia, requer o uso crônico de medicamentos para controlar a insuficiência cardíaca, gastos com internações hospitalares frequentes para compensação clínica, tratamentos caros e especializados para a ablação de focos arrítmicos, implante de marca-passos, desfibriladores automáticos implantáveis e transplante cardíaco. É causada grande morbidade nos eventos embólicos e levam à grande mortalidade nos eventos arrítmicos. Há uma especulação de que os

gastos podem ser maiores que os da esquistossomose, da malária e de outras doenças comuns em nosso meio. O custo de 10.000 cirurgias de correção de megacólon, 15.000 de megaesôfago e da implantação de 25.000 marca-passos nos pacientes chagásicos implicaria, já no ano de 1986, em gastos da ordem de US\$ 248 milhões²³.

As etapas fundamentais para uma abordagem terapêutica mais eficaz, que poderão beneficiar os pacientes infectados, são: identificar precocemente o acometimento cardíaco; conhecer as formas clínicas da doença; avaliar sua gravidade; conhecer suas taxas de mortalidade e morbidade; conhecer os mecanismos de óbito; e determinar preditores prognósticos.

1.1.1 Fisiopatologia

A maioria dos pacientes são infectados durante a infância, podendo, ocasionalmente, a doença levar à morte neste período (letalidade de 5%). O período de incubação é de, aproximadamente, uma semana com reação inflamatória local na porta de entrada chamada Chagoma. A infecção também pode ocorrer por transfusão sanguínea, vertical, por transplante de órgãos, acidentes laboratoriais e contaminação oral²⁴. Muitos pacientes permanecem na fase de latência da doença por 10 a 30 anos e outros por toda a vida²⁵. As taxas de mortalidade aumentam progressivamente com o aparecimento de sintomas cardiovasculares e insuficiência cardíaca²⁶.

Em 2006, foi descrito um escore de risco por Rassi, utilizando 6 fatores prognósticos: 1- Grau de insuficiência cardíaca pela classificação de *NYHA* (*New York Heart Association*); 2- Evidência de cardiomegalia ao RX de tórax, 3- Disfunção sistólica ao ecocardiograma (ECO); 4- TVNS (Taquicardia Ventricular não Sustentada) no Holter de 24h, 5- QRS de baixa amplitude ao eletrocardiograma, 6- Sexo feminino, para avaliar mortalidade em 10 anos, sendo os pacientes considerados de baixo risco, obtiveram

mortalidade de 10%, os de risco intermediário, 44%, e os de alto risco tiveram mortalidade de 84% em 10 anos²⁷.

A fisiopatologia da Doença de Chagas ainda não é completamente compreendida²⁸. Disautonomia cardíaca, distúrbios vasculares, persistência do parasita no coração e resposta autoimune são as principais hipóteses que justificam a doença crônica²⁵.

1.1.2 Disautonomia

Foram, inicialmente, relatadas evidências de alterações autonômicas na Doença de Chagas pela ausência de resposta cronotrópica na administração de atropina nos pacientes chagásicos²⁹. Na literatura, posteriormente, houve relato de dano neuronal³⁰. Estudos morfológicos evidenciam denervação parassimpática, o que é consistente com a regulação autonômica anormal encontrada nos pacientes. A redução do tônus inibitório exercido pelo parassimpático no nodo sinusal foi demonstrada e os pacientes chagásicos não apresentam o mecanismo mediado pelo vago para resposta com bradicardia ou taquicardia a mudanças transitórias na pressão arterial ou no retorno venoso. Em todas as fases da doença, antes do aparecimento de disfunção ventricular, pode ser detectada a disfunção autonômica, o que difere daquela que ocorre na disfunção ventricular de outras etiologias, a qual está relacionada com a ativação neuro-humoral e a dessensibilização pós-sináptica dos receptores beta-adrenérgicos e que pode ser, pelo menos parcialmente, revertida com o controle clínico. A hipótese de disfunção autonômica sugeriria que um desbalanço entre o simpático e o parassimpático, que está disfuncionante, geraria uma cardiomiopatia induzida por catecolaminas³¹.

Os estudos sobre disautonomia basearam-se nas alterações da frequência cardíaca, o que dependeria do dano neuronal das estruturas sinoatriais. Alterações morfológicas, fisiológicas, enzimáticas e moleculares seriam desencadeadas pela presença de anticorpos que se ligam aos

receptores adrenérgicos e colinérgicos, capazes de potencializar o dano miocárdico, a dessensibilização e a intromissão desses receptores³²⁻³⁴.

É sabido que a disfunção autonômica tem participação no desenvolvimento da cardiopatia chagásica crônica. A disfunção autonômica precoce pode ser um mecanismo que desencadeia a morte súbita pelo fato de alguns corações apresentarem-se altamente desenergizados na autópsia de pacientes que morreram subitamente³⁵. Ainda que o coração chagásico com denervação parassimpática possa estar mais vulnerável a arritmias malignas que potencialmente podem desencadear a morte súbita, esta hipótese nunca foi adequadamente testada em estudos clínicos corretamente projetados para este desfecho³⁶. Áreas dissinérgicas aparecem em ambos os ventrículos em fases precoces da cardiopatia chagásica crônica.

Ainda que a disfunção autonômica não seja responsável pelas anormalidades contráteis, ela pode agravar estes distúrbios e levar à depressão da função global ventricular de uma forma sutil: o coração chagásico desenergizado está privado do mecanismo fisiológico de autorregulação garantido por respostas rápidas da frequência cardíaca a uma variedade de estímulos fisiológicos.

Sem o mecanismo vagal para responder com rápidas respostas cronotrópicas, o coração chagásico depende mais de ajustes que requerem variações conspícuas do volume e da forma ventricular durante aumentos do retorno venoso e da pós-carga ventricular.

1.1.3 Distúrbios Vasculares

O conceito de que distúrbios microvasculares que levam a processos de isquemia miocárdica foi explorado desde o início das pesquisas com a fase aguda da doença³⁷. Há descrição de colapso difuso das arteríolas intramiocárdicas, com constrição luminal atribuída à proliferação intimal³⁸. Estas anormalidades microvasculares foram responsabilizadas pela

miocitólise focal observada em estudos de necropsia e também em espécimes de biópsias que mostravam espessamento importante da membrana basal celular³⁹.

Baseando-se na distribuição focal da necrose celular e subsequente fibrose intersticial reparativa, distúrbios isquêmicos transientes de baixa intensidade e pequena duração têm sido postulados como sendo os mecanismos causadores da cardiomiopatia chagásica^{40,41}. Dentre os mecanismos que levam à formação dos aneurismas nos pacientes chagásicos, os infartos coalescentes têm sido propostos como mecanismos causais que ocorrem pela não oposição da superestimulação simpática⁴².

Uma substancial proporção de pacientes chagásicos apresenta queixa de dor torácica que lembra angina em localização e característica, mas esta dor não tem relação consistente com esforço e não é aliviada por nitratos. Muitos pacientes têm concomitantes alterações do segmento ST e ondas Q compatíveis com áreas ventriculares eletricamente inativas (Figura 8). Apesar destes achados que sugerem a ocorrência de isquemia coronária, as coronariografias e os estudos de necropsia invariavelmente demonstram a ausência de doença obstrutiva significativa em níveis epicárdicos⁴³. Estes dados sugerem o conceito de uma regulação de fluxo sanguíneo miocárdico anormal no nível microvascular⁴⁴.

As coronárias não apresentam obstrução ao fluxo, porém este se faz de maneira lenta⁴⁵.

Figura 8 - Representação esquemática das áreas de isquemia em territórios limítrofes de dupla irrigação devido a episódios de vaso dilatação que poderiam explicar a fibrose localizada do feixe de condução, ponta do VE e VD, e parede posterior do VE. Modificado de: Rochitte, 2007.

1.1.4 Dano Miocárdico Diretamente Relacionado à Persistência de Parasitismo

A cardiomiopatia chagásica é essencialmente uma miocardite, e o processo inflamatório, ainda que mais discreto na fase aguda, é clinicamente silencioso, mas incessante nas fases indeterminada e crônica da doença⁴⁶⁻⁴⁸. A prevalência de miocardite se correlaciona com a severidade da falência cardíaca e uma significativa relação entre dilatação ventricular, mudanças inflamatórias e fibrose já foi descrita em modelos animais⁴⁹. A progressão clínica e a taxa de sobrevivência são piores na doença chagásica quando comparadas com as cardiomiopatias dilatadas não inflamatórias⁵⁰.

Recentes estudos têm questionado a efetiva participação parasitária na gênese do dano miocárdico durante a fase crônica da doença⁵¹. Técnicas provavelmente insensíveis à detecção do parasita podem ter sido utilizadas para comprovar a relação entre sua presença e as áreas de fibrose observadas no miocárdio⁵². Com o uso da imuno-histoquímica, da reação da polimerase em cadeia e da hibridização *in situ*, foi possível identificar antígenos ou genoma do parasita em áreas focais de inflamação⁵³⁻⁵⁷. O exato mecanismo pelo qual o parasitismo causa dano tecidual na fase crônica é indeterminado e ainda que o dano direto do parasita ao miocárdio seja uma possibilidade não comprovada e a apoptose seja descrita nas fases mais avançadas da insuficiência cardíaca, a estimulação de respostas imunológicas contra o parasita e contra tecidos próprios do indivíduo parece ser a causa provável de inflamação e miocitólise (Figura 9).

