

# Relação entre Fibrose e Arritmias Ventriculares na Cardiopatia Chagásica sem Disfunção Ventricular

*Relationship between Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Chagas Heart Disease Without Ventricular Dysfunction*

Eduardo Marinho Tassi<sup>1</sup>, Marcelo Abramoff Continentino<sup>2</sup>, Emília Matos do Nascimento<sup>1,3</sup>, Basílio de Bragança Pereira<sup>1,3</sup>, Roberto Coury Pedrosa<sup>1</sup>

Instituto de Cardiologia Edson Saad - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)<sup>1</sup>; Hospital Frei Galvão, Guaratinguetá, SP<sup>2</sup>, Coppe – Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia - UFRJ<sup>3</sup>, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Pacientes com doença de Chagas com alteração segmentar apresentam pior prognóstico independentemente da fração de ejeção ventricular esquerda. A ressonância magnética cardíaca é atualmente o melhor método para detecção de alteração segmentar e para avaliação de fibrose miocárdica.

**Objetivo:** Quantificar a fibrose, por meio do realce tardio, pela ressonância magnética cardíaca, em pacientes com doença de Chagas com fração de ejeção ventricular esquerda preservada ou minimamente comprometida (> 45%) e detectar padrões de dependência entre fibrose, alteração segmentar e fração de ejeção ventricular esquerda na presença de arritmia ventricular.

**Métodos:** Foram realizados eletrocardiograma, teste ergométrico, Holter e ressonância magnética cardíaca em 61 pacientes, separados em três grupos: (1) eletrocardiograma normal e ressonância magnética cardíaca sem alteração segmentar; (2) eletrocardiograma alterado e ressonância magnética cardíaca sem alteração segmentar; e (3) ressonância magnética cardíaca com alteração segmentar independentemente de alteração no eletrocardiograma.

**Resultados:** O número de pacientes com arritmia ventricular em relação ao número total de pacientes em cada grupo, a porcentagem de fibrose e a fração de ejeção ventricular esquerda foram, respectivamente: no primeiro grupo, 4/26, 0,74% e 74,34%; no segundo grupo, 4/16, 3,96% e 68,5%; e no terceiro grupo, 11/19, 14,07% e 55,59%. Arritmia ventricular foi encontrada em 31,1% dos pacientes. Aqueles com e sem arritmia ventricular apresentaram fração de ejeção ventricular esquerda média de 59,87% e 70,18%, respectivamente, e fibrose de 11,03% e 3,01%, respectivamente. Das variáveis alteração segmentar, grupos, idade, fração de ejeção ventricular esquerda e fibrose, a última foi a única significativa para a presença de arritmia ventricular, com ponto de corte de 11,78% para massa fibrosada ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Mesmo em pacientes com doença de Chagas com fração de ejeção ventricular esquerda preservada ou minimamente comprometida, a instabilidade elétrica pode estar presente. Fibrose é a variável mais importante para a presença de arritmia ventricular, sendo sua quantidade proporcional à complexidade dos grupos. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Arritmias cardíacas; Fibrose miocárdica; Cardiomiopatia chagásica; Disfunção ventricular.

## Abstract

**Background:** Patients with Chagas disease and segmental wall motion abnormality (SWMA) have worse prognosis independent of left ventricular ejection fraction (LVEF). Cardiac magnetic resonance (CMR) is currently the best method to detect SWMA and to assess fibrosis.

**Objective:** To quantify fibrosis by using late gadolinium enhancement CMR in patients with Chagas disease and preserved or minimally impaired ventricular function (> 45%), and to detect patterns of dependence between fibrosis, SWMA and LVEF in the presence of ventricular arrhythmia.

**Methods:** Electrocardiogram, treadmill exercise test, Holter and CMR were carried out in 61 patients, who were divided into three groups as follows: (1) normal electrocardiogram and CMR without SWMA; (2) abnormal electrocardiogram and CMR without SWMA; (3) CMR with SWMA independently of electrocardiogram.

**Results:** The number of patients with ventricular arrhythmia in relation to the total of patients, the percentage of fibrosis, and the LVEF were, respectively: Group 1, 4/26, 0.74% and 74.34%; Group 2, 4/16, 3.96% and 68.5%; and Group 3, 11/19, 14.07% and 55.59%. Ventricular arrhythmia was found in 31.1% of the patients. Those with and without ventricular arrhythmia had mean LVEF of 59.87% and 70.18%, respectively, and fibrosis percentage of 11.03% and 3.01%, respectively. Of the variables SWMA, groups, age, LVEF and fibrosis, only the latter was significant for the presence of ventricular arrhythmia, with a cutoff point of 11.78% for fibrosis mass ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Even in patients with Chagas disease and preserved or minimally impaired ventricular function, electrical instability can be present. Regarding the presence of ventricular arrhythmia, fibrosis is the most important variable, its amount being proportional to the complexity of the groups. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Arrhythmias, Cardiac; Myocardial Fibrosis; Chagas Heart Disease; Ventricular Dysfunction.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eduardo Marinho Tassi •

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Ambulatório de Cardiologia. Rua Mariz e Barros 775, Tijuca. CEP: 20270-004, Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: etassi@ibest.com.br

Artigo recebido em 22/08/2013; revisado em 09/12/2013; aceito em 07/01/2014.

DOI: 10.5935/abc.20140052

## Introdução

A Doença de Chagas (DC) ainda apresenta marcada importância epidemiológica<sup>1</sup>, 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, sendo um terço delas cardiopata, dos quais dois terços minimamente comprometido<sup>2</sup>.

