



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.

Maria Fernanda Braggion Santos

Ribeirão Preto - 2022



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. André Schmidt

Ribeirão Preto
2022



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da publicação
Biblioteca Central
Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto

Braggion-Santos, Maria Fernanda

Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca. Maria Fernanda Braggion Santos / Orientador: Schmidt, André

Ribeirão Preto, 2022.

85 p.; 30cm

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de doutora em Clínica Médica.

1. Doença de Chagas; 2. Miocardiopatia Chagásica; 3. Fibrose Miocárdica;
4. Eletrocardiograma; 5. Escore de Selvester; 6. Ressonância Magnética Cardíaca.

Nome: BRAGGION-SANTOS, Maria Fernanda

Título: Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria Fernanda Braggion Santos

Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora.

Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof.Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof.Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof.Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof.Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof.Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, Sara e Mateus, filhos queridos que me ensinam a cada dia como ser uma pessoa melhor. E que este trabalho seja um exemplo para eles de que a educação é a base para um mundo melhor.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Marcel Koenigkam Santos, exemplo de profissional dedicado e competente, inspiração para seguir em frente sempre.

Ao meu pai Sergio, presente mesmo ausente há tanto tempo e à minha mãe, Terezinha, pelo apoio incondicional e incentivo à leitura desde pequena.

Aos meus irmãos Maria Valéria, Serginho e Ana Luiza e à minha sobrinha Beatriz, que apesar de caminhos profissionais tão distintos, seguimos dando suporte uns aos outros e vibrando com as conquistas de cada um.

Ao Prof. Dr. Andre Schmidt, pelos ensinamentos, paciência e disposição a ajudar em qualquer situação.

Aos amigos Gustavo Jardim Volpe e Henrique Turin Moreira, médicos muito competentes e companheiros de jornada, muito importantes na construção deste trabalho.

Aos professores da Cardiologia, grandes mestres, essenciais para a minha formação médica e pessoal.

Aos colegas médicos e funcionários da Divisão de Cardiologia e do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica, que em algum momento auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes, sujeito e propósito de toda pesquisa científica em medicina.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade”.

Marie Curie



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RESUMO

Braggion-Santos, MF. **Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.** 2022. 85f. Dissertação de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: A miocardiopatia chagásica (MC) resulta de agressões que levam à fibrose miocárdica (FM). Para avaliação inicial da doença, utiliza-se o eletrocardiograma (ECG), exame acessível e de baixo custo. A detecção não invasiva da fibrose é possível através da ressonância magnética cardíaca (RMC), porém trata-se de exame de maior custo e menor disponibilidade. O presente estudo tem como objetivo correlacionar achados do ECG através do escore de Selvester (escore de QRS), desenvolvido para estimar a porcentagem de FM; com a extensão da FM e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) quantificadas pela RMC, na doença de Chagas (DC). **Métodos:** Análise retrospectiva do ECG e RMC, realizados no intervalo máximo de 1 ano, entre 2010 e 2018, de 194 pacientes com DC seguidos no HCFMRP-USP. Em 171 pacientes foi possível calcular o escore de Rassi; escore clínico preditor de mortalidade em 10 anos em pacientes com MC. Variáveis contínuas foram demonstradas através de medianas e intervalos interquartis e variáveis categóricas foram expressas através de números totais e porcentagens. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a relação entre o escore de Selvester, FM e FEVE avaliadas pela RMC. A análise de Bland-Altman foi feita para comparar a porcentagem de fibrose estimada pelo escore de QRS e medida pela RMC. Os pacientes foram divididos em tercís de acordo com o escore de Selvester e o teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para comparar a quantidade de fibrose e a FEVE entre os grupos. Curvas ROC foram geradas para definir pontos de corte do escore de QRS para identificar: fibrose $\geq 10\%$ da massa do ventrículo esquerdo; fibrose $\geq 12,3$ gramas, FEVE $< 50\%$ ou FEVE $< 35\%$. De acordo com o escore de Rassi, os pacientes foram divididos em 3 grupos de risco (baixo, intermediário e alto) e valores do escore de Selvester foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis para cada grupo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Os pacientes eram em sua maioria do sexo feminino (98 mulheres, 50,5%) com mediana de idade de 56 [44-67] anos. A correlação entre estimativa de FM pelo escore de Selvester e quantificada pela RMC foi moderada ($r=0,45$, $p < 0,001$), assim como a correlação entre o aumento do escore de QRS e a redução da FEVE ($r=0,42$, $p < 0,001$). O gráfico de Bland-Altman demonstrou uma menor concordância entre os métodos para valores mais altos do escore de QRS, além de uma