Evidências de recrudescência do parasitismo têm sido relatadas em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos⁵⁸. Há ainda relatos de diferentes frequências de recidivas quando se comparam diferentes esquemas de imunossupressão pós-transplante cardíaco em pacientes chagásicos (azatioprina contra o micofenolato de mofetil, além das demais drogas imunossupressoras)⁵⁹. Estes relatos evidenciam a retomada do parasitismo no músculo miocárdico em situações de queda da imunidade individual. Os pacientes infectados pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) e com sorologia positiva para o *T. cruzi* têm indicação, durante as fases de imunossupressão acentuada e comprovada reativação parasitária, de usar benzonidazol por 60 dias. Aqueles tratados por reativação que alcançaram remissão clínica completa e negatificação parasitológica, principalmente quando apresentarem $CD4 < 200$ células/mm³, fazem uso de benzonidazol três vezes por semana como profilaxia secundária⁶⁰.

Figura 9 - Coração de paciente chagásico falecido com ICC, mostrando foco de infiltrado inflamatório no miocárdio rodeando amastigotas e antígenos do *T. cruzi* detectados em marrom pela técnica de imuno-histoquímica. Fonte: Higuchi, 1993⁵⁶.

1.1.5 Respostas Imunológicas

Como a intensidade da parasitemia não está diretamente relacionada à evolução clínica de alguns pacientes na forma crônica da Doença de Chagas, algum outro fator deve corroborar com a persistência parasitária para justificar a progressão desses pacientes para o dano miocárdico progressivo e incessante. A quebra da tolerância imunológica e, conseqüentemente, o dano miocárdico poderiam ser secundários a uma resposta originalmente protetora direcionada a um antígeno parasitário que teria estrutura molecular similar a componentes miocárdicos específicos.

Na fase crônica da infecção, o padrão de citocinas se caracteriza pelo aumento dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e se mantém ativado em direção às citocinas dos linfócitos T helper 1, como o interferon gama, com a supressão das citocinas dos linfócitos T helper 2,

como a interleucina 4 (IL-4). Além disso, as células mononucleares CD4 produzem mais interferon gama e menos interleucina 10 (IL-10) que os pacientes chagásicos na fase indeterminada⁶¹⁻⁶³. Estes dados sugerem a resposta dos linfócitos T helper 1 exacerbada nos pacientes que evoluem para a cardiomiopatia chagásica crônica⁶². Evidências sugerem envolvimento cardíaco mais severo em pacientes com níveis elevados do fator de necrose tumoral alfa⁶⁴.

Assim, vários mecanismos tendem a explicar as alterações fisiopatológicas encontradas na Doença de Chagas, o que poderia orientar o desenvolvimento de terapêuticas mais direcionadas a não progressão do dano miocárdico. Entretanto, pela complexidade das relações acima descritas, ainda não se encontrou uma direção terapêutica capaz de impedir a progressão da doença.

1.2 Apresentação Clínica

A doença pode ser classificada em fase aguda e crônica⁶⁵.

A fase aguda pode ser devido à infecção primária ou à reativação da fase crônica. Na fase crônica, quatro situações clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista. A fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B1, B2, C e D) de envolvimento cardíaco pela I diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia Chagásica⁶⁶.

1.2.1 Fase Aguda

O diagnóstico é feito em menos de 10% dos casos⁶⁷ e a apresentação clínica costuma ser inaracterística, sendo possível que, em alguns casos, exista febre, mialgia, prostração, esplenomegalia, adenomegalia, e até meningoencefalite. O comprometimento cardíaco ocorre em 90% dos

casos⁶⁸ com insuficiência cardíaca por miocardite, derrame pericárdico, porém, nesta fase, o curso da afecção costuma ser autolimitado.

A presença de edema palpebral unilateral (Figura 10), com adenite satélite pré-auricular, levanta a suspeita diagnóstica, mesmo que este sinal (Sinal de Romanã) só seja encontrado em cerca de 5% dos casos agudos. Eventualmente, pode-se notar, nos braços ou outras áreas da pele (geralmente as que ficam expostas durante o período noturno), uma lesão nodular, focal, endurecida e arroxeadada, que pode descamar e que, geralmente, dura cerca de 2 semanas (chagoma de inoculação) (Figura 11).

Figura 10 – Sinal de Romanã: presença de edema palpebral unilateral.

Figura 11 - Lesão nodular, focal, endurecida e arroxçada, que pode descamar e que, geralmente, dura cerca de 2 semanas (chagoma de inoculação).

Tanto o Sinal de Romaña quanto o chagoma de inoculação representam a porta de entrada dos parasitos, que são inoculados pelas fezes e urina do vetor durante o repasto. Os parasitas penetram pelo ferimento da picada ou pelas mucosas íntegras e atingem a circulação sanguínea, na qual iniciam seu ciclo reprodutivo dentro do hospedeiro vertebrado. Podem-se detectar parasitos no líquido, porém os sintomas deste, geralmente, são mínimos. Um provável envolvimento cardíaco evoluirá a partir de uma miocardite aguda difusa, causada pela multiplicação parasitária acompanhada por reações de hipersensibilidade humoral e celular, com destruição de fibras miocárdicas parasitadas ou não. As manifestações podem variar desde discreta taquicardia, aumento da área cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

O eletrocardiograma pode revelar bloqueios variáveis, geralmente do primeiro grau, complexo QRS de baixa amplitude e, raramente, com um prognóstico muito ruim, os bloqueios de ramo ou o bloqueio atrioventricular total⁶⁹. Como a forma aguda tende a apresentar uma evolução autolimitada, mesmo na ausência de tratamento, a mortalidade situa-se próximo a 5% dos casos.

Os achados laboratoriais incluem leucocitose com aumento absoluto do número de linfócitos⁷⁰. A reação de fixação do complemento e outros testes sorológicos são usualmente negativos na primeira semana, mas os parasitas circulantes podem ser detectados por xenodiagnóstico. A

recuperação espontânea ocorre em um período de poucos meses em mais de 95% dos casos. A mortalidade nesta fase é, geralmente, secundária nas taquicardias atriais e ventriculares, na taquicardia ventricular não sustentada e nos bloqueios de diferentes graus⁷¹, e situa-se próximo a 5% dos casos.

Morte súbita na fase aguda é habitualmente decorrente de arritmias, enquanto que o aumento das câmaras cardíacas associado às alterações do ritmo podem levar à formação de trombos e ser a causa de complicações embólicas^{72,73}.

Pode haver reativação da fase aguda em casos crônicos, em especial, se houver imunossupressão, tais como ocorre nos portadores de HIV, particularmente com contagem de CD4 inferiores a 200/ml, e após transplantes de órgãos⁶⁶.

1.2.2 Fase Crônica

Após a fase aguda inicial, três condições clínicas podem evoluir: a forma indeterminada, a forma cardíaca sem disfunção ventricular e a forma cardíaca com disfunção ventricular. Esta nova classificação deve ser preferida à previamente utilizada, que definia formas congestivas e arrítmicas independentes.

1.2.3 Forma Indeterminada (Latência) A

Por definição, nesta fase, os pacientes apresentam sorologia e/ou exames parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, mas não manifestam sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas ao eletrocardiograma (ECG) e Raio X (RX) de tórax. Dura de 10 a 30 anos e, em alguns casos, pode persistir por toda a vida, grande parte dos infectados são diagnosticados nesta fase clínica, e podem, assim, permanecer por até toda a vida, porém uma percentagem deles evolui para a forma crônica

cardíaca, digestiva ou mista após longos intervalos de tempo desde a infecção inicial.

Durante a forma indeterminada, o paciente permanece assintomático como sorologia positiva, sem sinais físicos ou clínicos e sem evidência de lesão de órgão-alvo. Contudo, praticamente todos os pacientes têm um envolvimento cardíaco subclínico visto ao Holter e à Ecocardiografia⁷⁴.

1.2.4 Forma Cardíaca

Sinais e sintomas dessa forma são decorrentes da insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo arterial e venoso. Dor torácica atípica é comumente observada. Insuficiência cardíaca é geralmente biventricular, e esta é a manifestação mais frequente de pior prognóstico, associada à alta mortalidade quando comparada à insuficiência cardíaca por outras causas⁷⁵.

Ao exame físico, pode-se observar ictus proeminente, sopro de regurgitação mitral e tricúspide, desdobramento da segunda bulha devido a bloqueio de ramo direito e com hiperfonese da segunda bulha devido à hipertensão pulmonar.

Os sintomas decorrentes das arritmias incluem palpitação, tontura e síncope. A disfunção autonômica pode levar à bradicardia.

Os testes mais comumente utilizados são imunofluorescência ou ELISA. Estes testes têm sensibilidade e especificidade maior que 90%.

A forma cardíaca é caracterizada por um acometimento predominantemente inflamatório, baseado em uma miocardite crônica fibrosante, destrutiva para o miocárdio e para o sistema de condução. Há graus variáveis de alterações segmentares ao ecocardiograma (frequentemente em região apical, paredes inferior e póstero-lateral do ventrículo esquerdo), podendo ou não haver dilatação ventricular. Áreas de trombose mural podem não estar associadas necessariamente à presença de insuficiência cardíaca.