A taxa anual de morte em pacientes é aproximadamente de 24/1.000 pacientes-ano, sendo que, em termos absolutos, a maioria dos pacientes possui Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) preservada ou minimamente comprometida<sup>3</sup>. A morte súbita é um dos principais modos de morte na DC e pode ocorrer em qualquer fase da doença, sendo que 10% delas são decorrentes de um primeiro evento arritmico. Arritmias cardíacas complexas (Extrassístoles ventriculares > 10/hora e/ou taquicardia ventricular) são marcadores de morte súbita na DC<sup>4</sup>.

Sabe-se que pacientes com DC com eletrocardiograma (ECG) normal possuem sobrevida semelhante à da população geral, assim como estudos iniciais demonstram que pacientes com DC com alteração segmentar com FEVE preservada possuem um pior prognóstico<sup>5,6</sup>.

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o melhor método na atualidade para avaliação da função ventricular<sup>7</sup> e para a detecção de alteração segmentar<sup>8</sup>, agregando também, por meio da técnica do realce tardio<sup>9</sup>, a avaliação de fibrose miocárdica, já sendo descrita<sup>10</sup> sua capacidade em se detectarem alterações na Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC).

Pacientes com CCC e arritmias ventriculares possuem um pior prognóstico e não há qualquer estudo que correlacione a fibrose miocárdica detectada na RMC com a gravidade das arritmias em pacientes com DC, com função ventricular preservada ou minimamente comprometida.

## Métodos

Os pacientes foram recrutados entre março e dezembro de 2010 no Ambulatório de Doença de Chagas de nosso hospital.

O termo de consentimento foi obtido de todos pacientes do estudo, sendo o protocolo de pesquisa aprovado pelo comitê de ética de nosso hospital e de acordo com a Declaração de Helsinki.

Os critérios de inclusão foram: pacientes assintomáticos com idade superior a 21 anos ou que já estivessem fora de área endêmica para DC por mais de 20 anos com sorologia positiva para DC, FEVE preservada ou minimamente reduzida (> 45%) ao ecocardiograma e que possuísem ECG, Teste Ergométrico (TE) e Holter de 24 horas realizados nos últimos 12 meses.

Foram excluídos pacientes que apresentassem: disfunção renal (*clearance* estimado de creatinina < 30 mL/min), passado de ablação por estudo eletrofisiológico, diabetes ou mais que dois fatores de risco para doença coronária, fibrilação atrial, TE compatível com isquemia miocárdica, infarto do miocárdio prévio, qualquer procedimento de revascularização miocárdica ou periférica ou contraindicação para a realização de RMC (marca-passo definitivo, cardiodesfibrilador implantado, clipe neurocirúrgico ou implante coclear).

Os pacientes foram classificados de acordo com o ECG e a RMC, sendo distribuídos em três grupos da seguinte forma: (1) ECG normal e RMC sem alteração segmentar (Grupo 1), (2) ECG alterado e RMC sem alteração segmentar (Grupo 2) e (3) RMC com alteração segmentar independentemente do ECG (Grupo 3). O ECG foi considerado alterado caso houvesse bloqueio incompleto ou completo de qualquer ramo, bloqueio atrioventricular de qualquer tipo, ESV monomórficas ou polimórficas e Taquicardia Ventricular Não Sustentada (TVNS). A RMC era alterada pela presença de qualquer alteração segmentar detectável.

Instabilidade elétrica foi considerada no Holter pela presença de extrassístoles ventriculares > 30/hora, episódios de taquicardia ventricular monomórfica sustentada (definida como ritmo ventricular com frequência cardíaca > 100 bpm e duração > 30 segundos) ou episódios de TVNS (definida como três ou mais batimentos consecutivos com duração < 30 segundos).

No teste ergométrico, foram considerados, para análise, apenas os testes de esforço dos pacientes que atingiram 7 MET, limite definido como nível submáximo de exercício (boa correlação entre o limiar anaeróbio atingido e a carga atingida de 7 MET)<sup>11</sup>. Dois observadores analisaram e compararam os registros eletrocardiográficos no repouso e durante exercício (ao redor de 7 MET), identificando em ambas as situações o período de 30 segundos com maior número de arritmias ventriculares e/ou episódios de TVNS. Arritmias induzidas por esforço foram definidas como aparecimento ou aumento > 10% na incidência de arritmias ventriculares no ECG durante exercício comparado com o repouso e/ou a presença de TVNS<sup>12</sup>.

A RMC foi realizada em um equipamento GE HDX de 1,5 Tesla (Wakeusha, Wisconsin), sendo adquiridas duas sequências de pulso: a primeira foi cine-RMC (*Steady-State Free Precession – SSFP*) em eixo longo e eixo curto para mensuração e cálculo de massa, volumes e FEVE e Fração de Ejeção do Ventrículo Direito (FEVD). O corte mais basal no eixo curto foi posicionado logo após o anel atrioventricular, e todas as subsequentes 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 (sigla do inglês *Field Of View*) 400 mm, matriz 224 × 224, 20-24 linhas/segmento, resolução temporal < 50 ms, TR (Tempo de repetição) = 3,9 ms, TE (Tempo de eco) = 1,5 ms, *flip angle* de 50° e NEX (número de excitações) de 1.

Após 3 minutos da injeção de 0,3 mmol/kg de gadolínio (Dotarem®, Guerbet), uma segunda sequência realizada 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 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.

### Pós-processamento da ressonância magnética cardíaca

A mensuração e os cálculos de medidas de VE e VD foram realizados independentemente, por dois investigadores cegos sobre a qual grupo os pacientes pertenciam, em estação de trabalho dedicada para exames cardiológicos por RM, por meio de *software* específico (Report CARD®, versão 3.6, GE).

Imagens em diástole e sístole máximas foram escolhidas na visualização cinemática com o máximo relaxamento e a 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 VE, quanto para VD. 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 aos diversos cortes para obter os volumes sistólico final e diastólico final, respectivamente. A FE 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 por meio de aplicativo específico do *software* por meio da detecção semiquantitativa 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.

