

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

EDUARDO MARINHO TASSI

Frequência e relação entre
realce tardio e arritmias
ventriculares complexas em
pacientes com doença de
Chagas com função ventricular
preservada

Rio de Janeiro

2012

Eduardo Marinho Tassi

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes com doença de Chagas com função ventricular preservada

Tese submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores: Dr. Roberto Coury Pedrosa
 Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro

2012

Tassi, Eduardo Marinho

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes com doença de Chagas com função ventricular preservada / Eduardo Marinho Tassi. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2012.

68 f. ; 31 cm.

Orientadores: Roberto Coury Pedrosa e Basílio de Bragança Pereira
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Área de concentração: Cardiologia), 2012.

Referências bibliográficas: f.57 - 62

1. Cardiomiopatia Chagásica. 2. Doença de Chagas. 3. Morte Súbita Cardíaca. 4. Disfunção Ventricular. 5. Arritmias Cardíacas. 6. Ergometria – Métodos. 7. Eletrocardiografia Ambulatorial. 8. Imagem por Ressonância Magnética. 9. Cardiomiopatias - Ultrassonografia. 10. Cardiologia - Tese. I. Pedrosa, Roberto Coury. II. Pereira, Basílio de Bragança. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Medicina (Área de concentração: Cardiologia). IV. Título.

Eduardo Marinho Tassi

Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes com doença de Chagas com função ventricular preservada

Tese submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores: Dr. Roberto Coury Pedrosa
Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

Aprovada em _____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jacob Atié

Dr. Juliano de Lara Fernandes

Dra. Andréa Silvestre de Sousa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Roberta e a minha pequena filha Isabela, as quais, involuntariamente, tornaram este desafio muito maior do que era inicialmente.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a todos os 61 pacientes que aceitaram participar desta pesquisa, pois sem eles nada disto seria possível.

Ao corpo clínico do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho que tão bem me recebeu em especial ao Prof. Dr. Jacob Atié o qual me convidou para realizar Mestrado em seleta instituição e ao meu orientador Dr Roberto Coury Pedrosa, exemplo de pesquisador e dedicação a este hospital.

Ao Prof. Basílio de Bragança Pereira e Emília Matos pela paciência e pelas orientações nas múltiplas análises estatísticas.

À Guerbet Produtos Radiológicos LTDA, representada pela pessoa do Dr. Marco Lauzi que forneceu todo o agente de contraste para este estudo.

À Diagnósticos da América (DASA), que através da sua marca Lâmina, representada na época pela pessoa do Dr. Octavio Fernandes autorizou a realização dos exames em seu equipamento de ressonância magnética.

Aos meus pais, José Domingos Tassi e Josina Maria Marinho Tassi, pela formação moral e educacional que me deram.

Aos Doutores Carlos Eduardo Rochitte, José Rodrigues Parga Filho e Luiz Francisco Rodrigues de Ávila que me iniciaram na área de atuação da Ressonância Magnética Cardíaca.

E por último, mas não menos importante, ao Dr. Marcelo Abramoff por aceitar ser o segundo analisador das ressonâncias magnéticas nos seus momentos de folga.

EPÍGRAFE

“Não importa quão difícil é a tarefa, pois o sofrimento sempre será passageiro, já a desistência durará para sempre.”

Lance Armstrong

Ciclista – Sete vezes campeão do Tour de France após ser curado de câncer metastático de testículo

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença de Chagas (dC) com alteração segmentar (AS) mesmo com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada possuem um pior prognóstico. A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o melhor método na atualidade para detecção de AS e para a avaliação de fibrose miocárdica.

Objetivos: (1) Detectar e quantificar a área de realce tardio (RT) pela RMC em pacientes com dC com função ventricular preservada (FEVE > 50%). (2) Detectar padrões de dependência entre as variáveis consideradas para análise em pacientes com dC na fase crônica com FEVE > 50%.

Métodos: Sessenta e um pacientes com dC realizaram ECO, teste ergométrico (TE), Holter de 24h e RMC e foram separados em 3 grupos pela RMC: eletrocardiograma (ECG) normal e RMC sem alteração segmentar, ECG alterado e RMC sem alteração segmentar e ECG e RMC alterados. O TE e o Holter analisaram a presença de arritmia ventricular complexa (extra-sístoles ventriculares > 30/h e/ou taquicardia ventricular). A RMC avaliou a fração de ejeção biventricular, presença de alteração segmentar e detecção e quantificação de massa fibrosada pela técnica do RT.

Resultados: Idade média de $62,32 \pm 10,43$ anos; 62% da amostra eram mulheres. O n, a % de fibrose e a FEVE pelos grupos 1, 2 e 3 foram respectivamente 29, 14 e 18; 0,74%, 3,96% e 14,07% e 74,34%, 68,5% e 55,59%. Foram identificadas pela RMC alteração segmentar e fibrose em 19 (31,1%) e 27 (45,8%) dos pacientes respectivamente. Arritmias ventriculares complexas foram encontradas em 31,1% dos pacientes. Nos pacientes com e sem arritmia ventricular complexa, a média da FEVE foi respectivamente 59,87% e 70,18% e a fibrose 11,03% e 3,01%. Apenas 7% dos pacientes com arritmia ventricular complexa apresentavam RMC sem alteração segmentar ou fibrose miocárdica.

Conclusões: A presença de fibrose miocárdica e alteração segmentar detectada pela RMC se relacionam com a presença de instabilidade elétrica. O presente estudo mostra que, mesmo no paciente com dC com função de VE preservada, a instabilidade elétrica está presente, e, o realce tardio mostrou ser a variável mais importante para a presença de arritmia ventricular complexa sendo a quantidade de fibrose proporcional à complexidade dos grupos.

Palavras-chave: Doença de Chagas, alteração segmentar, disfunção ventricular esquerda, arritmia ventricular complexa, ressonância magnética cardíaca, realce tardio, fibrose miocárdica.

ABSTRACT

Introduction: Patients with Chagas' disease (Cd) with wall segmental impairment (WSI) even with segmental left ventricular ejection fraction (LVEF) have maintained a worse prognosis. Cardiac Magnetic Resonance (CMR) is currently the best method for the detection of WSI and for the evaluation of myocardial fibrosis.

Objectives: (1) To detect and quantify the area of delayed enhancement (DE) by CMR in patients with Cd with preserved ventricular function (LVEF > 50%). (2) To detect patterns of dependence between the variables considered for analysis in patients with Cd in the chronic phase with LVEF > 50%.

Methods: Sixty-one patients with Cd underwent echocardiogram (ECO), treadmill test (TT), 24-hour Holter and CMR and were separated into three groups: electrocardiogram (ECG) and normal CMR without WSI, abnormal ECG and CMR unchanged and the third group ECG and CMR with WSI. The TE and Holter analyzed the presence of complex ventricular arrhythmia (PVCs > 30/h or ventricular tachycardia). The CMR evaluated biventricular ejection fraction, presence of WSI and detection and quantification of fibrotic mass technique through DE.

Results: The mean age was 62.32 ± 10.43 years, 62% of the sample were women. The n, and fibrosis% by LVEF groups 1, 2 and 3 were respectively 29, 14 and 18, 0.74%, 3.96% and 14.07% and 74.34%, 68.5% and 55 59%. Were identified by CMR segmental changes and fibrosis in 19 (31.1%) and 27 (45.8%) patients respectively. Complex ventricular arrhythmias were found in 31.1% of patients. In patients with and without complex ventricular arrhythmia, the mean LVEF was respectively 59.87% and 70.18%, and fibrosis 11.03% and 3.01%. Only 7% of patients with ventricular arrhythmia had unchanged MRI or segmental myocardial fibrosis.

Conclusions: The presence of myocardial fibrosis and segmental changes detected by MRI are related to the presence of electrical instability. The present study shows that even in patients with AD with preserved LV function, the electrical instability is present, and the delayed enhancement was found to be the most important variable for the presence of complex ventricular arrhythmia and the amount of fibrosis proportional to the complexity of groups.

Keywords: Chagas disease, wall segmental impairment, left ventricular dysfunction, complex ventricular arrhythmia, cardiac MRI, delayed enhancement, myocardial fibrosis.

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1 – Padrões de realce tardio nas diversas cardiomiopatias	26
Figura 2 – Frequência dos gêneros	39
Figura 3 - Distribuição dos pacientes do estudo por idade	39
Figura 4 - N ^o de pacientes com AS encontradas em cada um dos 17 segmentos de VE	40
Figura 5 - N ^o de pacientes com fibrose em cada um dos 17 segmentos de VE	41
Figura 6 – Instabilidade elétrica ao Holter ou TE	42
Figura 7 - Fração de Ejeção de VE e Fibrose (em %) nos diversos grupos	42
Figura 8 - Cine-RM em 2 câmaras em diástole e sístole respectivamente. Figuras C e D realce tardio em eixo curto e em 2 câmaras respectivamente evidenciando área de fibrose miocárdica em segmentos apicais de VE com padrão epicárdico.	43
Figura 9 - Técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz e Llorca para avaliar a discordância inter-observador para FEVE, FEVD, Massa VE e Fibrose em %. Apenas a fibrose em % mostrou-se significante	44
Figura 10 - Árvore de classificação demonstrando ser a fibrose a variável mais significante para presença de arritmia complexa com ponto de corte de 11,78%	45
Figura 11 - Árvore de classificação por grupos demonstrando que o grupo com alteração segmentar engloba a maior parte de pacientes com instabilidade elétrica	45
Figura 12 - Modelo log-linear com as variáveis que se mostraram relevantes entre si	46
Figura 13 - Matriz de Correlação (valores em R)	47

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1 – Dados gerais da população estudada	40
Tabela 2 – Dados dos pacientes com alteração segmentar e ECG normal	41
Tabela 3 – Matriz de coeficiente de explicação (valores em R^2)	47

ABREVIATURAS

AS	-	Alteração Segmentar
CCC	-	Cardiopatia Chagásica Crônica
CIC	-	Comissão de Investigação Científica
CDI	-	Cardiodesfibrilador Implantável
CMP	-	Cardiomiopatia
DM	-	Diabetes Mellitus
dC	-	Doença de Chagas
ECG	-	Eletrocardiograma
ECO	-	Ecocardiograma bidimensional
ELISA	-	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ESV	-	Extrasístolia ventricular
FEVE	-	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FEVD	-	Fração de Ejeção Ventricular Direita
FV	-	Fibrilação Ventricular
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	-	Taxa de risco
HUCFF	-	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
ICES	-	Instituto de Cardiologia Edson Saad
¹²³I-MIBG	-	Meta-iodobenzilguanidina
MET	-	Unidade Equivalente Metabólica
RM	-	Ressonância Magnética
RMC	-	Ressonância Magnética Cardíaca
TE	-	Teste Ergométrico
TVMS	-	Taquicardia Ventricular Monomórfica Sustentada
TVNS	-	Taquicardia Ventricular Não-Sustentada
VD	-	Ventrículo Direito
VE	-	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA	19
3	FUNDAMENTAÇÃO	20
3.1	A miocardite chagásica crônica como substrato arritmogênico	20
3.2	Morte súbita na dC em pacientes com função ventricular preservada	22
3.3	Realce tardio pela ressonância magnética cardíaca	25
4	OBJETIVOS	27
5	PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS	28
5.1	Seleção dos pacientes	28
5.2	Delineamento do estudo	28
5.2.1	Critérios de inclusão	28
5.2.2	Critérios de exclusão	29
5.2.3	Conflitos de interesse	30
5.3	Aspectos bioéticos	30
5.4	Definições	30
5.4.1	Definições dos fatores de risco para doença arterial coronariana	30
5.4.2	Definições das variáveis analisadas	31
5.5	Método	33
5.5.1	Protocolos de avaliação utilizados na seleção	33
a)	Diagnóstico sorológico da doença de Chagas	33
b)	Exame Clínico	33
c)	Eletrocardiograma	34
d)	Eletrocardiograma dinâmico contínuo (sistema Holter)	34
e)	Teste Ergométrico	35
f)	Método de Imagem por Ressonância Magnética	36
g)	Técnicas de pós-processamento e mensuração utilizadas	37
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
7	RESULTADOS	39
8	DISCUSSÃO	48
9	PERSPECTIVAS	53
10	LIMITAÇÕES	54

11	CONCLUSÃO	56
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
13	ANEXO A	63
14	ANEXO B	64
15	ANEXO C	66
16	ANEXO D	68

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (dC) é uma enfermidade crônica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. É endêmica principalmente na América Central e Latina, de sobremaneira no Brasil, Argentina e Chile sendo que apresenta marcada importância epidemiológica, mesmo com a expressiva redução de sua transmissão, devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Estima-se que no Brasil haja de dois a três milhões de pessoas acometidas.^[1;2]

A doença possui uma fase aguda e outra crônica ambas com distintos sinais e sintomas separados por um longo período variável, o qual é caracterizado por uma miocardite discreta a moderada que pode persistir e durar por anos sem manifestações clínicas.^[3] Este período representa a mais comum forma crônica da doença, ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos, usualmente com duração de 10 a 30 anos, mas na maioria das vezes persistindo por toda vida, com uma fisiopatologia de curso variável. A forma indeterminada pode ser considerada como uma categoria de potenciais pacientes cardiopatas, uma vez que a cada ano aproximadamente até 3% destes poderão desenvolver algum grau de comprometimento cardíaco.^[3]

Cerca de 30% dos pacientes infectados evoluem para a forma cardíaca crônica, forma esta mais frequente e de mais elevada morbi-mortalidade. O acometimento cardíaco na fase crônica inclui amplo espectro de manifestações que vai desde a presença de anormalidades silenciosas até formas graves como a insuficiência cardíaca refratária e morte súbita (MS). A presença de alterações eletrocardiográficas constitui elemento fundamental na caracterização de comprometimento cardíaco na dC, de tal maneira que no Consenso em doença de Chagas^[4], assim com na Diretriz Latino Americana para Diagnóstico e Tratamento de Cardiopatia Chagásica^[5] é considerado como critério para definição de cardiopatia chagásica crônica (CCC).

Não há nenhuma evidência robusta que indique uma necessidade imediata de tratamento em todo paciente com função ventricular preservada, embora haja estudos sugerindo um aumento na mortalidade geral em pacientes com alterações no eletrocardiograma.^[6] Xavier e cols^[7] em uma coorte de pacientes com dC com pouca agressão miocárdica evidenciada por fração de ejeção normal ou pouco alterada (FEVE > 45%) e ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca mostraram que a morte súbita foi o modo de morte mais frequente nesta população. Os autores concluem que há necessidade de se estudar melhor este grupo de pacientes que, teoricamente, por não

apresentarem disfunção ventricular, teria um melhor prognóstico. Recentemente, o mesmo grupo apresentou em formato de tese de mestrado^[8], uma coorte de 1055 pacientes com dC com função sistólica preservada com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) > 45% acompanhados em um hospital terciário por tempo médio de cinco anos com seguimento completo de 90% mostrando uma mortalidade total de 3,4% sendo 50% devido a doença cardíaca e morte súbita foi o modo de óbito mais frequente por doença cardíaca (78%). Ao longo desse tempo, o grupo de pacientes com eletrocardiograma (ECG) normal (grupo 1) apresentou mortalidade de 1,6%, no grupo com ECG alterado e ecocardiograma bidimensional (ECO) normal (grupo 2) a mortalidade foi de 4,3% e no grupo com ECG e ECO alterados (grupo 3) foi de 7,6%. A taxa de risco (HR) de óbito ajustada pela análise de Cox foi 2,8 para o grupo 2 e de 4,4 para o grupo 3 em comparação ao grupo 1. Também, recentemente em formato de tese de doutorado^[9] e publicado recentemente^[10], numa coorte (130 pacientes/hospital terciário) com acompanhamento médio de 9,9 anos e seguimento completo de 89,4% observamos 25,4% de óbito devido a mortalidade cardiovascular sendo que a MS foi o modo de óbito mais frequente (65%). Pacientes com dC crônicos com função ventricular preservada (FEVE > 45%) representaram 70% desta população.

Não obstante, podemos postular que a morte súbita elétrica é uma complicação rara de uma condição comum, ou seja, pacientes com dC com função ventricular preservada ou pouco alterada sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca que evoluem para óbito, sendo esta, atualmente, a forma da doença mais encontrada em estudos populacionais em zona endêmica.

De acordo com estatísticas não-oficiais, considerando-se que no Brasil exista cerca de três milhões de indivíduos com dC e segundo cálculos de Rassi e cols^[11] a taxa anual de morte súbita global incluindo pacientes com disfunção ventricular é aproximadamente de 24/1000 pacientes-ano, pode-se concluir que tais cifras não devem ser negligenciadas.^[11] Por outro lado, estas cifras não são suficientemente expressivas para justificar uma estratégia de prevenção indiscriminada de modo que é fundamental estabelecer de forma adequada subgrupos de maior risco de morte súbita para que essas estratégias de prevenção sejam custo-efetivo.^[12; 13]

A relação entre fibrose miocárdica e morte súbita elétrica foi prevista no modelo biológico de Myerburg e cols^[14] para a ocorrência de fibrilação ventricular em cardiopatia. Nesse trabalho, os autores ressaltaram a necessidade de três fatores para a morte súbita: o substrato arritmogênico, os eventos deflagradores e as alterações

funcionais; é no primeiro item que se contextualiza a relevância do processo fibrótico.^[14] No paciente com dC, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico seria representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagadores, pelas extrassístoles ventriculares tão presentes e as alterações funcionais, pelas mudanças fisiológicas do sistema nervoso autônomo.