Com intuito de permitir maior associação de estágio e risco de morte, além de organizar a classificação de pacientes, a primeira diretriz latino-americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica de 2011⁷⁶ dividiu a fase crônica da doença em:

- estágio A (Forma Indeterminada) – pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, e não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC;
- estágio B1 – pacientes com cardiopatia estrutural evidenciada por alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, mas com função ventricular global normal, e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC;
- estágio B2 – paciente com cardiopatia estrutural caracterizado por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios atuais de ICC;
- estágio C – pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC (NYHA I, II, III ou IV);
- estágio D – pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas.

Esta classificação, bastante simples e prática, necessita de poucos recurso tecnológicos (eletrocardiograma e ecocardiograma), permitindo adequada estratificação do risco de morte de acordo com o estágio da cardiopatia⁷⁶. Esta divisão permite a incorporação de elementos preditores de risco, incluindo a disfunção ventricular detectada pelo ECO, o risco de morte por complicações arrítmicas, embólicas e por insuficiência cardíaca. Foi descrita por Xavier a incidência de morte súbita em uma coorte de pacientes chagásicos com pouca agressão miocárdica, evidenciada por fração de ejeção (FE) normal ou pouco alterada e ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca. A morte súbita do tipo inesperada (isto é, em pacientes sem insuficiência cardíaca) ocorreu em uma incidência de

0,56/100 pacientes/ano, sendo o mecanismo de morte mais frequente nestes pacientes com menor dano miocárdico, o que caracterizou o ineditismo deste trabalho⁷⁷. Arritmias cardíacas são frequentes, desde as extrassístoles atriais e ventriculares até bloqueios de ramo, como o bloqueio de ramo direito concomitante ao bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, que são altamente sugestivos de miocardiopatia chagásica. Os bloqueios combinados associados a arritmias ventriculares implicam em risco aumentado de morte súbita, o que também pode ocorrer em corações considerados como estruturalmente normais ao ECO, mas com alterações no ECG⁷⁷. Outra característica da forma cardíaca é a manifestação dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, acompanhadas no ecocardiograma por alterações segmentares ou difusas da contratilidade ventricular esquerda, que podem ou não estar acompanhadas de disfunção ventricular direita. Clinicamente, o paciente apresenta-se edemaciado, com grande aumento de peso à custa de retenção hídrica, aumento da pressão venosa central, redução da diurese, hiporexia, adinamia, dispneia relacionada aos esforços, dispneia paroxística noturna e, no seu extremo, a ortopneia. A internação hospitalar para medicação parenteral é, então, necessária para o uso de diuréticos e medicações inotrópicas. Esta evolução pode ainda ser complicada com os perigosos eventos tromboembólicos, também comuns na forma cardíaca da Doença de Chagas. Os trombos se formam nas cavidades dilatadas e hipocontráteis, ou, quando não há dilatação significativa, podem se formar nos característicos aneurismas ventriculares apicais, implicando em embolização tanto para a circulação pulmonar (quando nas cavidades direitas) quanto para a circulação sistêmica, com os infartos viscerais e os acidentes vasculares encefálicos⁷⁸.

1.2.5 Outras Formas

Além da forma cardíaca, a forma digestiva também pode se fazer presente, podemos ter comprometimento das terminações nervosas do plexomio-entérico do sistema digestivo, levando a graus diferentes de alteração de peristalse e, conseqüentemente, à dilatação esofágica e colônica. A torção e perfuração colônica, o câncer de esôfago e cólon, e a broncoaspiração de alimentos podem até evoluir para o óbito, mas são pouco frequentes⁷⁹.

Pode ainda existir em uma percentagem de pacientes a concomitância de acometimento cardíaco e digestivo, que caracteriza a forma mista da doença. A morbidade da doença torna-se ainda maior, já que, além da dificuldade alimentar, esses pacientes passam a ter a clínica da cardiopatia, ou seja, os sinais e sintomas da ICC. Nestes casos, o prognóstico é complicado também, pois os pacientes toleram mal as refeições, não conseguem utilizar os medicamentos adequadamente e, por isso, descompensam clinicamente. Com certa frequência, as dificuldades alimentares levam vários pacientes ao estado de desnutrição e caquexia, requerendo intervenção cirúrgica para reconstrução do trato digestivo. Quanto mais evoluída a cardiopatia, maior risco cirúrgico inerente a esta correção.

1.3 Métodos Diagnósticos

Os testes sorológicos, habitualmente, baseiam-se na detecção de anticorpos circulantes que se ligam aos antígenos do *T cruzi*, já que a parasitemia é muito baixa nesta fase⁸⁰. Os testes mais comumente utilizados são baseados na fixação do complemento, imunofluorescência ou Elisa. Quando realizados os três testes, é possível obter concordância entre eles em mais de 98,0% dos soros^{81,82}.

O eletrocardiograma adiciona valor prognóstico, pois, frequentemente, o primeiro indicador do surgimento da cardiopatia chagásica, as mais prevalente são extrassístoles ventriculares, bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, alteração de repolarização ventricular difusa, taquicardia ventricular não sustentada, bloqueios de graus variados, ondas Q anormais e, em estágios mais avançados da doença, fibrilação atrial e QRS de baixa voltagem⁸³. Na evolução, principalmente quando surgem os distúrbios de contratilidade, global ou regional, as alterações no ECG se tornam marcantes e têm implicações prognósticas relevantes⁸⁴.

A radiografia de tórax pode ser útil e revelar a presença de cardiomegalia, com aumento das diferentes câmaras, muitas vezes, acompanhadas de sinais indicativos de insuficiência cardíaca.

Já exames que avaliam a perfusão miocárdica, tais como a cintilografia, podem sugerir a presença de dano miocárdico. Defeitos perfusionais são relatados em até 30,0% dos pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) e dor anginosa. Contudo, como a coronariografia habitualmente é normal, este defeito pode ser consequente de alterações microvasculares, fibrose miocárdica e a disfunção simpática miocárdica com distúrbios de perfusão⁸⁵.

A análise mais pormenorizada das dimensões das cavidades cardíacas, da função diastólica e sistólica de ambos os ventrículos, e a presença de aneurismas ventriculares é, habitualmente, realizada pelo ecocardiograma^{86,87}.

Alterações funcionais podem ser detectadas, de forma mais precisa, com o uso do Doppler tecidual e o ecocardiograma sob estresse farmacológico pode revelar aspectos importantes, tais como o déficit cronotrópico e a resposta contrátil bifásica. Por outro lado, relatos da literatura afirmam que, mesmo com perturbações contráteis ao ECO, o prognóstico de pacientes na fase intermediária pode ser muito favorável^{88,89}.

Uma vez que a maior parte dos exames disponíveis não realiza a plena avaliação de todos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da cardiopatia Chagásica, há espaço para a tentativa de utilização de outros

métodos de imagem. A ressonância magnética pode ser particularmente útil, apontando a existência de fibrose miocárdica. Esta é substrato constante, e associado à progressão da doença e a prognóstico ominoso pelo elevado risco de morte súbita e arritmias ventriculares⁹⁰. A detecção de áreas de RT indicativos de fibrose permite a estratificação mais precisa dos estágios de gravidade⁹¹. A extensão da fibrose correlaciona-se diretamente com o estágio de evolução da doença e com a classe funcional, e, inversamente, com a FEVE, contribuindo para a estratificação prognóstica na CCC⁹¹. A maior limitação a este exame, porém, encontra-se no fato de que portadores de marca-passos, cardioversores e desfibriladores automáticos não podem ser submetidos a ele.

Em adição aos exames de imagem, pode-se utilizar testes subsidiários para identificar distúrbios do sistema de excito condução e de arritmias, e, para este diagnóstico, emprega-se, mais habitualmente, a eletrocardiografia dinâmica (Holter) e ainda o teste de esforço ou o teste cardiopulmonar. Estes últimos também são úteis no sentido de proporcionar melhor estratificação da tolerância do paciente ao esforço físico e medem, num certo aspecto, a resposta do paciente ao tratamento^{92,93,94}.

1.3.1 Tratamento

O tratamento farmacológico costuma ser dividido em medidas gerais e terapia voltada contra o agente infeccioso. O fármaco mais habitualmente empregado é o Benzonidazol e sua eficácia é maior quando utilizado na fase aguda. O uso de agentes antiparasitários na fase crônica ainda é controverso, embora alguns autores defendam esta medida, com base em relatos de melhor evolução no grupo tratado⁹⁵. Além disso, utilizam-se medidas gerais para tratar as eventuais complicações digestivas ou cardíacas que possam ocorrer, considerando-se até em condições extremas a possibilidade de transplante cardíaco⁹⁶.

1.3.2 Prognóstico

A mortalidade na fase aguda é de 5%. As mortes foram devidas à insuficiência cardíaca refratária associada ou não à meningoencefalite. Uma vez passada a fase aguda, os sintomas desaparecem em, aproximadamente, três meses e a normalização do eletrocardiograma ocorre em 90% dos casos no 1º ano. Dentre os pacientes na fase de latência, todo o ano, 2% desenvolvem clínica e marcadores eletrocardiográficos de envolvimento cardíaco⁹⁷.