### Análise estatística

A análise dos dados foi feita utilizando-se 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 valor de  $p$  que corresponde ao teste log-rank. A árvore de classificação possui o objetivo de reduzir o grau de impureza ao encontrar o ponto que forneça a maior homogeneidade (maior probabilidade de pureza) dentro de um nó e maior heterogeneidade entre os nós. Depois, um modelo log-linear foi utilizado para selecionar as variáveis mais significativas e para confirmar os resultados obtidos por meio da árvore de regressão. Para todo o estudo, foi utilizado o nível de significância de 5%.

A presença de arritmias ventriculares foi considerada uma variável categórica de acordo com os achados do ECG, Holter e/ou TE.

A análise interobservador foi feita utilizando técnica analítica de sobrevida proposta por Luiz e cols.<sup>13</sup> para acessar a fidedignidade das medidas quantitativas FE, massa de VE e gramatura de fibrose miocárdica. Esse método implementa as curvas de Kaplan-Meier sem censurar dados nos quais as falhas ocorrem na diferença absoluta entre os valores atribuídos dos observadores. Outro método aperfeiçoado proposto por Llorca e Delgado-Rodriguez<sup>14</sup> também foi utilizado. Esse 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-se o teste de Tarone-Ware, que é um *test ranking* ponderado não paramétrico.

Depois, foi realizada a 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.

## Resultados

Preencheram os critérios para participar do estudo 61 pacientes (23 masculinos). Duas pacientes não realizaram a fase pós-contraste (realce tardio), uma por dificuldade de acesso venoso e outra devido à história de atopia ao gadolínio; contudo elas realizaram a fase sem contraste (cine-RMC). A média da idade foi 62,32 anos ( $\pm$  10,43). O Índice de Massa Corporal da população estudada foi de 26,02. Quatro pacientes apresentaram alteração segmentar, com eletrocardiograma sem alterações, sendo, então, considerados do Grupo 3. Os grupos e a presença de fibrose podem ser visualizados na Tabela 1.

Na Figura 1, evidenciam-se a frequência de alteração segmentar e a presença de fibrose 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 1.037 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%).

Em 27 pacientes, detectou-se fibrose (45,8%) pela RMC (Figura 1). A média da gramatura de fibrose foi de 15,02 g. Observaram-se 87 segmentos com fibrose miocárdica detectável (8,67% do total de 1.003 segmentos possíveis), sendo a parede ínfero-lateral basal de VE a mais prevalente (19,5%).

Foi detectada instabilidade elétrica ao Holter ou TE em 19 pacientes (32%) e a presença de fibrose ou alteração segmentar detectável, nesse grupo de pacientes, é mais bem demonstrada no Gráfico 1. Dos pacientes com instabilidade elétrica, 78,9% tiveram alteração segmentar e/ou fibrose pela RMC. Dos 42 pacientes sem instabilidade elétrica, apenas 14 pacientes apresentavam fibrose miocárdica e oito alteração segmentar.

A FEVE e a quantidade de fibrose em cada grupo podem ser visualizadas no Gráfico 2.

Quanto à presença de arritmia ventricular, foram identificados: quatro pacientes no Grupo 1; quatro pacientes no Grupo 2; e o restante (11 pacientes) no Grupo 3.

Na concordância interobservador para detecção de arritmias ventriculares no repouso e no esforço, obteve-se um valor Kappa de 0,87 (Intervalo de Confiança de 95% – IC95% = 0,72-0,92). A concordância intraobservador teve valor Kappa de 0,93 (IC95% = 0,74-0,99).

A discordância interobservador utilizando o método de Llorca evidenciou que as variáveis FEVE, FEVD e massa não foram significativas (0,4 e 0,09 respectivamente;  $p = 0,5$ ); apenas a variável fibrose em porcentagem mostrou-se significativa, com  $p = 0,007$  até obtenção de 6% do valor absoluto da diferença do resultado obtido, – após isso não houve diferença.

As análises categóricas da presença de alteração segmentar e da detecção de fibrose interobservador apresentaram valor Kappa de 0,96 para ambas. As variáveis utilizadas na primeira árvore de classificação (Figura 2) foram alteração segmentar pela RM, grupos (1, 2 e 3), idade, FEVE, arritmia ventricular e fibrose miocárdica. A fibrose miocárdica foi a única variável significativa na árvore de classificação para a presença de arritmia ventricular com um ponto de corte de

11,78% de massa fibrosada ( $p < 0,001$ ). Na segunda árvore de classificação, além da alteração segmentar pela RM e fibrose miocárdica, foram consideradas também as interações dessas variáveis com os grupos (1, 2 e 3). O Grupo 3 separou a maioria dos pacientes com arritmia ventricular ( $p < 0,001$ ), como pode ser melhor observado na Figura 3.

Por último, a matriz de coeficiente de explicação foi realizada (Figura 4), possibilitando calcular o  $R^2$  das variáveis analisadas entre si sem o uso de uma variável resposta (no caso,

a arritmia ventricular), mostrando que a FEVE foi inversamente proporcional à fibrose ( $R^2$  de -0,37) e a FEVE com FEVD foram proporcionais entre si ( $R^2 = 0,30$ ).