Em uma dissertação de Mestrado apresentada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),^[15] e publicada recentemente^[16] demonstrou que a identificação de alterações contráteis ao ECO em repouso, na presença de disfunção global leve ($45\% < FEVE < 55\%$), é capaz de identificar um grupo de pacientes sob maior risco de arritmias ventriculares complexas. Contudo, apesar do ECO ser um excelente exame para avaliação funcional cardíaca inicial, ele apresenta limitações como, por exemplo, a alta variabilidade inter-observador ou pela presença de janela acústica inadequada em certos pacientes.

Desde 2002 a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é considerada o exame de escolha para avaliação e detecção da função biventricular, pois está menos sujeita a vieses. A avaliação da função ventricular pela RMC é realizada sem necessidade de contraste e utiliza-se dos mesmos cortes da ecocardiografia, porém com uma qualidade final de imagem mais detalhada e uma melhor avaliação de ventrículo direito.^[17; 18]

Sabe-se por estudos anatomopatológicos que o grau de fibrose miocárdica em pacientes com dC está associado inversamente com a fração de ejeção e também com arritmias ventriculares caracterizando um pior prognóstico.^[19]

O melhor método disponível na atualidade para a detecção de fibrose miocárdica é a RMC, sendo capaz de fornecer informações completas em um único exame sobre a função e viabilidade do coração.

A partir do ano 2000, com a descrição da técnica do realce tardio pela ressonância, ficou possível detectar com extrema acurácia áreas de fibrose que outrora passavam despercebidas por qualquer outro método não-invasivo, principalmente em infartos subendocárdicos e também pequenos focos de fibrose típicos de doenças como miocardites^[20] e cardiomiopatia hipertrófica.^[21]

Na literatura referente a doença de Chagas e RMC, há apenas relatos de casos isolados^[22; 23] e um único estudo prospectivo^[24] com 51 pacientes comprovando a capacidade de se detectar fibrose miocárdica na dC por RMC. Rochitte e cols^[24] evidenciaram que todos os pacientes com a forma arritmogênica apresentavam fibrose

miocárdica detectável pela RMC, contra apenas 20% daqueles com a forma indeterminada e 84,6% nos portadores de disfunção de VE, porém não foi objeto de estudo a correlação da gravidade da arritmia ventricular com o aspecto da fibrose à RMC, tampouco a área de fibrose com a fração de ejeção ventricular.

O foco do presente estudo é realizar uma abordagem de aspecto ímpar na identificação de marcador miocárdico precoce para arritmias ventriculares com implicação clínica no que refere a MS elétrica tendo como substrato arritmogênico a fibrose miocárdica detectada pela RMC.

2 JUSTIFICATIVA

A dC é um dos principais problemas médico-sociais do Brasil, com elevado impacto humano e econômico. Em análise de uma sub-população apresentada na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) como tese de Doutorado^[9], foi observado que a morte súbita foi o modo de morte predominante entre os pacientes com dC com função ventricular preservada (FEVE > 45%). Entre os pacientes com insuficiência cardíaca, a morte súbita foi o modo menos importante de óbito, sendo superado pela morte por insuficiência cardíaca progressiva.

Acredita-se que a prevenção de morte súbita nos pacientes com função ventricular preservada é um dos principais objetivos no acompanhamento destes pacientes e o substrato anatômico (fibrose) referendado pela presença de realce tardio pela RMC parece ser um instrumento simples capaz de fornecer importante informação prognóstica, conforme já demonstrado previamente em diversos trabalhos em outras cardiopatias gerais^[25] ou nos seus diversos espectros: isquêmica,^[26; 27] hipertrófica^[21; 28; 29] amiloidose,^[30] miocardite^[20; 31] ou dilatada não-isquêmica^[25; 32; 33].

Não há estudos até a presente data que relacionem a fibrose detectada pela RMC com a presença ou ausência de qualquer tipo de arritmia ventricular em pacientes com dC de forma independente da função ventricular.

O presente trabalho é relevante na medida em que:

- Aplica metodologias recentes e pouco conhecidas (quantificação da fibrose pela ressonância magnética cardíaca) em pacientes com dC.
- A definição de mecanismos que antecedem a instalação da instabilidade elétrica ventricular no paciente com dC tornará possível a identificação de subgrupos que mereçam atenção médica especial, direcionando condutas médico-trabalhistas e terapêuticas, com vistas a prevenir a evolução para o óbito.

Alcançando os objetivos propostos, além das contribuições ao conhecimento de novos dados sobre morte súbita na dC, também advirão adventos referentes à formação de recursos humanos para a pesquisa, pois teses de doutorado e de mestrado serão desenvolvidas no contexto do presente projeto.

3 FUNDAMENTAÇÃO

Esta revisão teve como objetivo principal buscar na literatura evidências científicas envolvendo alterações segmentares de contratilidade e instabilidade elétrica ventricular na dC. Também foram buscados em livros textos e em artigos científico indícios de similaridade na doença inflamatória/fibrose e morte súbita.

A revisão de literatura foi realizada no LILACS e no MEDLINE, através da BIREME e do PUBMED, com ênfase nos últimos 10 anos, utilizando as seguintes palavras chave:

Em português: doença de Chagas / estudos longitudinais / alterações segmentares de contratilidade / realce tardio / arritmias ventriculares / processo inflamatório / morte súbita.

Em inglês (key words): Chagas' disease / longitudinal studies / wall motion abnormality / Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance / ventricular arrhythmias / chronic inflammation / sudden death.

Foram selecionados os artigos escritos em português, espanhol e inglês. Serão apresentados a seguir de modo sucinto os achados mais significativos dessa revisão.

3.1 A miocardite chagásica crônica como substrato arritmogênico

Na fase aguda, a miocardite chagásica se caracteriza pela presença maciça de parasitos intracelulares, com uma evidente relação entre o número de células parasitadas e a intensidade das lesões inflamatórias, as quais são inicialmente focais, mas que tendem a evoluir para a confluência. Também há dano e necrose as células não parasitadas, pela inflamação, anóxia ou citotoxicidade. O rompimento das células infectadas gera uma inflamação focal mononuclear com liberação de mediadores inflamatórios quimiotáticos. Dentro de 2 a 3 semanas a composição do infiltrado celular muda, com o aparecimento de leucócitos polimorfonucleares, na maioria neutrófilos e alguns eosinófilos, e a detecção de imunocomplexos e de necrose celular. São observados linfócitos e macrófagos em íntimo contato com miócitos, além de agregados de plaquetas e microtrombos nos capilares. A reação inflamatória pode ser atenuada por antiinflamatórios e imunossupresores, o que sugere envolvimento do sistema imune, e tende a desaparecer com a queda da parasitemia^[34; 35]. Já na fase crônica a cardiopatia chagásica se caracteriza por uma miocardite crônica ativa,

fibrosante e multifocal. A intensidade da reação inflamatória não é proporcional à intensidade da presença do parasito. Além disso, predominam células mononucleares, frequentemente aderidas aos miócitos, causando miocitólise e fibrose intersticial, intensos e concomitantes, o que sugere um processo em evolução permanente. A intensidade da reação inflamatória na forma indeterminada é de menor grau.

As lesões inflamatórias têm a mesma aparência daquelas causadas por hipersensibilidade retardada e o aparecimento de arteriolite necrotizante faz lembrar outras patologias associadas à hipersensibilidade mediada por células, como tireoidite crônica, colagenoses e leishmaniose.^[34; 36] O dano histológico também pode ser secundário à destruição mecânica das fibras cardíacas pelo parasito, efeitos tóxicos, fatores neurogenéticos, imunoalérgicos e vasculonecróticos e à anóxia das fibras por edema e hipertrofia do espaço intersticial, como relatado anteriormente.

O processo inflamatório afeta tanto o miocárdio quanto o tecido nervoso do coração, o qual é lesado ao nível dos plexos cervicotorácicos, dos gânglios nervosos intracardíacos e inervação autonômica local, do tecido sinusal e perissinusal e do sistema de condução atrioventricular, gerando alterações na geração e condução do estímulo^[35]. No miocárdio apresentam sinais de uma lesão cicatricial, com extrema escassez ou ausência de parasitos intracelulares, infiltração inflamatória de predominância linfocitária e intensa condensação do estroma fibroso, com conseqüente atrofia do miocárdio e fragmentação, afinamento e desaparecimento dos miócitos, além de ectasias vasculares e substituição adiposa. Muitas vezes o miocárdio pode parecer um simples foco fibroso^[37]. Existe a hipótese de que a intensa circulação de parasitos na fase aguda seria a responsável pela alta frequência de lesões nos segmentos do miocárdio nas cavidades direitas (nódulo sinusal, nódulo AV e ramo direito do feixe de His), os quais são mais superficiais e, por conseqüência, mais expostos a ação do parasita.^[38]

Também são vistos hipertrofia da média, espessamento fibroso intimal da artéria sinusal e destruição das fibras musculares atriais, as quais são substituídas por tecido fibroso (mais evidente no átrio direito que no esquerdo), com infiltração adiposa focal.

Embora no átrio existam poucas evidências de inflamação ativa, o mesmo não ocorre em outras partes do coração, onde se encontram infiltrados celulares, congestão e edema, além de fibrose intersticial. A lesão miocárdica focal leva ao aparecimento de áreas de adelgaçamento, responsáveis pela formação de aneurismas, como é comum na ponta do ventrículo esquerdo. As lesões da musculatura papilar prejudica sua função,

predispondo ao surgimento de insuficiência mitral, agravada pela dilatação das câmaras cardíacas^[34; 36].

As zonas fibróticas atriais alteram o período refratário funcional e diminuem a velocidade de propagação do impulso, favorecendo o movimento de círculo da fibrilação atrial e do flutter^[36]. As pontes sinoatriais também estão frequentemente lesadas, facilitando o fenômeno de reentrada, da mesma forma que as cicatrizes, lesões necróticas ou inflamatórias da parede atrial. O marcapasso juncional pode falhar em assumir o comando do ritmo cardíaco de escape devido não somente às lesões locais, mas também às lesões dos gânglios intracardíacos.^[39]

3.2 Morte súbita na dC em pacientes com função ventricular preservada

A história natural da doença de Chagas, particularmente sua forma cardíaca, tem sido investigada desde 1912 em estudos prospectivos observacionais realizados em regiões endêmicas rurais no Brasil. Não obstante existe uma escassez de estudos sobre morte súbita. Em revisão descritiva sobre morte súbita, Rassi e cols^[40] chamam atenção para esse fato motivada talvez pela falta até então de intervenções terapêuticas capazes de prolongar a sobrevida destes pacientes. Os poucos estudos existentes apresentam limitações. Eles envolveram pequeno número de pacientes e altamente selecionados, em geral os mais graves, geralmente com insuficiência cardíaca, que procuraram assistência médica hospitalar devido a sintomas da doença. Alguns destes estudos, inclusive, selecionaram apenas pacientes com sintomas específicos, como síncope ou com arritmias ventriculares complexas. Desta forma, os resultados destes estudos provavelmente não podem ser extrapolados para a população de pacientes com doença de Chagas como um todo, pois a maioria deles é assintomática.

Apesar destas limitações, alguns resultados obtidos nos estudos merecem ser ressaltados pela sua importância:

- (1) Os trabalhos realizados em áreas endêmicas mostraram que a morte súbita é a maior causa de morte na dC, e que a maior ou menor frequência dela está fundamentalmente ligada à dependência das características demográficas da população estudada tais como análise ambulatorial ou hospitalar, pacientes com arritmias ventriculares ou disfunção ventricular;
- (2) Aqueles pacientes com eletrocardiograma persistentemente normais possuem sobrevida idêntica a da população sem sorologia positiva para dC;

- (3) O dado clínico mais robusto descrito é o surgimento de insuficiência cardíaca, embora a ocorrência de MS provavelmente arritmica possa interromper a evolução antes da instalação do quadro clássico de insuficiência cardíaca, sendo que parte considerável destes óbitos correspondem a pacientes assintomáticos com alterações inespecíficas no ECG e área cardíaca normal à radiografia de tórax.

Existem cerca de 1 a 2 milhões de pacientes na forma cardíaca com função ventricular preservada no Brasil, além de um número adicional significativo de pacientes com cardiopatia silenciosa, assintomáticos^[41]. A morte súbita do paciente com dC com função ventricular preservada ocorre, principalmente, entre os 30 e 50 anos de idade, é mais rara após a sexta década de vida e predomina no sexo masculino. Surge geralmente durante atividades rotineiras, esforço físico ou emoção e, é do tipo instantâneo em cerca de metade dos casos. Em números absolutos, a morte súbita é mais comum em pacientes jovens com função preservada^[42; 43]. Isso se deve ao fato de que o contingente desses pacientes com dC com função ventricular preservada é muito superior ao de pacientes com disfunção ventricular. Ou seja, a incidência de morte súbita é maior nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, porém a prevalência é maior naqueles com fração de ejeção preservada. Desse modo, pacientes com dC com função ventricular normal, porém com o processo de remodelação ventricular já instalado e/ou áreas de dissinergia ventricular, podem apresentar arritmias ventriculares complexas e desfecho fatal. Episódios de taquicardia ventricular não-sustentada estão presentes em cerca de 40% desses pacientes e a taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS) é induzida por estudo eletrofisiológico em substancial proporção desses casos. Nestes pacientes, apesar do uso de antiarrítmicos, a taxa de recorrência anual de MS é de aproximadamente 20%, o que demonstra a necessidade de outras modalidades de avaliação de risco^[44; 45]. Em artigo de revisão descritivo sobre MS em pacientes com dC, Rassi e cols^[40] chamam atenção para uma taxa anual de morte súbita estimada de 0,17% a 0,19% (aproximadamente 2/1.000). Se for considerado que a MS no paciente com dC está rigorosamente relacionada à presença de comprometimento cardíaco, e que usualmente 20 a 30% dos pacientes desenvolvem algum grau de comprometimento cardíaco durante a infecção, a taxa anual de MS estimada no paciente com dC na forma cardíaca aumenta para 0,56% a 0,94%. Confirmando estes dados, recentemente, Souza e cols^[8] em estudo longitudinal de pacientes com função

preservada (FE > 45%) e alterações eletrocardiográficas mostraram uma taxa anual de morte súbita de 0,68% (aproximadamente 7/1000). Não obstante, esta taxa é ainda não expressiva, mas não nos permite concluir que o prognóstico neste grupo é globalmente favorável^[46]. Corroborando tal pensamento, Prado e cols^[47] em estudo com seis pacientes sem disfunção ventricular e arritmias ventriculares documentadas (MS e síncope – taquicardia ventricular mono e polimórfica, espontânea e induzida por estudo eletrofisiológico), ao analisar a resposta terapêutica clínica, demonstraram, apesar do uso de amiodarona e cardiodesfibrilador implantável, uma resposta pobre nos mesmos.

O modelo biológico clássico de MS proposto por Myerburg e cols^[14], também se aplica à cardiopatia chagásica crônica. Segundo ele, três fatores são fundamentais para a ocorrência de fibrilação ventricular: o substrato arritmogênico, os elementos deflagradores (extrassístoles ventriculares) e alguns fatores funcionais. Anormalidades estruturais miocárdicas geram bloqueio unidirecional e condução lenta em regiões circunscritas dos ventrículos, propiciando o aparecimento de arritmias ventriculares por reentrada, seguramente o principal deflagrador da morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. Esse modelo se completa quando alguns fatores funcionais entram em cena, tornando o miocárdio instável e favorecendo a instalação de arritmias fatais como a fibrilação ventricular. A deterioração hemodinâmica aguda, a hipoxemia, os distúrbios eletrolíticos, o uso de medicamentos com potencial pró-arrítmico e, principalmente as alterações do sistema nervoso autônomo, são fatores que podem instabilizar o substrato arritmogênico. No paciente com dC, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagradores pelas extrassístoles ventriculares tão presentes e as alterações funcionais pela presença de disfunção simpática e parassimpática.

Epidemiologicamente, na dC, temos conhecimento de que pacientes com ECG persistentemente normal possuem sobrevida idêntica a da população não chagásica. Esta premissa pode não ser totalmente verdadeira, uma vez que, também, sabemos que em torno de 30% dos pacientes com somente sorologia positiva para dC evoluirão para a forma cardíaca numa taxa anual aproximadamente de 3%.^[3] Esta forma cardíaca caracteristicamente se apresenta como uma lesão cardíaca lenta, progressiva e irreversível e que necessita de uma massa crítica de comprometimento para ocorrer manifestações laboratoriais e, até o momento, sem opções terapêuticas para desenfrear este processo. Sabemos que individualmente a MS pode ocorrer muito raramente no grupo com apenas sorologia positiva, porém pode ser o primeiro evento. Em função do

acima exposto, compactuamos com a inferência de que a sorologia positiva *per si* já é um marcador prognóstico independente.

Considerando que esta doença é uma entidade notável não somente pelo seu pleomorfismo clínico, mas também pela sua estrita variabilidade individual intra-grupo, em nossa perspectiva, o avanço potencialmente a ser feito nos pacientes com função ventricular preservada e déficit regional de contratilidade com ECG normal ou alterado deve-se pelo fato de que o presente estudo propõe investigar o dano miocárdio precoce (presença de realce tardio) como potencial fonte arritmogênica utilizando a base fisiopatológica de Myerburg. Por fim, há necessidade de se identificar o processo que iniciou, ou facilitou estas arritmias, para que a mesma seja mais efetivamente tratada.

3.3 Realce Tardio pela Ressonância Magnética Cardíaca

O melhor método disponível na atualidade para a detecção de fibrose miocárdica é a RMC através da técnica do realce tardio descrita em 2001^[48]. A partir de então ficou possível detectar com extrema acurácia áreas de fibrose que outrora passavam despercebidas por qualquer outro método não-invasivo, principalmente em infartos subendocárdicos e também pequenos focos de fibrose típicos de doenças como miocardites^[20], cardiomiopatia hipertrófica^[21] e doença de Chagas^[24].