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

tendência do escore de Selvester em superestimar a porcentagem de FM. Escore de $QRS \geq 5$ foi associado a fibrose $\geq 12,3$ gramas, fibrose $\geq 10\%$ da massa do VE e FEVE $< 50\%$. Escore de $QRS \geq 6$ foi associado com FEVE $< 35\%$ com boa especificidade. Os pacientes de alto risco pelo escore de Rassi apresentaram um escore de QRS mediano de 5 [3-9] pontos. **Conclusão:** O aumento do escore de Selvester na MC apresentou correlação moderada com o aumento de FM e com a redução da FEVE, avaliadas através da RMC. Valores do escore de QRS tendem a superestimar a porcentagem de FM, sendo que valores mais baixos parecem apresentar melhor correlação com a RMC. Ainda, valores de escore de Selvester acima de 5 ou 6 pontos associam-se a maior acometimento do ventrículo esquerdo na MC e potencialmente estão associados a piores desfechos clínicos.

Palavras-chave: doença de Chagas; miocardiopatia chagásica; fibrose miocárdica; eletrocardiograma; escore de Selvester; ressonância magnética cardíaca.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ABSTRACT

Braggion-Santos, MF. **Electrocardiographic abnormalities in chronic Chagas cardiomyopathy and its correlation with presence and burden of myocardial fibrosis and left ventricular ejection fraction measured by cardiac magnetic resonance.** 2022. 85f. Doctoral Thesis - Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Background: Chronic Chagas' cardiomyopathy (CCC) is as consequence of several insults resulting in myocardial fibrosis (MF). Electrocardiogram (ECG) is a simple exam, which is part of initial evaluation of patients with CCC. Detection of MF is possible noninvasively through cardiac magnetic resonance (CMR). However, it is an expensive and not widely available method. This study aims to correlate ECG Selvester score (or QRS score); which was developed to estimate percentage of MF, with quantification of MF and left ventricular ejection fraction (LVEF) through CMR analysis, in patients with Chagas disease (CD). **Methods:** Retrospective analysis of ECG and CMR exams, performed within one year, between 2010 and 2018, of 194 patients with CD, followed in our outpatient clinics. Rassi score, which is a risk score for predicting death in patients with CCC, was evaluated in 171 patients. Continuous variables were presented as median and interquartile range (IQR) whereas categorical data were summarized as frequencies and percentages. Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate the correlation between estimated MF by QRS score and quantified MF through CMR, and between QRS score and LVEF. Bland-Altman plot was applied to compare percentage of MF estimated by Selvester score and measured by CMR. Patients were divided in tertiles based on QRS score values and Kruskal-Wallis test was applied to compare MF and LVEF among the groups. Receiver Operating Characteristic curves (ROC curve) were generated to define cut-off values with the best accuracy to identify $MF \geq 10\%$ of left ventricular mass, $MF \geq 12.3$ grams, $LVEF < 50\%$ or $LVEF < 35\%$. According to Rassi score classification, patients were separated in 3 groups (low, intermediate, and high risk), and QRS score values were evaluated applying Kruskal-Wallis test. P-values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** A total of 98 (50.5%) participants were women. Median age was 56 years (IQR: 44-67). Correlation between QRS score and MF quantified by CMR was moderate ($r=0.45$, $p < 0.001$), as well as the correlation between QRS score and LFEV, although negative ($r= -0.42$, $p < 0.001$). Bland-Altman plot showed worse agreement between methods for higher values of QRS score, and a trend to Selvester score to overestimate percentage of MF. QRS score ≥ 5 was correlated to $MF \geq 12.3$ grams, $MF \geq 10\%$ of left ventricular mass, and $LVEF < 50\%$. QRS score ≥ 6 was associated to $LVEF < 35\%$ with good specificity. Patients classified as high risk by Rassi score had a median of QRS score of 5 points (IQR: 3-9). **Conclusion:** Higher QRS score values in CCC had