## Discussão

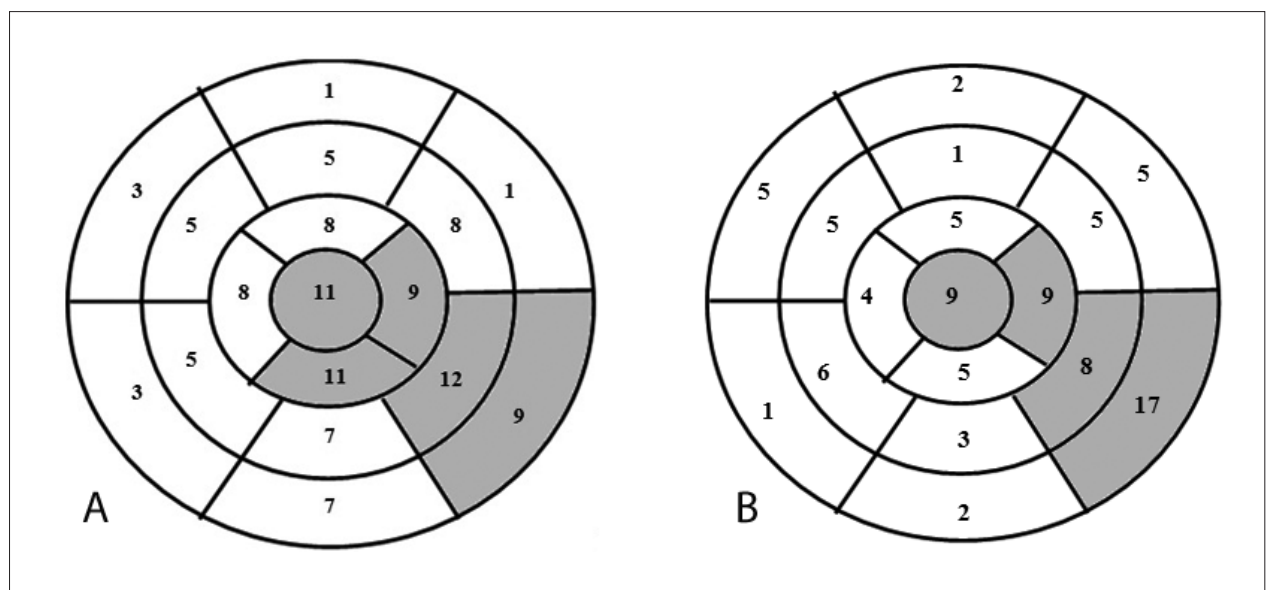
O presente estudo evidencia e mostra objetivamente que, mesmo no paciente com DC com função de VE preservada ou minimamente comprometida, a instabilidade elétrica pode estar presente. Esta foi demonstrada pela presença de arritmias ventriculares induzida por esforço ou espontâneas em um terço dos pacientes (32%) e, mais ainda, mostrou uma boa correlação inversa entre a FEVE e a presença de fibrose ( $R^2$  de -0,37), visto que, dos 19 pacientes com instabilidade elétrica, 15 (79%) apresentavam alteração segmentar. Ademais, a fibrose miocárdica, por meio da regressão logística e da árvore de classificação, demonstrou ser a variável mais significativa para a presença de arritmia ventricular. A vantagem da árvore de classificação é que, além de apontar a variável mais relevante, ela calcula o ponto de corte (no caso, 11,78% de massa fibrosada). No grupo com fibrose  $> 11,78\%$ , houve apenas dois pacientes sem arritmia ventricular ( $p < 0,001$ ), podendo interpretar que pacientes com fibrose superior a essa porcentagem possuem um risco aumentado de apresentar arritmia ventricular frequente.

Segundo Myerburg e cols.<sup>15</sup>, há necessidade de três fatores para a morte súbita elétrica: o substrato arritmogênico, os eventos deflagradores e as alterações funcionais. É no primeiro item que se contextualiza a relevância do processo fibrótico. No paciente com DC, é possível identificar claramente esses três fatores: o substrato arritmogênico seria representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio; os eventos deflagradores, pelas extrasístoles ventriculares tão presentes; e as alterações funcionais, pelas mudanças fisiológicas do sistema nervoso autônomo.

**Tabela 1 – Dados gerais**

Idade média	62,32 anos
IMC	26,02 kg/m <sup>2</sup>
IMC Grupo 1	26,56 kg/m <sup>2</sup>
IMC Grupo 2	25,29 kg/m <sup>2</sup>
IMC Grupo 3	25,24 kg/m <sup>2</sup>
Número de pacientes com fibrose	27 (45,8%)
Grupo 1 (ECG normal e RMC sem AS)	26 (42,6%)
Grupo 2 (ECG alterado e RMC sem AS)	16 (26,2%)
Grupo 3 (RMC com AS)	19 (31,1%)
Arritmia ventricular (TE ou Holter)	19 (31,1%)
Pacientes com fibrose no Grupo 1	5 (19,2%)
Pacientes com fibrose no Grupo 2	7 (43,7%)
Pacientes com fibrose no Grupo 3	15 (78,9%)
Pacientes com fibrose e arritmia ventricular	13 (68,4%)

IMC: índice de massa corporal; ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; AS: alteração segmentar; TE: teste ergométrico.



**Figura 1 –** (A) O número em cada segmento indica o número de pacientes com alteração segmentar em cada um dos 17 segmentos de ventrículo esquerdo. Em cinza, os segmentos com maior frequência de alteração segmentar. (B) Número de pacientes com fibrose em cada um dos 17 segmentos. Em cinza, os segmentos com maior frequência de fibrose.