Em um estudo longitudinal tipo caso-controle com o acompanhamento de mais de 10 anos, mais de um terço dos pacientes com doença crônica apresentaram deterioração eletrocardiográfica e clínica⁹⁸. Em pacientes sintomáticos na fase crônica, disfunção ventricular, idade avançada, sexo masculino, alterações eletrocardiográficas e peptídeo natriurético aumentado são considerados fatores de pior diagnóstico^{90 100}. Geralmente, pacientes com insuficiência cardíaca chagásica têm pior diagnóstico quando comparado à insuficiência cardíaca por outras etiologias¹⁰¹. Uma das maiores dificuldades que existe no manejo destes pacientes é identificar marcadores de risco que possibilitem dividir os casos de maior e de menor risco de óbito, considerando-se que, nestes pacientes, a morte pode ser consequente da insuficiência cardíaca ou por arritmias. A análise do miocárdio pela ressonância pode dar informações relevantes, mas, como já mencionado, ela não pode ser utilizada indiscriminadamente, em especial, se o paciente for portador de marca-passo, desfibrilador ou cardioversor¹⁰².

Em virtude disto, considerou-se a possibilidade de utilizar a tomografia computadorizada para estudar o miocárdio destes pacientes. Além de facultar a análise do músculo cardíaco, este método possibilita avaliar as artérias coronárias no mesmo procedimento. Isto ganha relevância à medida que os pacientes portadores de Doença de Chagas envelhecem e podem ser comprometidos também por esta entidade, cuja prevalência em nosso meio é elevada e poderia ser a causa da disfunção miocárdica¹⁰³.

Esta possibilidade, por outro lado, ainda não foi testada em nenhum trabalho e a potencial contribuição da tomografia nestes casos ainda não foi analisada de maneira crítica.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A hipótese deste trabalho é a de que a tomografia é capaz de revelar a presença de realce tardio em portadores de Doença de Chagas, com disfunção ventricular (Classificação B2), e que a presença e extensão deste realce refletem a presença e a extensão do dano miocárdico, e não a existência de doença arterial coronária.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Primários

Identificar e quantificar a área de realce tardio em pacientes com Cardiopatia Chagásica e disfunção contrátil do ventrículo esquerdo;

Associar a extensão e a localização do RT pela tomografia com a FE do ventrículo esquerdo, medida pela ecocardiografia;

Determinar se há ou não associação da presença e extensão do realce tardio com a presença de coronariopatia significativa.

3.2 Objetivos Secundários

Determinar a presença de aterosclerose coronária neste subgrupo de pacientes chagásicos por meio do escore de cálcio;

Identificar a presença de coronariopatia obstrutiva nesta população.

4 CASUÍSTICA

4 CASUÍSTICA

4.1 Delineamento do Estudo e População-Alvo

Trata-se de ensaio clínico transversal, prospectivo para avaliação da presença do realce tardio em paciente com cardiopatia chagásica e disfunção ventricular contrátil.

Selecionamos 36 pacientes entre março e abril de 2009 com o diagnóstico de miocardiopatia chagásica confirmada sorologicamente e com disfunção ventricular esquerda (FE menor que 50% pela ecocardiografia) em acompanhamento pelo Setor de Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Os pacientes selecionados que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do IDPC. Não houve suporte financeiro de órgãos de fomento ou da iniciativa privada.

4.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão utilizados para a elaboração desta tese foram:

1. Idade > 18 anos, sem limite superior para idade;
2. Diagnóstico clínico de Cardiopatia Chagásica, confirmada por testes sorológicos;
3. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50% pela ecocardiografia transtorácica;
4. No caso de mulher em idade gestacional, ter prova negativa de gravidez;
5. Ausência de sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva;

6. Ausência de diagnóstico clínico de coronariopatia;
7. Aceitar ser submetido à tomografia computadorizada;
8. Capacidade de ler e compreender o termo de consentimento livre e esclarecido;
9. Aceitar participar desta investigação.

4.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão utilizados para a elaboração desta tese foram:

1. História de intolerância ao meio de contraste iodado;
2. Diagnóstico não confirmado de Cardiopatia Chagásica;
3. Diagnóstico prévio de insuficiência coronária;
4. Infarto e procedimentos prévios de revascularização;
5. Choque cardiogênico;
6. Alteração da função renal, caracterizada por elevação da creatinina acima de 1,5mg/dl e ureia acima de 50mg/dl e/ou clearance de creatinina < que 60ml/kg/min estimado pela fórmula de Cockcroft e Gault;
7. Pacientes grávidas;
8. Pacientes com fibrilação atrial;
9. Ausência de avaliação ecocardiográfica comprovando a disfunção contrátil do ventrículo esquerdo nos últimos quatro meses;
10. Outras cardiopatias concomitantes;
11. Neoplasias ou doenças associadas que limitassem a expectativa de vida para um ano ou menos;
12. Recusa em participar do estudo.
13. Presença de qualquer outra miocardiopatia.

5 MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 Diagnóstico de Cardiopatía Chagásica

O diagnóstico de Cardiopatía Chagásica foi baseado na história clínica do paciente na qual houvesse a suspeita de infecção pelo tripanossoma e que esta fosse confirmada por exames sorológicos.

5.2 Avaliação da Função Ventricular Contrátil

O cálculo da função ventricular contrátil foi feito a partir da Doppler-ecocardiografia bidimensional, transtorácica, feita por observadores experientes e que empregaram o método de Simpson modificado com medidas realizadas no eixo longo. Neste, são feitas reconstruções do coração no eixo curto, que revelem toda a extensão da cavidade ventricular e que possibilitem a determinação, por planimetria direta, das áreas e dos volumes de cada um destes cortes. A somatória destes volumes parciais facultam a definição do volume diastólico final, do volume sistólico final e, a partir da relação entre estes dois fatores, a FE do ventrículo esquerdo.

A função valvar também era avaliada e, no caso de existir estenose ou insuficiência destas estruturas, o paciente era excluído do estudo.

Caso a última avaliação de função ventricular tivesse sido feita há mais de quatro meses, o exame deveria ser repetido para que o paciente pudesse ser incluído no trabalho.

5.3 Tomografia Coronária de Múltiplos Detectores

5.3.1 Preparo e Posicionamento dos Pacientes para TCMD

Os pacientes foram orientados a comparecer ao setor de tomografia em jejum de, pelo menos, 4 horas.

Foi obtido acesso venoso periférico calibroso o suficiente para que se introduzisse uma agulha de calibre 18 ou 20 (Abocath™ número 18-20), localizado preferencialmente na fossa cubital do membro superior direito de cada paciente.

Os pacientes foram posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, discretamente deslocados para a direita, mantendo o coração no centro do foco de Raios-X, com os pés voltados para o gantry (entrada do tomógrafo) (Figura 12). Receberam monitorização eletrocardiográfica com 3 eletrodos na face anterior do hemitórax esquerdo para sincronização da aquisição da imagem pelo tomógrafo com a frequência cardíaca para minimizar os artefatos de movimento do coração, possibilitando a sua adequada reconstrução volumétrica.

Figura 12 - Preparo e posicionamento dos pacientes para TCMD.

5.3.2 Protocolo de Aquisição das Imagens da TCMD

O exame foi realizado em um aparelho Toshiba de 64 colunas de detectores (Aquilion64™ - Toshiba™ *Medical Systems Corporation*, Ottawa, Japan) no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Inicialmente, foi obtida a imagem localizatória do tórax para restringir a área sobre a qual incidiam os feixes de Raio-X na silhueta cardíaca, diminuindo ao mínimo possível a dose de radiação a que o paciente foi exposto.

Foi realizada uma primeira aquisição, sem contraste, para avaliação do escore de cálcio, utilizando os seguintes parâmetros: 100mA, 120KV e cortes com espessura de 3,0 mm.

Para adquirir as imagens angiográficas, a seguinte técnica foi utilizada: para minimizar os artefatos de movimento respiratório e de reconstrução volumétrica, todas as imagens foram adquiridas com o auxílio de uma pausa respiratória de cerca de 10-12 segundos e reconstruídas no mesmo momento diastólico. Durante apneia respiratória, aproximadamente 80 ml de contraste endovenoso (Lopamíron® Schering 350 mg/ml) foram administrados por meio de um injetor automatizado a uma velocidade de 5 ml/s. E as imagens foram adquiridas com os seguintes parâmetros: velocidade de rotação de tubo de raio x (“gantry”) de 40ms, corrente de tubo 270-400 mA (com modulação de dose), voltagem do tubo 100-120 KV e colimação de 64x0,5mm.

Para minimizar a o aparecimento de arritmias ventriculares, foi utilizado Lidocaina (antiarrítmico da classe IB, bloqueador rápido de canais de sódio no sistema de condução cardíaco) na dose de ataque de 0,75mg/kg em 1 min, repetindo metade da dose 5 min depois.

Ao término da aquisição, foram injetados mais 60ml do mesmo contraste e, após 7 minutos, foi realizada nova aquisição utilizando-se os seguintes parâmetros: 270-400 mA, 100-120 KV, colimação de 64x1,00 mm. Os parâmetros de escaneamento recomendado incluíam Kv de 120 e até, no máximo, 500 mA, baseado no peso do paciente e no Pitch selecionado.

A última aquisição foi feita com o objetivo de adquirir as imagens de realce tardio.

