

**MARLY UELLEND AHL**

**Detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas: correlação com as formas clínicas e prognóstico**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Uellendahl, Marly

Detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas : correlação com as formas clínicas e prognóstico / Marly Uellendahl. -- São Paulo, 2007.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Fibrose 3.Imagem por ressonância magnética 4.Prognóstico

USP/FM/SBD-169/07

## DEDICATÓRIA

A meus **pais** (*in memoriam*), cujas vidas foram exemplos de determinação e coragem, de dedicação incansável à minha formação em todos os aspectos, e aos quais devo cada degrau alcançado nesta vida.

A meus filhos, **Tiago** e **Lucas**, parceiros e cúmplices nesta difícil e ao mesmo tempo deliciosa jornada, que é a vida. Apesar de sentirem a minha ausência, são os maiores incentivadores do meu crescimento profissional, para, juntos, comemorarmos todas as vitórias.

A **Renato**, com quem tenho a felicidade de compartilhar a vida, pelo amor, carinho, dedicação e estímulo. Nele encontro a grande força que me motiva e impulsiona, fundamental para que, com equilíbrio e tranquilidade, eu conseguisse concluir este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

*Às pessoas:*

Aos **pacientes** do ambulatório de doença de Chagas do Hospital Oswaldo Cruz, cuja aceitação em participar desta pesquisa tornou possível a execução da mesma. A simplicidade e o espírito de cooperação desses pacientes durante cada etapa deste trabalho foram fundamentais para a sua conclusão.

A meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte**, por ter-me ensinado muito mais do que conhecimentos técnicos referentes à metodologia da ressonância magnética cardiovascular. Como cientista e pesquisador que é, pôde direcionar-me, orientar-me e estimular-me em busca do conhecimento e do desenvolvimento da pesquisa científica.

Aos **Drs. Luís Francisco Ávila** e **José Rodrigues Parga**, por toda a dedicação nos ensinamentos da área de Imagem Cardiovascular Não-Invasiva e pela amizade e companheirismo durante toda a minha formação na área de imagem cardiovascular no InCor-HCFMUSP.

Ao **Dr. Wilson Oliveira Jr.**, pelo incentivo e apoio na elaboração desta pesquisa, gentilmente cedendo o seu banco de dados clínicos para que se tornasse possível a realização deste trabalho, e pelos ensinamentos transmitidos na área de doença de Chagas.

À **Dra. Sílvia Martins**, grande incentivadora e colaboradora, a qual também, gentilmente, permitiu que estudássemos os seus pacientes, tornando-se uma grande parceira nesta jornada.

Aos **Drs. Afonso Albuquerque, Glória Melo, Cassandra Barros, Cristina Tavares, Marisa Campelo e José Valdervan Queiroz**, pelo encaminhamento de seus pacientes para este estudo.

Aos **Drs. Dário Sobral e Clébia Ribeiro**, pela enorme colaboração na análise do Holter dos pacientes deste estudo.

À enfermeira **Carolina Medeiros**, grande colaboradora deste trabalho, cujo esforço na busca e convocação dos pacientes foi fundamental para a conclusão desta pesquisa.

À Sra. **Lenira Cipriano** do setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor-HCFMUSP, pelo apoio, atenção e interesse em viabilizar a realização deste projeto.

A todos os **funcionários** do ambulatório de doença de Chagas do Hospital Universitário Osvaldo Cruz, em especial à **Sra. Valdinete Paiva Arantes**, sempre prestativa para comigo, permitindo que o estudo transcorresse de maneira satisfatória.

*Às Instituições:*

Ao **Instituto do Coração** (InCor-HCFMUSP), representado pela Diretoria de Imagem Cardiovascular Não-Invasiva e pelo Departamento de Pós-Graduação, pelos ensinamentos, incentivo e apoio no desenvolvimento da minha formação como pesquisadora.

Ao **Hospital Universitário Osvaldo Cruz / PROCAPE - UPE** e **Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco**, minhas instituições de origem, pelo apoio na liberação de minhas atividades de ensino e preceptoria, para que fosse possível minha dedicação ao aprendizado da ressonância magnética cardiovascular e o desenvolvimento de minha formação como pesquisadora no InCor-HCFMUSP.

A **MULTIMAGEM-Recife**, por ter, gentilmente, cedido suas instalações e equipamento de Ressonância Magnética para realização deste estudo.

*“É próprio de uma pesquisa  
ser indefinida.  
Defini-la é encerrar  
o assunto.”*

**J.P. Sartre**



## Normalização adotada

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

# SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Doença de Chagas.....	02
1.2 A ressonância magnética cardiovascular (RMC).....	15
2 OBJETIVOS.....	18
3 MÉTODOS.....	20
3.1 Grupo de estudo.....	21
3.2 Métodos de aquisição de imagem pela RMC.....	22
3.3 Análise das imagens por ressonância magnética cardiovascular..	24
3.3 A estratificação de risco pelo escore de Rassi.....	26
3.4 Análise estatística.....	28
4 RESULTADOS.....	29
4.1 Características demográficas, clínicas e avaliação morfológica e funcional pela RMC.....	30
4.2 Detecção da fibrose miocárdica (qualitativa) pela RMC.....	31
4.3 Detecção da fibrose miocárdica (quantitativa) pela RMC.....	34

4.4 Correlação dos dados obtidos pela RMC com o escore de Rassi..	36
5 DISCUSSÃO.....	40
6 CONCLUSÕES.....	47
7 REFERÊNCIAS.....	49
Apêndice	

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Método do escore semiquantitativo para avaliação do percentual de fibrose miocárdica em relação à massa total do miocárdio. A e B) Dois cortes apicais divididos em quatro segmentos; C, D, E e F) quatro cortes mediais divididos em seis segmento; G e H) dois cortes basais divididos em oito segmentos.....	26
Figura 2 - Aspectos da fibrose miocárdica: A) ausência de fibrose miocárdica na forma SCA; B) fibrose miocárdica multifocal, subepicárdica e mesocárdica na forma CCA; C) fibrose miocárdica extensa na região apical, na forma TVNS.....	32
Figura 3 - Percentagem média de massa fibrótica de acordo com a classe funcional.....	35
Figura 4 - Correlação entre a massa fibrótica do VE e a FEVE.....	35
Figura 5 - Correlação entre a FEVE e o escore de Rassi.....	36
Figura 6 - Correlação entre a massa fibrótica do VE e o escore de Rassi.....	37
Figura 7 - Massa fibrótica do VE e categorias do escore de Rassi	38
Figura 8 - Fibrose miocárdica na DC de acordo com o local e a intensidade. A) Sem fibrose; B) Fibrose apical isolada; C) Fibrose multifocal; D) Fibrose difusa.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e avaliação morfo-funcional pela RMC.....	30
Tabela 2 - Fibrose miocárdica pela RMC nas diferentes formas clínicas.....	32
Tabela 3 - Presença de fibrose miocárdica vs. características demográficas, clínicas e avaliação morfo-funcional pela RMC.....	33
Tabela 4 - Distribuição da média de massa fibrótica entre as formas clínicas.....	34
Tabela 5 - Escore de Rassi médio de acordo com o local e a intensidade da fibrose.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCA	Com cardiopatia aparente
CCC	Cardiopatia chagásica crônica
CDI	Cardio-desfibrilador implantável
CF	Classe funcional
DALYs	Disability-adjusted life years
DC	Doença de Chagas
ECG	Eletrocardiograma
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IR	Inversão-recuperação
NEX	Número de excitações
NS	Não significativa
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C reativa
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RMC	Ressonância magnética cardiovascular
SCA	Sem cardiopatia aparente
SPS	Sample per second
SSFP	Steady State Free Precession gradient-echo
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
TV	Taquicardia ventricular

TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
vs.	Versus
VSF	Volume sistólico final

## RESUMO

Uellendahl, MM. Detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas: correlação com as formas clínicas e prognóstico. [tese], São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

**INTRODUÇÃO:** A doença de Chagas (DC) persiste como um importante problema de saúde na América Latina, onde o envolvimento cardíaco é responsável pela elevada morbidade e mortalidade. A identificação dos pacientes de maior risco representa, portanto, um grande desafio. A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é uma metodologia de elevada acurácia na avaliação da morfologia e da função ventricular e permite a detecção da fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio, podendo ser útil na estratificação de risco dos pacientes chagásicos. **OBJETIVOS:** Avaliar as características morfológicas e funcionais dos ventrículos esquerdo e direito nas formas clínicas da DC; avaliar a fibrose miocárdica pela RMC e sua relação com as formas clínicas da DC; investigar o valor prognóstico da fibrose miocárdica, através de sua correlação com o escore de Rassi. **MÉTODOS:** Foram estudados 39 pacientes, sendo 20 do sexo masculino. A população de pacientes foi dividida em dois grupos: com cardiopatia aparente (CCA) e sem cardiopatia aparente (SCA). Todos os pacientes foram submetidos a estudo de RMC para avaliação morfológica e funcional; e detecção da fibrose miocárdica. Visando à obtenção do escore de Rassi, os pacientes realizaram avaliação clínica, eletrocardiograma, radiografia do tórax, ecodopplercardiograma e eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter). Os pacientes foram classificados, de acordo com o escore de Rassi, em: de baixo, de médio e de alto risco, e foi realizada a correlação desse escore com os parâmetros obtidos pela RMC. **RESULTADOS:** Os aspectos morfológicos e funcionais do VE apresentaram uma diferença significativa entre as formas clínicas estudadas, e a quantificação de fibrose miocárdica na DC apresentou uma forte correlação com o escore de Rassi ( $r=0,76$   $p<0,001$ ). **CONCLUSÕES:** O ventrículo esquerdo apresentou comprometimento morfológico e funcional no grupo com cardiopatia aparente; a extensão da fibrose miocárdica foi maior no grupo com cardiopatia aparente; a quantificação de fibrose miocárdica pela RMC apresentou forte correlação com o escore de Rassi, denotando o valor prognóstico da RMC nesse grupo de paciente chagásico.

**Descritores:** Doença de Chagas; Fibrose; Imagem por ressonância magnética; Prognóstico



## SUMMARY

Uellendahl, MM. Detection of myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: correlation with clinical presentation and risk stratification. [thesis], São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

**INTRODUCTION:** Chagas' disease (CD) still remains an important health problem in Latin America. One of the major challenges is to identify high risk patients. Considering that magnetic resonance imaging (MRI) has a very high accuracy to assess morphology and ventricular function and that myocardial delayed enhancement (MDE) technique is well established to detect myocardial fibrosis, we believe that MRI may have an important role to stratify patients with CD. **OBJECTIVES:** Evaluate morphological and functional ventricular characteristics, as well as the extent of myocardial fibrosis (MF) in patients with Chagas' disease, by magnetic resonance imaging (MRI); and search the prognostic value of myocardial fibrosis detected by MRI, comparing these findings with the recently developed Rassi's score. **METHODS:** 39 patients were evaluated (male sex = 20), divided in two main groups: a) with apparent cardiomyopathy (AC) and without apparent cardiomyopathy (WAC). All patients were submitted to MRI, using the technique of myocardial delayed enhancement (MDE) and the results were compared with the Rassi's score (RS), which was obtained by analyzing the following parameters: 12-lead electrocardiogram, chest x-ray, echodopplercardiography and 24-hour dynamic electrocardiography (Holter). Patients were stratified as belonging to the low, medium or high risk group, and then each one was compared with data obtained by MRI. **RESULTS:** Regarding the morphological and functional analysis, significant differences were observed in both groups ( $p < 0.001$ ). Furthermore, there was a strong correlation between the extent of myocardial fibrosis and the Rassi's score ( $r = 0.76$ ). **CONCLUSIONS:** MRI is an important technique in the evaluation of patients with CD, stressing morphological and functional differences in all clinical presentations. The strong correlation with the Rassi's score and the extent of myocardial fibrosis detected by MRI, emphasizes its role in the prognostic stratification of patients with CD.