Para a detecção de fibrose pela RM é necessária a injeção de gadolínio que após circular pelo corpo se impregna em áreas do miocárdio em que haja ruptura (infartos ou miocardites) ou desarranjo celular (amiloidose, cardiomiopatia hipertrófica), detectando assim áreas de fibrose.

Vários trabalhos^[21; 25; 26; 27; 28; 30; 33; 49] vêm evidenciando o poder prognóstico da detecção do realce tardio pela RMC e seu valor independente da função ventricular em diversas doenças como infarto do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose e miocardite.

Outro ponto já bem estabelecido - devido à sua alta resolução espacial - é o padrão de distribuição do realce tardio que pode ser subdividido em epicárdico, mesocárdico, endocárdico, transmural, focal ou difuso, podendo com isso distinguir a causa da fibrose miocárdica na maioria dos casos^[32; 50; 51]. Os diversos padrões de realce tardio e sua maior frequência em múltiplas doenças podem ser mais bem visualizados na figura 1.

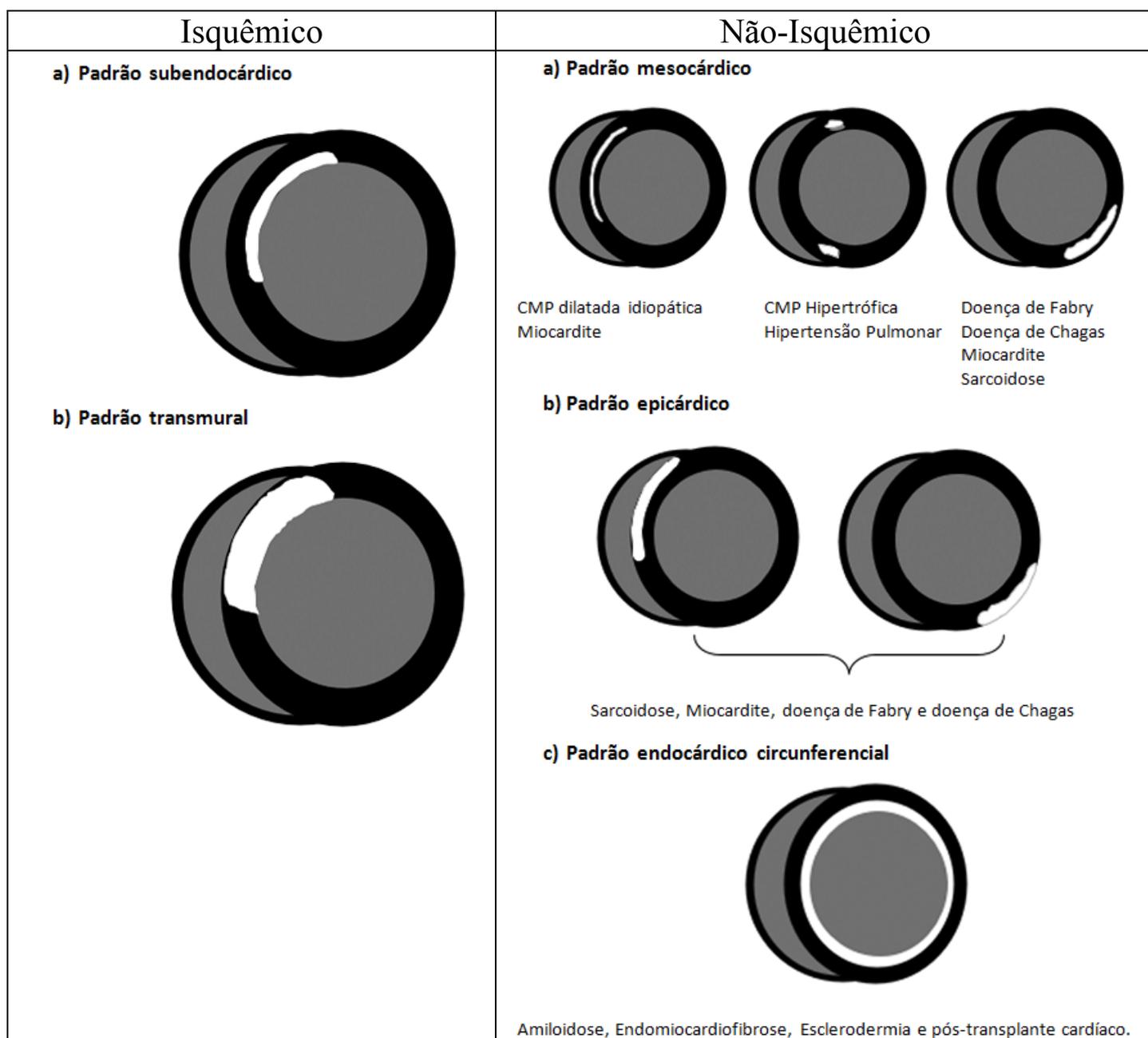


Figura 1 – Padrões de realce tardio descritos nas diversas cardiomiopatias isquêmicas e não-isquêmicas. (adaptado de Mahrholdt e cols^[32]).

Em tese de doutorado apresentada na Universidade de São Paulo em 2007, Lopes^[52] demonstrou boa correlação entre o Escore de Rassi^[11] (um escore de risco de mortalidade a partir de uma coorte de 424 pacientes com dC, atribuindo pontos a 6 variáveis independentes) e a fibrose miocárdica detectada pela RMC ($R=0,76$ e $p<0,001$), sugerindo que quanto maior o grau de fibrose encontrado na RMC pior é o prognóstico dos pacientes com dC.

4 OBJETIVOS

1. Detectar e quantificar a área de realce tardio pela RMC em pacientes com dC com função ventricular preservada (FEVE > 50%).
2. Detectar padrões de dependência entre as variáveis consideradas para análise em pacientes com dC na fase crônica com função ventricular preservada (FEVE > 50%).

5 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram selecionados pacientes do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) que possuíssem ECG, ECO, TE e Holter realizados nos últimos doze meses.

5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de série de casos de uma amostra de conveniência realizado entre março a dezembro de 2010 em pacientes com diagnóstico sorológico de dC, assintomáticos, com função ventricular esquerda preservada ($FE > 50\%$) ao ecocardiograma e eletrocardiograma normal ou alterado, encaminhados do ambulatório de cardiopatia chagásica do Serviço de Cardiologia do ICES/HUCFF-UFRJ para o Lâmina Medicina Diagnóstica para realização de RMC com gadolínio (Dotarem®, Guerbet).

Após a RMC, eles foram classificados e distribuídos em 3 grupos:

Grupo 1	Eletrocardiograma e RMC normais
Grupo 2	Eletrocardiograma alterado e RMC normal
Grupo 3	Eletrocardiograma e RMC alterados

Caso algum paciente apresentasse ECG normal e alteração segmentar pela RMC estes seriam classificados como grupo 3.

Este estudo faz parte da linha de pesquisa em dC (Mecanismos envolvidos na progressão do dano miocárdio na doença de Chagas com perspectivas prognósticas e terapêuticas: disfunção autonômica - marcadores precoces) cadastrada no CNPq e coordenada pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa do Serviço de Cardiologia do HUCFF/ICES-UFRJ.

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com idade superior a 30 anos acompanhados no ambulatório de cardiopatia chagásica do Serviço de Cardiologia do ICES/HUCFF-UFRJ

com diagnóstico de doença de Chagas. O diagnóstico da doença de Chagas foi confirmado no laboratório do HUCFF-UFRJ (setor de sorologia) no caso de pacientes encaminhados de fora do HUCFF. Somente foram incluídos pacientes assintomáticos afastados da zona endêmica há mais de 20 anos que possuísem eletrocardiograma de repouso normal ou alterado, função ventricular preservada pelo ecocardiograma, que optaram por manter seguimento clínico ativo e regular e que aceitaram realizar a RMC assinando o Termo de Consentimento Livre-informado.

5.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos do presente estudo caso apresentassem qualquer uma das características a seguir:

- Protocolo inicial de admissão incompleto;
- Tratamento prévio especificamente para a infecção chagásica;
- Dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença hepática grave ou disfunção tireoideana;
- Clearance de creatinina estimado < 30 ml/min;
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus em uso de hipoglicemiante e/ou insulina ou outra doença sistêmica;
- Doença coronariana prévia ou sinais, sintomas ou história clínica de cardiopatia isquêmica confirmada após investigação;
- Fibrilação atrial crônica (ou paroxística no momento do exame)
- Mais que dois fatores de risco para DAC;
- Valvopatia;
- Anemia crônica;
- Alcoolismo crônico de acordo com critérios do questionário CAGE (1984);
- Tabagismo;
- Outras miocardiopatias diagnosticadas;
- Doença de Parkinson e outras neuropatias diagnosticadas;
- Gravidez ou amamentação;
- Claustrofobia impeditiva para o estudo em RM;
- Contra-indicação ao estudo por RM (marcapasso definitivo, cardiodesfibrilador implantado, cliques neurocirúrgicos ou implante coclear).

5.2.3 Conflitos de interesse

O pesquisador responsável pela coleta dos dados, coordenador e autor desta linha de pesquisa não foi subvencionado. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte do mesmo ou dos seus pesquisadores associados na terapia ou nos exames estabelecidos nos pacientes com dC.

5.3 Aspectos bioéticos

A população estudada no presente estudo faz parte de uma coorte dinâmica iniciada em 1990, antes da atual normatização para pesquisa médica no Brasil (1996). É um estudo transversal onde todas as intervenções diagnósticas e terapêuticas seguem as recomendações das diretrizes específicas para acompanhamento e tratamento das complicações da cardiopatia chagásica crônica.

Este projeto do estudo específico foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução nº 1996 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas através do parecer CEP nº 651/09; sob o protocolo de pesquisa nº 015/2009 (ANEXO A). O Dr Roberto Coury Pedrosa foi o responsável pelo esclarecimento dos pacientes para a inclusão dos mesmos no estudo.

5.4 DEFINIÇÕES

5.4.1 Definições dos fatores de risco para doença arterial coronariana

Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Foram considerados hipertensos todos os pacientes com diagnóstico de HAS (com descrição no prontuário médico), assim como aqueles com história de HAS em uso de medicação anti-hipertensiva.

Diabetes Mellitus (DM): Pacientes com diagnóstico de DM (comprovado em prontuário médico ou por resultado de exame laboratorial com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl), ou aqueles em uso de medicação hipoglicemiante.

. Dislipidemia: Foram considerados dislipidêmicos os pacientes com história documentada por laudo médico ou por exames laboratoriais com dosagem de colesterol ou triglicerídeos acima dos valores preconizados pela Diretriz de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia^[53] e aqueles que estivessem em uso de medicação hipolipemiante.

. Tabagismo: Qualquer carga tabágica atual ou que tenha cessado uso até um ano antes da entrada no protocolo.

. História Familiar para DAC: Foi considerada positiva caso apresentasse história de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica em pai ou irmão até os 55 anos e/ou mãe ou irmã com menos de 65 anos.

5.4.2 – Definições das variáveis analisadas

Eletrocardiograma alterado: De acordo com o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas^[4], o exame foi considerado alterado caso apresente as seguintes situações: bloqueio completo do ramo direito, ou bloqueio incompleto se associado ao hemibloqueio anterior esquerdo; bloqueio AV 2º ou 3º grau; batimentos ventriculares ectópicos prematuros frequentes (>1 pelo ECG) monomórficos, polimórficos ou repetitivos; taquicardia ventricular não sustentada; bradicardia sinusal < 40 bpm ou pausas sinusais; disfunção do nódulo sinusal; alterações primárias da onda T; ondas Q anormais (área eletricamente inativa); fibrilação atrial.

. Cine-Ressonância Magnética Cardíaca alterada: Presença de qualquer alteração contrátil segmentar (hipocinesia, acinesia ou discinesia) e/ou disfunção ventricular.

. Fibrose miocárdica detectável: Qualquer sinal hiperintenso no miocárdio de ventrículo esquerdo na sequência de realce tardio detectável pela RMC e quantificável pelo software específico de análise.

. Disfunção ventricular: presença de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo na Cine-RMC.

- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo: presença de disfunção sistólica global e/ou segmentar;
 - Disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo: presença de fração de ejeção < 50%;
 - Disfunção segmentar ou regional do ventrículo esquerdo: presença de hipocinesia, acinesia ou discinesia.
- Disfunção sistólica do ventrículo direito: presença de fração de ejeção < 40%.

. Instabilidade elétrica ao Holter de 24 horas: Arritmias ventriculares complexas (extra-sístoles ventriculares > 30/hora), episódios de taquicardia ventricular monomórfica sustentada (definida como mais de 3 batimentos consecutivos com duração > 30 segundos ou mais) ou episódios de taquicardia ventricular monomórfica não sustentada (definida como 3 ou mais batimentos consecutivos com duração < 30 segundos). A quantidade de ESV > 30/h foi baseado em estudos demonstrando que arritmias ventriculares frequentes tem relação com pior prognóstico em pacientes com dC^[54; 55; 56],

. Arritmias ventriculares induzidas no esforço: no traçado eletrocardiográfico (derivação D1) com registro de 15 minutos no repouso seguidos de um período de registro no esforço até 7 MET foram escolhidos para comparação os períodos de 30 segundos de repouso e 30 segundos de esforço onde foi detectada a maior quantidade de extra-sístoles ventriculares (ESV) nos últimos 3 minutos. Nestes locais foi determinado o número total de extra-sístoles ventriculares e de taquicardia ventricular.

A presença de arritmias ventriculares induzidas no esforço foi caracterizada pelas seguintes formas:

Surgiu: aparecimento de ESV quando estas não estavam presentes no registro de repouso;

Aumentou: quando houve aumento de mais de 10% do número de ESV em relação às aquelas do registro de repouso;

Presença de taquicardia ventricular não sustentada em relação ao repouso.

5.5 MÉTODO

5.5.1 Protocolos de Avaliação Utilizados na Seleção

a) Diagnóstico sorológico da doença de Chagas

Foi realizado em todos os pacientes encaminhados ao ambulatório, mesmo se trouxessem resultados anteriores externos, através da pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. A diluição considerada reação sorológica positiva foi estabelecida pelo laboratório centro de referência de Manguinhos-FIOCRUZ/RJ. Os exames foram realizados pelo laboratório de Imunologia do HUCFF-UFRJ. O sangue foi coletado sempre pela mesma pessoa, no mesmo dia da semana, na parte da manhã. Foram utilizados dois dos três métodos abaixo para o diagnóstico sorológico:

Imunofluorescência indireta realizada pela técnica padronizada por Camargo (1966) e relatada por Luquetti (1999). Inicialmente a diluição testada foi 1:20 e, quando positiva, foi diluída seriadamente até 1:80. Foi considerada reação sorológica positiva aquela superior ou igual a 1:80.

Reação de hemaglutinação indireta realizada pela técnica padronizada por Camargo (1971) e relatado por Luquette e Rassi (2000). A reação foi considerada positiva quando a diluição era igual ou superior a 1:64.

Teste imunoenzimático (ELISA, “*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*”): positiva quando superior a 1,2 (razão entre a densidade ótica e o valor limiar de reatividade).

O paciente considerado soropositivo teve dois testes sorológicos positivos, em duas coletas diferentes. Em caso de resultados incongruentes ou limítrofes, novas amostras foram colhidas e testadas. Na persistência de resultados incongruentes, a prioridade foi dada ao resultado do teste de imunofluorescência indireta.

b) Exame clínico

A avaliação clínica foi realizada para verificar a presença de sinais e sintomas cardiovasculares e digestivos, compatíveis com a doença de Chagas, assim como para fazer o diagnóstico diferencial com outras cardiopatias ou doenças não cardíacas que afetassem o sistema cardiovascular. Os pacientes foram examinados por uma única pessoa durante as consultas ambulatoriais.

Após confirmação sorológica, todos os pacientes foram submetidos a uma

avaliação clínica inicial padronizada, composta de anamnese, história epidemiológica e exame físico. Na semana de admissão, todos os pacientes fizeram telerradiografia de tórax pósterio-anterior e perfil, o ECG convencional de repouso com 12 derivações e uma avaliação laboratorial incluindo hemograma completo, glicemia, uréia e creatinina, ácido úrico, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, sódio, cálcio e potássio, proteínas totais e frações, provas de função hepática e tireoidiana, exame parasitológico de fezes e análise de urina para elementos anormais e sedimentos. Nos 30 primeiros dias após admissão foram realizados os seguintes exames: monitorização eletrocardiográfica ambulatorial dinâmica de 24 horas (sistema Holter), ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler e teste ergométrico.

c) Eletrocardiograma

O ECG foi realizado com 12 derivações, em repouso, analisado de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares, por dois observadores. Em caso de discordância entre as duas análises, um diagnóstico de consenso foi obtido após discussão conjunta do traçado eletrocardiográfico. As alterações eletrocardiográficas foram classificadas conforme os critérios da *New York Heart Association*, utilizando-se o código de Minnesota modificado para a cardiopatia chagásica^[57] e adotados pelo Consenso Brasileiro de doença de Chagas (2005).^[4]

d) Eletrocardiograma dinâmico contínuo (sistema Holter)

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua por 24 horas, como parte da avaliação clínica rotineira no ambulatório de cardiopatia chagásica crônica. Os exames utilizaram o sistema de gravação TT1000 da HOLTER SYSTEM-SPACE LABS INC, com registro de duas derivações simultâneas (CM5 e CM1) em fita cassete.