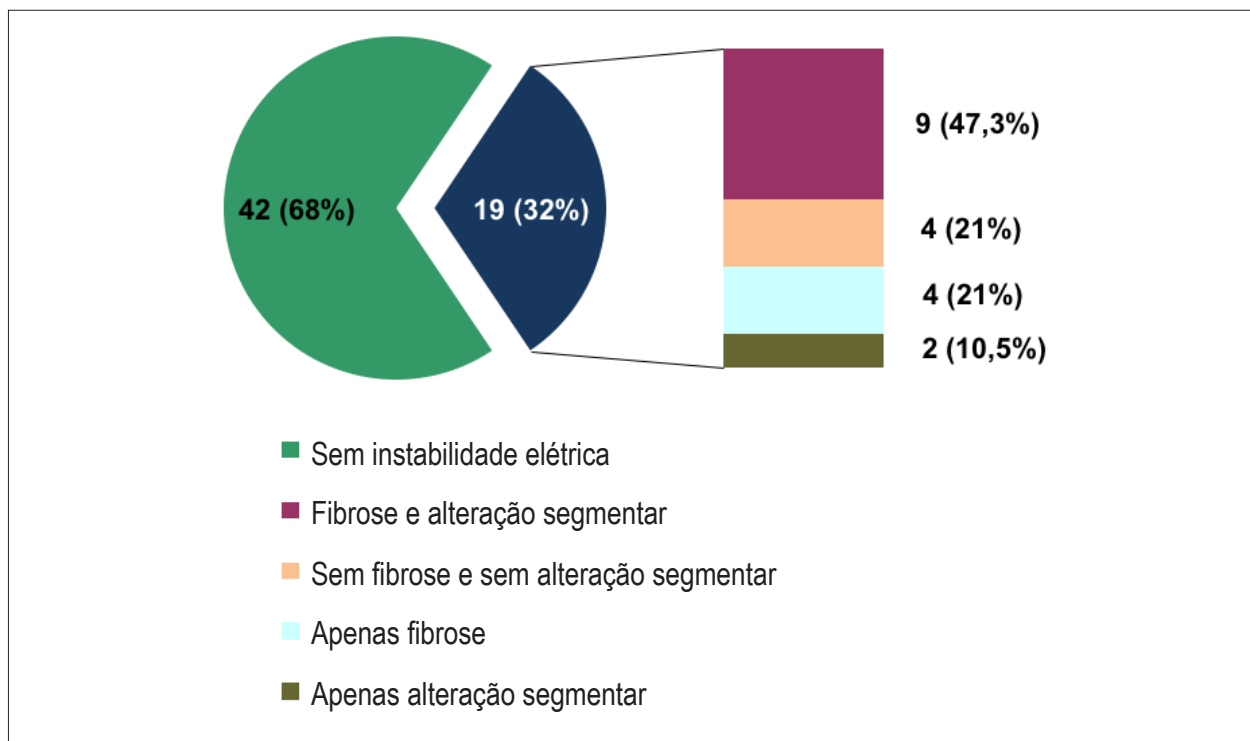


Gráfico 1 – Arritmia ventricular ao Holter ou teste ergométrico e presença de fibrose.

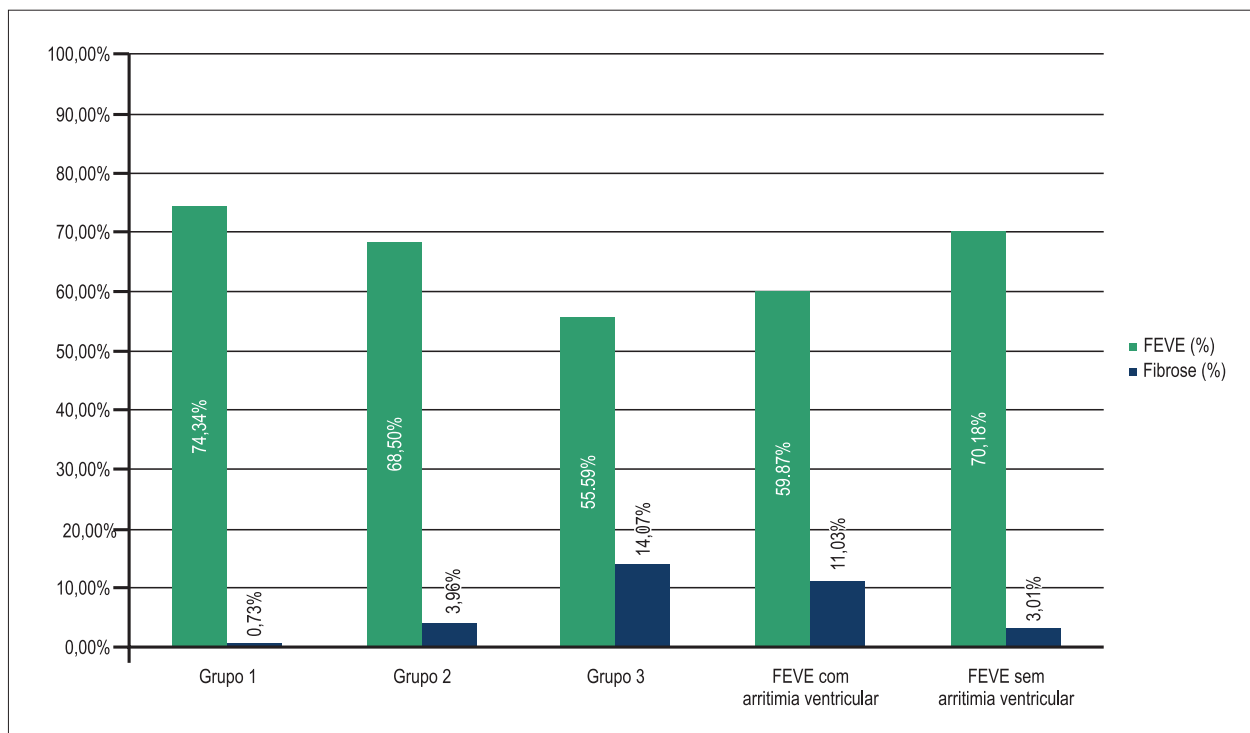


Gráfico 2 – Fração de ejeção e quantidade de fibrose nos diversos grupos. FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.