**Key words:** Chagas' disease; Fibrosis; Magnetic resonance imaging; Prognosis

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doença de Chagas

Há quase um século, Carlos Justiniano Ribeiro Chagas publicava a “Nova *Trypanosomíasis* Humana”, em que relatava a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, a morfologia do parasito, seu ciclo no tubo digestivo do vetor invertebrado e seu modo de transmissão<sup>1</sup>. Em 1911 descrevia as formas aguda e crônica e o comprometimento dos sistemas neurológico e cardíaco<sup>2</sup>. No envolvimento cardíaco, identificava a miocardite, chamando atenção para a degeneração do feixe de His, para as arritmias e para a insuficiência cardíaca<sup>2</sup>. A nova tripanossomíase americana foi então denominada doença de Chagas (DC).

A despeito dos quase cem anos de pesquisas, os mecanismos patogênicos do envolvimento cardíaco na DC permanecem não totalmente esclarecidos e a complexa interação parasito-hospedeiro continua representando um intrigante desafio<sup>3</sup>. Esse aspecto torna-se ainda mais relevante quando observamos as elevadas morbidade e mortalidade dessa patologia na América Latina<sup>4,5</sup>. Nesse contexto, a DC tem sido referida como a maior causa de miocardite no mundo<sup>6</sup>. Diante desse cenário, destaca-se a importância do conhecimento de seus fatores prognósticos, os quais, por estabelecer o nível de risco dos pacientes, podem auxiliar na conduta clínica<sup>5</sup>.

Reconhecidamente, a DC representa um grave problema de saúde pública na maioria dos países da América Latina, contabilizando-se cerca de

18 milhões de pessoas cronicamente infectadas e aproximadamente 200.000 novos casos a cada ano<sup>4</sup>.

A tripanossomíase americana afeta principalmente a população de áreas rurais e de baixa condição socioeconômica, numa extensão que vai do México à América do Sul<sup>6</sup>. Essa distribuição pode ser explicada pela transmissão vetorial, especialmente pelo *Triatoma infestans*, que apresenta alta capacidade de domiciliação, encontrando abrigo em frestas de precárias habitações nessas regiões<sup>7</sup>.

Entretanto, a migração da população rural para áreas urbanas tem modificado esse quadro, atualmente formado também por pacientes que habitam áreas urbanas e periurbanas de grandes cidades da América Latina<sup>8</sup>. Essa população funciona como reservatórios humanos do parasito e passam a transmiti-lo através de transfusões sanguíneas e por via transplacentária<sup>7</sup>.

O êxodo latino-americano para países desenvolvidos, como os Estados Unidos, Canadá e países europeus, onde não é realizada rotineiramente sorologia para DC em doadores de sangue, tem aumentado a população sob risco nesses países. Estima-se, hoje, que existam 100.000 ou mais pessoas cronicamente infectadas nos Estados Unidos<sup>8</sup>.

O controle epidemiológico da DC foi intensificado, basicamente, a partir da década de 90, quando foi considerada pelo Banco Mundial como a doença de maior impacto socioeconômico, medida pelo “Disability-adjusted life years” (DALYs); de repercussão maior que o efeito combinado de todas as outras infecções parasitárias. Desde então, políticas multinacionais foram

implementadas pela iniciativa do Cone Sul, resultando numa redução progressiva de sua prevalência<sup>9</sup>.

Apesar dos recentes avanços no controle da DC, sobretudo através do combate à transmissão vetorial, três regiões, em particular, encontram-se sob risco: a Amazônia, o México e os Estados Unidos<sup>8</sup>. Apenas na região amazônica do Brasil, mais de 300 casos foram diagnosticados nos últimos 10 anos<sup>10</sup>. No México, os dados referem mais de 1 milhão de infectados pelo *Trypanosoma cruzi*; e nos Estados Unidos, o crescimento dos casos de transmissão via transfusional e congênita representa o principal problema<sup>8</sup>.

No Brasil, estima-se que existam ainda entre 3 a 5 milhões de chagásicos, e a mortalidade foi estimada em 3,9/100.000 habitantes<sup>11</sup>. Nesse contexto epidemiológico, a região Nordeste ocupa acentuada importância, tendo sido a segunda em número de infectados e de índices de infestação triatomínica nos inquéritos nacionais de prevalência e distribuição de vetores, realizados entre 1975 e 1980<sup>12</sup>. Em 1996, a região Nordeste apresentou o maior número de triatomíneos capturados (69,2%) no país. Dentro dessa macrorregião, os estados da Bahia, de Alagoas, Sergipe, Pernambuco e do Piauí mostram os índices de DC mais significativos<sup>12</sup>.

A verdade é que, mesmo reconhecendo os progressos obtidos no controle de áreas endêmicas, estamos longe de solucionar o problema, haja vista a elevada complexidade de fatores envolvidos, tais como a transmissão vetorial, a situação socioeconômica, as condições de habitação, a elevada prevalência de portadores crônicos e o controle da transmissão transfusional e congênita<sup>8</sup>. Diante da diversidade sociocultural e econômica nas diversas

regiões do país, observa-se uma maior concentração de chagásicos em áreas rurais e urbanas do Centro-Oeste, Nordeste e em algumas sub-regiões do Sudeste<sup>12,13</sup>. Casos esporádicos de transmissão atípica, como ocorreu recentemente na região Sul, pela ingestão oral de caldo de cana, e o aparecimento de novos casos na região amazônica alteram esse perfil.

A característica evolução insidiosa da doença mantém uma elevada prevalência de portadores crônicos e perpetua seu impacto sobre a mortalidade da população geral, sendo o envolvimento cardíaco o principal responsável por esse desfecho negativo<sup>7</sup>.

Em geral, na história natural da DC, observa-se um grande hiato entre a contaminação e o aparecimento dos sintomas relativos à forma clínica da doença<sup>14</sup>. Após a penetração do *Trypanosoma* na corrente sangüínea do homem, há um período de incubação de 4 a 10 dias, a partir do qual podem surgir as manifestações da fase aguda, as quais habitualmente são brandas, sobretudo em adultos, podendo mesmo ser inaparentes<sup>14</sup>.

O diagnóstico nessa fase se faz pelo encontro do parasito no sangue periférico, examinando-se “a fresco”, bem como pela positividade da sorologia a partir da segunda ou terceira semanas. Quando aparente clinicamente, essa fase se caracteriza pelo sinal de “porta de entrada”, por manifestações gerais e miocardite. Quando a penetração do parasito ocorre por via ocular, o sinal de porta de entrada recebe o nome de “sinal de Romana”; se por via cutânea, é chamado “chagoma de inoculação”<sup>14,15</sup>. As manifestações gerais podem-se traduzir por febre, mal-estar, anorexia, linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia sem icterícia. Manifestações

neurológicas, expressas pela meningoencefalite, com ou sem convulsões, ocorrem principalmente em crianças<sup>14</sup>.

A miocardite, por sua vez, é um achado freqüente quando estão presentes as manifestações da fase aguda, representando a principal causa de morte<sup>16</sup>. Histologicamente, a miocardite caracteriza-se por intenso infiltrado mononuclear e edema intersticial dissociando as fibras cardíacas. Em geral, nessa fase, a intensa reação inflamatória está associada à presença do parasito<sup>17</sup>. Muitas vezes, essas alterações histológicas não se traduzem por sintomas clínicos e o quadro agudo da miocardite torna-se clinicamente inaparente. Os sintomas da fase aguda, quando presentes, desaparecem após dois meses, porém as reações sorológicas permanecem positivas<sup>14</sup>. Estima-se que em 70% dos casos não apareçam novas manifestações clínicas e o indivíduo permaneça na forma indeterminada, na qual apenas apresenta sorologia positiva, porém sem qualquer sintoma, sem alteração eletrocardiográfica ou radiológica e sem comprometimento digestivo<sup>14,18</sup>.

A patogenia na forma indeterminada da DC é pouco conhecida. O substrato anatômico é representado por lesões inflamatórias microscópicas focais<sup>17</sup>. Em um estudo com biópsia endomiocárdica, 60% dos pacientes apresentaram alterações leves com degeneração de fibras, infiltrado inflamatório e edema intersticial<sup>19</sup>. A inflamação focal se faz por leucócitos mononucleares, com predominância de linfócitos e plasmócitos, alguns macrófagos e ocasionais mastócitos e polimorfonucleares, constituindo um infiltrado policlonal<sup>17</sup>.

Existe uma grande discussão em torno do significado funcional da miocardite focal nessa fase da doença. Embora seja descrito o aspecto cumulativo das lesões e a evolução para um comprometimento difuso (confluyente) do miocárdio, inclusive com fibrose disseminada<sup>17</sup>, há evidências de que as lesões da miocardite focal sejam autolimitadas, cíclicas, havendo um balanço entre a formação de novos focos e a reabsorção dos mais antigos. Isso representaria um estado de equilíbrio parasito-hospedeiro e possibilitaria uma longa sobrevivência, no caso de não haver mudança de sua reatividade<sup>17,20</sup>.

Estudos com biópsia revelaram que portadores da forma indeterminada têm lesões tão discretas e focais que podem não estar representadas nos fragmentos obtidos em 40% dos casos<sup>21</sup>. A maioria dos pacientes permanece nessa fase, de modo que apenas 30% dos casos assumem formas clínicas: digestiva ou cardíaca<sup>14</sup>.

Na forma digestiva, observa-se megaesôfago e/ou megacólon, que podem ocorrer isolados ou em associação com a forma cardíaca. A forma cardíaca caracteriza-se pela miocardite chagásica crônica, a qual se pode apresentar com manifestações da miocardiopatia dilatada, arritmogênica ou mista. Nesta última, as manifestações de insuficiência cardíaca associam-se e se igualam em importância às arritmicas, aumentando, consideravelmente, o potencial de morbimortalidade<sup>14</sup>. Pacientes assintomáticos podem apresentar, na fase crônica, apenas as clássicas alterações eletrocardiográficas de bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional superior esquerdo, sem evidência de disfunção miocárdica. Os estudos



patológicos em nível de microscopia revelam, nessa fase, uma dominância do infiltrado mononuclear e da fibrose<sup>22,23</sup>.

O infiltrado é difuso, mas caracteristicamente apresenta áreas de adensamento, nas quais as fibras cardíacas aparecem bem dissociadas, fragmentadas ou mesmo hialinizadas. A miocardite chagásica crônica apresenta-se como um processo dinâmico, o qual se reativa periodicamente em focos que evoluem para a fibrose, podendo-se observar lesões em diferentes fases de evolução<sup>17</sup>. A fibrose é proeminente, e todos os tipos de padrão de fibrose descritos (focal, difuso, intersticial, perivascular e plexiforme) podem ser encontrados, até mesmo em um mesmo corte histológico<sup>22</sup>.

A fibrose tem sido pouco estudada na doença de Chagas. Estudos experimentais têm revelado a participação de colágenos dos tipos III e I, mas com uma quantidade bem aumentada de colágeno do tipo IV e da fibronectina<sup>24</sup>. Experimentalmente foi demonstrada regressão de fibrose miocárdica após tratamento curativo<sup>25</sup>. A fibrose contribui para a rigidez miocárdica e é um fator decisivo no mecanismo de insuficiência cardíaca<sup>22</sup>. Estudos de biópsia miocárdica em portadores de DC revelaram que pacientes assintomáticos, nessa fase, podem apresentar lesões avançadas de inflamação e fibrose<sup>21</sup>.