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

a moderate correlation with higher burden of MF and worse LVEF measured by CMR. QRS score values tend to overestimate percentage of MF, whereas lower values of QRS seem to have a better correlation with CMR. Still, Selvester score above 5 ou 6 points are associated to more significant LV impairment, and potentially are related to worse outcomes.

Key Words: Chagas disease; Chronic Chagas' cardiomyopathy; myocardial fibrosis; electrocardiogram; Selvester score; cardiac magnetic resonance.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LISTAS



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Eletrocardiograma de paciente seguido em nosso serviço com miocardiopatia chagásica evidenciando bloqueio atrioventricular de 1º grau, bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo..... | 25 |
| Figura 2 – Escore de Selvester ou escore de QRS..... | 28 |
| Figura 3 – Padrões de realce tardio miocárdico..... | 30 |
| Figura 4 - Padrões de realce tardio na miocardiopatia chagásica..... | 34 |
| Figura 5 - Fluxograma para definição de presença de distúrbios de condução intraventricular ou hipertrofia ventricular esquerda..... | 42 |
| Figura 6 – Contorno das bordas ventriculares na diástole e sístole nas sequências cine do eixo curto..... | 45 |
| Figura 7 – Sequências de realce tardio do eixo curto de paciente seguido em nosso serviço com miocardiopatia chagásica..... | 46 |
| Figura 8 - Fluxograma do estudo..... | 49 |
| Figura 9 - Gráficos de dispersão representando a relação entre os valores do escore de Selvester e a porcentagem de fibrose miocárdica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo medidas pela ressonância magnética cardíaca..... | 55 |
| Figura 10 - Paciente do sexo feminino, 55 anos, portadora de miocardiopatia chagásica..... | 55 |



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 11 - Gráfico de Bland-Altman para análise de concordância entre a porcentagem de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética cardíaca e estimada pelo QRS score.....56

Figura 12 - Box plot da porcentagem de fibrose miocárdica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com valores de QRS score.....58

Figura 13 - Curvas ROC.....59

Figura 14 - Box plot dos valores do escore de Selvester de acordo com a classificação dos pacientes em baixo, intermediário e alto risco pelo escore de Rassi.....61



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo..... | 51 |
| Tabela 2 - Características eletrocardiográficas e da ressonância magnética cardíaca..... | 53 |
| Tabela 3 – Valores de QRS score relacionados à porcentagem de fibrose miocárdica avaliada pela ressonância magnética cardíaca..... | 57 |
| Tabela 4 - Valores de QRS score relacionados à fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pela ressonância magnética cardíaca..... | 57 |
| Tabela 5 - Habilidade diagnóstica do QRS score em prever fibrose significativa e disfunção ventricular esquerda..... | 59 |
| Tabela 6 - Relação entre o score de Rassi e o score de Selvester..... | 60 |



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAV 1º grau - Bloqueio atrioventricular de primeiro grau

BDASE - Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo

BRD - Bloqueio completo do ramo direito

BRE - Bloqueio de ramo esquerdo

CDI - Cardiodesfibrilador implantável

DC - Doença de Chagas

ECG - Eletrocardiograma

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FM - Fibrose miocárdica

FOV - Field of view

Gal-3 - Galectina-3

Gd - Gadolínio

HC-FMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

IR-FGRE - Inversion recovery fast gradient-echo

MC - Miocardiopatia chagásica

MMP-2 - Metaloproteinase de matriz 2

MMP-9 - Metaloproteinase de matriz 9

NYHA - New York Heart Association

RMC - Ressonância magnética cardíaca

RT - Realce tardio (RT)