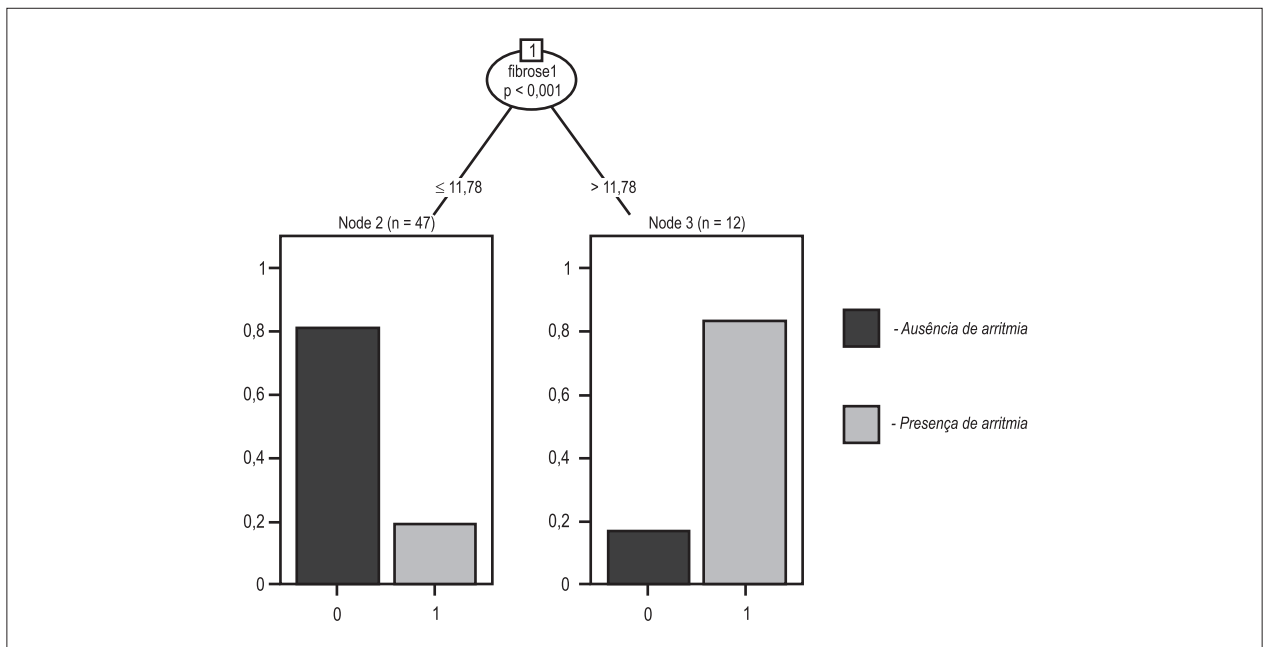


Figura 2 – Árvore de classificação demonstrando ser a fibrose a variável mais significativa para presença de arritmia ventricular com ponto de corte de 11,78%.