Quando se avalia o prognóstico na fase aguda, os dados são variáveis. Em um estudo de 313 casos sucessivos, o envolvimento cardíaco foi detectado em 90% dos casos, dos quais 70 a 80% apresentavam cardiomegalia ao estudo radiológico do tórax, e 50% anormalidades ao

eletrocardiograma. A gravidade foi inversamente proporcional à idade e a mortalidade foi de 8,3%, superior a taxas relatadas em estudos anteriores, que ficaram em torno de 3 a 5%<sup>26</sup>. Na fase crônica, o potencial evolutivo da forma indeterminada, em diversos estudos longitudinais de coortes em áreas endêmicas, e a evolução para o comprometimento cardíaco têm ocorrido em 1 a 3% dos casos<sup>27</sup>.

Em um estudo de área rural endêmica, no Nordeste do Brasil, em 644 indivíduos com idade acima de 10 anos, constatou-se que 53,7% dessa população tinham sorologia positiva para DC. Esse grupo, reavaliado sucessivamente a cada 3 anos, de 1997 a 1983, apresentou anormalidades eletrocardiográficas em uma taxa anual de 2,57%, contra 1,25% dos indivíduos sorologicamente negativos para a mesma área geográfica. A taxa de mortalidade foi de 8,9/1000/ano, contra 7,8/1000/ano para aqueles com sorologia negativa, e a mortalidade foi nitidamente relacionada à presença de distúrbios da condução e arritmias ventriculares<sup>28</sup>.

Esses estudos sugerem que o prognóstico é bom para os que permanecem na forma indeterminada, em relação àqueles que evoluem para formas clínicas. Entretanto, permanece obscura a razão pela qual certa proporção de indivíduos parece protegida quanto à evolução para complicações cardíacas.

No que se refere à forma crônica, um dos poucos estudos, de seguimento caso-controle em áreas endêmicas, revelou uma mortalidade global entre os chagásicos de 23%, em comparação com apenas 10,3% no grupo controle<sup>29</sup>. No subgrupo com insuficiência cardíaca, a mortalidade foi

de 17% no grupo com sorologia positiva, contra 2,3% no grupo controle. A mortalidade foi ainda significativamente maior nos chagásicos do sexo masculino e na faixa etária dos 30 aos 59 anos<sup>29</sup>. Taxas relativamente menores foram encontradas no Nordeste do Brasil, atribuindo-se esse achado à hipótese da diversidade das cepas do *Trypanosoma cruzi* entre as diferentes regiões<sup>27</sup>.

Outro fator que nitidamente está relacionado ao prognóstico na cardiopatia chagásica crônica é o grau de disfunção miocárdica. Em um estudo de 107 pacientes chagásicos seguidos por 10 anos, observou-se nítida associação entre uma maior taxa de mortalidade e o aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca no início do seguimento, quando comparado com o grupo que, mesmo com alterações eletrocardiográficas, não apresentava disfunção miocárdica<sup>30</sup>.

A identificação do envolvimento cardíaco como responsável pelas elevadas taxas de mortalidade dos portadores de DC tem desafiado pesquisadores, no sentido de se procurar uma melhor compreensão da patogênese e de marcadores prognósticos. Nessa linha de raciocínio, vários autores consideram a fibrose como um possível substrato para o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca, das arritmias e para a morte súbita<sup>31</sup>, muito embora o processo etiopatogênico envolva uma relação multifatorial entre aspectos relacionados ao agente etiológico (seu polimorfismo e tropismo, os constituintes antigênicos, a carga parasitária) e aqueles relativos ao hospedeiro (como gênero, auto-imunidade e constituição genética)<sup>32,33</sup>. A insuficiência cardíaca do paciente chagásico,

entretanto, tem aspectos peculiares, que passam por denervação cardíaca, fenômeno inflamatório relacionado à presença do parasito e/ou à auto-imunidade, além de alterações da microcirculação<sup>3,17</sup>.

A evidência de mecanismos neurogênicos na patogênese da cardiopatia chagásica foi extensamente demonstrada por estudos de necrópsia que evidenciaram diminuição da população neuronal nos diversos estágios da doença<sup>3,17</sup>. Em concordância com esses estudos, pesquisas clínicas documentaram redução no controle autonômico cardíaco predominantemente parassimpático, o qual estaria também implicado no processo patológico da cardiomiopatia chagásica. Essa teoria, entretanto, tem sido questionada, uma vez que a destruição neuronal é bastante variável no envolvimento cardíaco e não se correlaciona com o grau de disfunção miocárdica<sup>17</sup>.

Por outro lado, o processo inflamatório associado ao parasitismo, mesmo na fase crônica da doença, passou a ser mais bem compreendido quando técnicas de imuno-histoquímica, de PCR e de biologia molecular demonstraram correlação entre áreas de miocardite linfocitária focal, necrose miocitolítica e a presença de material antigênico do *Trypanosoma cruzi* detectável por essas técnicas<sup>17, 34</sup>. Esse dado reforça a participação direta do parasito na gênese do processo de miocardite na cardiopatia chagásica crônica<sup>17</sup>.

As alterações da microcirculação observadas em diversas investigações teriam como base o aspecto morfológico da miocardite crônica, a distribuição focal e a natureza miocitolítica da necrose observada,

assim como a intensa fibrose reparativa. Esses aspectos foram semelhantes àqueles observados em modelos experimentais não-chagásicos de isquemia e reperfusão miocárdica, e sugeriram envolvimento coronário em nível microcirculatório<sup>3, 35</sup>.

Há sugestões, entretanto, de que essas alterações possam ser secundárias à interação das células inflamatórias com o endotélio vascular. Essa associação da teoria microvascular com a inflamatória poderia suportar a participação do fenômeno isquêmico como coadjuvante, potencializando os efeitos lesivos do processo inflamatório primário em um mecanismo de retroalimentação fisiopatológica<sup>3</sup>.

Os mecanismos de auto-imunidade, por sua vez, passaram a ganhar importância à medida que evidências de reatividade cruzada entre antígenos do parasita e o miocárdio foram-se acumulando. A identificação de linfócitos TCD4+ específicos contra a miosina veio reforçar essa teoria, sobretudo quando se conseguiu induzir lesão miocárdica em animais não-infectados pela transferência de linfócitos TCD4+ a partir de camundongos não-chagásicos<sup>34</sup>.

Recentemente, mais evidências se acumularam em torno dessa hipótese, quando epítomos específicos com potencial capacidade de mediar dano miocárdico foram identificados, apoiando a teoria de que a miocardite linfocitária fibrosante tenha em sua origem a participação significativa da resposta auto-imune<sup>33,35-38</sup>. Desse modo, dentre os mecanismos patogénicos da cardiopatia chagásica crônica, o parasitismo associado a mecanismos imunológicos do hospedeiro teriam uma participação

preponderante no desenvolvimento e na perpetuação do processo inflamatório e da conseqüente miocardite fibrosante<sup>17</sup>.

Em estudos clínicos, uma quantidade significativa de fibrose tem sido observada na cardiomiopatia chagásica. Em um estudo de 33 pacientes chagásicos, dos quais 8 da forma indeterminada, 6 com alterações eletrocardiográficas (porém sem insuficiência cardíaca) e 19 com disfunção miocárdica (classe II e III da “New York Heart Association” - NYHA), a avaliação histológica por biópsia miocárdica encontrou uma associação direta entre a quantidade de fibrose intersticial e a magnitude da disfunção miocárdica<sup>39</sup>.

Considerando a elevada mortalidade na DC, particularmente relacionada ao envolvimento cardíaco, alguns estudos investigaram características individuais dos pacientes chagásicos que poderiam identificar aqueles com pior prognóstico<sup>5,40</sup>. Dentre essas características, o diâmetro sistólico, a disfunção segmentar e a baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia têm sido associados a um pior prognóstico. Arritmias ventriculares complexas, como taquicardia ventricular sustentada e não-sustentada detectadas na eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter), são também indicadores de um maior risco de morte<sup>40</sup>. Classe funcional avançada e baixo consumo de oxigênio também foram relacionados a um pior prognóstico na DC<sup>41</sup>. O sexo masculino também foi considerado um fator de mau prognóstico<sup>42</sup>. Entretanto, esses fatores foram estudados isoladamente e não validados em outras populações de chagásicos.

Mais recentemente, um modelo preditor de risco de morte para portadores de cardiopatia chagásica foi desenvolvido através da avaliação retrospectiva do seguimento de 424 pacientes chagásicos por 7,9 anos<sup>43</sup>. Durante esse período, os autores observaram, nesse grupo, 130 óbitos e, após análise multivariada, seis independentes fatores prognósticos foram identificados: (1) classe funcional III e IV da NYHA; (2) área cardíaca aumentada na radiografia de tórax; (3) disfunção sistólica global ou segmentar no estudo ecocardiográfico; (4) registro de taquicardia ventricular não-sustentada no Holter de 24 horas; (5) baixa voltagem no eletrocardiograma; e (6) sexo masculino.

Com o objetivo de calcular o escore de risco, foi conferida a cada um desses fatores uma pontuação proporcional ao seu respectivo coeficiente de regressão. Os pacientes foram divididos em 16 subgrupos com base no seu respectivo escore, o qual variou de 0 a 20. A sobrevida estimada para os 16 subgrupos foi utilizada para definir 3 grupos com diferentes significantes prognósticos: baixo risco (0-6 pontos); risco intermediário (7-11 pontos); e alto risco (12-20 pontos). A taxa de mortalidade em 10 anos foi de 10, 44 e 84% para os grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. Esse escore foi validado em outra população de 153 pacientes chagásicos, selecionados pelos mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo de desenvolvimento do escore e seguidos por  $7,7 \pm 4$  anos.

No estudo de validação, as taxas de mortalidade correspondentes para os grupos de baixo, médio e alto risco foram, respectivamente: 9, 37 e 85%<sup>43</sup>. A validação desse escore vem permitir a estratificação de risco dos

diversos grupos de chagásicos e foi utilizada neste trabalho para estabelecer uma associação entre a fibrose detectada pela ressonância magnética e os fatores prognósticos na população estudada.

## 1.2 A ressonância magnética cardiovascular (RMC)

Há pouco mais de 10 anos surgiram os primeiros trabalhos envolvendo RMC e cardiopatia chagásica. Naquele momento, a ressonância já era apontada como uma metodologia promissora no sentido de fornecer informações importantes a respeito da função ventricular e da caracterização tecidual de áreas de disfunção regional<sup>44</sup>.

A evolução tecnológica permitiu o desenvolvimento de novas seqüências de pulso e acentuada melhora na resolução espacial e temporal, tornando a ressonância uma ferramenta diagnóstica de elevada acurácia, tanto na avaliação da função ventricular como na detecção da fibrose miocárdica<sup>45,46</sup>. Por ser um método de alta resolução espacial, tridimensional e multiplanar, a RMC apresenta alta reprodutibilidade e, por isso mesmo, é considerada padrão de referência na avaliação da função, da massa, dos volumes e da geometria dos ventrículos direito e esquerdo, prestando-se inclusive para análise seriada de variações desses parâmetros ao longo do tempo<sup>47</sup>. Essas características colocam a RMC como a metodologia de escolha para avaliação fidedigna de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva por disfunção ventricular sistólica<sup>48</sup>.