Para análise da gravação, foi utilizado um módulo de análise de arritmia em microcomputador SPACE LABS, acoplado ao analisador SOFTWARE PACKAGE para qualificação e impressão de dados, os quais foram interpretados pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa. Os resultados foram analisados pelo software da DMS, com a possível interação do médico analisador, caso houvesse discordância dos resultados.

A análise do traçado eletrocardiográfico do Holter foi realizada de maneira prospectiva, com ampla interação com o analisador, que foi solicitado a classificar os batimentos como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a

informação. A leitura do Holter foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador. A primeira, logo após a realização do exame e o resultado foi utilizado para a condução clínica dos pacientes. A segunda, foi realizada durante a coleta de dados para este estudo, quando as fitas foram reavaliadas, para detectar, quantificar e qualificar a presença de alterações do ritmo sinusal; extrassistolia supraventricular e ventricular; taquicardia supraventricular e ventricular; distúrbios da condução intra-atrial, atrioventricular, intraventricular; fibrilação ou flutter atrial. Os exames de cada etapa foram analisados de acordo com a mesma metodologia.

e) Teste ergométrico

Os critérios de exclusão para a realização do teste ergométrico foram: distúrbios hidroeletrólíticos, anemia, obesidade, disfunção tireoidiana e gravidez. O uso de carvedilol foi interrompido 48 horas antes da realização do TE e todos os pacientes estavam em condições clínicas estáveis por no mínimo três meses.

O TE foi realizado em esteira de marca Funbec no setor de exames complementares do Serviço de Cardiologia. O paciente era monitorizado com um eletrocardiógrafo Dixtal, de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obteve-se um registro do ritmo na derivação correspondente a DI durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente, obteve-se simultaneamente o registro do ritmo (derivação DI) e do traçado eletrocardiográfico contínuo (derivações correspondente a V1, aVF e CM5) do paciente em esforço, sendo utilizado o protocolo de Bruce (1974) modificado.

Considerou-se para análise do ECG contínuo, apenas os TE em que os pacientes atingiram 7 MET ou que o ultrapassaram (sendo nestes feita a análise apenas do registro eletrocardiográfico no período até 7 MET). Assim, houve a garantia de que todos tivessem alcançado um mesmo nível submáximo de exercício^[58; 59].

A interrupção do teste antes da carga (7 MET) ser alcançada ocorreu na presença de sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco para o paciente (taquicardia ventricular sustentada, distúrbios de condução ou bradiarritmias). Foram excluídos aqueles que não alcançaram 7 MET.

Conforme salientado anteriormente, previamente à realização do TE, com o paciente deitado em repouso fora realizado o ECG contínuo na derivação DI durante o período de 15 minutos. Nesta ocasião, foi feito, com auxílio de uma lupa, a pesquisa das arritmias ventriculares (extra-sístoles ventriculares e TVNS) presentes no traçado

com suas respectivas morfologias (bloqueio do ramo direito e bloqueio do ramo esquerdo). Para análise das arritmias ventriculares foi escolhido qualquer período de 30 segundos do traçado onde era detectada a maior quantidade de extra-sístoles ventriculares complexas nos últimos 3 minutos.

Durante o esforço até a carga de 7 MET ser alcançada, da mesma forma que no repouso, foi realizado o ECG contínuo na derivação DI, por 15 minutos, sendo pesquisada a presença de extra-sístoles ventriculares e de TVNS. Para análise das arritmias ventriculares, novamente, foi escolhido qualquer período de 30 segundos onde era detectada a maior quantidade de ESV e/ou TVNS nos últimos 3 minutos. Posteriormente, fez-se a comparação de ambos os períodos de 30 segundos no ECG contínuo de repouso, com aquele em esforço para a detecção de arritmias ventriculares esforço-induzida.

f) Método de Imagem por Ressonância Magnética

Após 3 horas de jejum, os pacientes realizaram estudo de Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) em um equipamento GE de 1,5 Tesla (*HDX*[®]) da Lâmina Medicina Diagnóstica sendo adquiridas duas sequências de pulso: a primeira foi cine-RMC (*steady-state free precession*) em eixo longo e eixo curto para mensuração e cálculo de massa, volumes e fração de ejeção de ventrículo esquerdo e direito. O corte mais basal no eixo curto foi posicionado logo após o anel átrio-ventricular e todas as subseqüentes pausas respiratórias em expiração máxima foram adquiridas com 8 mm de espessura e com espaçamento de 2 mm entre os demais cortes até o ápice de VE. Os parâmetros utilizados foram FOV (field of view) 400 mm, matriz 224 × 224, 20-24 linhas/segmento, resolução temporal < 50ms, TR = 3,9 ms, TE = 1,5 ms, *flip angle* de 50° e NEX de 1.

Após 3 minutos da injeção de 0,3 mmol/kg de gadolínio (Dotarem[®], Guerbet[®]), a segunda seqüência foi gradiente-eco com recuperação de inversão (técnica do realce tardio) em eixo longo e eixo curto para pesquisar fibrose miocárdica com os seguintes parâmetros: FOV (*field of view*) 360 mm, matriz 224 × 192, 24 linhas/segmento, TE = 2,9 ms, *flip angle* de 20°, espessura de corte de 8 mm com espaçamento de 2 mm e NEX de 2.

g) Técnicas de pós-processamento e mensuração utilizadas:

Após aquisição das imagens, todos os exames foram pós-processados em estação de trabalho dedicada para exames cardiológicos por RM através de software específico (*ReportCard*[®] versão 3.6, GE[®]). A mensuração e cálculos de medidas de ventrículo esquerdo e direito foram realizadas independentemente por dois investigadores cegos sobre a qual grupo os pacientes pertenciam.

Imagens em diástole e sístole máximas foram escolhidas na visualização cinemática com o máximo relaxamento e máxima contração, respectivamente. Para cálculo da massa ventricular, foram utilizadas as bordas endocárdicas e epicárdicas em sístole e diástole finais sendo traçadas manualmente para cada corte, tanto para ventrículo esquerdo, quanto para ventrículo direito. Os músculos papilares foram excluídos das medidas volumétricas e acrescentados no cálculo da massa ventricular. Essas áreas foram multiplicadas pela espessura do corte (8 mm + 2 mm do espaçamento) e somadas para os diversos cortes para obter o volume sistólico final e volume diastólico final, respectivamente. A fração de ejeção foi calculada como volume diastólico final menos volume sistólico final dividido pelo volume diastólico final. Cada um dos 17 segmentos de VE foi classificado em normocinético, hipocinético, discinético ou acinético.

O cálculo da massa fibrosada - se presente - foi realizado através de aplicativo específico do software através da detecção semi-quantitativa de áreas hiperintensas compatíveis com a fibrose nas sequências de realce tardio em eixo curto sendo que o investigador tinha a liberdade de editar os limites da área de fibrose.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo foi realizado sob a consultoria estatística da Comissão de Investigação Científica (CIC) da Divisão de Pesquisa (DPq) do HUCFF/UFRJ.

A análise inter-observador foi feita utilizando técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz et al^[60] para acessar a fidedignidade das medidas quantitativas fração de ejeção biventricular, massa de VE e gramatura de fibrose miocárdica. Este método implementa as curvas de Kaplan Meier sem censurar dados onde as falhas ocorrem na diferença absoluta entre os valores atribuídos dos observadores. Outro método aperfeiçoado proposto por Llorca^[61] também foi utilizado. Este método considera dois grupos de valores reais diferentes ao invés das diferenças globais. A equivalência das funções dos dois observadores obtidas pelo método de Llorca foi avaliada usando o teste de Tarone-Ware, que é um *test rank* ponderado não paramétrico.

A análise dos dados foi feita utilizando árvore de classificação não-paramétrica e curvas de sobrevida. Árvore de classificação não-paramétrica é um método baseado em regra de decisão e implementado em uma teoria de procedimentos de inferência condicional com seleção de variáveis. O nó da árvore apresenta um p que corresponde ao teste log-rank. Depois, um modelo log-linear foi utilizado para selecionar as variáveis mais significativas e para confirmar os resultados obtidos através da árvore de regressão utilizando como variáveis instabilidade ventricular, alteração segmentar pela RM, presença de fibrose, FEVE (< ou > 50%) e idade (< ou > 54 anos). A presença de fibrose será definida como presente ou ausente por um ponto de corte que será calculado através da árvore de classificação não-paramétrica.

Depois, foi realizada matriz de coeficiente de explicação para medir a capacidade preditiva de uma variável contínua prever outra sendo analisadas: idade, FEVE, FEVD, fibrose e Massa de VE. O software R foi utilizado para a análise dos dados.

Mais informações sobre a árvore de classificação e modelo log-linear podem ser encontrados no ANEXO C.

7 RESULTADOS

Do grupo total de 328 pacientes do ambulatório, 61 (23 pacientes masculinos) preencheram os critérios para participar do estudo. Duas pacientes não realizaram a fase pós-contraste (realce tardio), uma por dificuldade de acesso venoso e outra devido a história de atopia ao gadolínio, contudo realizaram a fase sem contraste (cine-RMC). A mediana da idade foi 63 anos e a distribuição por idade pode ser avaliada na figura 3. Os principais dados da população estão na tabela 1 e os dados individuais de cada paciente, incluindo as alterações eletrocardiográficas, encontram-se no ANEXO D.

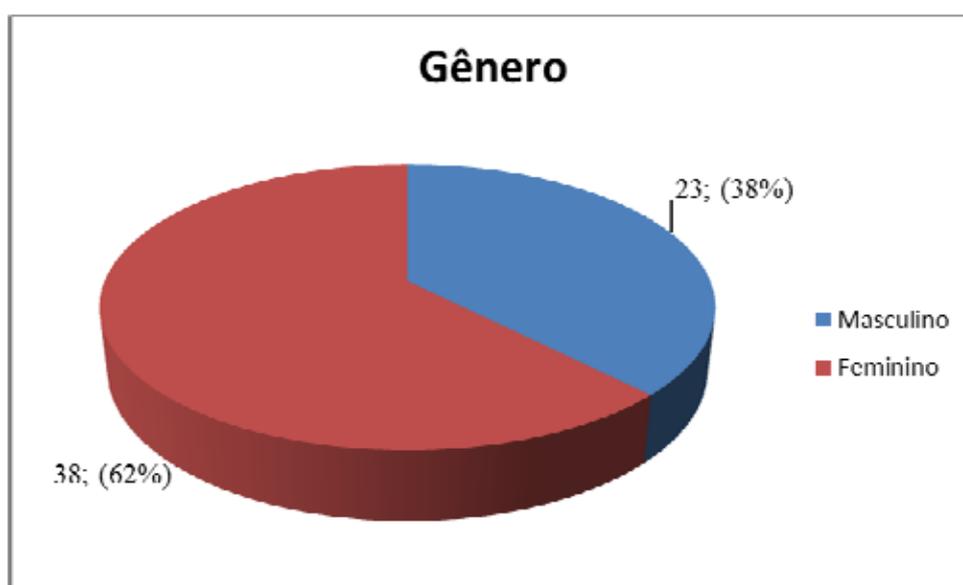


Figura 2 – Frequência dos gêneros.

Distribuição por idade

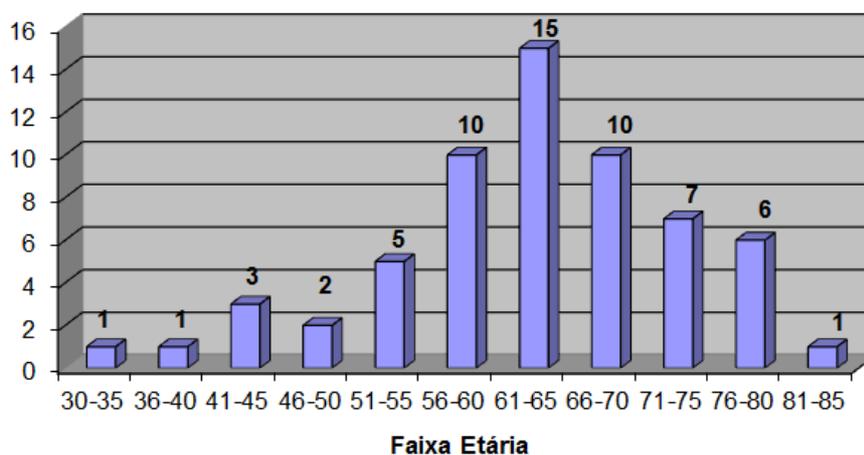


Figura 3 – Distribuição dos pacientes do estudo por idade.

		Desvio Padrão
Idade Média	62,32 anos	$\pm 10,43$ anos
IMC	26,02 kg/m ²	$\pm 4,72$
IMC grupo 1	26,56 kg/m ²	$\pm 5,39$
IMC grupo 2	25,29 kg/m ²	$\pm 4,40$
IMC grupo 3	25,24 kg/m ²	$\pm 3,97$
Pacientes com fibrose	27 (45,8%)	
Grupo 1 (ECG e RMC sem alterações)	26 (42,6%)	
Grupo 2 (ECG alterado e RMC sem alterações)	16 (26,2%)	
Grupo 3 (ECG e RMC alterados)	19 (31,1%)	
Instabilidade Ventricular (TE ou Holter)	19 (31,1%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 1	5 (19,2%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 2	7 (43,7%)	
n de pacientes com fibrose Grupo 3	15 (78,9%)	
n de pacientes com fibrose com instabilidade ventricular	13 (68,4%)	

Tabela 1 – Dados gerais da população estudada.

Na figura 4 se evidencia a frequência de alteração segmentar em cada uma das paredes de VE pela RMC. Alteração segmentar foi detectada em 19 pacientes (31,1%). Houve 113 segmentos alterados (10,89% do total de 1037 segmentos possíveis) sendo as paredes inferior apical (9,7%), ínfero-lateral medial (10,6%) e basal (7,9%) e ápex de VE as mais prevalentes (9,7%).

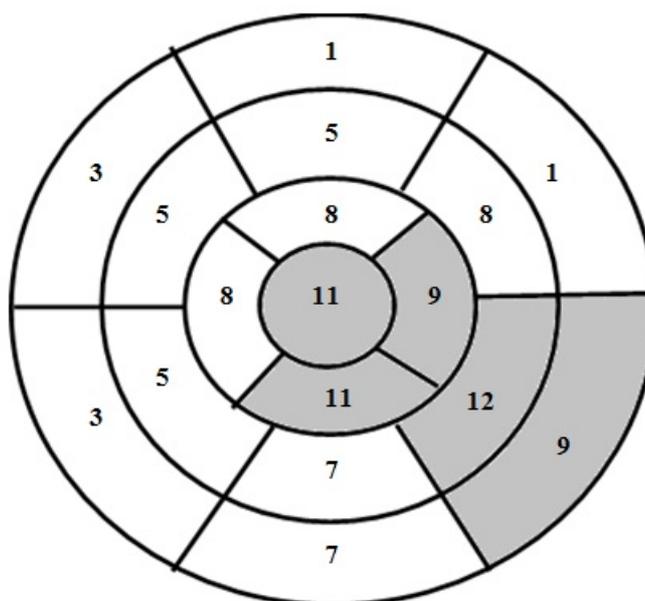


Figura 4 – Número de pacientes com alterações segmentares encontradas em cada um dos 17 segmentos de VE. Em destaque, as paredes com maior frequência de alteração.

Em 27 pacientes se detectou fibrose (45,8%) pela RMC. A média da gramatura de fibrose foi de 15,02g. A frequência das regiões de fibrose detectada pela RMC é mostrada na figura 5. Houve 87 segmentos com realce tardio (8,67% do total de 1003 segmentos possíveis), sendo a parede ínfero-lateral basal de VE a mais prevalente (19,5%).

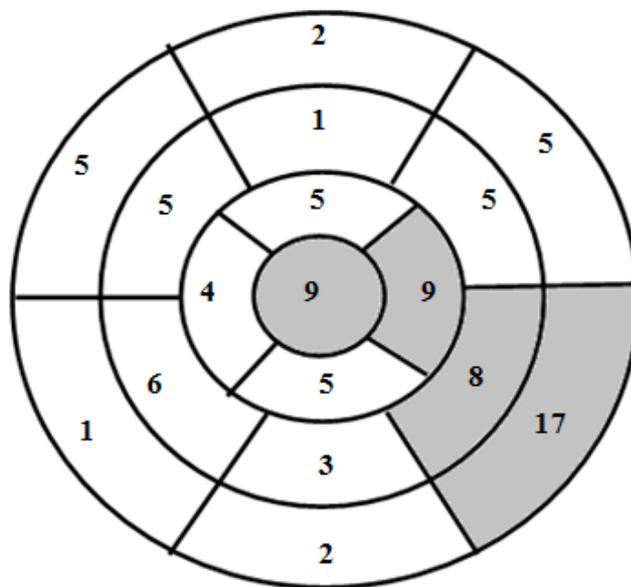


Figura 5 – Número de pacientes com fibrose detectável em cada um dos 17 segmentos de VE. Em destaque, as paredes com maior frequência de fibrose.

Em 4 pacientes foi encontrada alteração segmentar com ECG normal sendo então considerados do grupo 3. Os principais dados destes pacientes estão expostos na tabela 2.

CASO	FEVE	FEVD	Fibrose (%)	Alteração segmentar
#2	60,3	41,9	0	Hipocinesia ínfero-lateral medial e inferior médio-apical
#5	77,4	54,5	Não realizada	Hipocinesia ínfero-lateral medial
#36	54	52	0	Hipocinesia ínfero-lateral basal e inferior basal
#47	56,3	52,2	17,32	Acinesia ínfero-lateral médio-basal e inferior basal

Tabela 2 – Dados dos pacientes com alteração segmentar com ECG normal.