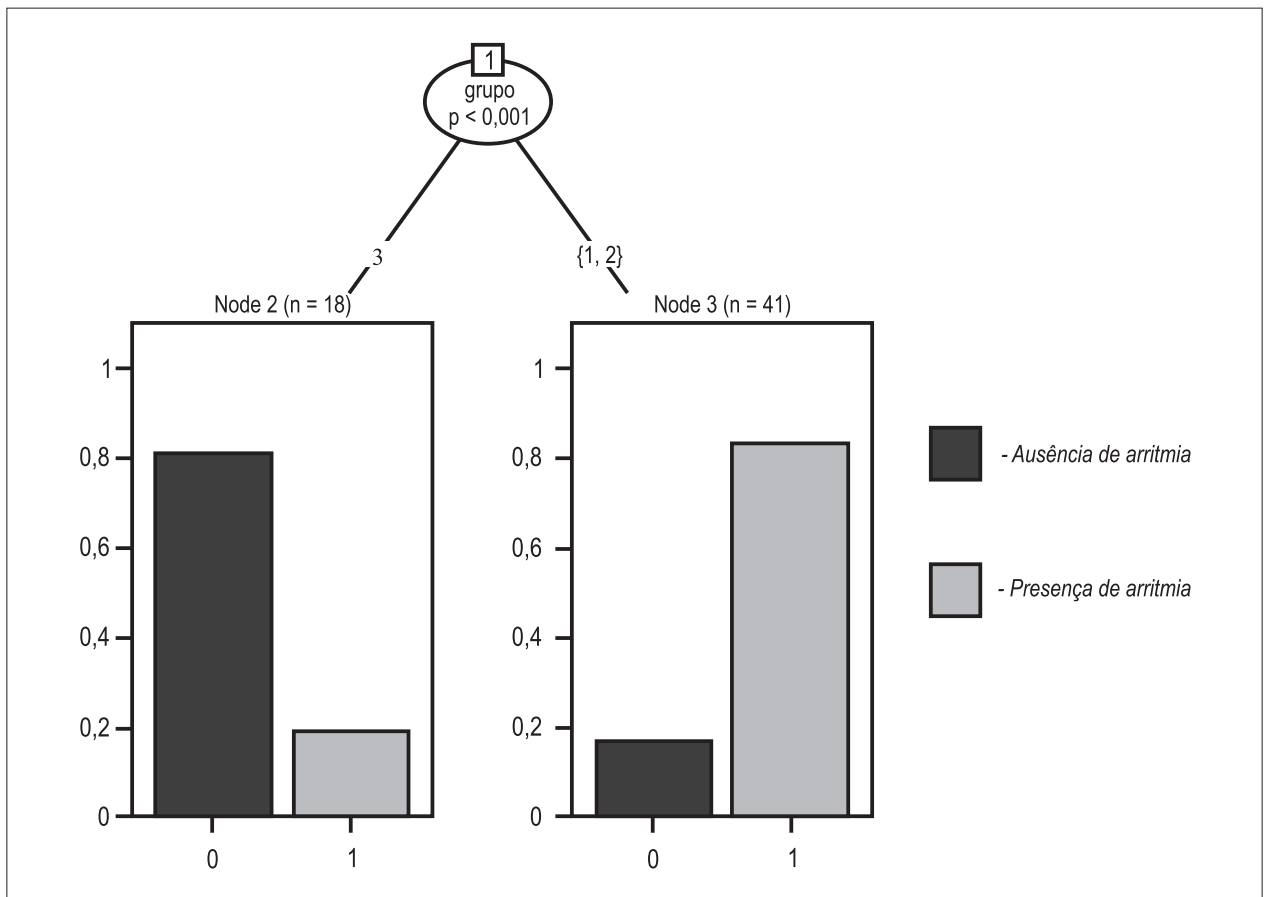


Figura 3 – Árvore de classificação por grupos demonstrando que o grupo com alteração segmentar (Grupo 3) engloba a maior parte de pacientes com arritmia ventricular.

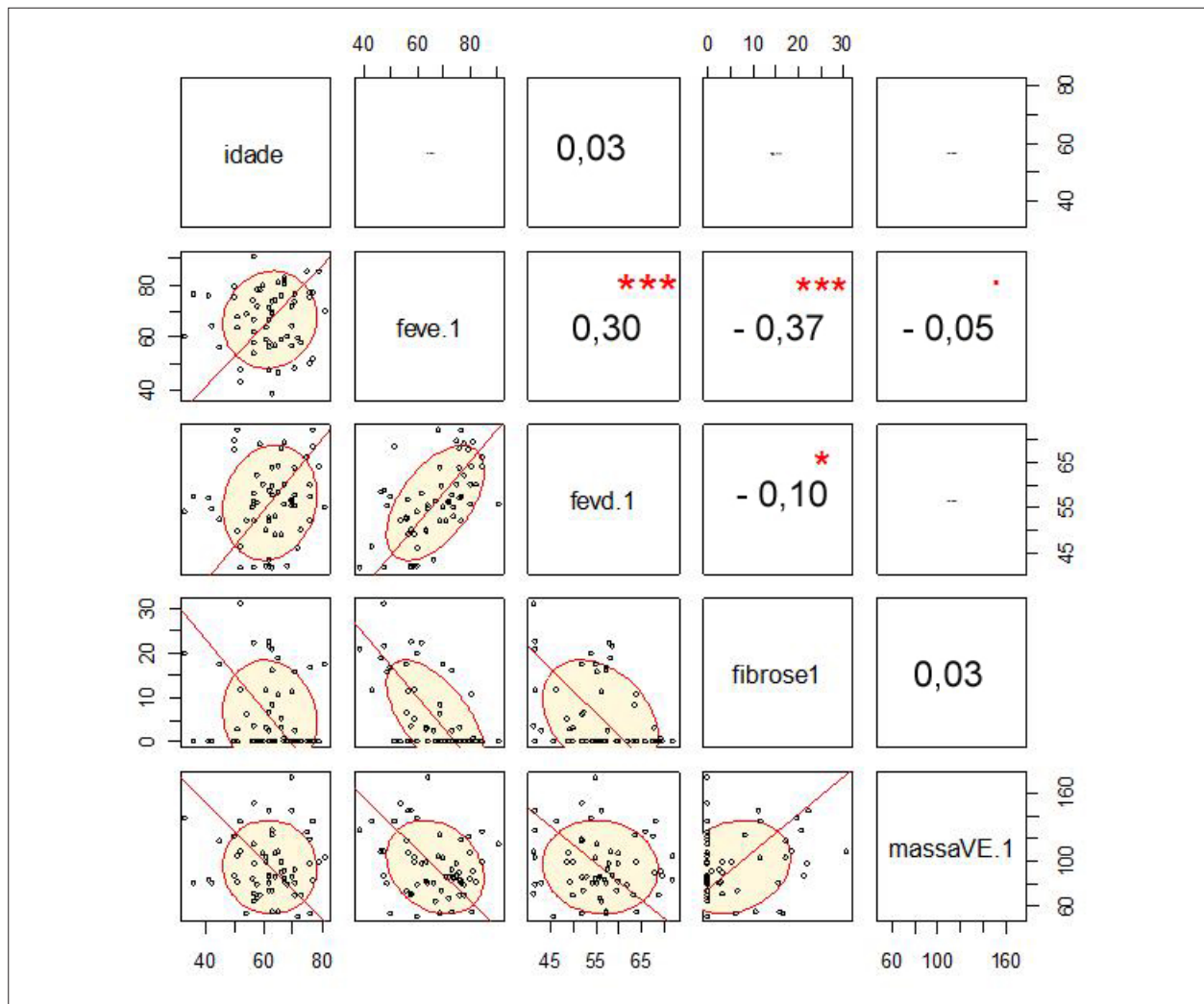


Figura 4 – Matriz de correlação (valores em R<sup>2</sup>). Quanto mais ovalado melhor é a correlação. VE: ventrículo esquerdo.

Arritmia ventricular na DC está associada à disfunção ventricular, e pacientes com disfunção ventricular e arritmias ventriculares complexas possuem o pior prognóstico. A presença de instabilidade elétrica ventricular em paciente com FEVE preservada e alteração segmentar é pouco estudada.

É possível que os 19,2% dos pacientes do Grupo 1 (ECG normal e ausência de alteração segmentar pela RM) que possuíam fibrose miocárdica detectável pela RMC pudessem estar em uma fase inicial de CCC. Especialmente porque quatro deles apresentavam arritmia ventricular. De acordo com estudos patológicos<sup>16,17</sup>, o processo inicial é uma miocardite com fibrose que, em alguns casos, evolui para alteração segmentar e disfunção ventricular.