Na cardiopatia chagásica, a RMC pode avaliar as alterações morfológicas de forma detalhada, incluindo áreas de aneurisma de ponta, algumas vezes não bem visualizadas pela ecocardiografia convencional. A RMC permite uma avaliação funcional precisa através da medida da fração de ejeção dos ventrículos direito e esquerdo no seguimento desses pacientes<sup>49-51</sup>.

Atualmente, a técnica de realce tardio miocárdico é considerada um novo padrão ouro na avaliação da viabilidade miocárdica<sup>52</sup>. Essa técnica permite a identificação de áreas de fibrose com estreita correlação anatomopatológica, como foi verificado clínica e experimentalmente na doença arterial coronária com alta reprodutibilidade<sup>45</sup>. Quando comparada à tomografia por emissão de pósitrons (PET), demonstrou apresentar elevada acurácia na detecção de áreas de fibrose cicatricial de infartos<sup>52</sup>, e mostrou-se superior ao “Single Photon Emission Computed Tomography” (SPECT) na detecção de infartos menores<sup>53</sup>.

Estudos ainda mais recentes já demonstraram sua utilização na detecção de áreas de fibrose em outras cardiomiopatias, nas quais diferentes padrões de fibrose podem ser identificados por essa técnica, auxiliando, inclusive, no diagnóstico diferencial de diversas etiologias desse grupo de doenças<sup>54</sup>, bem como na identificação de miocardites<sup>55,56</sup>.

A técnica do realce tardio pode ser utilizada para estudo do tecido miocárdico na cardiopatia chagásica para detecção *in vivo* de áreas de fibrose<sup>57,58</sup> já descritas nos estudos anatomopatológicos<sup>39</sup>. A exemplo do que tem sido observado em outras patologias, como na cardiomiopatia

hipertrófica, áreas de fibrose no miocárdio podem representar um possível substrato para arritmias e morte súbita<sup>59</sup>. Estudos patológicos também já mencionaram a associação da fibrose, na cardiopatia chagásica, como um fator de progressão para a dilatação e a disfunção ventricular, bem como para o desencadeamento de arritmias ventriculares<sup>39</sup>.

Recentemente, foi publicado o primeiro estudo que demonstrou a técnica de realce tardio miocárdico na detecção da fibrose miocárdica nos estágios evolutivos da DC<sup>57</sup>. Nesse estudo, o segmento ínfero-lateral basal e a região apical do ventrículo esquerdo foram considerados os sítios de maior ocorrência da fibrose, em concordância com os estudos anatomopatológicos realizados anteriormente. A fibrose detectada pela RMC, nesse estudo, apresentou uma relação direta com a classe funcional da “New York Heart Association” (NYHA) e o grau de disfunção regional e global do ventrículo esquerdo<sup>57</sup>.

Esses dados podem sugerir que o achado de fibrose na DC, detectada pela RMC, pode ser correlacionado com fatores prognósticos já bem estabelecidos. Entretanto, o real significado da fibrose detectada pela RMC, encontrada nos diversos estágios da DC, permanece uma questão em aberto.

A utilização de uma metodologia acurada na avaliação morfológica e funcional e a quantificação da fibrose miocárdica detectada pela RMC nas diferentes formas clínicas da doença de Chagas poderão tornar-se uma estratégia robusta na estratificação de risco de pacientes chagásicos.

**2 OBJETIVOS**

Este estudo teve como objetivos:

- ❖ Avaliar as características morfológicas e funcionais dos ventrículos esquerdo e direito, nas formas clínicas da DC;
- ❖ Avaliar a fibrose miocárdica pela RMC e sua relação com as formas clínicas da DC;
- ❖ Investigar o valor prognóstico da fibrose miocárdica, através de sua correlação com o escore de Rassi.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Grupo de estudo

Foram estudados 39 portadores de DC cadastrados no ambulatório de DC do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, da Universidade de Pernambuco, no período de novembro de 2004 a novembro de 2006, os quais concordaram em assinar o termo de consentimento pós-informado. O protocolo utilizado neste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPESQ) do InCor-FMUSP.

O diagnóstico da DC, neste ambulatório, é realizado com base em duas reações sorológicas específicas, em uso na prática clínica: hemaglutinação e imunofluorescência, repetidas e confirmadas em dois laboratórios distintos. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos. Para este estudo, os pacientes foram separados em dois grupos, de acordo com as formas clínicas apresentadas:

**Grupo I** – pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente (**SCA**)

**Grupo II** – pacientes chagásicos com cardiopatia aparente (**CCA**), equivalente a qualquer evidência de envolvimento cardíaco, desde apenas alterações eletrocardiográficas até portadores de insuficiência cardíaca, correspondendo à forma de cardiopatia chagásica crônica.

Foram considerados critérios de exclusão: antecedente de infarto do miocárdio; suspeita clínica ou laboratorial (teste ergométrico com resposta isquêmica) de doença arterial coronária, dislipidemia grave e/ou *diabetes mellitus*; valvopatias; e situações incompatíveis com o campo magnético

(portadores de marcapasso, cardiodesfibrilador implantável (CDI) e cliques cerebrais). Não foram incluídos, neste estudo, pacientes que apresentavam taquicardia ventricular (TV) sustentada documentada, por se configurarem num grupo de elevado risco de morte e, desse modo, já apresentarem um pior prognóstico. O teste ergométrico em esteira foi realizado na suspeita clínica de coronariopatia, avaliada pela presença de sintomas e/ou presença de dois fatores de risco associados, para exclusão de portadores de doença arterial coronária.

### **3.2 Métodos de aquisição de imagem pela RMC**

Todos os pacientes estudados realizaram RMC. As imagens de RMC foram adquiridas com “scanner” de 1,5T da GE® “echo-speed”, com amplitude dos gradientes de 33mT/m e taxa de ascensão de 120mT/m/s, na Multimagem – Recife-PE, e arquivadas em CD-ROM sob o formato DICOM.

Em cada paciente foi puncionada uma veia calibrosa do membro superior direito para infusão de contraste paramagnético, e, em seguida, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com bobina cardíaca de superfície colocada nas faces anterior e posterior do tórax (“phased array coil”), com quatro elementos (dois anteriores e dois posteriores). Em virtude da necessidade de sincronização dos batimentos cardíacos com a aquisição das imagens (“gating” cardíaco), quatro eletrodos de eletrocardiograma (ECG) foram colocados sobre a região precordial, gerando três derivações.

A aquisição das imagens foi dividida em duas partes: estudo da morfologia e da função ventricular; e detecção da fibrose miocárdica. O protocolo de obtenção das imagens incluiu um localizador sagital para avaliação da correta posição da bobina. A partir desse localizador, foi adquirida uma imagem em quatro câmaras, de onde foram obtidos 8 a 12 cortes em eixo curto do coração. A partir do eixo curto, foram realizadas 4 imagens radiais (dois cortes em duas câmaras, um corte em quatro câmaras e um corte em via de saída) para avaliação do eixo longo. Todos os cortes foram adquiridos com 20 fases do ciclo cardíaco.

Nesse protocolo, foram realizadas duas seqüências de pulso distintas: a primeira seqüência de pulso foi uma cine-ressonância magnética (“FIESTA”) para avaliação da função ventricular. Essa primeira seqüência empregada foi do tipo gradiente-eco rápido, em estado de equilíbrio “Steady State Free Precession gradient-echo” (SSFP) e preenchimento segmentado do espaço K, desenvolvida pela GE-Medical Systems®, em que se utiliza Tempo de Eco (TE) e Tempo de Repetição (TR) muito curtos, em torno de 1,6ms e 3,8ms, respectivamente; 256X128 de matriz, ângulo de inclinação (“flip angle”) de 45 graus, campo de visão de 36 a 40cm, espessura de corte de 8,0mm e espaço entre os cortes de 2,0mm, gerando imagem com alta definição entre o sangue e o miocárdio, não necessitando injeção de contraste paramagnético baseado em gadolínio.

A segunda seqüência de pulso empregada foi um gradiente-eco rápido, associado a um pulso preparatório de inversão-recuperação (IR) de 180 graus para saturar o sinal do miocárdio normal após injeção do gadolínio,



com preenchimento segmentado do espaço K. As imagens de realce tardio foram adquiridas 10 a 15 minutos após a injeção do contraste paramagnético Gadoterato de Meglumina, Dotarem®, na dose de 0,2mmol/Kg, equivalente a 0,4ml/Kg, por injeção manual, seguido de 20ml de solução fisiológica a 0,9%<sup>60</sup>, com o objetivo de avaliar o tecido miocárdico e possibilitar a detecção de possíveis áreas de fibrose miocárdica. O tempo de inversão foi cuidadosamente ajustado para anular o sinal do miocárdio. Utilizaram-se os seguintes parâmetros de imagem: tempo de repetição (TR) de 7,3ms e tempo de eco (TE) de 3,2ms; tempo de inversão de 200 a 300ms, ângulo de inclinação (“flip angle”) de 25 graus, largura de banda de recepção de 32,5kHz, campo de visão de 36 a 40cm; 256x196 de matriz, espessura de corte de 8,0mm e espaço entre os cortes de 2,0mm; aquisição de 1RR e número de excitações (NEX) igual a dois. Essa seqüência foi previamente validada para a detecção de fibrose miocárdica em doença isquêmica<sup>45</sup> e não-isquêmica do miocárdio<sup>54</sup>, assim como na doença de Chagas<sup>57</sup>.

Foram obtidas imagens na fase meso-diastólica (depois da onda R do ECG entre 300-550ms, dependendo da frequência cardíaca), trigadas ao ECG e durante pausas respiratórias repetidas, no fim da expiração.

### **3.3 Análise das imagens por ressonância magnética cardiovascular**

O pós-processamento das imagens para avaliação dos volumes ventriculares, da massa e da fração de ejeção foi realizado pelo método de Simpson, em estação de trabalho Satélite, através do programa de pós-

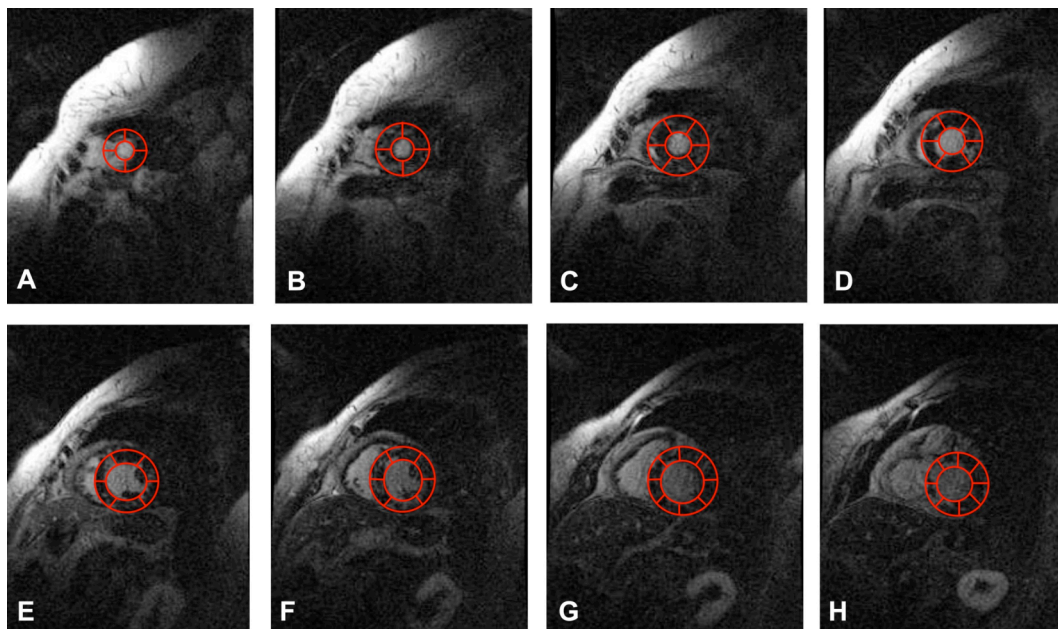
processamento Argus da Siemens® aplicado para análise da função ventricular. Nesse método o ventrículo é dividido em cortes transversais do ápex até a base e são delimitados o endocárdio e o epicárdio, em sístole e diástole. Os dados foram posteriormente normalizados para a superfície corpórea, gerando os respectivos índices de volumes e massa ventriculares.