Foi detectada instabilidade elétrica ao Holter ou TE em 19 pacientes (31,1%). Todos os episódios de TVNS foram precedidos por arritmias ventriculares complexas frequentes. Não foi detectado nenhum episódio de TVMS. A presença de fibrose ou alteração segmentar detectável neste grupo de pacientes pode ser mais bem demonstrada nas figuras 6 e 7. Dos pacientes com instabilidade elétrica, 93% tiveram alteração segmentar e/ou fibrose pela RMC.

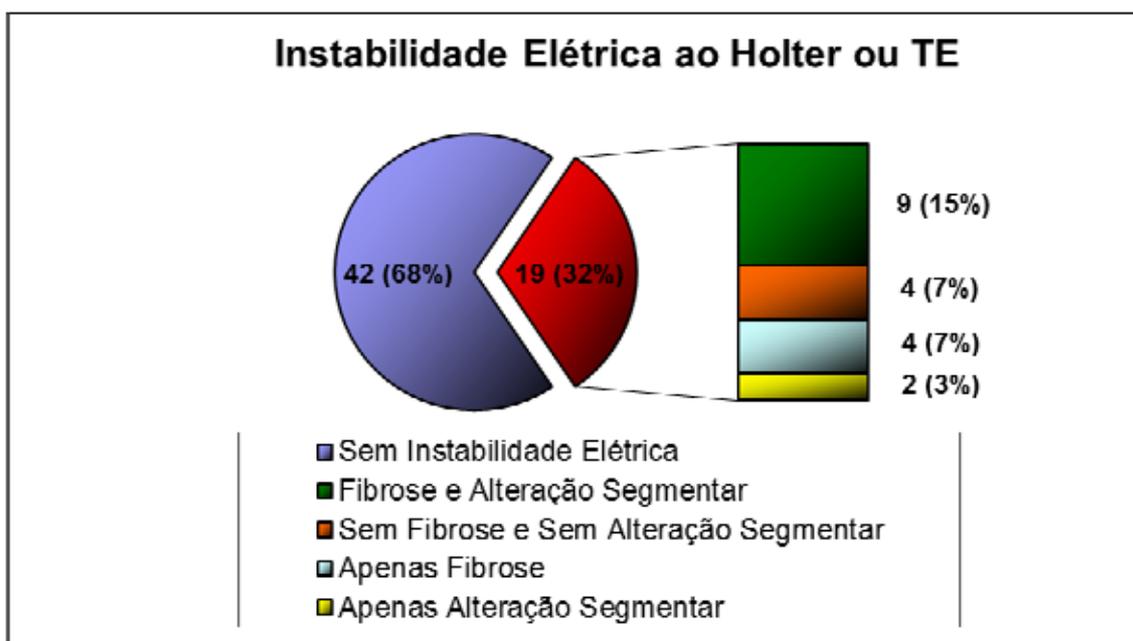


Figura 6 – Instabilidade elétrica ao Holter ou TE.

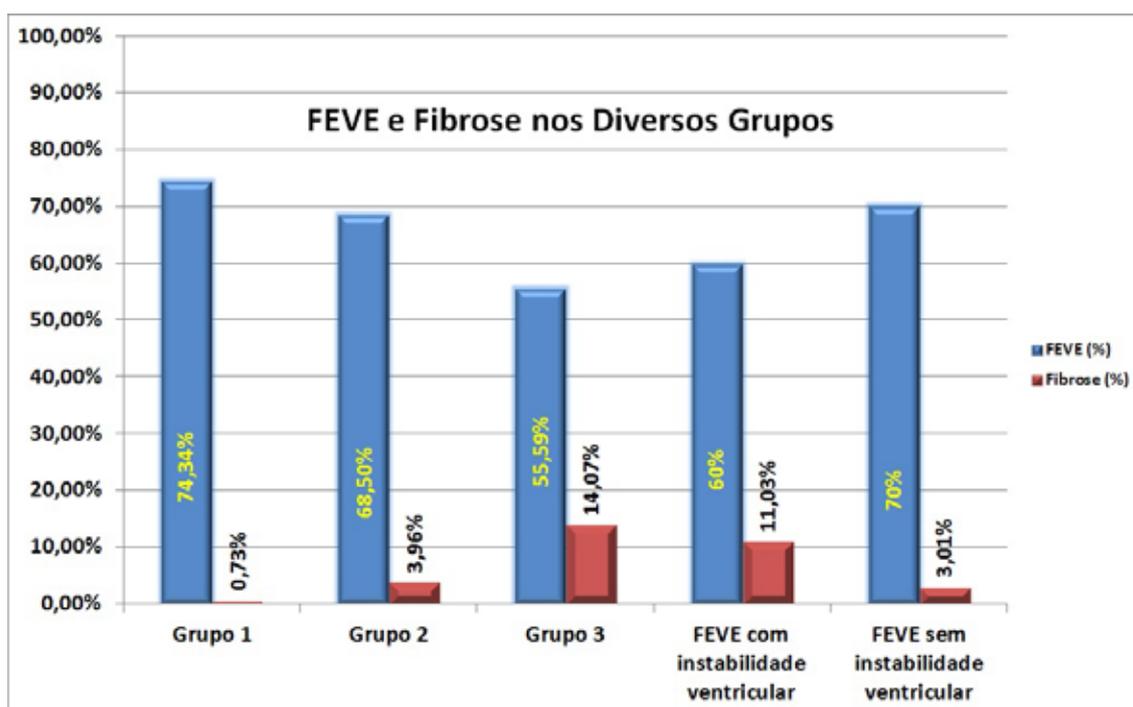


Figura 7 – Fração de Ejeção de VE e Fibrose (em %) nos diversos grupos.

Apesar de selecionar pacientes com FEVE > 50% pelo ecocardiograma, sete pacientes apresentaram pela RMC FEVE < 50%, sendo todos do grupo 3 e apenas 1 sem instabilidade elétrica. Para efeito de análise estatística pelo modelo log-linear, somente foram considerados os pacientes com FEVE > 50% pela RMC.

Houve quatro pacientes com instabilidade elétrica em cada grupo 1 e grupo 2 e o restante (11) pertenceram ao grupo 3.

Na figura 8, um exemplo da RMC de um paciente do grupo 3 com instabilidade elétrica e fibrose miocárdica detectável.

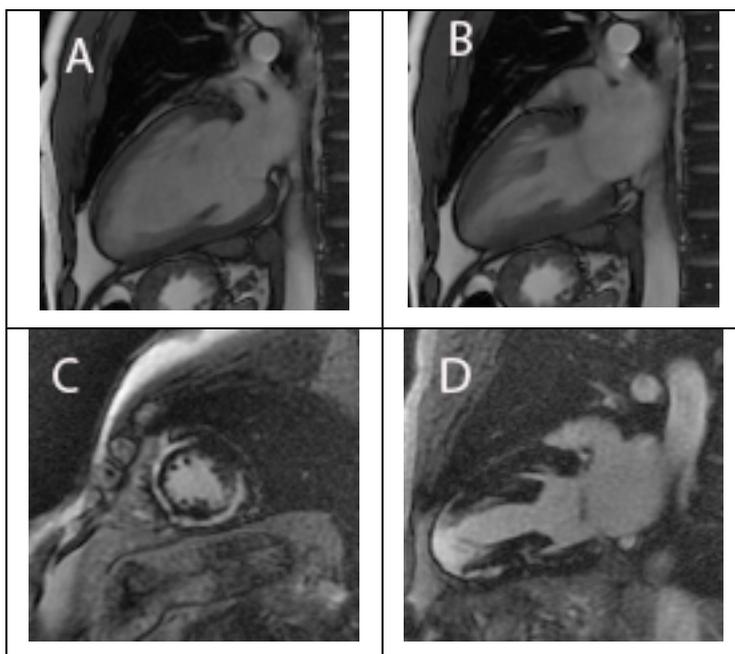


Figura 8 – Figuras A e B: cine-RM em 2 câmaras em diástole e sístole respectivamente. Figuras C e D realce tardio em eixo curto e em 2 câmaras respectivamente evidenciando área de fibrose miocárdica em segmentos apicais de VE com padrão epicárdico.

Na concordância inter-observador para detecção de arritmias ventriculares no repouso e no esforço obteve-se um valor Kappa de 0,87 (IC 95%=0,72-0,92). A concordância intra-observador teve um valor Kappa de 0,93 (IC 95%=0,74-0,99).

A discordância inter-observador utilizando o método de Llorca evidenciou que as variáveis FEVE, FEVD e massa não foram significativas ($p=0,5$; 0,4 e 0,09 respectivamente), apenas a variável fibrose em % mostrou-se significativa com $p = 0,007$ até 6% de variabilidade (figura 9).

A análise categórica da presença de alteração segmentar e detecção de fibrose inter-observador apresentaram valor Kappa de 0,96 para ambas.

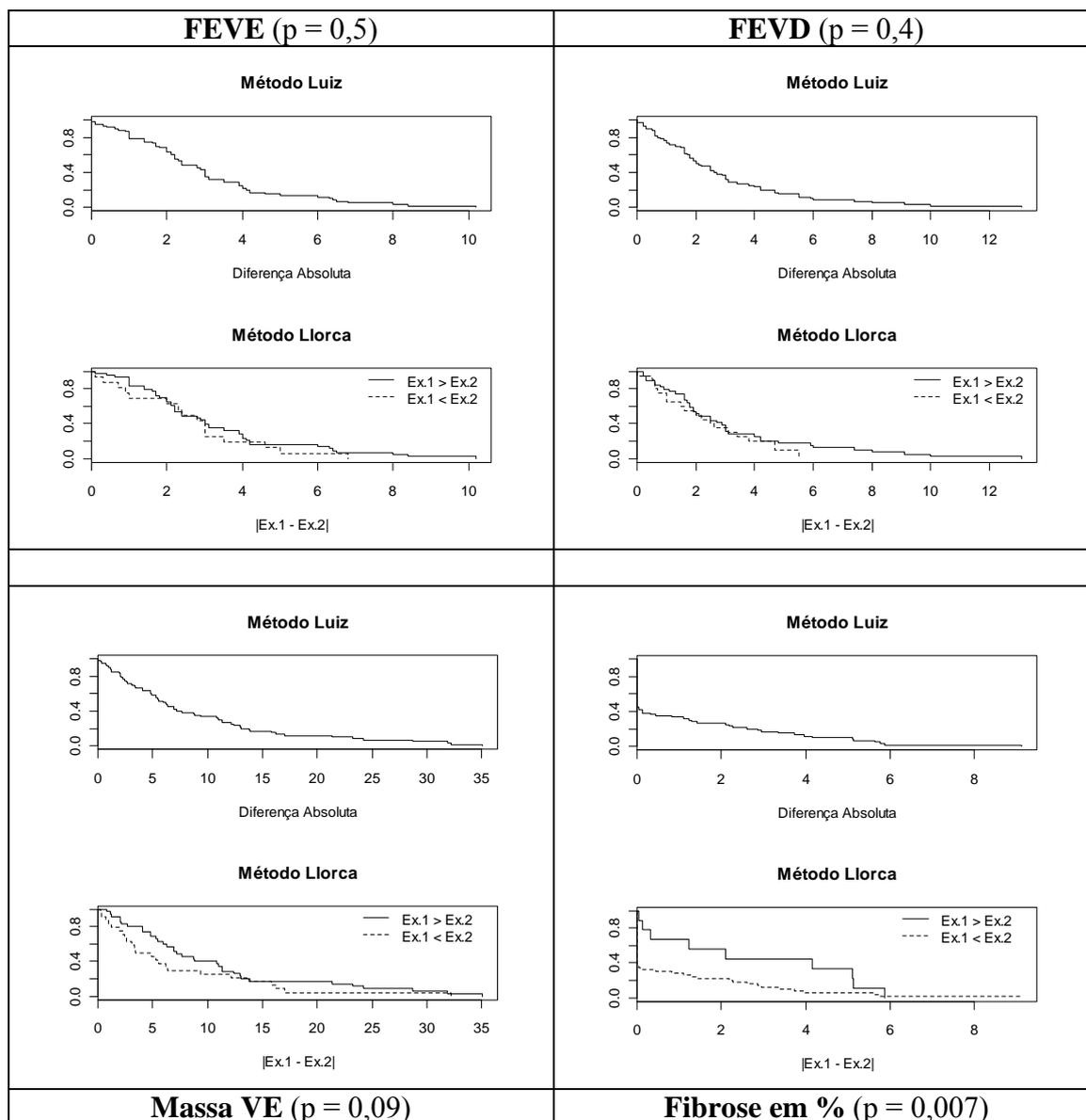


Figura 9 – Técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz e Llorca para avaliar a discordância inter-observador para FEVE, FEVD, Massa VE e Fibrose em %. Apenas a fibrose em % mostrou-se significativa.

Numa primeira etapa, as variáveis utilizadas na árvore de classificação foram alterações segmentar pela RMC, grupos (1, 2 e 3), idade, FEVE, arritmias complexas e fibrose miocárdica. A fibrose miocárdica foi a única variável significativa ($p = 0,001$) com ponto de corte de 11,78% da massa fibrosada para a presença de arritmia complexa. Na segunda etapa numa análise por grupo com as mesmas variáveis excluindo-se a fibrose, o grupo 3 separou a maioria dos pacientes com arritmia complexa ($p < 0,001$), como pode ser mais bem exposto nas figuras 10 e 11. A árvore de classificação objetiva reduzir o grau de impureza buscando o ponto que fornece a

maior homogeneidade (maior probabilidade de pureza) dentro do nó e mais heterogeneidade entre os nós.

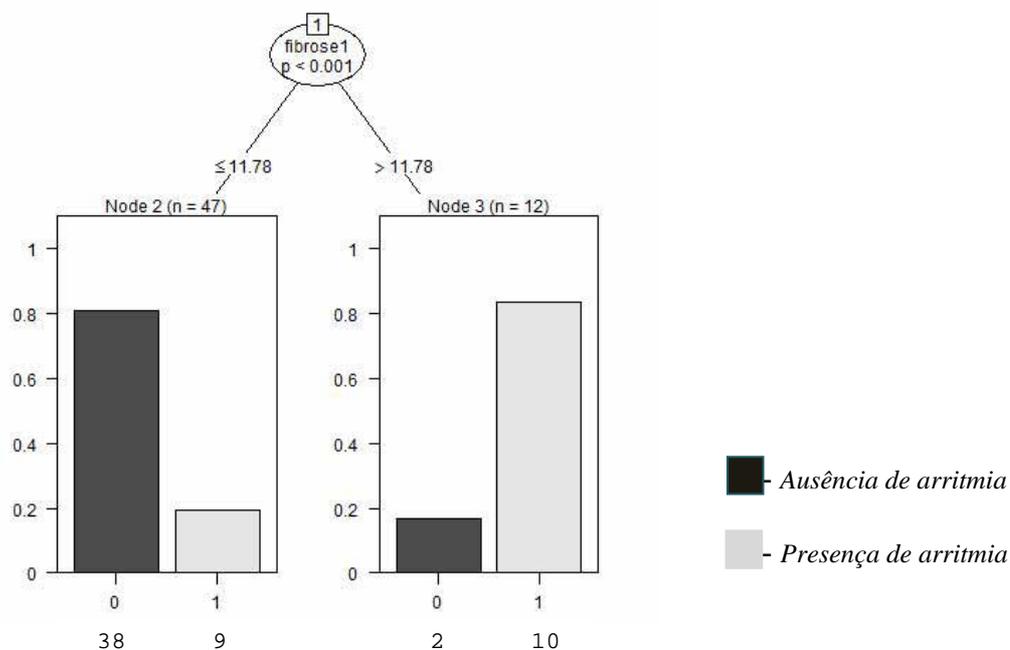


Figura 10 - Árvore de classificação demonstrando ser a fibrose a variável mais significativa para presença de arritmia complexa com ponto de corte de 11,78%.

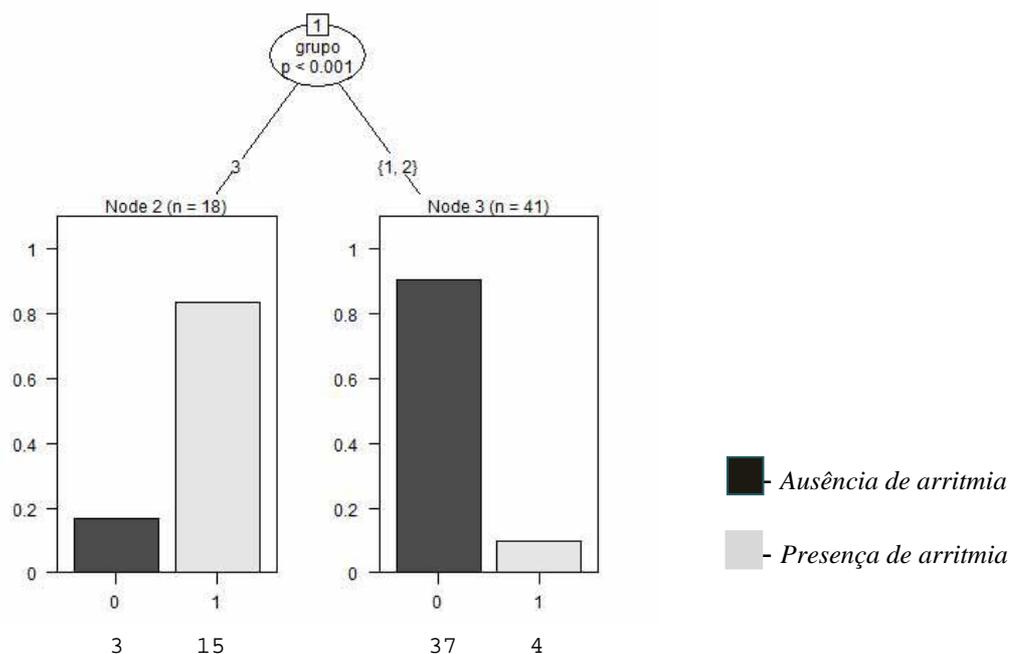


Figura 11 - Arvore de classificação por grupos demonstrando que o grupo com alteração segmentar engloba a maior parte de pacientes com instabilidade elétrica.