5.4 Análise das Imagens

5.4.1 Escore de Cálcio

O cálculo do escore de cálcio foi baseado no método de Agatston feito em cortes com espessura de 3mm, sincronizados ao eletrocardiograma, sem a utilização de meio de contraste, nos quais se define material calcificado como aquele que atenua os raios-X em mais do que 130 unidades Hounsfield (HU) em segmentos com, pelo menos, 1mm² de área (Figura 13). O escore final é definido a partir do produto fator de densidade pela área da calcificação a partir da somatória dos escores de cada uma das lesões dos cortes¹⁰⁴.

Os resultados eram considerados como: normal (0), mínimo (1-10), leve (11-99), moderado (100-399), grave (400-999) e extensivo (maior ou igual a 1000). Por outro lado, procedia-se também a comparação do grau de calcificação coronária de cada caso estudado com os parâmetros de referência conforme a etnia, o sexo e a idade do paciente. Isto permite um refinamento da análise, em especial, porque existem evidências apontando que há associação entre o percentil em que o paciente se encontra e o risco da incidência de eventos adversos tardios. Contudo, deve ser lembrado que a presença de qualquer grau de calcificação indica a presença de aterosclerose coronária, mesmo que num patamar incipiente.

Figura 13 - O cálculo do escore de cálcio foi baseado no método de Agatston feito em cortes com espessura de 3mm.

5.4.2 Angiotomografia Coronária

A análise das artérias coronárias foi conduzida em imagens com 0,65 mm de espessura, obtidas com acoplamento ao eletrocardiograma, e durante a injeção do meio de contraste iodado (Figura 14). Estas eram transferidas para uma estação de trabalho com programas específicos para a análise cardiovascular (Workstation Vítrea™ 2, Versão 3,5-Vital Images Inc, Plymouth, MN, EUA). Observadores experientes realizavam a reconstrução de imagens nos planos oblíquos, longitudinais e curvos, e facultavam a obtenção também de reconstruções ao longo do eixo longo do vaso e que terminavam com a realização de reconstruções tridimensionais.

Defina-se a presença de placa de ateroma como a diminuição de, pelo menos, 10% dos diâmetros lumenares e eram classificadas como leves (obstruções entre 10 e 40% da luz do vaso), moderadas (entre 40 e 70% da luz arterial), significativas (entre 70 e 99% de redução da luz do vaso) e oclusão arterial. O diâmetro de referência era escolhido em segmento da artéria coronária sem sinais de comprometimento aterosclerótico e que se

situasse o mais próximo possível do ponto de maior diminuição da luz do vaso.

Figura 14 - Angiotomografia coronária evidenciando placa calcificada no terço proximal da artéria descendente anterior.

5.4.3 Realce Tardio

Na mesma estação de trabalho utilizada para a análise das artérias coronárias, foi avaliada a presença e a extensão do realce tardio. Estas eram definidas como segmentos do miocárdio que ainda apresentavam algum grau de opacificação 07 a 10 minutos após a injeção do meio de contraste¹⁰⁷.

Nos casos em que há processo inflamatório, necrose ou fibrose, há retenção do meio de contraste utilizado e, neste período, as regiões comprometidas ainda apresentarão maior radio-opacidade do que as estruturas vizinhas. Deste modo, a identificação da área com maior intensidade de sinal, por critérios objetivos e subjetivos, traduz a presença de comprometimento miocárdico (Figuras 16 e 17). Habitualmente, o tipo de distribuição do realce pode estar relacionado ao seu padrão de

contrastação. Por exemplo, nos casos com realce seguindo episódios de infarto do miocárdio, há RT subendocárdico ou transmural, que obedece à distribuição do território arterial coronário que tenha provocado a lesão em pauta.

Em relação ao realce tardio, observamos sua ausência ou presença, o número de segmentos e a distribuição anatômica desse.

Todas as análises foram feitas por dois investigadores experientes e os dados foram incluídos em uma planilha de cálculos para facilitar as comparações com os demais resultados e tentar verificar a associação entre as variáveis incluídas neste trabalho.

As imagens foram geradas após a programação de planos de corte em eixo curto e eixo longo do VE, o ajuste da janela do realce tardio foi feita por cada observador. Os cortes em eixo curto foram adquiridos com 8mm de espessura e 2mm de espaçamento, cobrindo toda a extensão dos ventrículos (8 a 12 cortes), possibilitando a análise da espessura miocárdica em diástole máxima nos 17 segmentos miocárdicos, conforme classificação e orientação da *American Heart Association (AHA)* (Figura 15).

Na porção basal, os segmentos: anterior – 1, antero-septal – 2, ífero-septal – 3, inferior – 4, ífero-lateral – 5, Antero-lateral – 6; na porção média os segmentos: anterior – 7, antero-septal – 8, ífero-septal – 9, inferior – 10, ífero-lateral – 11, Antero-lateral – 12, anterior; na porção apical os segmentos : anterior – 13, septal – 14, inferior 15, lateral – 16 e, finalmente, o segmento 17 – o apex.

Os cortes em eixo longo foram planejados a partir das imagens em eixo curto, com 8mm de espessura e a intervalos radiais de 45 graus, sendo em número de quatro no total. As dimensões de cada voxel (unidade formadora da imagem) foram de, aproximadamente, 1,4 x 2,8 x 8,0mm.

Figura 15 - Esquema de segmentação miocárdica, segundo orientação da *American Heart Association (AHA)*.

Figura 16 - Imagem tomográfica mostrando áreas de realce tardio na parede septal e lateral do ventrículo esquerdo.

Figura 17 - Imagem tomográfica mostrando áreas de realce tardio na região apical (aneurisma apical característico da Doença de Chagas).

6 ESTATÍSTICA E RESULTADOS

6 ESTATÍSTICA E RESULTADOS

6.1 Análise Estatística

Os resultados obtidos serão analisados utilizando-se o programa SPSS para Windows, v. 19 (SPSS, Inc., Chicago, EUA). Inicialmente, todas as variáveis serão analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, a análise será realizada por observação dos valores mínimos e máximos, cálculo de médias, desvios-padrões, mediana, e os quartis 1 e 3. As análises das distribuições de todas as variáveis quantitativas serão feitas com o teste de Kolmogorov-Smirnov e os valores que apresentarem distribuição não normal foram submetidos a testes não paramétricos. Para as variáveis classificatórias, calcular-se-á as frequências absolutas e relativas.

Utilizamos a correlação de Spearmann para verificar se o número de segmentos com realce está correlacionado com a FE vista pelo Ecocardiograma, e também para avaliar a correlação entre o valor absoluto do ECO com o número de segmentos com realce tardio.

O quiquadrado de tendência foi utilizado para testar se a tendência entre o número de segmentos com realce com a frequência de placas ateroscleróticas graduadas como importantes, ou seja, com grau de obstrução da luz coronária maior de 50%.

O nível de significância considerado para os testes será de 5%.

Para detectar um coeficiente de determinação de, pelo menos, 30%, com erro do tipo 1 de 5%, e poder de 95% necessitaríamos de uma amostra de 33 pacientes. Para cobrir uma eventual perda de dados, foram coletados 36 pacientes.

6.2 Resultados

Selecionamos 36 pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Chagas e com fração de ejeção menor do que 50% pela avaliação ecocardiográfica. A idade dos pacientes era 57,5 +- 8,0 anos, e eram 14 (38,9%) homens e 22 (61,1%) mulheres. Havia, pelo menos, um fator de risco para DAC em 25 pacientes (hipertensão em 9, tabagismo em 10 e dislipidemia em 6) e dois fatores de risco estavam presentes em 6 (tabagismo e hipertensão) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Tabela demográfica

	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	57,50	56,50	8,817	36	73
HDL	45,08	44,50	9,047	29	60
CT	184,64	183,00	34,711	116	254
FE	38,19	39,00	6,915	20	50
EC	19,06	,00	40,726	0	143
EC%	12,61	,00	25,032	0	82
Radiação	11,178	11,200	1,2692	9,2	14,1

HDL – Hight density Lipoprotein, CT – Colesterol Total, FE- Fração de Ejeção, EC- Escore de Calcio, EC%- Porcentagem de Escore de calcio

Tabela 2 - Tabela de frequência dos fatores de risco para aterosclerose.

SEXO		
	Frequência	Percentual
Masculino	14	38,9
Feminino	22	61,1
Total	36	100
HAS		
	Frequência	Percentual
Sem	17	47,2
Com	19	52,8
Total	36	100
DLP		
	Frequência	Percentual
Sem	20	55,6
Com	16	44,4
Total	36	100
TBG		
	Frequência	Percentual
Sem	33	91,7
Com	3	8,3
Total	36	100
IMC>25		
	Frequência	Percentual
Sem	32	88,9
Com	4	11,1
Total	36	100
H-FAMIL		
	Frequência	Percentual
Sem	34	94,4
Com	2	5,6
Total	36	100
Placa<50		
	Frequência	Percentual
Sem	27	75
Com	9	25
Total	36	100

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DLP – Dislipidemia, TBG- Tabagismo, IMC- Índice de Massa Corporal.

A tomografia foi realizada sem complicações em todos os casos, com volume de contraste de 136 +- 28 ml e a dose de radiação foi 11,17 +- 1,26 mSv. Houve identificação de realce tardio em 31 (86,1%) dos casos, que mostravam 51 segmentos de realce (1,64 segmentos/pacientes). A distribuição preferencial na parede látero dorsal e na região apical, enquanto que o número de segmentos comprometidos variou de 0 a 8 (Tabela 3).