A avaliação das imagens de realce tardio miocárdico utilizadas na identificação da fibrose miocárdica foi realizada em estação de trabalho ADW-4.0 da GE Medical Systems®. A fibrose foi avaliada do ponto de vista qualitativo (visual), pela presença ou ausência de realce tardio e em termos de localização e padrão apresentados; e de modo quantitativo, em valores percentuais em relação à massa total do miocárdio, utilizando-se o método de escore visual semiquantitativo<sup>61</sup> (Figura 1). Nesse método, o coração é dividido em 48 segmentos, obedecendo-se à seguinte distribuição: 2 cortes apicais (4 segmentos por corte); 4 cortes mediais (6 segmentos por corte); e 2 cortes basais (8 segmentos por corte).

O realce tardio miocárdico é, então, classificado em uma pontuação que vai de 0 a 3, conforme o grau de comprometimento transmural da parede, da seguinte forma: 0 (ausência de realce tardio miocárdico); 1 (realce tardio miocárdico envolvendo até 25% da área do segmento) ; 2 (realce tardio miocárdico envolvendo entre 25 e 75% da área do segmento); e 3 (realce tardio miocárdico envolvendo acima de 75% da área do segmento).

A soma da pontuação 3 para os 48 segmentos, ou seja, 100% de realce tardio miocárdico, equivale ao valor de 144 pontos. O valor percentual

encontrado de fibrose em relação à massa total do miocárdio é dado pela fórmula: percentual de massa fibrótica do ventrículo esquerdo (% f VE) = valor encontrado do total de pontos do paciente (PT Pac)/144 X 100.



**Figura 1.** Método do escore semiquantitativo para avaliação do percentual de fibrose miocárdica em relação à massa total do miocárdio. **A e B)** Dois cortes apicais divididos em quatro segmentos; **C, D, E e F)** Quatro cortes mediais divididos em seis segmentos; **G e H)** Dois cortes basais divididos em oito segmentos. *Adaptado de Azevedo Filho CF et al<sup>61</sup>.*

### 3.3 A estratificação de risco pelo escore de Rassi

Todos os pacientes realizaram avaliação clínica para avaliação do grau funcional. A coleta dos dados clínicos e laboratoriais ocorreu em média 30 dias antes da avaliação pela ressonância magnética. Com a finalidade de obter o escore de Rassi<sup>43</sup>, os pacientes foram categorizados de acordo com a classe funcional da NYHA e realizaram os seguintes exames complementares: eletrocardiograma de 12 derivações (para identificação ou

não de padrão de baixa voltagem) e radiografia do tórax convencional em incidência pósterio-anterior e perfil esquerdo (para avaliação do índice cárdio-torácico); avaliação ecodopplercardiográfica em aparelho GE® Vivid 3–PRO (com o objetivo de identificar disfunção sistólica global ou segmentar) e Holter de 24 horas em equipamento digital Córdios® de 3 canais com taxa de amostragem de 800sps ( “sample per second”) para observação ou não de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS).

A estratificação de risco seguiu rigorosamente os critérios e a metodologia do estudo de desenvolvimento do escore de Rassi<sup>43</sup>. A cada um dos fatores de risco foi conferida uma pontuação, da seguinte forma: classe funcional III e IV pela NYHA (5 pontos); evidência de cardiomegalia na radiografia do tórax (5 pontos); evidência de disfunção ventricular esquerda global ou segmentar no ecocardiograma (3 pontos); taquicardia ventricular não-sustentada, no Holter de 24 horas (3 pontos); baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma, definida como nenhuma derivação no plano frontal maior que 5mm; e sexo masculino (2 pontos). Com base nesses critérios, foi calculado o escore de risco de Rassi e foram definidos três grupos: baixo risco (0-6 pontos); risco intermediário (7-11 pontos); e alto risco (12-20 pontos).

### 3.4 Análise estatística

A comparação das variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste t de Student e Anova (“one-way analysis”), e o teste de Bonferroni foi utilizado para comparações múltiplas. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções. Na análise das variáveis contínuas não normais utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. O teste de Shapiro-Francia  $W'$  foi utilizado para determinação da normalidade. Regressão linear simples foi utilizada nas associações entre a massa fibrótica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o escore de Rassi. O programa Stata 8.0 (“Stata Corp., College Station, Texas”) foi utilizado para análise estatística dos dados, aplicando-se os testes referidos acima. Foi considerado estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

#### 4.1 Características demográficas, clínicas e avaliação morfológica e funcional pela RMC

As características demográficas e clínicas, assim como os dados da avaliação morfológica e funcional do coração pela RMC dos 39 pacientes classificados por formas clínicas, SCA e CCA, estão apresentados na Tabela 1, abaixo.

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e avaliação morfo-funcional pela RMC

Características	Grupos			P
	SCA (n=11)	CCA (n=28)	Todos (n=39)	
Sexo Masculino	2 (18,2)	18 (64,3)	20 (51,3)	0,014*
Idade	48,3 ± 12,2	57,4 ± 12,5	54,8 ± 12,9	0,045 **
Média CF NYHA	1 ± 0	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,9	< 0,001‡
CF NYHA > 1	0 (0)	21 (75,0)	28 (71,8)	< 0,001*
FEVE (%)	57,9 ± 4,7	33,7 ± 16,5	40,5 ± 17,9	< 0,001 ‡
VDF (ml/m <sup>2</sup> )	64,5 ± 11,8	121,2 ± 62,2	105,2 ± 58,7	0,002 ‡
VSF (ml/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 6,5	82,8 ± 55,5	67,0 ± 53,4	< 0,001 ‡
Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	46,7 ± 21,7	79,5 ± 34,6	70,2 ± 34,6	0,006 ‡
FEVD(%)	41,5 ± 13,8	35,2 ± 12,5	37,0 ± 13,0	NS

Os dados estão expressos como média ± DP para variáveis numéricas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas.

\* Teste exato de Fisher. \*\*Teste t de Student. † ANOVA. ‡ Teste de Kruskal-Wallis.

SCA= sem cardiopatia aparente. CCA= com cardiopatia aparente. FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF= volume diastólico final; VSF= volume sistólico final; VE= ventrículo esquerdo; FEVD= fração de ejeção do ventrículo direito; CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

As características demográficas do grupo total de pacientes apresentaram uma distribuição homogênea em relação ao sexo e uma média de idade de  $54,8 \pm 12,9$  anos. No que se refere às características clínicas, observou-se um maior percentual de pacientes nas classes funcionais II e III da NYHA. Em relação à avaliação funcional pela RMC, através da medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os pacientes apresentaram em média disfunção ventricular moderada, sendo esta importante no grupo CCA e no limite inferior da normalidade/disfunção discreta no grupo SCA. Excetuando-se a fração de ejeção do ventrículo direito, todas as demais variáveis mostraram diferenças significantes entre as duas formas clínicas da doença. Essa diferença se manteve estatisticamente significativa, mesmo quando se analisou separadamente o subgrupo de nove pacientes com taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS).

#### **4.2 Detecção da fibrose miocárdica (qualitativa) pela RMC**

Fibrose miocárdica foi detectada pela RMC em 29 (71,8%) pacientes, do total de 39 do estudo. Quando se analisou o grupo sem cardiopatia aparente (SCA), observou-se que a maioria desses pacientes não apresentava fibrose; por outro lado, aqueles com cardiopatia aparente (CCA) apresentavam fibrose num percentual significativamente maior (Tabela 2).



**Tabela 2.** Fibrose miocárdica pela RMC nas diferentes formas clínicas

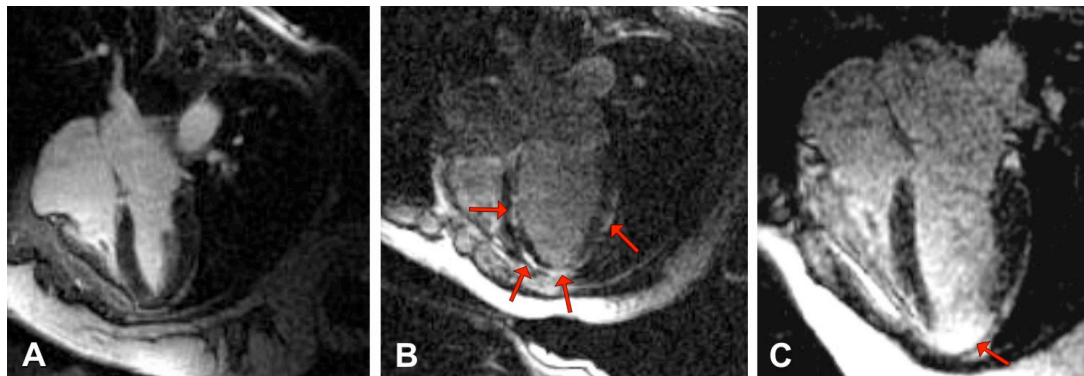
	Grupos			p
	SCA (n=11)	CCA (n=28)	Todos (n=39)	
Sem fibrose	8 (72,7)	3 (10,7)	11 (28,2)	< 0,001*
Com fibrose	3 (27,3)	26 (89,3)	29 (71,8)	

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

\*Teste exato de Fisher. SCA= sem cardiopatia aparente; CCA= com cardiopatia aparente

Fazendo-se uma análise do grupo CCA, isolando-se o subgrupo com taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) no Holter, que corresponde a nove pacientes (36% dos pacientes do grupo CCA), todos (100%) apresentavam fibrose miocárdica.

Diferentes aspectos da fibrose miocárdica são mostrados na Figura 2, abaixo.



**Figura 2.** Aspectos da fibrose miocárdica: **A)** ausência de fibrose miocárdica na forma SCA; **B)** fibrose miocárdica multifocal, subepicárdica e mesocárdica na forma CCA; **C)** fibrose miocárdica extensa na região apical, na forma TVNS.

Na avaliação da fibrose miocárdica em relação às características demográficas, chama a atenção a presença de fibrose miocárdica numa proporção significativamente maior no sexo masculino (95,6% vs 47,4%;  $p=0,001$ , teste exato de Fisher).

Em relação à classe funcional, quando se avaliam separadamente os pacientes assintomáticos do ponto de vista de insuficiência cardíaca (classe funcional I da NYHA) e os pacientes sintomáticos (classes funcionais II e III da NYHA), observa-se fibrose miocárdica em todos os pacientes sintomáticos (100%), enquanto que apenas 7 (38,9%) do total de 18 pacientes assintomáticos, apresentavam fibrose pela RMC ( $p < 0,001$ , teste exato de Fisher; Tabela 3).