Após calcular a árvore de classificação realizou-se o modelo log-linear para verificar o padrão de interação (dependência) utilizando-se as variáveis demonstradas na figura 12.

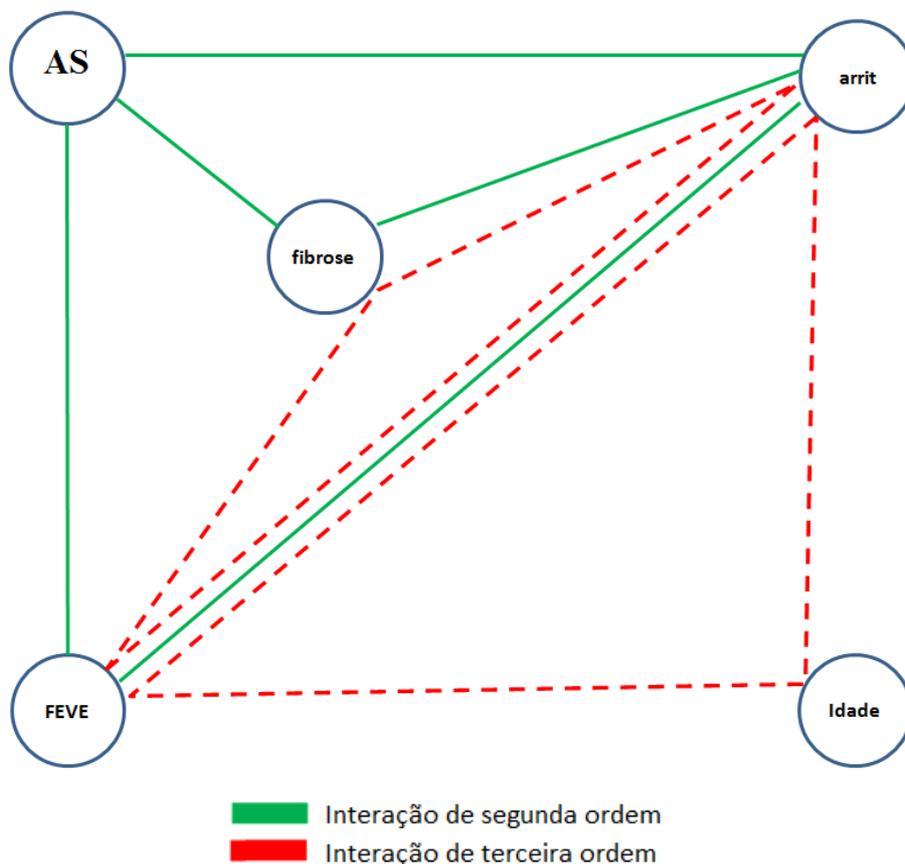


Figura 12 – Modelo log-linear com as variáveis que se mostraram relevantes entre si. AS – alteração segmentar pela RMC. Arrit – arritmias. FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Observa-se que as variáveis fibrose, alteração segmentar e arritmias ventriculares complexas apresentam um padrão de interação (dependência). Esta interação é de segunda ordem. A fibrose está relacionada à FEVE na dependência de alterações segmentares e, na mesma ordem (segunda ordem), à presença de arritmias ventriculares complexas. Observa-se também um padrão de interação (dependência) das variáveis fibrose, FEVE e arritmias ventriculares complexas, porém de ordem terceira (interação muito fraca). Também, as variáveis idade, FEVE e arritmias ventriculares complexas apresentam um padrão de interação muito fraca (terceira ordem)

Em seguida foi realizada a matriz de coeficiente de explicação onde o R^2 demonstra em % quanto as variáveis estão correlacionadas (Tabela 3). A variável

FEVE mostrou-se inversamente proporcional à fibrose encontrada (R^2 de - 0,37). Assim como a FEVE e a FEVD mostraram-se proporcionais (R^2 de 0,30).

	IDADE	FEVE	FEVD	FIBROSE	MASSA VE
IDADE	1				
FEVE	0,0049	1			
FEVD	0,0169	0,3025	1		
FIBROSE	-0,0121	-0,3721	-0,1089	1	
MASSA VE	-0,0009	-0,0529	-0,0036	0,0361	1

Tabela 3 - Matriz de coeficiente de explicação (valores em R^2) - FEVE – fração de ejeção de VE, FEVD – Fração de ejeção de VD.

Já na figura 13 evidencia-se a correlação das 5 variáveis entre si de um modo gráfico através da matriz de correlação, sendo que as variáveis com maior relação entre si encontram-se com a circunferência mais ovalada

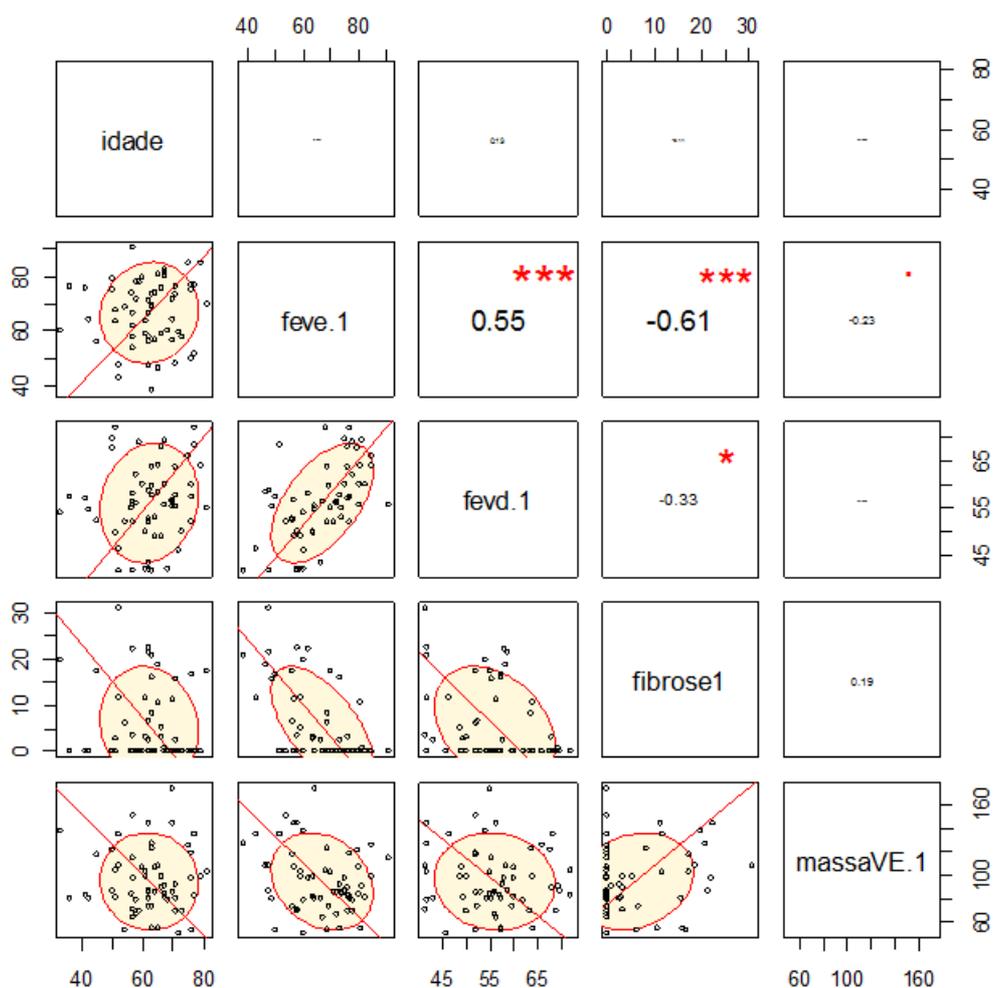


Figura 13 - Matriz de Correlação (valores em R). Quanto mais ovalado melhor é a correlação.

8 DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia e mostra objetivamente que, mesmo no paciente com dC com função de VE preservada (FEVE > 50%), a instabilidade elétrica está presente. Esta foi demonstrada pela presença de arritmias ventriculares complexas esforço induzida ou espontâneas em quase 1/3 dos pacientes (31,1%) e mais ainda, a fibrose miocárdica (ponto de corte > 11,78%, $p < 0,001$) demonstrou ser a variável mais significativa para a presença de arritmia complexa, visto que dos 19 pacientes com instabilidade elétrica, apenas 4 (7%) apresentavam RMC sem qualquer alteração estrutural detectável, além de apresentarem uma maior massa de fibrose quando comparados com os pacientes sem instabilidade ventricular (14,87g *versus* 2,92g ou 11,03% *versus* 3,01%). Endossando ainda mais esses dados, pelo modelo log-linear (figura 12), evidencia-se que existe uma interação entre as variáveis FEVE > 50% e a presença de instabilidade elétrica na dependência de alteração segmentar reforçando o papel da fibrose miocárdica como substrato arritmogênico e ainda guiando-se pelo modelo log-linear não é insensato de se fundamentar que a fibrose precede a presença da alteração segmentar o que pode levar ao substrato arritmogênico pela interação destas duas variáveis ou através da interação direta da fibrose com a instabilidade ventricular visto que o realce tardio mostrou-se a variável mais significativa para a presença de arritmia ventricular complexa pela árvore de classificação.

O uso de ECO para avaliação de alterações contráteis e mensuração da fração de ejeção ventricular esquerda já está bem estabelecida. Entretanto, a análise da função ventricular segmentar ao ECO, tem caráter subjetivo e está relacionada a variabilidades inter e intra-observador além de estar sujeita a limitações como adequada janela acústica. Ademais, na dC é sabido que as alterações segmentares mais frequentemente encontradas são em parede ínfero-lateral e em ápex de VE, regiões que o ecocardiograma tem maior limitação para avaliar em toda a extensão.

A variabilidade inter-observador é conhecida como uma limitação do ecocardiograma. A RMC é conhecida por sua alta reprodutibilidade e baixa variabilidade inter-observador. Nesta casuística a variabilidade inter-observador da RMC foi inferior a 5% tanto para FEVE quanto para FEVD não havendo p significativo (0,5 e 0,4, respectivamente). Já a mensuração da fibrose miocárdica apresentou diferença estatística na quantificação inter-observador com um valor de aproximadamente 6%, entretanto uma variabilidade desta magnitude de uma quantidade

de fibrose pequena (a média de fibrose detectada foi de 15,02g) pode ser considerada irrelevante do ponto de vista clínico, ademais, se considerá-la categórica haveria 100% de correlação.

A prevenção da morte arritmogênica na dC representa, hoje em dia, um grande desafio e conseguir detectar quais pacientes possuem um maior risco de MS poderá trazer algum benefício terapêutico mais agressivo.

Não há estudos de prognóstico em dC utilizando a RMC. Contudo, considerando outras cardiomiopatias não-isquêmicas, já há artigos iniciais^[25; 33; 49] evidenciando que a presença de realce tardio é considerado critério de pior prognóstico para morte independente da fração de ejeção ventricular esquerda. Em especial, Wu e cols^[33] em 2008, avaliando pacientes com CMP não-isquêmica com FEVE < 35% de forma prospectiva realizou RMC para mensuração de realce tardio antes do implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção primária de morte súbita e evidenciou uma forte correlação entre a presença de fibrose com disparo de CDI e mais forte ainda com internação hospitalar por insuficiência cardíaca, apresentando um risco 8 vezes maior na presença de realce tardio detectável. Assomull^[62], acompanhando 101 pacientes com CMP dilatada não-isquêmica, observou que a presença de realce tardio - com ponto de corte de 4,8% de fibrose - foi a única variável com poder prognóstico para previsão de morte e hospitalização e, mais ainda, conseguiu prever morte súbita e presença de TV como *endpoints* secundários.

A arritmia cardíaca na dC é frequentemente descrita associada à disfunção de VE tendo pior prognóstico pacientes com arritmias ventriculares complexas e disfunção grave de VE. O valor da presença de instabilidade elétrica ventricular em pacientes com alteração contrátil segmentar e função preservada ainda é pouco estudado. Recentemente, foi descrito no paciente com CCC com função minimamente comprometida ou preservada (FE > 45%), mas com alterações contráteis, maior incidência de arritmias ventriculares complexas^[16]. Esta relação foi totalmente independente da presença de disfunção diastólica ou da idade. Posteriormente, foi demonstrado nesta mesma casuística, alterações precoces da neurotransmissão adrenérgica cardíaca com maior extensão nos pacientes com ECG *borderline*. Isto foi evidenciado pela destruição da inervação cardíaca que ocorreu em nível ventricular demonstrado pela cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG)^[63]. Os segmentos mais comprometidos definidos pelas imagens SPECT foram os da parede inferior e apical^[56]. Mais recentemente, Miranda e cols^[64] avaliaram quantitativamente a associação entre denervação simpática

ventricular pela cintilografia com ^{123}I -MIBG e TVMS em pacientes com dC com função ventricular preservada ($\text{FE} > 50\%$). Os autores concluíram que a quantidade de miocárdio viável denervado simpaticamente está diretamente associada com a ocorrência de TVMS.

A população avaliada é considerada de baixo risco por qualquer casuística ou escore, contudo é interessante o fato que 45,8% dos sujeitos aqui estudados apresentem realce tardio detectável pela RMC, e ao avaliar por grupo percebe-se que quanto maior as alterações encontradas, mais pacientes apresentam realce tardio (fibrose), maior é a massa fibrosada, menor tende a ser a FEVE e através da árvore de classificação (figura 11), fica demonstrado que o grupo de alteração segmentar e ECG alterado (grupo 3) possui o maior número de pacientes com arritmias complexas, podendo denotar de forma subjetiva um potencial arritmogênico.

A definição de instabilidade ventricular no presente estudo foi extra-sístolias superiores a 30/h, fato que pode ser questionável do ponto de vista clínico, porém não funcional em termos de modulação neurogênica. Contudo, ao utilizar uma população de paciente com dC de baixo risco ($\text{FEVE} > 50\%$ e idade mediana de 63 anos) e focando na fundamentação anatomopatológica do substrato arritmogênico da fibrose e não na instabilidade clínica por arritmia maligna, confirma-se que o substrato arritmogênico já se encontra presente em tal população e proporcional à complexidade dos grupos. Da mesma forma, sabemos que o mecanismo patogênico predominante nesta população em questão é neurogênico e não cardíaco.

Não se pode deixar de postular que os 19,2% dos pacientes do grupo 1 (ECG normal e sem alteração segmentar) que apresentaram realce tardio (fibrose) detectável pela RMC, podem, na verdade, estar na fase inicial de uma CCC, até porque 4 pacientes neste grupo apresentaram arritmia complexa. Fato já demonstrado em estudos anatomopatológicos^[25; 27], onde o processo inicial é uma miocardite em atividade com fibrose que pode ou não evoluir para alterações eletrocardiográficas, alterações segmentares e ventriculares.

Há apenas outros dois artigos na literatura que utilizaram a RMC em doença de Chagas^[24; 65] - ambos do grupo do Instituto do Coração de São Paulo - apresentando uma prevalência de realce tardio de 68,6%, contudo utilizaram todo o espectro de pacientes, desde sorologia positiva até pacientes com disfunção ventricular esquerda e taquicardia ventricular documentada. De forma semelhante a esta pesquisa, quanto mais alterações estruturais, maior foi a frequência na detecção de fibrose, (20%, 84,6% e

100% para a forma indeterminada, disfunção ventricular e taquicardia ventricular, respectivamente) podendo justificar uma relação entre fibrose e gravidade.

No presente trabalho, as paredes mais frequentemente acometidas com presença de realce tardio também eram as que mais apresentaram alterações contráteis segmentares detectadas pela RMC. Esta associação topográfica observada possivelmente sinaliza a existência de uma relação entre realce tardio e alteração segmentar. Curiosamente trabalhos da literatura demonstram maior denervação simpática nestas mesmas paredes (íntero-lateral e apical). A relação temporal entre as mesmas tem implicação fisiopatológica e merece estudos prospectivos especificamente desenhados para avaliar esta hipótese.

Mesmo utilizando no desenho do estudo apenas pacientes com FEVE preservada pelo ecocardiograma no desenho inicial, conseguiu-se mostrar boa correlação inversamente proporcional da FEVE com a presença de fibrose (R^2 de 37,2%), assim como uma correlação diretamente proporcional da FEVE com FEVD (R^2 de 30,2%). Outro dado interessante foi que os pacientes com instabilidade elétrica possuem uma FEVE média menor que os demais (60% *versus* 70%) e uma massa fibrosada bem superior (11,03% *versus* 3,01%).