SSFP - Steady state free precession

T. cruzi - *Trypanosoma cruzi*

TE - Tempo de eco

TGF-β - Fator de crescimento transformador beta



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TI - Tempo de inversão

TR - Tempo de repetição

TV - Taquicardia ventricular

TVNS - Taquicardia ventricular não sustentada

VD - Ventrículo direito

VDF - Volume diastólico final

VE - Ventrículo esquerdo

VSF - Volumes sistólico final

VS - Volume sistólico



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 1.1 – Aspectos Epidemiológicos e Apresentação Clínica da Doença de Chagas..... | 21 |
| 1.2 – Miocardiopatia Chagásica..... | 22 |
| 1.2.1– Fisiopatologia da Miocardiopatia Chagásica | 23 |
| 1.2.2– Aspectos Eletrocardiográficos da Miocardiopatia Chagásica..... | 24 |
| 1.3 – Escore de Selvester | 26 |
| 1.4 – Ressonância Magnética Cardíaca | 29 |
| 1.4.1 - Fibrose Miocárdica Detectada pelo Realce Tardio como Fator Prognóstico nas Miocardiopatias..... | 31 |
| 1.4.2– Escore de Selvester e Quantificação de Fibrose pela Ressonância Magnética..... | 32 |
| 1.5– Ressonância Magnética Cardíaca e Miocardiopatia Chagásica | 33 |
| 1.6 – Escore de Selvester e Miocardiopatia Chagásica..... | 35 |
| 2. OBJETIVOS | 38 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 40 |
| 3.1– Casuística..... | 40 |
| 3.1.1 – Critérios de Inclusão | 40 |
| 3.1.2 – Critérios de Exclusão | 40 |
| 3.2 – Aspectos Éticos | 41 |
| 3.3 – Eletrocardiograma | 41 |
| 3.4 – Ressonância Magnética Cardíaca | 42 |
| 3.4.1 – Análise do Exame de Ressonância Magnética..... | 44 |
| 3.5 – Análise Estatística..... | 46 |
| 4. RESULTADOS..... | 49 |
| 4.1 – Dados Clínicos e Demográficos..... | 49 |
| 4.2 - Características Eletrocardiográficas e da Ressonância Magnética Cardíaca..... | 52 |
| 4.3 - Relação entre o Escore de Selvester e a Fibrose Miocárdica e a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Avaliadas pela Ressonância Magnética Cardíaca..... | 54 |



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

| | |
|--|-----------|
| 4.4 - Análise da Porcentagem de Fibrose Miocárdica e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Baseados na Divisão em Tercis de Acordo com Valores de QRS Escore..... | 56 |
| 4.5 - Análise de Curvas ROC para Identificação de Valores de Maior Acurácia de QRS Escore para Predizer Fibrose Miocárdica Significativa e Disfunção Ventricular Esquerda..... | 58 |
| 4.6 - Relação entre Escore de Rassi e Escore de Selvester..... | 60 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 63 |
| 5.1 - Relação entre o Escore de Selvester e a Quantificação de Fibrose Miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca..... | 63 |
| 5.2- Relação entre o Escore de Selvester e a Avaliação da Função Ventricular Esquerda pela Ressonância Magnética Cardíaca..... | 65 |
| 5.3 - Valores do Escore de Selvester Associados à Fibrose Miocárdica Significativa e Disfunção Ventricular Esquerda..... | 66 |
| 5.4 - Relação entre Escore de Rassi e Escore de Selvester..... | 67 |
| 5.5 - Limitações do Estudo..... | 69 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 72 |
| REFERÊNCIAS..... | 74 |
| ANEXOS..... | 81 |
| Anexo A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo..... | 82 |



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

1. INTRODUÇÃO



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

1. INTRODUÇÃO

1.1– Aspectos Epidemiológicos e Apresentação Clínica da Doença de Chagas

A doença de Chagas (DC) foi descrita em 1909 pelo brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas. Trata-se de uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), sendo a principal via de transmissão através de um vetor, com destaque no Brasil para a espécie *Triatoma infestans*. A transmissão da doença pode ocorrer ainda por outras vias como: transfusão sanguínea, via materno-fetal, transplante de órgãos e via oral (1).