**Tabela 3.** Presença de fibrose miocárdica vs. características demográficas, clínicas e avaliação morfo-funcional pela RMC

Características	Sem fibrose (n=11)	Com fibrose (n=28)	Todos (n=39)	p
Sexo Masculino	1 (9,1)	19 (67,9)	20 (51,3)	0,001*
Idade	56,1 ± 11,8	54,4 ± 13,5	54,8 ± 12,9	NS**
FEVE (%)	60,2 ± 4,9	32,8 ± 14,9	40,5 ± 17,9	< 0,001‡
VDF (ml/m <sup>2</sup> )	61,6 ± 13,1	122,3 ± 61,0	105,2 ± 58,7	< 0,001‡
VSF (ml/m <sup>2</sup> )	23,8 ± 6,0	83,9 ± 54,3	67,0 ± 53,4	< 0,001‡
FEVD (%)	40,3 ± 13,5	35,8 ± 12,8	37,0 ± 13,0	NS‡
CF NYHA >1	0 (0)	21 (75,0)	21 (53,8)	< 0,001*
CF NYHA =1	11 (100)	7 (25,0)	18 (46,1)	< 0,001*

Os dados estão expressos como média ± DP para variáveis numéricas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas.

\* Teste exato de Fisher. \*\* Teste t de Student. ‡ Teste de Kruskal-Wallis

FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final; VE=ventrículo esquerdo; CF=classe funcional; NYHA=New York Heart Association; NS=não significante.

### 4.3 Detecção da fibrose miocárdica (quantitativa) pela RMC

A quantidade de fibrose miocárdica variou de 0 a 68%, com média igual a  $18,3\% \pm 11,8\%$  no grupo de pacientes estudado. Em relação às formas clínicas, a quantificação da fibrose foi significativamente maior no grupo CCA, em relação ao grupo SCA ( $25,3 \pm 1,4\%$  vs  $0,6 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,001$ ; Test t de Student). Ao subdividirmos o grupo CCA em: não-TVNS (subgrupo que não apresentou TVNS no Holter); e TVNS (subgrupo com TVNS no Holter), essa diferença contínua significativa ( $p < 0,001$ , ANOVA; Tabela 4).

**Tabela 4.** Distribuição da média de massa fibrótica entre as formas clínicas

	SCA (n=11)	CCA (n=28)		Todos	p
		não-TVNS (n=19)	TVNS (n=09)		
Massa Fibrótica (%)	$0,63 \pm 1,4$	$22,7 \pm 19,7$	$30,6 \pm 18,6$	$18,3 \pm 19,8$	$< 0,001\ddagger$

Os dados estão expressos como média  $\pm$  DP

$\ddagger$  ANOVA.

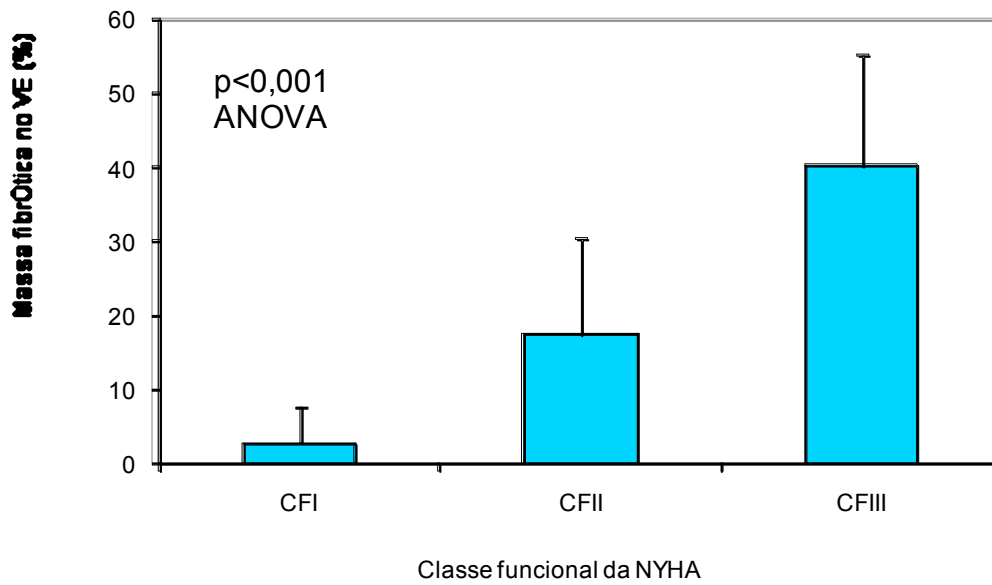
SCA = sem cardiopatia aparente;

CCA = com cardiopatia aparente;

TVNS = Taquicardia ventricular não-sustentada;

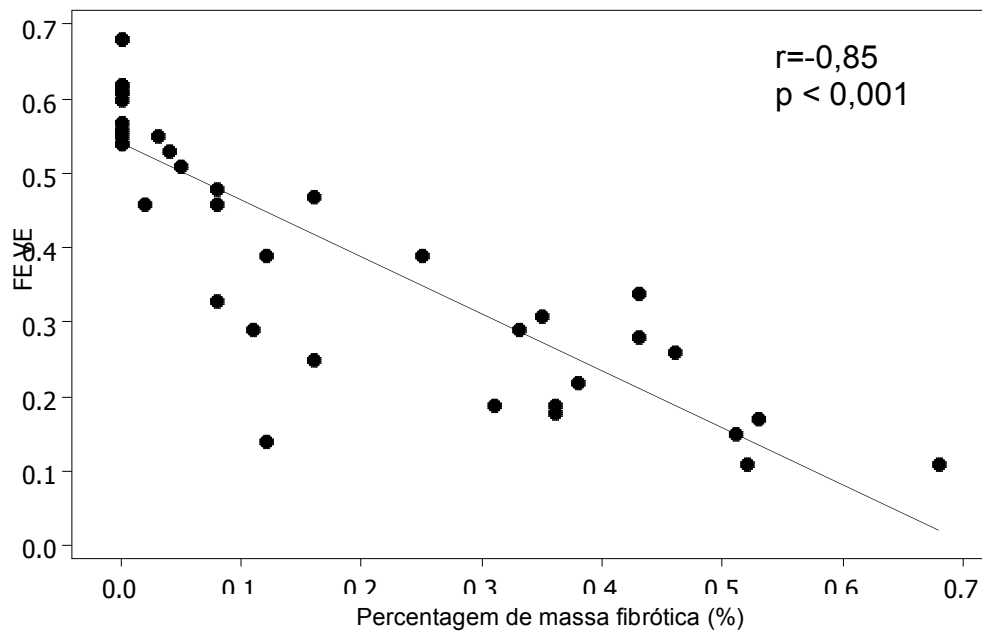
não-TVNS = ausência de taquicardia ventricular não-sustentada no Holter.

A quantidade de fibrose miocárdica do ventrículo esquerdo apresentou ainda aumento progressivo e significativo quando se analisou pelas classes funcionais I, II e III da NYHA (Figura 3, abaixo).



**Figura 3.** Percentagem média de massa fibrótica de acordo com a classe funcional

A magnitude da fibrose do ventrículo esquerdo apresentou forte correlação com o grau de disfunção miocárdica avaliada pela fração de ejeção, o que pode ser observado na Figura 4, a seguir ( $r=-0,85$  e  $p < 0,001$ ).

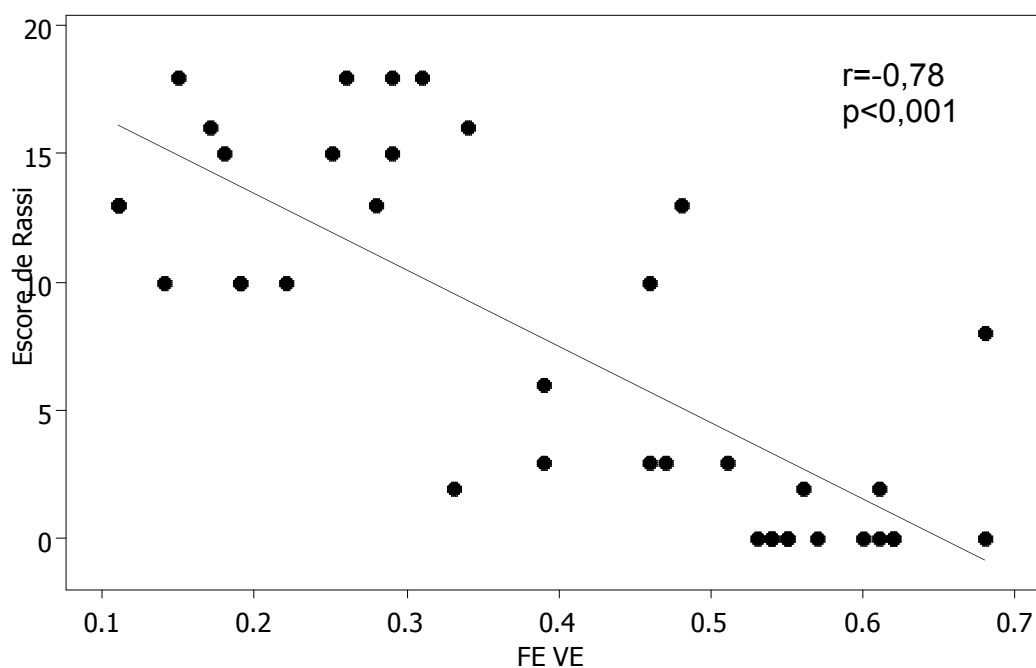


**Figura 4.** Correlação entre a massa fibrótica do VE e a FEVE

Analisando, ainda, a relação entre o percentual de massa fibrótica e o comprometimento funcional do VE, observamos que o subgrupo com massa fibrótica acima de 10% apresentou uma fração de ejeção média do ventrículo esquerdo significativamente menor em relação ao grupo com massa fibrótica abaixo de 10% ( $26,6 \pm 12,3$  vs  $55,3 \pm 8,3\%$ ,  $p < 0,001$ ).

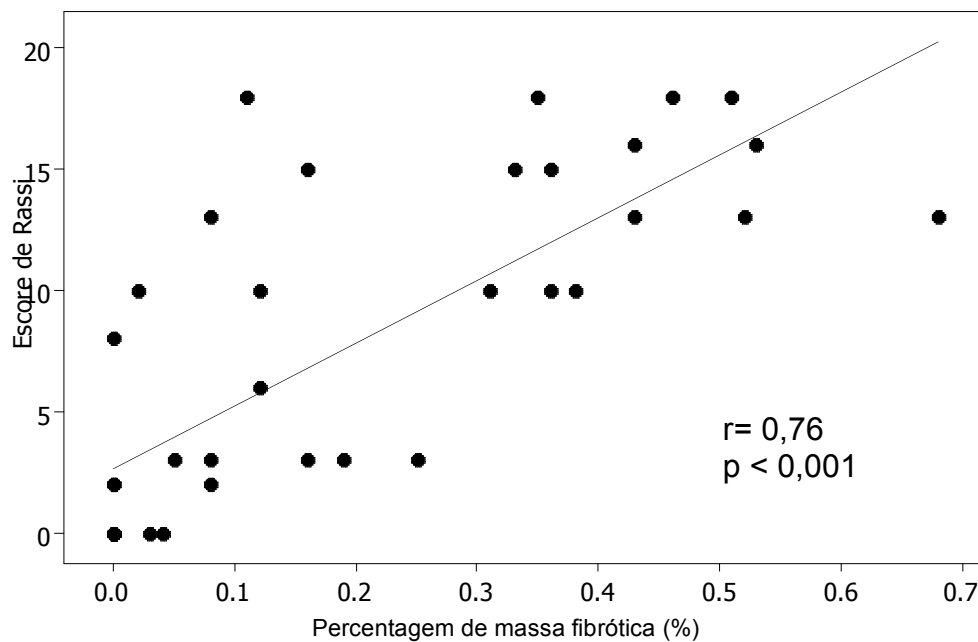
#### 4.4 Correlação dos dados obtidos pela RMC com o escore de Rassi

No que se refere à associação da função ventricular esquerda estimada pela fração de ejeção obtida pela RMC e o escore de Rassi, observa-se uma relação inversamente proporcional entre a fração de ejeção e a progressão do escore de Rassi, indicando graus progressivos de risco ( $r = -0,78$   $p < 0,001$ ; Figura 5).