Há estudos iniciais^[66; 67] que sugerem que a CCC possa ter início com uma disfunção ventricular direita. Nunes^[67], avaliando a função global de VD por um novo teste pelo Doppler (técnica de *Tei index*) mostrou que a presença de disfunção de VD agrega poder prognóstico em pacientes com disfunção de VE grave com uma mortalidade maior. Entretanto não fica claro se a disfunção de VD precedeu a deterioração ventricular esquerda ou vice-versa, ademais a população estudada por eles contemplava apenas pacientes com CMP dilatada chagásica. De outra forma, Marin-Neto^[66], determinou através da ventriculografia radioisotópica a função biventricular de pacientes com dC nas formas indeterminada e digestiva para pesquisar a presença de disautonomia evidenciando que alguns pacientes na forma indeterminada podem apresentar como alteração cardíaca apenas certo grau de disfunção de VD sem associação de qualquer outra variável e a disautonomia tem forte relação com a forma digestiva e fraca com a indeterminada.

Nesta casuística foi avaliada a função ventricular direita e também a pesquisa de fibrose local. Não houve qualquer caso de disfunção de VD ou presença de realce tardio detectável em VD. O fato de a FEVD encontrar-se preservada nesta análise poderia talvez ser explicada pela disautonomia (menor reserva vagal) presente neste grupo de

pacientes (função de VE > 50%) como recentemente demonstrado (no prelo), pois geralmente nestes casos o paciente com dC apresenta uma baixa resistência pulmonar facilitando a ejeção ventricular volumétrica de VD e podendo mascarar uma possível hipocinesia segmentar. Já na detecção de fibrose, o realce tardio em VD é difícil de detectar mesmo com a RMC devido à fina espessura da parede (ao redor de 6 mm), ademais o padrão de fibrose na CCC é difuso e multifocal^[68] e, considerando a população estudada, provavelmente de pequena extensão tornando a sensibilidade muito baixa para sua detecção mesmo pela RMC.

9 PERSPECTIVAS

Sabendo do poder da detecção do realce tardio (fibrose) pela RMC como fator prognóstico nas cardiomiopatias e frente ao fato de a maioria destes pacientes apresentarem arritmias ventriculares complexas (68,4%) e quando associada à presença de alteração segmentar aumenta ainda mais a frequência de instabilidade ventricular (93%), estudos prospectivos de acompanhamento são necessários para confirmar se a RMC pode detectar pelo menos em parte pacientes com dC em risco de morte súbita elétrica.

Numa população teoricamente de “baixo risco” para eventos cardíacos maiores como a estudada no presente trabalho, impõe-se a relação custo/benefício na tomada de decisão clínica para a utilização da RMC em pacientes com dC. Trabalho futuro relacionando achados eletrocardiográficos e fibrose miocárdica detectada pela RMC é visto como maior perspectiva para tentar detectar um subgrupo de pacientes com ECG alterado que podem possuir fibrose em maior quantidade e talvez se beneficiar mais de um estudo por RMC.

10 LIMITAÇÕES

Nenhum paciente desta casuística realizou cineangiocoronariografia para afastar doença coronária (DAC) como causa do realce tardio (fibrose). Contudo, ao se excluir pacientes com mais de dois fatores de risco tradicionais para DAC e/ou diabetes mellitus, consegue-se reduzir consideravelmente esta probabilidade, ademais, nenhum paciente apresentou alterações ao TE compatíveis com isquemia e, para complementar, o padrão de fibrose pela RMC apresentado pelos pacientes na maioria não apresentavam padrão típico de infarto do miocárdio prévio (subendocárdico e/ou transmural, respeitando a anatomia coronariana). Além disso, recentemente foi descrito por Carvalho e cols^[69] uma baixa prevalência de aterosclerose obstrutiva à cineangiocoronariografia em pacientes com dC (1,6%).

A idade de maior risco de morte súbita em pacientes com dC e função ventricular preservada é entre a 3ª e 5ª décadas de vida e no sexo masculino, o que difere da população estudada nesta amostra que são predominantemente mulheres e na média com 63 anos de idade, isto pode subestimar qualquer dado prognóstico futuro, contudo evidencia que mesmo considerando esta população então ainda de mais baixo risco, eles também possuem substrato não insignificante para morte súbita (alteração segmentar e fibrose miocárdica detectável). Tal inferência é reforçada pelo fato de que nesta população as alterações da forma cardíaca não são acentuadas, e sim, predomina a forma neurogênica com implicações modulatoriais.

A definição utilizada para instabilidade elétrica abrangeu não somente TVMS e TVNS como também extra-sístoles ventriculares complexas com frequência maior que 30/h em função do já conhecido papel das arritmias ventriculares complexas como parte do modelo biológico clássico de MS proposto por Myerburg e cols^[14]. Do mesmo modo, vale ressaltar que na presente casuística todos os episódios de taquiarritmias ventriculares espontâneas ou esforço induzida foram precedidos por arritmias ventriculares complexas. Por fim, o objetivo do presente estudo tem foco no mecanismo para arritmias cardíacas na dC e não no impacto clínico imediato.

Pode chamar atenção o fato de que 7 pacientes do grupo 3, sendo 6 com instabilidade elétrica, possuísem FEVE < 50%, contudo, devido ao desenho do estudo, isto não prejudicou a análise final, pois o modelo log-linear foi ajustado para FEVE > 50% e as análises da árvore de classificação e da matriz de correlação não mostraram a FEVE como variável significativa. Mesmo a média da FEVE e da fibrose em % dos

pacientes do subgrupo com instabilidade ventricular antes e após a exclusão dos pacientes com FEVE < 50% não apresentaria diferença significativa (60% *versus* 66,13% para a FEVE e 11,03% *versus* 6,55% para a fibrose, respectivamente) e ainda apresentaria valores menores que o grupo sem instabilidade elétrica tanto para FEVE (66,13% *versus* 70,81%) quanto para a fibrose (6,55% *versus* 2,79%).

11 CONCLUSÃO

A presença de fibrose miocárdica e alteração segmentar detectada pela RMC se relacionam com a presença de instabilidade elétrica.

O presente estudo mostra que, mesmo no paciente com dC com função de VE preservada, a instabilidade elétrica está presente, e, o realce tardio mostrou ser a variável mais importante para a presença de arritmia ventricular complexa sendo a quantidade de fibrose proporcional à complexidade dos grupos.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] DIAS, J. C. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 41-5, Jul 2009.
- [2] DIAS, J. C.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603-12, Jul 2002.
- [3] RASSI, A., JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, Apr 17 2010.
- [4] [Brazilian Consensus on Chagas disease]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38 Suppl 3, p. 7-29, 2005.
- [5] ANDRADE, J. P. et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of chagas' heart disease: executive summary. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 434-442, Jun 2011.
- [6] MOTA, E. A. et al. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 42, n. 5, p. 429-40, May 1990.
- [7] XAVIER, S. S. et al. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. **Revista da SOCERJ**, v. 18, n. 5, p. 7, Set/Out 2005.
- [8] SOUZA, A. C. J. D. **Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca em uma coorte de 1055 pacientes portadores de Doença de Chagas com função sistólica preservada.** 2010. p. 109. Mestrado. Faculdade de Medicina, Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- [9] SALLES, J. H. G. **Prevalência e valor prognóstico das arritmias ventriculares esforço-induzidas na fase crônica da doença de Chagas.** 2009. p. 135. Doutorado. Faculdade de Medicina, Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro
- [10] PEDROSA, R. C. et al. Prognostic Value of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmia in Chagas' Heart Disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 34, n. 11, p. 1492-1497, Nov 2011.
- [11] RASSI, A., JR. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 8, p. 799-808, Aug 24 2006.
- [12] CARDINALLI-NETO, A.; GRECO, O. T.; BESTETTI, R. B. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with

- malignant ventricular arrhythmias. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 29, n. 5, p. 467-70, May 2006.
- [13] CARDINALLI-NETO, A. et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 18, n. 12, p. 1236-40, Dec 2007.
- [14] MYERBURG, R. J. et al. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. **Am J Cardiol**, v. 63, n. 20, p. 1512-6, Jun 15 1989.
- [15] TERZI, F. V. D. O. **Prevalência de alterações contráteis segmentares e sua relação com arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com eletrocardiograma normal**. 2009. p. 94. Mestrado. Faculdade de Medicina, Cardiologia, 2009., Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- [16] TERZI, F. V. et al. Regional left ventricular dysfunction and its association with complex ventricular arrhythmia, in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 5, p. 557-61, Sep-Oct 2010.
- [17] BELLENGER, N. G. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? **Eur Heart J**, v. 21, n. 16, p. 1387-96, Aug 2000.
- [18] GROTHUES, F. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 1, p. 29-34, Jul 1 2002.
- [19] MADY, C. et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. **Am J Cardiol**, v. 84, n. 3, p. 354-6, A9, Aug 1 1999.
- [20] MAHRHOLDT, H. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. **Circulation**, v. 109, n. 10, p. 1250-8, Mar 16 2004.
- [21] O'HANLON, R. et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 11, p. 867-74, Sep 7 2009.
- [22] ALEXANDERSON, E. et al. SPECT perfusion defects in chronic Chagas' disease: a correlation with cardiovascular magnetic resonance. **J Nucl Cardiol**, v. 13, n. 3, p. 437-40, May-Jun 2006.

- [23] MARCU, C. B.; BEEK, A. M.; VAN ROSSUM, A. C. Chagas' heart disease diagnosed on MRI: the importance of patient "geographic" history. **Int J Cardiol**, v. 117, n. 2, p. e58-60, Apr 25 2007.
- [24] ROCHITTE, C. E. et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 8, p. 1553-8, Oct 18 2005.
- [25] CHEONG, B. Y. et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 120, n. 21, p. 2069-76, Nov 24 2009.
- [26] BELLO, D. et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, n. 7, p. 1104-8, Apr 5 2005.
- [27] YOKOTA, H. et al. Quantitative characterization of myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance predicts future cardiovascular events in patients with ischemic cardiomyopathy. **J Cardiovasc Magn Reson**, v. 10, n. 1, p. 17, 2008.
- [28] BRUDER, O. et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 11, p. 875-87, Sep 7 2009.
- [29] SHIOZAKI, A. A. et al. Cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 2, p. 243-8, Feb 2007.
- [30] RUBERG, F. L. et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 4, p. 544-9, Feb 15 2009.
- [31] MAHRHOLDT, H. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. **Circulation**, v. 114, n. 15, p. 1581-90, Oct 10 2006.
- [32] MAHRHOLDT, H. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. **Eur Heart J**, v. 26, n. 15, p. 1461-74, Aug 2005.
- [33] WU, K. C. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, n. 25, p. 2414-21, Jun 24 2008.
- [34] ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of Chagas' disease. **Res Immunol**, v. 142, n. 2, p. 126-9, Feb 1991.
- [35] ANDRADE, Z. A. et al. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. **Am Heart J**, v. 95, n. 3, p. 316-24, Mar 1978.

- [36] ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of Chagas' disease. New aspects. **Arq Bras Cardiol**, v. 38, n. 4, p. 255-60, Apr 1982.
- [37] MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 6 2007.
- [38] SGAMMINI, H. **Estado actual del tratamiento antiarrítmico en el paciente con enfermedad de Chagas**. 2nd Virtual Congress of Cardiology 2002. Disponível em < <http://www.fac.org.ar/scvc/scvireng/ingles.htm> >. Acessado em 29 jun. 2012
- [39] DEMOULIN, J. C.; KULBERTUS, H. E. Histopathological correlates of sinoatrial disease. **Br Heart J**, v. 40, n. 12, p. 1384-9, Dec 1978.
- [40] RASSI, A., JR.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 1, p. 75-96, Jan 2001.
- [41] SCHUMUNIS, G. **Tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas**. In: BRENER, A. B. M. (Ed.). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, 2000. cap. 1, p.1-16.
- [42] JUNQUEIRA JR, L. Arritmogênese e morte súbita chagásica. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. supl II, p. 1, 1999.
- [43] LOPES, E. R. et al. **Anatomia patológica do coração na forma indeterminada**. In: CHUSTER, J. R. C. M. (Ed.). *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, v.1, 1985. p.29-40.
- [44] ELIZARI, M. V. Arrhythmias associated with Chagas' heart disease. **Card Electrophysiol Rev**, v. 6, n. 1-2, p. 115-9, Feb 2002.
- [45] STERNICK, E. B. et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 17, n. 1, p. 113-6, Jan 2006.
- [46] STORINO, R.; BARRAGAN, H. **Epidemiología**. In: MILEI, S. R. (Ed.). *Enfermedad de Chagas*. Argentina: Editorial Doyma, v.1, 1994. p.51-74.
- [47] PRADO, A. et al. **Arritmias ventriculares malignas en pacientes con serología positiva para la enfermedad de Chagas sin disfunción ventricular**. Primeiro Congresso Virtual de Cardiología. San Miguel de Tucumán 1999. Disponível em < <http://www.fac.org.ar/cvirtual/llave/activ.htm#chagas> >. Acessado em 29 jun. 2012.
- [48] SIMONETTI, O. P. et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. **Radiology**, v. 218, n. 1, p. 215-23, Jan 2001.

- [49] BOGUN, F. M. et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 13, p. 1138-45, Mar 31 2009.
- [50] ROCHITTE, C. E.; TASSI, E. M.; SHIOZAKI, A. A. The emerging role of MRI in the diagnosis and management of cardiomyopathies. **Curr Cardiol Rep**, v. 8, n. 1, p. 44-52, Feb 2006.
- [51] SHAN, K. et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. **Circulation**, v. 109, n. 11, p. 1328-34, Mar 23 2004.
- [52] LOPES, M. M. U. **Detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas: correlação com as formas clínicas e prognóstico**. 2007. p. 75. Doutorado. Medicina - Ciências, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.
- [53] SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq Bras Cardiol**, v. 88 Suppl 1, p. 2-19, Apr 2007.
- [54] PEDROSA, R. C.; CAMPOS, M. C. [Exercise testing and 24 hours Holter monitoring in the detection of complex ventricular arrhythmias in different stages of chronic Chagas' heart disease]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37, n. 5, p. 376-83, Sep-Oct 2004.
- [55] RASSI JUNIOR, A. et al. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 4, p. 377-87, Oct 1995.
- [56] SANTANA, O. O. **Arritmia ventricular e evolução clínica de pacientes na fase crônica da doença de Chagas**. 1987. Tese de Doutorado (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.
- [57] MAGUIRE, J. H. et al. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. **Bull Pan Am Health Organ**, v. 16, n. 1, p. 47-58, 1982.
- [58] OLIVEIRA, F. P.; PEDROSA, R. C.; GIANNELLA-NETO, A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 75, n. 6, p. 481-98, Dec 2000.
- [59] PEDROSA, R. C.; MELO, M. F.; SAAD, E. A. Anaerobic threshold detected using "V-slope analysis" in chronic chagasic disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 30, n. 2, p. 129-38, Mar-Apr 1997.
- [60] LUIZ, R. R. et al. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n. 10, p. 963-7, Oct 2003.

- [61] LLORCA, J.; DELGADO-RODRIGUEZ, M. Survival analytical techniques were used to assess agreement of a quantitative variable. **J Clin Epidemiol**, v. 58, n. 3, p. 314-5, Mar 2005.
- [62] ASSOMULL, R. G. et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, n. 10, p. 1977-85, Nov 21 2006.
- [63] LANDESMANN, M. C. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. **Clin Nucl Med**, v. 36, n. 9, p. 757-61, Sep 2011.
- [64] MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v. 52, n. 4, p. 504-10, Apr 2011.
- [65] STRAUSS, D. G. et al. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. **Heart**, v. 97, n. 5, p. 357-61, Mar 2011.
- [66] MARIN-NETO, J. A. et al. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **Int J Cardiol**, v. 65, n. 3, p. 261-9, Aug 1998.
- [67] NUNES MDO, C. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 127, n. 3, p. 372-9, Jul 21 2008.
- [68] BARRETTO, A. C. et al. [Comparison of histologic changes in Chagas' cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy]. **Arq Bras Cardiol**, v. 52, n. 2, p. 79-83, Feb 1989.
- [69] CARVALHO, G. et al. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 5, p. 408-412, Nov 2011.

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

- Coordenador:**
 Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado
- Secretário:**
 Zuzana Rodrigues da Silva
Professor
- Membros Titulares:**
 Beatriz Maria Alesia de Herédia
Antropólogo - Prof. Associado
 Carlos Henrique Fernandes Castelpoggi
Médico - Especialista
 Eliza Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre
 Helena Wiazynsky
Representante dos Usuários
 Luzia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre
 Marco Antonio Alves Brasil
Médico - Professor Adjunto
 Mario Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista
 Nurimar Conceição Fernandes
Médico - Prof. Adjunto
 Paulo Feijó Barroso
Médico - Prof. Assistente
 Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor
- Membros Suplentes:**
 Anna Paola Trindade Rocha Pierucci
Nutricionista - Professor Auxiliar
 Beatriz Moritz Trope
Médico - Doutora
 Carlos Alberto Guimarães
Médico - Prof. Associado
 Cecília de Assis Marinusso
Jornalismo
 Lucia Helena Luiza Vieira Amim
Biólogo - Mestre
 Maria Benedita Tavares Soares
Representante dos Usuários
 Maria da Conceição Lopes Buarque
Assistente Social
 Mariângela Oliveira da Silva
Enfermeiro
 Michel Jean-Marie Thiollent
Sociólogo - Prof. Adjunto
 Nathalie Henrique Silva Canedo
Médico - Professor Adjunto
 Renan Moritz Vamier Rodrigues Almeida
Engenheiro - Professor Adjunto
 Rui Haddad
Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 323/09

Rio de Janeiro, 06 de maio de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dr. Eduardo Marinho Tassi

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 013 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 015/09 - CEP

Título: "Detecção da Fibrose Miocárdica pela Ressonância Magnética em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica com e sem Arritmia Ventricular."