Tabela 3 - Número de segmentos miocárdios acometidos com realce tardio e sua frequência de aparecimento nos pacientes em estudo.

Nº de Segmentos com realce tardio	Frequência	Percentual	Percentagem Cumulativa
0	5	13,9	13,9
2	3	8,3	22,2
3	5	13,9	36,1
4	6	16,7	52,8
5	8	22,2	75,0
6	3	8,3	83,3
7	2	5,6	88,9
8	4	11,1	100,0
Total	36	100,00	

Adicionalmente, o padrão de comprometimento do miocárdio interessava aos segmentos mesocárdicos (12 segmentos - 23,5%), subepicárdico (23 segmentos - 45,1%) e transmuraais (16 segmentos - 31,4%), não tendo sido encontrado o aspecto de comprometimento subepicárdico, que é aquele associado com a lesão miocárdica secundária à presença de Doença Arterial Coronária.

Por outro lado, ao se comparar a relação entre a presença e a extensão do realce tardio (medido pelo número de segmentos comprometidos), mostrou associação fraca ($r = 0,52$), mas inversamente proporcional, de modo que, quanto maior a extensão de miocárdio com

realce tardio, menor a fração de ejeção do ventrículo esquerdo quantificada pela ecocardiografia ($p = 0,0011$, Tabela 4).

A influência da presença e extensão do realce tardio sobre a contratilidade ventricular também é revelada na Figura 18, que mostra a associação entre o número de segmentos comprometidos e a fração de ejeção ventricular esquerda.

Tabela 3 - Correlação da quantidade de realce tardio com a fração de ejeção (FE) e com o escore de cálcio (EC).

Variáveis	N	Coeficiente	P valor
FE	36	-0,5201	0,0011
EC	36	-0,0419	0,8084

Figura 18 - Gráfico: Bloxplot da FE pelo ecocardiograma (ECO) e número de segmentos de Realce Tardio (RT).

O escore de cálcio encontrado foi de $19,06 \pm 40,72$, tendo sido maior do que 0 em 11 casos. Foi possível analisar as artérias coronárias em todos os casos, havia placa de ateroma de qualquer grau em 11 pacientes e foram encontradas placas que se estimassem como reduzindo em, pelo menos, 50% a luz do vaso em dois destes casos, nenhuma delas críticas. A comparação destes achados da tomografia com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo medida pela ecocardiografia não mostrou nenhum tipo de correlação. Não houve, tampouco, relação entre os segmentos comprometidos por realce e a presença de obstruções significativas nas artérias coronárias (Tabela 5).

Tabela 4 - Associação entre o número de segmentos acometidos com realce tardio com o grau de estenose coronária.

Placa	Número Total																		Total	
	0		1		2		3		4		5		6		7		8			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<50	5	100	0	0	4	100	5	100	5	83,3	6	85,7	4	100	3	100	2	100	34	94,4
>50	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	1	14,3	0	0	0	0	0	0	2	5,6
Total	5	100	0	---	4	100	5	100	6	100	7	100	4	100	3	100	2	100	36	100

P valor = 0,7369

Da mesma forma que ocorreu com a existência de DAC, não houve influência da presença e do tipo de fatores de risco para a presença de DAC, que, tampouco, influenciaram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Nossa amostra era composta por pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Chagas e com fração de ejeção menor do que 50%, uma população de alto risco para a presença de fibrose miocárdica. Nestes casos, a tomografia computadorizada identificou a presença de realce tardio em 31 (86,1%) dos casos. Além disso, houve associação entre o grau de redução da fração de ejeção e a presença de realce tardio, o que permite inferir que o realce traduzia a presença de fibrose induzida pelo agente infeccioso. Para nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a identificar e quantificar fibrose miocárdica *in vivo* pela técnica de realce tardio pela tomografia em pacientes chagásicos.

Embora o padrão-ouro para avaliação de fibrose miocárdica ainda seja a ressonância magnética, a tomografia computadorizada pode ser uma alternativa interessante em pacientes com contraindicação formal à Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), como pacientes portadores e dependentes de marca-passo, desfibrilador cardioversor implantável ou claustrofóbicos. A tomografia tem a vantagem adicional de permitir a exclusão de doença arterial coronária nos casos em que a suspeita clínica desta entidade é justificada.

A exposição à radiação é uma clara desvantagem quando comparado ao uso da RMC. No entanto, com tomógrafos mais modernos, a dose de radiação vem sendo reduzida progressivamente, permitindo a investigação de fibrose de forma mais segura, o que tem estimulado o emprego da tomografia para o diagnóstico de fibrose miocárdica em diferentes condições clínicas.

Estudos recentes em pacientes infartados demonstraram que a tomografia computadorizada é capaz de identificar áreas de fibrose miocárdica de forma similar à RMC, com íntima relação entre a artéria relacionada ao evento e o território no qual se observa a presença de fibrose

miocárdica¹⁰⁵. Há boa correlação entre as técnicas de ambos os métodos, com resultados que sugerem que a tomografia possa ser aplicada para este fim na prática clínica.

Shiozaki (2011)^{106,107} demonstrou, em um recente e bem delineado estudo, a equivalência da análise de áreas de realce tardio pela RM e pela TC ao aplicar e comparar ambos os métodos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, o que reforça a validade e aplicabilidade da Tomografia em detectar áreas de fibrose tanto na cardiopatia isquêmica quanto nas cardiomiopatias.

Os resultados destes trabalhos confirmam a importância de se identificar e quantificar a presença de fibrose como elemento preditor de eventos, ao mesmo tempo em que sugerem o papel potencial da tomografia e nos estimularam a realizar este trabalho.

Estudos anatomopatológicos confirmam a presença de áreas de fibrose miocárdica na miocardiopatia chagásica, com infiltrado mononuclear rodeado de miócitos em diferentes fases de degeneração, necrose e fibrose interpretadas como lesões causadas não pelo dano direto do parasita porque parasitas intactos são raramente detectados. A presença de fibrose focal e difusa existe no miocárdio e no sistema de condução. Locais com maior incidência de fibrose foram observados: no ápice do ventrículo esquerdo e nos segmentos basais, infero laterais e antero lateral, o que está de acordo com os padrões de realce encontrado na amostra de pacientes desse estudo.

A presença de fibrose miocárdica em chagásicos pela RM já foi avaliada por Rochitte e col. (2012)¹⁰⁸, que demonstraram a presença de áreas de fibrose e a sua relação inversa com a fração de ejeção. Estes autores também demonstraram importante correlação entre a quantidade de fibrose com os fatores prognósticos clássicos de cardiomiopatia chagásica, e demonstraram que o realce tardio era marcador de gravidade da doença e o dano tecidual poderia estar presente mesmo em pacientes na fase subclínica da doença.

Em nossa amostra de 36 pacientes analisados, a presença de realce tardio, independente de sua quantificação, foi encontrado em 31 pacientes acometendo, preferencialmente, os segmentos ínfero lateral e apical, o que está de acordo com os estudos anatomopatológicos^{109,110} e que reproduz os estudos feitos com RM¹¹¹.

O expressivo progresso experimentado pela tomografia dá perspectivas favoráveis ao uso clínico com crescente qualidade de imagem e, de modo destacado, para a segurança do paciente. Evolução na tecnologia dos tubos geradores de raios X, bem como nos detectores de radiação, tem possibilitado obter coberturas de segmentos mais extensos, com cortes finos e com dose de radiação cada vez menor. Com as mudanças introduzidas, logra-se melhor controle do momento em que se emprega maior ou menor dose de radiação (modulação) e, de modo especial, facultam a aquisição prospectiva com eficácia. Neste tipo de registro de imagens, a emissão de raios X é deflagrada após o registro da onda R, o que limita o tempo de exposição aos raios emitidos, mas permite a obtenção de imagens ao final de diástole, que é o período considerado ideal para a documentação das artérias coronárias no momento em que este tipo de procedimento é mais recomendado. Além disso, houve avanços também na possibilidade de se obter informações adicionais a partir do feixe de raios emitidos, no processo conhecido como imagem espectral, bem como modelos matemáticos teóricos, os quais fazem com que seja possível a composição de imagens com doses de raios X cada vez menos intensos, sem que isto leve à perda da qualidade de imagem¹¹².

Devido a estas evoluções, a tomografia passa a ser considerada não apenas para exame não invasivo para a avaliação de doença obstrutiva coronária, área na qual ele já apresenta excelência para a aplicação clínica, mas também pode ser utilizado para a caracterização tecidual. Alguns serviços têm apresentado bons resultados na caracterização do ateroma e, até mesmo, na tipificação da parede do vaso. Desta forma, tem-se, hoje, a possibilidade de detectar doença coronária significativa (maior 50%) com boa acurácia, alta sensibilidade (82-99%) e especificidade (94-98%),

resultados que traduzem o principal uso clínico do exame¹¹⁵⁻¹²¹. O elevado valor preditivo negativo do método (95-99%) o torna particularmente útil na exclusão de doença coronária obstrutiva, de modo especial, nos pacientes com perfil de risco intermediário. Contudo, alguns autores também demonstraram que a interação dos raios X nos diferentes tecidos humanos podem ser interessantes na tentativa de elucidar os componentes de placas de ateroma em diferentes estágios de evolução clínica da DAC¹¹³⁻¹¹⁹.