**Figura 5.** Correlação entre a FEVE e o escore de Rassi

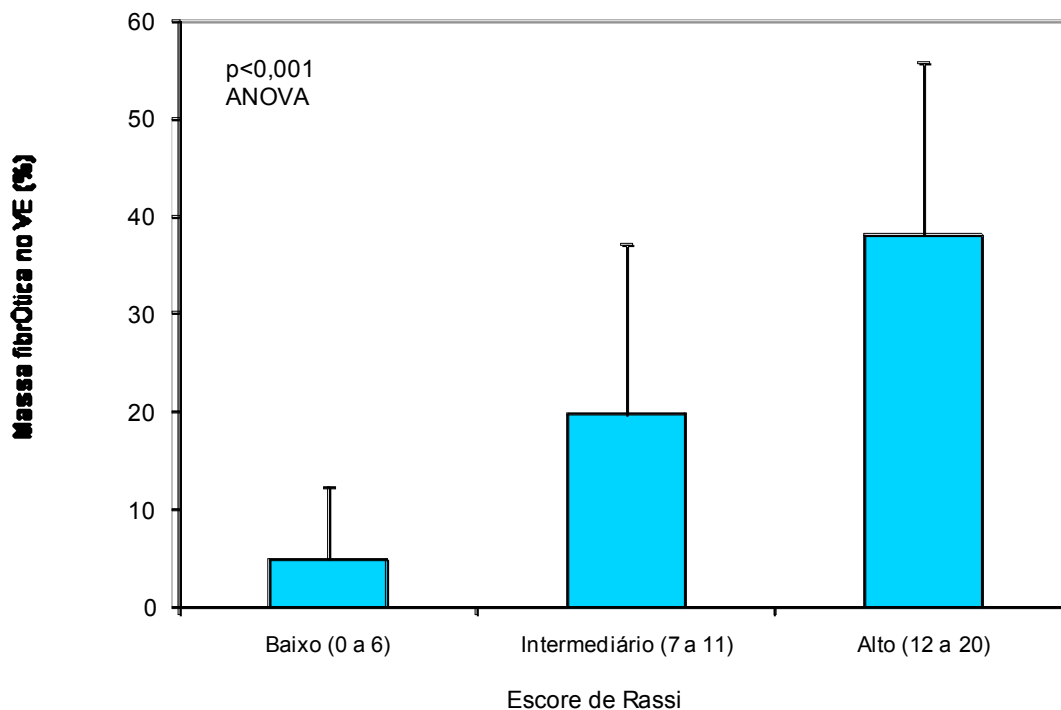
A fibrose miocárdica, detectada pela RMC, apresentou uma correlação fortemente positiva e significativa com o escore numérico de Rassi ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ; Figura 6).



**Figura 6.** Correlação entre a massa fibrótica do VE e o escore de Rassi

Houve, ainda, um aumento progressivo da quantidade de fibrose nas classes de escore de Rassi, quando subdivididas em baixo, intermediário e alto risco, expressando-se por valores de  $5 \pm 7,7$ ;  $19,8 \pm 17,3$ ; e  $38,1 \pm 17,7\%$ , respectivamente ( $p < 0,001$ , ANOVA; Figura 7). Aplicando-se o teste de Bonferroni, a diferença do percentual de massa fibrótica entre as classes de baixo e alto risco de escore de Rassi foi estatisticamente significativa ( $p > 0,01$ ), essa diferença também foi significativa entre as classes de escore intermediário e alto ( $p = 0,025$ ). Entretanto, a diferença entre as classes de

escore baixo e intermediário não foi estatisticamente significativa ao nível de 0,05.



**Figura 7.** Massa fibrótica do VE e categorias do escore de Rassi

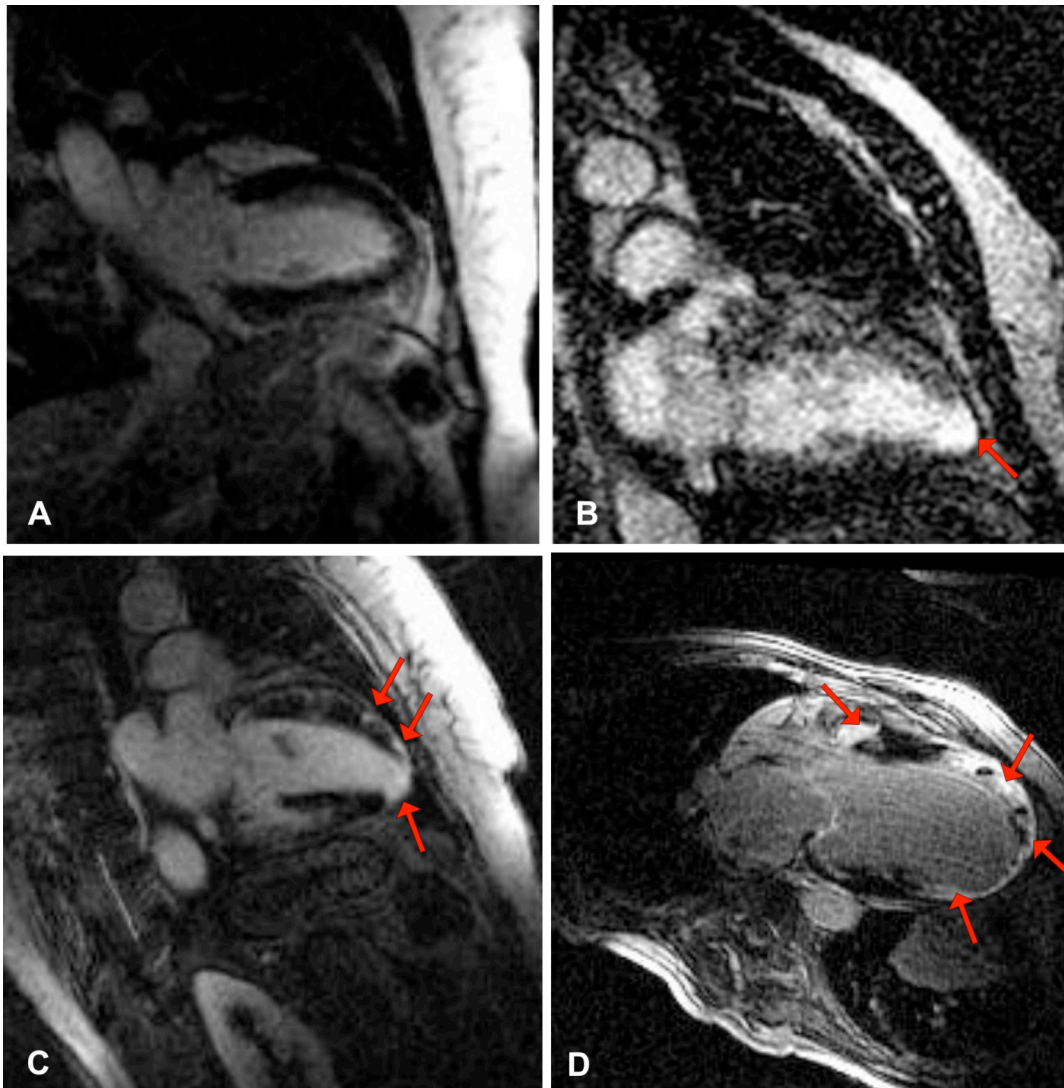
Analisando-se a Figura 7, observa-se que o subgrupo com massa fibrótica acima de 10% apresentou níveis de escore consideravelmente maiores em relação ao grupo com fibrose abaixo de 10% (teste de Kruskal-Wallis:  $p < 0,001$ ).

Os aspectos da localização e da intensidade da fibrose miocárdica associam-se a um aumento progressivo do escore de Rassi (Tabela 5 e Figura 8).

**Tabela 5.** Escore de Rassi médio de acordo com o local e a intensidade da fibrose

	Sem fibrose (n=12)	Apical isolada (n=10)	Multifocal (n=05)	Difusa (n=12)	Todos (n=39)	p
Escore de Rassi médio	1 ± 2,3	6,2 ± 6,1	8,6 ± 6,4	14,1 ± 3,1	7,3 ± 6,7	< 0,001 <sup>‡</sup>

Os dados estão expressos como média ± DP  
‡ Teste de Kruskal-Wallis



**Figura 8.** Fibrose miocárdica (setas) na DC de acordo com o local e a intensidade. **A)** Sem fibrose; **B)** Fibrose apical isolada; **C)** Fibrose multifocal; **D)** Fibrose difusa



## **5 DISCUSSÃO**

Este é o primeiro estudo de avaliação dos aspectos morfológicos e funcionais dos ventrículos direito e esquerdo e de detecção e quantificação de fibrose miocárdica na DC através da RMC que estabeleceu uma correlação com múltiplos fatores prognósticos analisados conjuntamente. Os resultados deste trabalho mostraram uma forte associação da quantificação de fibrose miocárdica pela RMC com um escore preditor de mortalidade na DC, dado que pode fundamentar a utilização dessa metodologia na estratificação de risco de pacientes chagásicos.

Já foi referido, neste estudo, o aspecto das diferenças regionais da DC<sup>27</sup>. Essas diferenças se expressam, sobretudo, pelos diversos graus de incidência e de morbimortalidade, assim como pela predominância em diferentes regiões de um determinado padrão clínico da doença. Este é o primeiro estudo de avaliação de pacientes chagásicos, da região Nordeste do Brasil, que utiliza a RMC. A avaliação de pacientes chagásicos dessa região, através de uma metodologia de elevada especificidade e reprodutibilidade, vem permitir uma melhor compreensão dos aspectos morfo-funcionais do envolvimento cardíaco da doença de Chagas nessa população.

Os aspectos morfológicos e funcionais encontrados na RMC da população estudada mostraram diferenças bastante significativas entre os grupos com e sem cardiopatia aparente. Observa-se que a população com cardiopatia aparente apresentou um significativo comprometimento morfológico e funcional do ventrículo esquerdo, pela análise dos dados obtidos pela RMC.

Não houve diferenças significativas dos dados morfológicos e funcionais obtidos pela RMC neste estudo em relação àqueles obtidos em estudo anterior de uma população de chagásicos da região Sudeste<sup>57</sup>. Entretanto, observou-se, no grupo deste trabalho, um maior comprometimento da função ventricular esquerda no grupo com cardiopatia aparente, em relação ao mesmo grupo daquele estudo. Esse aspecto, talvez, possa ser explicado pelo maior percentual de pacientes do sexo masculino que foram incluídos neste estudo, os quais, em geral apresentam formas mais graves da doença<sup>42</sup>.

Muito embora tenha sido descrito que as manifestações de insuficiência cardíaca direita na DC sejam mais pronunciadas do que as de congestão pulmonar<sup>27</sup>, chama a atenção, neste grupo, um menor comprometimento da função ventricular direita, sendo este o único dado que não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos SCA e CCA. Interessante é que esse aspecto apresentou o mesmo comportamento na população estudada por RMC na região Sudeste. Observou-se, ainda, no presente estudo, que a paciente com maior comprometimento da função ventricular direita apresentava grande dilatação desse ventrículo, sem comprometimento concomitante da função ventricular esquerda, a qual também não apresentava fibrose miocárdica. Esse fato acena, talvez, para possíveis distintos mecanismos fisiopatológicos no envolvimento dessas duas câmaras.