Pesquisador (a) responsável: Dr. Eduardo Marinho Tassi

Data de apreciação do parecer: 04/05/2009

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 04/11/2009, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UFRJ



Universidade Federal
do Rio de Janeiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Frequência e relação entre realce tardio e arritmias ventriculares complexas em pacientes chagásicos com função ventricular preservada”

I - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Você foi escolhido(a) para participar de um estudo sobre Doença de Chagas, Holter e Ressonância Magnética. A Doença de Chagas pode causar coração dilatado e arritmias (batimentos irregulares do coração) ao longo dos anos. Até pouco tempo atrás, tínhamos apenas o ecocardiograma para acompanhamento da doença. Agora dispomos da ressonância magnética de forma a acusar alterações em tempo mais curto, não necessitando de esperar anos e anos para achar alguma alteração no coração. A ressonância magnética é hoje uma das ferramentas mais avançadas para diagnóstico não invasivo na cardiologia, sendo utilizada para investigação de diversas doenças cardiovasculares. Quando fazemos uma avaliação pela ressonância, uma das informações mais importantes que ela traz é sobre as dimensões do coração e estruturas ligadas a ele. Porém a ressonância ainda não é considerada exame de escolha para os pacientes com Chagas e esse é o objetivo do estudo: ver a real importância da ressonância magnética na Doença de Chagas. Caso você aceite em participar, realizaremos a ressonância magnética cardíaca. Para realizar esse exame você não precisa deixar de tomar qualquer medicamento que eventualmente faça uso, apenas deverá estar com no mínimo de três horas de jejum. O exame consiste em se deitar numa maca do aparelho e ser monitorizado com cabos de eletrocardiografia através de adesivos na pele. Durante o exame será pedido repetidamente que você prenda a respiração por alguns segundos para que se obtenham as imagens. Cada pausa dura de 8 a 10 segundos. Para o exame da ressonância existe o desconforto de ter que ficar cerca de 30 minutos deitado dentro de um tubo de 1 metro de extensão. O tubo é aberto nas duas pontas e a altura do tubo é de 60cm. Apesar disso, alguns pacientes podem sentir-se apertados ou com falta de ar – num termo médico denominado claustrofobia (como ficar num elevador cheio de gente, por exemplo). Esta sensação é minimizada por uma constante conversa com os médicos através de fones e com o fechar dos olhos. Outro possível desconforto já mencionado acima são as pausas respiratórias, o que a maioria dos pacientes consegue realizar sem problemas. No meio do exame será pego uma veia no seu braço para injeção do contraste da ressonância, chamado gadolínio. Esse contraste serve para detectar áreas de fibrose no seu coração, que são cicatrizes causadas pela doença e que podem causar arritmias e coração dilatado. O gadolínio não causa nenhum efeito, desde que você esteja em jejum há mais de três horas e reações alérgicas a esse contraste são raríssimas. Alguns poucos pacientes podem sentir náuseas após a injeção do contraste, por isso a necessidade de estar com no mínimo três horas de jejum. Esse contraste não tem relação alguma com iodo. Há a possibilidade de permanecer com um acompanhante na sala. Você não poderá realizar esse exame se tiver marcapasso ou passado de cirurgia cerebral ou caso você seja mulher e esteja grávida. O(a) acompanhante também não poderá permanecer na sala de exame se tiver algum desses itens ou caso seja mulher e esteja grávida. Ao final do exame, você poderá retomar suas atividades habituais. O benefício maior desse exame é justamente poder achar áreas de cicatrizes no seu coração que nenhum outro exame é capaz de encontrar, podendo ajudar o seu médico a melhorar o seu tratamento. Caso decida em não participar desse estudo não haverá nenhum problema para o seu tratamento e você continuará o seu acompanhamento clínico com seu médico assistente. Nada que faremos com você será experimental e tudo está conforme as normas técnicas estabelecidas. Fora esses exames, não há outro procedimento que possa associar valor ao acompanhamento da sua doença que o seu médico já possua. O senhor (a) receberá cópia deste documento e do laudo do exame de ressonância magnética para guardar como prova da sua participação e para sua segurança. Após o término da ressonância magnética, você retornará a ser seguido pelo(s) seu(s) médico(s) de origem ambulatorial normalmente, sem influência destes pesquisadores quanto ao tratamento estabelecido pelos médicos assistentes.

II - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

(1) Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas; (2) Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência; (3) Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade, sendo que os resultados dos exames, bem como a avaliação de prontuários médicos somente será de competência dos pesquisadores envolvidos neste estudo; (4) Disponibilidade de assistência no Hospital Universitário da UFRJ, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. (5) Não há despesas pessoais ou compensação financeira relacionada à sua participação em qualquer fase deste estudo. (6) Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

III. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Roberto Coury Pedrosa e Eduardo Marinho Tassi. Celular: (21) 9156-0330

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, nº 255, 8º andar –

Serviço de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica.

Telefone: (21) 2562-2625

Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética desta pesquisa, você pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Sala 01D-46 – 1º andar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Hospital do Fundão) – telefone: (21) 2562-2480 – email: ccp@hucff.ufrj.br

IV - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador Dr. _____ e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa. Ficou claro para mim qual é o propósito do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

NOME DO SUJEITO DA PESQUISA

DATA: ____/____/____

ASSINATURA DO SUJEITO DA PESQUISA

REPRESENTANTE LEGAL
(caso analfabeto, deficiente auditivo ou visual)

DATA: ____/____/____

ASSINATURA DO REPRESENTANTE LEGAL

NOME DO PESQUISADOR

DATA: ____/____/____

ASSINATURA DO PESQUISADOR

ANEXO C - Descrição dos Modelos Estatísticos Utilizados:

I) Árvores de Decisão:

Os modelos não paramétricos de regressão, com múltiplas variáveis explicativas, sofrem com o problema da “dimensionalidade”. Ou seja, se o problema em análise envolver um número muito grande de variáveis independentes, torna-se difícil capturar as características relevantes, como por exemplo, a influência das interações entre variáveis explicativas. A árvore de decisão é uma técnica de classificação que, à primeira vista, impressiona o observador por dois aspectos básicos: uma visualização agradável e fácil de interpretação; e sua capacidade de modelar as intrincadas distribuições de dados e, desta forma, resolver muitos problemas oriundos de situações de pesquisa em que se trabalha com múltiplas variáveis, inter-relacionadas ou não, e em que se tem a intenção de classificar grupos.

I.1) Árvores de Classificação:

O problema da classificação utiliza, em geral, um conjunto de medidas com a finalidade de predizer, de forma sistemática, a classe à qual o objeto ou caso em estudo pertence. O estudo de classificação pode ter como proposta básica a obtenção de um classificador acurado ou a identificação da estrutura preditiva do problema. Neste caso, busca-se entender quais variáveis, ou interações de variáveis, são responsáveis pelo fenômeno em análise.

Na raiz da árvore, há uma pergunta (também chamada de regra de divisão) que se refere a uma variável ou à combinação linear de variáveis. Esta normalmente tem o formato “variável/operador/valor”. Por exemplo, na pergunta “idade > 54”, a variável é idade, o operador é “>” e o valor é “54”. Esta pergunta divide os dados em dois conjuntos disjuntos (conjuntos disjuntos ou mutuamente excludentes são aqueles que não possuem interseção). O diagrama indica se você deve pegar o ramo da direita ou da esquerda, no caso do sim ou do não. No nível seguinte, há outra pergunta e assim por diante.

O que ocorre nas árvores de decisão é a criação de uma partição. O que torna o mecanismo tão poderoso é o fato desta partição ser otimizada para diferenciar as observações segundo uma determinada variável. Todas as árvores são construídas com 3 passos básicos:

1. Escolher uma regra de divisão;

2. Decidir se o novo ramo é ou não um nó final;
3. Se for o caso, determinar a que classe o nó final da árvore pertence.

A ideia básica para a construção de uma árvore de classificação é fazer a partição de forma tal que os dados, em cada subconjunto de nós descendentes, sejam mais “puros” que seus antecessores.

O crescimento da árvore se dá, inicialmente, através de uma busca entre todos os candidatos a divisões para identificar aquelas que fornecem o maior decréscimo na impureza (impureza é uma função que reflete o grau de mistura existente num determinado conjunto de dados). O mesmo procedimento de busca é aplicado em cada um dos nós resultantes e repetido, sucessivamente, nos nós subseqüentes, até que uma regra heurística para interrupção do crescimento da árvore seja satisfeita.

II) Modelo Log-Linear geral (modelo tipo independência mútua)

A concepção do modelo log-linear é utilizada para detectar o padrão de dependência (mesmo que interação) entre variáveis categóricas. A partir de um determinado conjunto de dados são possíveis vários padrões de dependência entre os dados. Neste modelo não há diferenciação de variáveis como dependente ou independentes, todas são variáveis-respostas que determinam o valor esperado de cada célula da tabela de contingência e as relações entre as variáveis são analisadas.

Cabe aqui destacar uma diferença de noções entre a estatística e a epidemiologia. Em estatística o termo interação - que estamos utilizando - está relacionado com dependência entre duas ou mais variáveis. Na epidemiologia a interação representa uma sinergia de efeitos de duas ou mais exposições em relação a um desfecho.

ANEXO D – DADOS DOS PACIENTES

CASO	GENERO	NASCIMENTO	DATA RM	IDADE	Peso	Altura	SC	IMC	FEVE	MASSA VE	FIBROSE g	FIBROSE %	FEVD	ALTERAÇÃO SEGMENTAR PELA RM	1=SIM 2=NAO	GRUPO PELA RM	Alteração encontrada	Presença de Arritmia?	1=SIM 2=NAO
1	1=m 2=f	11/09/1952	13/03/2010	57	70	165	1,8	26	57,8	70,88	2,44	3,45	41,6		2	1	Normal		2
2		11/03/1942	13/03/2010	68	80	168	1,9	28	60,3	78,7	0	0	41,9		1	3	Normal		1
3		10/07/1940	16/03/2010	70	58	147	1,5	27	66,9	68,5	0	***	49,8		2	1	Normal		2
4		20/07/1951	16/03/2010	58	44	162	1,4	17	72	67,4	0	***	56		2	2	Normal		2
5		03/03/1936	18/03/2010	74	63	152	1,6	27	77,4	68	0	***	54,5		2	3	Normal		2
6		21/03/1930	18/03/2010	79	80	157	1,7	36	88,6	0	0	64		2	2	Normal		1	
7		10/05/1957	23/03/2010	52	73	158	1,7	29	42,9	134,07	15,6	11,78	46,4		1	3	BRD+HBAE		2
8		23/09/1958	23/03/2010	51	66	163	1,7	25	63,6	81,77	2,31	2,82	49,5		1	2	BRD+HBAE+Brad		1
9		09/06/1944	23/03/2010	65	88	162	1,9	33	46,4	107,76	20,09	18,64	58,4		1	3	BRD+HBAE		1
10		03/06/1946	25/03/2010	63	53	155	1,5	22	73,2	54,52	8,82	16,18	57,5		1	3	BRD+HBAE+Brad		1
11		04/04/1933	25/03/2010	76	44	145	1,3	21	49,9	53,6	8,95	16,68	57,4		1	3	BRD+HBAE+Brad		1
12		29/10/1947	27/03/2010	62	75	177	1,9	34	58	143,68	32,45	22,58	42		1	3	BRD+HBAE+Brad		1
13		25/01/1940	30/03/2010	70	85	164	1,9	32	57	143,93	16,22	11,27	56,5		1	3	BRD+HBAE		2
14		14/11/1928	30/03/2010	81	92	189	2,2	26	70	102,53	17,92	17,48	55		1	2	BRD+HBAE		1
15		25/11/1947	30/03/2010	62	52	168	1,5	20	47,4	86,47	18,59	21,5	58,7		1	3	BRD+HBAE		1
16		11/03/1943	13/04/2010	67	55	157	1,5	22	62,4	81,1	0	0	59,9		2	2	Normal		2
17		15/09/1945	13/04/2010	64	56	164	1,6	21	74	85,4	0	0	53		2	2	Normal		2
18		24/03/1947	13/04/2010	63	80	172	1,9	27	88,7	122,28	10,01	8,19	63,7		2	1	Normal		2
19		26/12/1968	13/04/2010	41	69	156	1,7	28	76	83	0	0	57		2	1	Normal		2
20		07/08/1959	13/04/2010	50	67	171	1,8	23	75	87,3	0	0	69,6		2	1	Normal		2
21		14/12/1942	15/04/2010	67	73	168	1,8	29	80,1	84,7	0	0	55,6		2	1	Normal		2
22		18/06/1943	15/04/2010	66	60	159	1,6	24	59,1	99,13	5,15	5,2	46,9		1	3	BRD+HBAE		2
23		18/04/1939	20/04/2010	71	79	166	1,9	29	73,6	91,63	2,37	2,59	57,7		2	2	Normal		2
24		10/06/1953	20/04/2010	56	76	165	1,8	28	74	83,7	0	0	55		2	2	Normal		2
25		30/07/1949	20/04/2010	60	68	165	1,7	27	80	106,9	0	0	60		2	2	BRD+HBAE		2
26		10/12/1951	22/04/2010	54	57	152	1,5	25	69	53,35	3,41	6,39	52		2	2	Normal		2
27		03/04/1940	29/04/2010	70	102	182	2,2	31	64,4	173,8	0	0	55,1		2	1	Normal		1
28		15/12/1973	06/05/2010	36	83	168	1,9	32	76,5	80,4	0	0	67,7		2	1	Normal		2
29		24/03/1960	11/05/2010	50	102	166	1,7	37	79,4	121,1	0	0	72		2	1	Normal		2
30		13/08/1958	11/05/2010	51	77	159	1,8	30	68	103,9	0	0	72		2	1	Normal		2
31		22/08/1967	11/05/2010	42	74	168	1,8	29	64	80,2	0	0	54,5		2	2	Normal		2
32		18/04/1934	13/05/2010	76	87	175	2	28	75	97,5	2,81	3,15	68		2	1	HBAE		1
33		16/09/1943	13/05/2010	66	58	166	1,6	23	76	89,1	0	0	63,5		2	1	Normal		2
34		12/06/1938	16/05/2010	71	73	168	1,8	27	76,2	70,1	0	0	52		2	3	Normal		2
35		19/07/1952	18/05/2010	57	85	172	2	29	54	150,7	0	0	52		2	2	Normal		2
36		08/11/1932	25/05/2010	77	82	162	1,9	31	77	83,1	0	0	72		2	2	Normal		2
37		12/03/1949	25/05/2010	61	61	168	1,7	22	59	103,42	11,97	11,57	42		1	2	BRD+HBAE+Brad		2
38		01/05/1947	25/05/2010	63	55	154	1,5	23	69,6	73,9	0	0	59,6		2	2	BRD+HBAE		2
39		15/04/1953	25/05/2010	57	70	155	1,7	28	62,1	97,9	21,77	22,24	58		2	3	HBAE		2
40		02/02/1934	25/05/2010	76	66	175	1,8	22	77	119,3	0	0	52		2	1	Normal		2
41		15/05/1958	25/05/2010	52	66	163	1,7	25	47,4	107,43	33,28	30,98	41,5		1	3	BRD+HBAE		1
42		25/08/1938	18/06/2010	71	85	155	1,6	27	48,5	80,69	80,69	15,75	55,4		1	3	HBAE		1
43		16/03/1947	18/06/2010	63	55	171	1,7	19	38,3	126,46	26,42	20,89	41,8		1	3	BRD+HBAE+Brad		1
44		17/07/1950	22/06/2010	59	62	155	1,6	26	78	69	0	0	69		2	2	Normal		2
45		24/06/1934	22/06/2010	75	96	165	2,1	36	85	125	0	0	66		2	1	Normal		2
46		03/09/1947	22/06/2010	62	53	163	1,6	20	56,3	73,71	4,93	6,89	52,5		1	2	BRD+HBAE		2
47		08/12/1948	22/06/2010	61	54	168	1,6	19	63,7	98,98	3,16	3,19	50,1		1	2	BRD+HBAE		2
48		25/02/1937	29/06/2010	73	60	168	1,6	23	58	89,1	0	0	50		2	2	HBAE		1
49		31/08/1952	29/06/2010	57	88	157	1,3	36	90,9	114,7	0	0	55,5		1	2	BRD+HBAE		2
50		27/04/1933	29/06/2010	77	66	162	1,7	25	51,6	135,3	0	0	68,2		1	3	BRE		1
51		05/03/1977	29/06/2010	33	69	165	1,8	25	60	137,5	27,2	19,83	54		1	3	BRD+HBAE		1
52		19/08/1937	06/07/2010	72	37	148	1,2	17	59,9	51,4	0	0	45,8		1	2	BRD		1
53		05/01/1946	06/07/2010	64	52	156	1,5	21	57	106,1	0	0	49		1	2	HBAE		2
54		11/07/1953	29/07/2010	57	51	145	1,4	24	66,8	64	0	0	56,4		2	2	Normal		2
55		21/06/1965	29/07/2010	45	96	181	2,2	29	56,3	116,78	20,23	17,32	52,2		2	3	Normal		2
56		22/03/1943	09/09/2010	67	68	168	1,8	27	81,4	90,21	0,85	0,94	69,2		1	2	Normal		2
57		11/04/1940	09/09/2010	70	61	143	1,5	30	72	85,2	0	0	56,2		1	2	BRD+HBAE+BAV1		2
58		22/03/1948	04/10/2010	62	48	152	1,6	21	71	84,9	0	0	52		1	2	BRD+HBAE		2
59		10/06/1948	11/11/2010	62	63	168	1,7	22	66,5	79,87	1,97	2,47	43,2		1	3	BRD+HBAE		2
60		25/02/1945	12/11/2010	65	50	145	1,4	24	81	54,84	5,79	10,56	64		2	2	BRD		2