Esta propriedade do exame fez com que se tentasse encontrar tecido miocárdico lesado, ou determinar a presença de fibrose em pacientes com diferentes tipos de cardiopatia¹²⁰. Embora com resultados iniciais animadores, a maior experiência obtida com este tipo de imagem compreende os pacientes com DAC conhecida ou suspeita, condição na qual o padrão de realce encontrado é conhecido e semelhante ao visto pela ressonância magnética, com comprometimento preferencialmente subendocárdico, ou transmural, e respeitando a distribuição dos vasos coronários epicárdicos¹²¹.

Trabalhos anteriores, inclusive de nosso meio, demonstraram que esta abordagem pode ser útil em diferentes cardiopatias, mas nosso estudo foi pioneiro em aplicar esta tecnologia a casos de portadores de cardiopatia chagásica, com déficit da função sistólica do ventrículo esquerdo^{107,108,121,122}.

Nossa pesquisa apresentou alguns resultados que desejamos destacar. Documentamos baixa incidência de DAC, mesmo nos casos em que havia fatores de risco nos quais esta doença poderia ser considerada. Este achado foi relevante, pois permitiu excluir a obstrução coronária como motivo para a presença de realce tardio, mesmo nos pacientes que apresentavam hiper-intensidade de sinal transmural, que pode ser resultado de evento isquêmico prévio. Mesmo nos casos em que se revelou a presença de DAC significativa, não havia relação entre a presença do defeito e o território nutrido por este vaso, o que nos permitiu concluir que, na nossa amostra, a tomografia foi capaz de revelar a presença de dano ao miocárdio provocado pela Doença de Chagas.

O fato de que a correlação entre a presença e a extensão do realce eram inversamente proporcionais à fração de ejeção encontrada também merece comentários. Embora não intensa, esta associação permite inferir que a presença de hiper-intensidade de sinal no miocárdio de pacientes com esta cardiopatia é um indicador do grau de dano ao miocárdio, conforme documentado pela pior contratilidade ventricular. Por outro lado, o fato de que a correlação entre os dois achados não é tão intensa pode significar que mecanismos compensatórios, tais como a hipercontratilidade compensatória e o próprio aumento do volume ventricular, dentre outros, possam ser úteis para compensar a destruição do miocárdio provocada pelo parasita e, assim, impedir reduções mais dramáticas do débito cardíaco. Ainda é possível especular que as condições atuais de resolução temporal e espacial da tomografia tenham precisão abaixo do ideal para quantificar o volume de fibrose efetivamente presente e que a concentração de contraste nos locais que contenham fibrose induza a equívocos na estimativa da área comprometida. Se for este o caso, pode-se esperar que o progresso tecnológico, com aprimoramento dos parâmetros de imagem utilizados, leve a resultados ainda mais favoráveis. De qualquer modo, ainda são necessários mais estudos para esclarecer o motivo pelo qual esta relação, embora estatisticamente significativa, foi fraca. Nosso estudo apenas relatou o fato encontrado na população estudada.

Por outro lado, o impacto da fibrose sobre a contratilidade ventricular por nós relatados tem relevância clínica, já que, habitualmente, a piora da fração de ejeção é considerada um fator de mal prognóstico para estes pacientes. A miocardiopatia chagásica pode ter uma grande variedade de manifestações clínicas, mas a maioria é resultante de agressão ao miocárdio, com o surgimento de lesões fibróticas segmentares. Quando esta agressão é limitada, anormalidades ventriculares podem não ser vistas por métodos de menor acurácia e é importante lembrar que as áreas de contratilidade segmentar anormal podem preceder o surgimento de sintomas e sinais de cardiopatia Chagásica. Rochitte e colaboradores, utilizando a ressonância magnética¹⁰⁸ demonstraram que até 40% de

pacientes com eletrocardiograma normal que estão classificados como forma indeterminada da doença, e que a princípio não recebem tratamento ou acompanhamento rigoroso, possuem déficit de contração segmentar devido a áreas de fibrose não observadas nos métodos tradicionais. Segundo nossos resultados, a tomografia pode ser utilizada para este tipo de avaliação, mesmo nos pacientes que não podem ser submetidos à ressonância magnética, pois o exame mostrou-se capaz de identificar a presença de fibrose e esta implicou em pior desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados encontrados no nosso estudo, é possível concluir que:

1. A tomografia permite identificar áreas de realce tardio no miocárdio de pacientes com Cardiopatia Chagásica e com disfunção contrátil do ventrículo esquerdo;
2. Havia correlação estatisticamente significativa entre a presença e a extensão dos segmentos com realce tardio, e a fração de ejeção medida pelo ecocardiograma;
3. Não houve associação entre a presença de realce tardio e a existência de coronariopatia obstrutiva;
4. A presença de aterosclerose coronária, conforme a avaliação pelo escore de cálcio, nesta população, foi reduzida, observado em 11 dos 36 pacientes de nossa amostra;
5. A prevalência de coronariopatia obstrutiva nesta população foi reduzida, não observada em nenhum dos pacientes de nossa amostra.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Chagas C. Nova tripanossomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909. 1:159-218.
2. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, Arriaza B, Renier C, Wittmers LE Jr, Fornaciari G, Allison M. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:2034-9.
3. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA. Early twentieth century descriptions of Chagas heart disease. *Int J Cardiol*. 2004;95:347-9.
4. Bucciarelli-Ducci C, Wu E, Lee DC, Holly TA, Klocke FJ, Bonow RO. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in the evaluation of myocardial infarction and myocardial viability in patients with ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31(2):128-6.
5. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
6. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1104-8.
7. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104(10):1101-7.
8. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1985-91.
9. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1561-7.
10. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2156-64.

11. Mc Crohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna MRCP, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108:54-9.
12. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, Lai S, Bluemke DA, Gerstenblith G, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JAC. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(25):2414-21.
13. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, Gisellu G, Coche E, Vanoverschelde JL. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation*. 2006;113(6):823-33.
14. Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C, Amado LC, George RT, Saliaris AP, Schuleri KH, Fernandes VR, Zviman M, Nazarian S, Halperin HR, Wu KC, Hare JM, Lima JA. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar. *Circulation*. 2006;113(3):394-404.
15. World Health Organization, Expert Committee on the Control of Chagas Disease. *Second report of the WHO expert committee. WHO Technical Report Series*. Gênova. 2002;1-120.
16. Marsden PD. The control of Latin American Tripanosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(6):521-7.
17. DATA-SUS. Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>. Acesso em 20 jun. 2012.
18. Aguilar HM, Abad-Franch F, Dias JCP, Junqueira ACV, Coura JR. Chagas disease in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(supl. I):47-55.
19. Dias JCP. Southern cone initiative for the elimination of domestic populations of triatoma infestans and the interruption of transfusion Chagas disease. Historical aspects, present situation and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(Suppl 1):11-8.
20. Maguire JH. Chagas' disease - can we stop the deaths? *N Engl J Med*. 2006;355(8):760-1.

21. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. Trypanosoma cruzi in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion*. 2002;42:549-55.
22. Oliveira Jr WO. Forma indeterminada da doença de Chagas. Implicações trabalhistas. *Arq Bras Cardiol*. 1990;54(2):89-91.
23. Dias JCP. Perspectivas de controle da doença de Chagas no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1986;2(1):84-103.
24. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75:1140-5.
25. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology*. 1995;86:1-7.
26. Schofield CJ, Dias JC. A cost benefit analysis of Chagas disease control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:285.
27. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
28. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100.
29. Chagas C, Vilella E. Cardiac form of American trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1922;14:5-61.
30. Oria J, Ramos J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. *Arq Bras Cardiol*. 1949;2:311-6.
31. Meneghelli UG. Chagasic enteropathy. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 2004;307:252-60.
32. Altschüller MBCM, Pedrosa RC, Pereira BB, Corrêa Filho WB, Medeiros AS, Costa PCS, Carvalho ACC. Pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal: a presença de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica independe da disfunção ventricular esquerda? *Rev Soc Bras Med Tropical*. 2007;40(6):665-71.
33. Goin JC, Borda E, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M2 muscarinic cholinergic activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart*. 1999;82:273-8.

34. Landesmann MCPP, Pedrosa RC, Albuquerque JC, Souza SAL, Fonseca LMB. Cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 em pacientes no estágio inicial da fase crônica da doença de Chagas. *Rev SOCERJ*. 2007 jan/fev;40-6.
35. Lopes ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 1983;16:206-11.
36. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109-23.
37. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries. *Int J Cardiol*. 2001;80:213-9.
38. Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1911;3:276-94.
39. Torres CM. Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1960;58:161-82.
40. Ferrans VJ, Milei J, Tomita Y, Storino RA. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas'disease. *Am J Cardiol*. 1988;61:1137-40.
41. Morris AS, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation*. 1990;82:1900-9.
42. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas'disease. *Am Heart J*. 1990;120:233-6.
43. Oliveira JSM, dos Santos JC, Muccillo G, Ferreira AL. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J*. 1985;109:304-8.
44. Gurgel CBFM, Almeida EA. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas' disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):174-82.
45. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas'disease. *Am Heart J*. 1995;129:995-1001.
46. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, Maciel BC. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J*. 1995;113(2):826-34.