A presença de fibrose miocárdica, detectada *in vivo* pela RMC, significativamente mais elevada no grupo CCA (89,3%, ou 25 dentre 28

pacientes), pode refletir o papel da fibrose como fator evolutivo para o desenvolvimento de formas mais graves da doença, como evidenciado pelos estudos patológicos<sup>24</sup>.

A percentagem maior de pacientes do sexo masculino com fibrose pode ser mais um indício da relação da presença de fibrose como um marcador de gravidade da doença, uma variável já associada a um maior risco de morte em chagásicos<sup>42,43</sup>. Ademais, preditores independentes de risco, como fração de ejeção e classe funcional, apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparados os grupos com e sem fibrose, mostrando um maior comprometimento funcional daqueles pacientes que apresentavam fibrose pela RMC.

A forte associação entre a quantificação de fibrose miocárdica pela RMC e os tradicionais preditores independentes de risco, avaliados isoladamente (como classe funcional e fração de ejeção do ventrículo esquerdo), mostrou, de modo mais refinado, a associação entre a fibrose miocárdica e a gravidade da doença. Por outro lado, o pequeno percentual de massa fibrótica, estimado *in vivo* e de forma não-invasiva, pela RMC, no grupo SCA ( $0,63 \pm 1,4\%$ ), apresentou concordância com estudos experimentais e clínicos através de biópsia miocárdica, os quais relataram fibrose focal e discreta na forma indeterminada da doença<sup>19</sup>.

Observando a associação progressiva entre a quantificação de fibrose pela RMC e formas mais graves da doença de Chagas neste estudo, a significativa quantidade de massa fibrótica no subgrupo TVNS ( $30,6 \pm 18,6\%$ ) pode refletir o papel da fibrose como substrato para arritmias e morte súbita,

traduzindo o provável valor da fibrose detectada pela RMC como uma variável preditora de risco de morte. Nessa linha de raciocínio, ficou também estabelecida a significativa correlação da quantificação de massa fibrótica pela RMC com o escore de Rassi.

O desenvolvimento do escore de Rassi<sup>43</sup> trouxe uma informação única, na medida em que utilizou em combinação preditores independentes de morte, o que não ocorreu em estudos anteriores, os quais analisaram fatores prognósticos individuais e não validados em populações distintas<sup>40,42</sup>.

A significativa correlação da quantificação de fibrose detectada pela RMC e o escore de Rassi fornece uma original caracterização da fibrose observada na RMC. A técnica do realce tardio miocárdico, portanto, capaz de identificar a fibrose miocárdica na DC<sup>57</sup>, poderá também estimar o valor do escore de Rassi e, por essa associação, constituir-se em um preditor de risco de morte para a doença de Chagas.

Neste estudo, a progressiva quantidade de fibrose miocárdica, estimada pela RMC, nas classes de risco do escore de Rassi, mostrou de forma categorizada a quantificação de fibrose média para cada faixa de risco do escore. Expressiva, também, foi a associação entre valores numéricos, em média mais elevados, do escore de Rassi e um percentual acima de 10% de massa fibrótica estimada pela RMC, distinguindo grupos de maior ou menor risco para valores acima e abaixo de 10% no percentual de fibrose miocárdica pela RMC. Este estudo também classificou de forma única os aspectos de localização e intensidade da fibrose em: apical; multifocal (incluindo apical); e difusa, e encontrou um escore médio de Rassi

progressivamente maior para cada uma dessas respectivas formas de apresentação da fibrose. Esse dado revela a importância da fibrose não apenas em relação à quantificação, mas, também, quanto à localização e aos aspectos observados.

Por fim, verificamos que a significativa correlação do escore de Rassi com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela RMC, uma medida altamente acurada da função sistólica, reproduz, na população estudada, a associação entre os valores mais elevados desse escore e graus mais avançados de disfunção miocárdica.

A utilização da RMC na avaliação prognóstica das cardiomiopatias vem sendo estabelecida por recentes estudos<sup>59,62</sup>, seja pela avaliação acurada da função ventricular, seja pela detecção de fibrose miocárdica. Entretanto, o valor prognóstico do realce tardio miocárdico na DC não havia sido investigado anteriormente, em associação com um banco de dados clínicos obtidos simultaneamente em um estudo transversal de população chagásica. Além disso, quando se cruzam os dados obtidos pelas imagens de RMC e aqueles adquiridos para obtenção do escore de Rassi, a detecção da fibrose miocárdica pela RMC passa a ser analisada em um contexto maior, em que múltiplas variáveis foram observadas de modo independente e associadamente.

As limitações da amostra estudada, composta de uma população regional específica, e o aspecto transversal do estudo não permitem extrapolar esta discussão para o estabelecimento da fibrose miocárdica detectada pela RMC como um preditor independente de risco de morte na

população chagásica em geral. Entretanto, o seguimento longitudinal dos pacientes e a análise das curvas de sobrevida permitirão estabelecer a força e a independência dessa variável em predizer o risco de morte na população de chagásicos avaliada. A característica de elevada reprodutibilidade dessa metodologia permitirá também a sua validação como marcador prognóstico em outras populações.

## **6 CONCLUSÕES**



Obedecidos os objetivos formulados e através das análises dos resultados, pode-se concluir que:

1. O ventrículo esquerdo apresentou comprometimento morfológico e funcional no grupo com cardiopatia aparente;
2. A extensão da fibrose miocárdica foi maior no grupo com cardiopatia aparente, quando comparado ao grupo sem cardiopatia aparente;
3. A quantificação de fibrose miocárdica pela RMC apresentou forte correlação com o escore de Rassi, denotando o valor prognóstico da RMC nesse grupo de pacientes chagásicos.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1(2):159-218.
2. Chagas C. Nova entidade morbida do homem: Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1911; 3(2): 219-75.
3. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007; 115(9):1109-23.
4. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease. World Health Organization. Control of Chagas disease: Second Report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 2002. 109p.
5. 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
6. Maguire JH. Chagas' Disease – Can We Stop the Deaths? [editorial]. N Engl J Med. 2006; 355(8): 760-1.
7. Dias JCP. História Natural da Doença de Chagas. Rev Patol Trop. 2000; 29(1): 47-66.
8. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001; 1(2): 92-100.
9. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas Disease Control in Latin American – A Review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97(5): 603-12.

10. Dias JCP, Prata A, Schofield CJ. Doença de Chagas na Amazônia: esboço da situação atual e perspectivas de prevenção. *Rev Bras Med Trop.* 2002; 35(6) 669-78.
11. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle de doença de Chagas no Brasil. Relatório final. Fundação Nacional de Saúde/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, 1996.
12. Dias JCP, Machado EMM, Fernandes AL, Vinhaes MC. Esboço geral e perspectivas da doença de Chagas no Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Públ.* 2000; 16 (Supl. II): 13-34.
13. Coura JR, Vinhaes MC, Dias JCP. Situação epidemiológica atual da doença de Chagas no Brasil. *Rev Patol Trop.* 2000; 29 (Supl.): 33-45.
14. Fragata Filho AA. Miocardiopatia chagásica. In: Dias da Silva, MA. *Doenças do miocárdio.* São Paulo: Sarvier; 1995. p.162-9.
15. Rassi A, Rassi A Jr, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, editores. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.231-45.
16. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007; 115(3):279-83
17. Andrade Z. Patologia da doença de Chagas. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.201-26.

18. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):623-7.
19. Mady C, Pereira-Barreto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas disease. *Angiology.* 1984; 35(12): 755-9.
20. Andrade ZA. A forma indeterminada da doença de Chagas em tempo de controle do *Triatoma infestans*. *Rev Patol Trop.* 2005; 34(2): 105-11.
21. Pereira Barreto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas disease. *Am Heart J.* 1986; 111(2): 307-12.
22. Ju-H, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 1996; 12(12): 1259-67.
23. Palácios-Pru E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R. Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41(1):29-40.
24. Andrade SG, Grimaud JA, Guerret SS. Sequential changes of the connective tissue matrix components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40(3): 252-60.

25. Andrade SG, Guerret SS, Pimentel A, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991; 86(2): 187-200.
26. Dias JCP. Cardiopatia chagásica: História Natural. In: Cançado JR, Chuster M (editores). *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas de Pesquisa Médica; 1985. p.99-113.
27. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72(3): 247-63.
28. Mota EA, Guimarães AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas disease in a defined rural population in Northeast Brazil. *Am J Trop Med*. 1990; 42(5): 429-40.
29. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidade da doença de Chagas. IV Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985; 80(1): 73-80.
30. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985; 8(1):45-56.
31. Lopes ER, Chapadeiro E, Tafuri WL, Almeida AO, Abraão D. Peso do coração e tipo de morte no chagásico crônico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1970; 12(5) :293-97.

32. Brodsky CI, Barral-Neto M. Resposta Imune Humana na Doença de Chagas. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, editores. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p170-74.
33. Kierszenbaum F. Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 jun 10; 37(1):1-11.
34. Silveira JF. Biologia Molecular do *Trypanosoma Cruzy*. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, editores. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p127-47.
35. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro dos Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzy* myocardopathy in Balb/c mice: the potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol*. 1984; 114(2):209-216.
36. Santos RR, Rossi M, Laus JL, Silva JS, Savino W, Mengel J. Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn heartys grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzy*. *J Exp Med*. 1992; 175(1):29-39.
37. Rowland EC, Chen Z. Inhibition of *Trypanosoma cruzy* egress from infected fibroblasts is mediated by CD4+ and mu+ immune cells. *J Parasitol*. 2003; 89(4):733-7.

38. Reis DD, Jones EM, Tostes S Jr, Lopes ER, Gazzinelli G, Colley DG et al. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor- $\alpha$ + cells and dominance of granzyme A+, CD8+ lymphocytes. *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 48(5):637-44.
39. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999; 84(3):354-6.
40. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(9): 1037-44.
41. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90(6):3098-102.
42. Barreto AC, Arteaga E, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F. Male sex prognostic factor in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1993; 60(4): 225-37.
43. Rassi Jr. A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(8):799-808.
44. Kalil Filho R, de Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease. *São Paulo Med. J* 1995; 113(2):880-3



45. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999; 100(19):1992–2002.
46. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 343(20):1445–53.
47. Pujadas S, Reddy GP, Weber O, Lee JJ, Higgins CB. MR imaging assessment of cardiac function. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19(6):789-99.
48. Rajappan K, Bellenger NG, Anderson L, Pennell DJ. The role of cardiovascular magnetic resonance in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2(3):241-52.
49. Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR, Firmin DN, Hounsfield GN, Watanabe M, et al. Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. *Lancet*. 1985; 1(8442):1360-2.
50. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. *Radiology*. 1987;163(3):697-702.
51. Kondo C, Caputo GR, Semelka R, Foster E, Shimakawa A, Higgins CB. Right and left ventricular stroke volume measurements with velocity-

- encoded cine MR imaging: in vitro and in vivo validation. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(1):9-16.
52. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(2):162-167.
53. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003; 361(9355):374-9.
54. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108(1):54-59.
55. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998; 97(18):1802-9.
56. Laissy JP, Messin B, Varenne O, lung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest.* 2002; 122(5):1638-48.

57. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(8):1553-8.
58. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007; 31(4):259-67.
59. 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):1568-72.
60. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001; 218(1): 215-23.
61. Azevedo Filho CF, Hadlich M, Petriz JLF, Mendonça LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantificação da Massa Infartada do Ventrículo Esquerdo pela Ressonância Magnética Cardíaca. Comparação entre a Planimetria e o Método de Escore Visual Semi-Quantitativo. *Arq Bras de Cardiol.* 2004; 83(2): 118-24.
62. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 21;48(10):1986-7

**Apêndice**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)