Nossa população é considerada de baixo risco por qualquer escore prognóstico. Mesmo assim, 45,7% deles apresentavam fibrose miocárdica detectável pela RMC. A presença e a quantidade de fibrose foram maiores nos pacientes do Grupo 3 (alteração segmentar pela RMC independentemente de alterações no ECG). Esse grupo também apresentou mais

pacientes com arritmia ventricular, podendo denotar, de forma subjetiva, um maior potencial arritmogênico.

Há poucos estudos prospectivos de CCC com RMC. Recentemente, Regueiro e cols.<sup>18</sup>, em um estudo descritivo, mostraram associação de ECG alterado, com alteração segmentar, com aumento da massa fibrosada e com disfunções ventriculares esquerda e direita. Mello e cols.<sup>19</sup> avaliaram pacientes com CCC pela RMC e mostraram que a fibrose em mais de dois segmentos miocárdicos de VE com padrão transmural estava mais associada com taquicardia ventricular.

No presente estudo, os segmentos mais acometidos por fibrose também foram os que mais tiveram alteração segmentar. Isso sugere uma relação topográfica entre denervação simpática, fibrose e hipocinesia. A relação temporal entre essas variáveis pode ajudar a entender o processo fisiopatológico e é objeto de estudos futuros.

Outro ponto interessante é a confiabilidade do exame de imagem. O ecocardiograma é examinador-dependente e a

variabilidade interobservador é conhecida como limitação do exame. A RMC é conhecida por sua alta reprodutibilidade. Neste estudo, a variabilidade interobservador foi < 5% para FEVE e FEVD, não sendo significativa ( $p = 0,5$  e  $0,4$ , respectivamente). A massa fibrosada, em porcentagem, teve uma diferença estatística de 6%; contudo, uma variabilidade dessa magnitude, ao relacionar a pouca quantidade média de fibrose encontrada (15,02 g), pode ser considerada de pequena relevância clínica e científica, pois se colocando em desvio padrão, ela estaria englobada entre  $15,02g \pm 0,9g$ . Ademais, se considerada como variável categórica, esta possuiria uma correlação excelente ( $Kappa = 0,96$ ).

### Limitações do estudo

Os pacientes neste estudo não se submeteram à cineangiografiografia para excluir doença arterial coronária como causa da fibrose miocárdica. Entretanto, pacientes com diabetes e dois ou mais fatores de risco para doença coronária foram excluídos, reduzindo tal probabilidade. Além disso, não houve pacientes com anormalidades sugestivas de doença arterial coronária no TE ou RMC. Recentemente, Carvalho e cols.<sup>20</sup> mostraram uma baixa prevalência de doença arterial coronária em pacientes com DC.

A maioria dos episódios de morte súbita ocorre entre as idades de 20 a 50 anos e em homens. Isso difere da nossa população, que foi composta predominantemente por mulheres com idade média de 63 anos, fato que pode subestimar eventos prognósticos. Mas, mesmo assim, neste grupo de baixo risco, houve substrato significativo para a presença de arritmias (alteração segmentar e presença de fibrose miocárdica).

A definição de arritmia ventricular incluiu a presença de extrassístole ventricular frequente > 30/h, o que pode ser realmente considerado de pouca relevância clínica. No entanto, a intenção de nosso trabalho foi avaliar o mecanismo da deflagração da instabilidade ventricular precoce (fibrose e alteração segmentar), e não o impacto clínico imediato.

## Referências

- Dias JC. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:41-5.
- Dias JC, Prata A, Correia D. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(2):193-6.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
- Rassi A Jr, Rassi JC, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
- Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schimidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7.
- Terzi FV, Siqueira Filho AG, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. Regional left ventricular dysfunction and its association with complex ventricular arrhythmia, in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(5):557-61.
- Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU. 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*. 2002;90(1):29-34.
- Peshock RM, Rokey R, Malloy GM, McNamee P, Biya LM, Parkey RW, et al. Assessment of myocardial systolic wall thickening using nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):653-9.
- Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu F, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
- Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8.
- Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(6):481-98.

## Conclusões

Houve associação entre fibrose miocárdica e alteração segmentar pela ressonância magnética cardíaca, com arritmia ventricular em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Mesmo em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e função ventricular preservada ou minimamente alterada, o substrato arritmogênico já pode estar presente. A fibrose miocárdica detectada pela ressonância magnética cardíaca é a variável mais importante associada à arritmia ventricular.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Marco Lauzi, da Guerbet, pelo fornecimento do gadolínio (Dotarem®) utilizado nesta pesquisa.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tassi EM, Pereira BB, Pedrosa RC; Obtenção de dados: Tassi EM, Continentino MA; Análise e interpretação dos dados: Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC; Análise estatística: Nascimento EM, Pereira BB; Redação do manuscrito: Tassi EM, Continentino MA, Pedrosa RC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tassi EM, Pedrosa RC.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado parcialmente por FAPESP.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Eduardo Marinho Tassi pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.



12. Pedrosa RC, Salles JH, Magnanini MM, Bezerra DC, Bloch KV. Prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmia in Chagas' heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(11):1492-7.
13. Luiz RR, Costa AJ, Kale PL, Werneck BL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(10):963-7.
14. Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Survival analytical techniques were used to assess agreement of a quantitative variable. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(3):314-5.
15. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol.* 1989;63(20):1512-6.
16. Higuchi ML, Fukasawa S, de Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart.* 1999;82(3):279-85.
17. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999;84(3):354-6. Erratum in *Am J Cardiol.* 1999;84(12):1456.
18. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortoz-Perez JT, De Coralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2011;165(1):107-12.
19. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano FM, Espinosa MM, Szenfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421-30.
20. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Camara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):408-12.