47. Barreto ACP, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf NAG, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1986;111:307-18.
48. Carrasco-Guerra HA, Palacios-Prü E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients. *Am Heart J*. 1987;113:716-24.
49. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HA, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 1975;9:269-82.
50. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ, de Brito T, Silva AM, Umezawa ES, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. The syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. *Microbes Infect*. 2003;5(12):1116-24.
51. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:239-47.
52. Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today*. 1996;12:396-9.
53. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol*. 2001;31:550-4.
54. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, Gonzalez N, Percoco G, Borges R, Guevara P, Ramirez JL. Myocardial parasite persistence in chronic Chagasic patients. *Am J Trop Med Hygiene*. 1999;60:726-32.
55. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi M L, Barbero-Marcial M, Sosa E, Esteves-Filho A, Kalil R, Weiss R, Jatene A, Pileggi F. In vivo detection of T cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J*. 1996;131:301-7.
56. Higuchi ML, de Brito T, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, Pileggi F. Correlation between T. cruzi parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiov Pathol*. 1993;2:101-6.

57. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hygiene*. 1990;48:348-57.
58. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, Maiolo E, García MM, Jacob N, Pattin M, Lauricella M, Segura EL, Vázquez M. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. 1999;29:561-7.
59. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, Moreira SA, das Dores Cruz F, Strabelli T, Stolf NA, Ramires JA. Mychophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005;5:2017-21.
60. Ministério da Saúde. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* – vírus da imunodeficiência humana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(4):392-415.
61. Abel LC, Rizzo LV, Ianni B, Albuquerque F, Bacal F, Carrara D, Bocchi EA, Teixeira HC, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN- γ response to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Autoimmunity*. 2001;17:99-107.
62. Ferreira R, Ianni BM, Abel LCJ, Bck P, Mady C, Kalil C, Kalil J, Cunha-Neto EC. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98:407-11.
63. Gomes JA, Bahia-Oliveira LMG, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immunity*. 2003;71:1185-93.
64. Brazilian Consensus on Chagas disease. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(Suppl 3):7-29.
65. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Cardoso MR, Braga PE, Faé KC, Nunes VL, Buck P, Mady C, Kalil J, Goldberg AC. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas disease cardiomyopathy patients. *Microbes Infect*. 2005;8(3):598-603.
66. Chagas C. Wikipédia: a enciclopédia livre. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/carloschagas>. Acesso em: 21 jun. 2012.

67. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1968;10(3):158-62.
68. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60:49-54.
69. Pedrosa RC, Cançado JR, Decache W. Estudo Longitudinal do eletrocardiograma na doença de Chagas desde a fase aguda. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26(3):163-74.
70. Rassi A Jr, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):377-87.
71. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, Acquatella H, Casal H, Tortoledo F, Puigbo J. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol*. 1986; 57:423-7.
72. Samuel J, Oliveira M, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G.. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 1983; 52:147-51.
73. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989; 22:147-57.
74. Barretto AC, Ianni BM. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. *Sao Paulo Med J*. 1995; 113:797-801.
75. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997; 60:187-93.
76. Castro I, Andrade JP, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Marin Neto JA, Chagas ACP, Rocha EAV, Oliveira GMM, Zimerman LI, Campos LAA, Montera MW, Barbosa MM, Guimarães JI, Morillo C, Acquatella H, Mitelman J, Moreno JBG, Gimenez L, Dones W, Fragata Filho AA, Almeida DR, Bocchi EA, Bacal F, Dias JCP, Moreira MCV, Xavier SS, Oliveira Junior WA. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(2):1-48.

77. Xavier SS, Sousa AS, Americano do Brasil PEA, Gonçalves Gabriel F, Holanda MT, Hasslocher Moreno A, Garcia MY, Siciliano APRV. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. *Rev SOCERJ*, Rio de Janeiro. 2005; v. set/out:457-63.
78. Sousa AS. *Incidência e escores de risco de acidente vascular encefálico cardioembólico em uma coorte de 1043 pacientes com doença de Chagas: avaliação do prognóstico e proposta de estratégias de prevenção* [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003.
79. Pallisera A, Ortiz-de-Zárate L, Moral A, Rey F, López S, López MC, Ribas R, Farreras N, Jorba R. Chagas disease in the differential diagnosis of megacolon. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(10):554-5.
80. Ferreira AW, de Avila SD. Laboratory diagnosis of Chagas' heart disease. *Rev Paul Med*. 1995; 113:767-71.
81. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuik M, Guzman S, Moreno-Barral J, Caeiro TF, Madoery RJ, Salomone OA. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart*. 2003; 89(10):1186-90.
82. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M. (eds.). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 2a. ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 344-78, 2000.
83. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995; 113:802-13.
84. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença e Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1964; 17:313-46.
85. 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; 86:975-81.
86. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007; 115(9):1124-31.
87. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Ruiz Vera B, Armenti H. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004; 90(6):655-60.

88. Xavier SS, de Sousa AS, Americano do Brasil PEA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients. *Rev SOCERJ*. 2005; 18(4):351-6.
89. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Davalos V, Gomez- Mancebo JR, Gonzalez H, Bosch F, Puigbo JJ. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas Disease. *Echocardiography*. 1998; 15(3):271-8.
90. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MM, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas` disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res*. 2003; 60(1):96-107.
91. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JAC, Ramires JAF. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1553-8.
92. Pedrosa RC, Campos MC. Teste ergométrico e holter 24 horas na detecção de arritmias ventriculares complexas em diferentes estágios da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Bras Med Trop*. 2004; 37(5):376-83.
93. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007; 115(9):1101-8.
94. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, De Cecco F, Alvarez MG, Laucella S, Armenti A. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. *Heart*. 2006; 92(3):403-4.
95. Matta Guedes PM, Gutierrez FR, Nascimento MS, Do-Valle-Matta MA, Silva JS. Antiparasitical chemotherapy in Chagas' disease cardiomyopathy: current evidence. *Trop Med Int Health*. 2012;17(9):1057-65.
96. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, de Almeida EA, de la Mata García M, Gascon J, García Rodríguez M, Manito N, Moreno Camacho A, Oppenheimer F, Puente Puente S, Riarte A, Salas Coronas J, Salavert Lletí M, Sanz GF, Torrico F, Torrús Tendero D, Ussetti P, Shikanai-Yasuda MA. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev*. 2011;25(3):91-101.

97. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol.* 2003; 22:29-52.
98. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Wilcox HP. Morbidity in Chagas' disease: longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985; 80:73-80.
99. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology.* 1994; 84:261-7.
100. Puyo AM, Scaglione J, Auger S, Cavallero S, Postan M, Fernández BE. Natriuretic peptides as prognostic and diagnostic markers in Chagas' disease. *Regul Pept.* 2005; 128:203-10.
101. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, Martínez O. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade. *Int J Cardiol.* 1985; 8:45-56.
102. Higgins JV, Gard JJ, Sheldon SH, Espinosa RE, Wood CP, Felmlee JP, Cha YM, Asirvatham SJ, Dalzell C, Acker N, Watson RE Jr, Friedman PA. Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 May 9. doi: 10.1111/pace.12419.
103. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Yu FF, Cao HL, Jiang SL, Roy SK, Budoff MJ. Coronary artery atherosclerosis and risk stratification in young adults with an intermediate pretest likelihood detected by multidetector computed tomography. *Acad Radiol.* 2012;19(11):1309-15.
104. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Dtrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4):827-32.
105. Mendoza DD, Joshi SB, Weissman G, Taylor AJ, Weigold WG. Viability imaging by cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010; 4(2):83-91.
106. Shiozaki AA, Santos TS, Arteaga E, Rochitte CE. Images in cardiovascular medicine. Myocardial delayed enhancement by computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2007; 115(17):e430-1.

107. Shiozaki AA. *Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética e tomografia computadorizada com múltiplos detectores na cardiomiopatia hipertrófica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011.
108. Rochitte CE, Nacif MS, Oliveira Jr AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artificial Organs*. 2007; 31(4):259-67.
109. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, Giorgi MC, Saldiva PH. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:354-6.
110. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart*. 1999;82:279-85.
111. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol*. 1991;7:287-94.
112. Ketelsen D, Buchgeister M, Korn A, Fenchel M, Schmidt B, Flohr TG, Thomas C, Schabel C, Tsiflikas I, Syha R, Claussen CD, Heuschmid M. High-pitch computed tomography coronary angiography-a new dose-saving algorithm: estimation of radiation exposure. *Radiol Res Pract*. 2012; 2012:724129.
113. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolau K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:147-54.
114. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005; 26:1482-7.
115. Mollet NR, Cademartiri F, van Mighem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*. 2005; 112:2318-23.
116. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:552-7.

117. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Baks T, Krestin GP, de Feyter PJ, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol.* 2006; 16:575-82.
118. Ropers D, Rixe J, Anders K, Kuttner A, Baum U, Bautz W, Daniel WG, Alchenbach S. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2006; 97:343-8.
119. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Busch DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008; 359(22):2324-36.
120. Delgado C1, Vázquez M, Oca R, Vilar M, Trinidad C, Sanmartin M. Myocardial ischemia evaluation with dual-source computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(11):864-70.
121. Sidhu MS1, Ghoshhajra BB, Uthamalingam S, Kilcullen N, Engel LC, Medina HM, Venkatesh V, Vorasettakarnkij Y, Hoffmann U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ. Clinical experiences of delayed contrast enhancement with cardiac computed tomography: case series. *BMC Res Notes.* 2013;6:2.