A DC afeta cerca de 8 a 12 milhões de pessoas no mundo todo, com a maioria dos casos encontrados na América Latina, com estimativa de mais de 10000 óbitos por ano (2).

A apresentação clínica da doença ocorre de forma variável sendo dividida em 2 fases:

- Fase aguda: que acontece cerca de 1 a 4 semanas após a exposição ao *T. cruzi*, podendo ser assintomática ou apresentar sintomas sistêmicos. Nesta fase podem surgir as lesões conhecidas como “chagomas” de inoculação, incluindo o típico (mas não específico) sinal de Romaña, decorrente de edema da mucosa periorbital. Em raros casos pode ocorrer miocardite ou meningoencefalite aguda.
- Fase crônica: que acontece de 4 a 8 semanas após a fase aguda com 2 formas possíveis de apresentação:
 - Forma indeterminada (latente ou pré-clínica): infecção confirmada por *T. cruzi*, sem manifestações clínicas, que pode durar de 10 a 30 anos antes do surgimento de manifestações da doença.
 - Forma determinada: se desenvolve em cerca de 30% dos indivíduos, com acometimento cardíaco e/ou do



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

sistema digestivo, notadamente o esôfago e o intestino grosso (3).

1.2– Miocardiopatia Chagásica

Entre as manifestações da DC em sua fase crônica, a miocardiopatia é a mais frequente e a mais grave, sendo responsável pela maioria dos óbitos (4). A miocardiopatia chagásica (MC), somente na América Latina, afeta cerca de 6-7 milhões de indivíduos. No entanto, por causa de movimentos migratórios, a doença vem atingindo indivíduos no mundo todo, com aumento de casos na América do Norte e Europa (5).

Com o objetivo de ter uma melhor estimativa dos pacientes com MC que apresentam maior chance de óbito, Rassi e colaboradores desenvolveram um escore de risco em que 6 fatores foram preditores independentes de pior prognóstico, com uma pontuação atribuída a cada um, proporcional ao coeficiente de regressão, sendo eles: insuficiência cardíaca New York Heart Association (NYHA) III ou IV (5 pontos), evidência de cardiomegalia na radiografia de tórax (5 pontos), disfunção ventricular esquerda global ou segmentar ao ecocardiograma (3 pontos), presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter de 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma (ECG) (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Em pacientes de baixo risco (0 a 6 pontos), a taxa de mortalidade foi de 10% em 10 anos; de risco moderado (7 a 11 pontos), a taxa foi de 44% e naqueles de alto risco (12 a 20 pontos), a taxa de mortalidade foi de 84% em 10 anos (6).

1.2.1– Fisiopatologia da Miocardiopatia Chagásica

O acometimento cardíaco na DC é decorrente de inúmeros mecanismos fisiopatológicos que levam a fibrose miocárdica (FM) resultando em elevada mortalidade devido insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, morte súbita



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

e fenômenos embólicos. Tais mecanismos foram revisados por Marin-Neto *et al* (7) e envolvem:

- 1) Disautonomia: estudos postulam que a perda neuronal ocorre predominantemente durante a fase aguda da infecção com a participação de três mecanismos: parasitismo direto nos neurônios, degeneração causada por inflamação periganglionar e resposta autoimune antineural.
- 2) Distúrbios microvasculares: vários artigos sugerem que anormalidades microvasculares causadas por inflamação perivascular, trombos plaquetários em pequenos vasos, espasmos de microcirculação, dano endotelial causado diretamente pelo *T cruzi* e por mecanismos imunológicos, levam a isquemia e consequente lesão miocárdica.
- 3) Dano miocárdio diretamente relacionado à persistência parasitária: a MC é essencialmente uma miocardite, e o processo inflamatório causado pelo *T cruzi* apesar de ser mais intenso durante a fase aguda da doença, ainda persiste em menor grau, de forma “silenciosa” durante suas fases indeterminada e determinada.
- 4) Injúria miocárdica por mecanismos imunológicos: estudos demonstraram que a miocardite difusa com miocitólise e fibrose reparativa da MC apresentam características de reação de hipersensibilidade tardia com infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Há ainda evidências de deposição de imunoglobulina e complemento no tecido miocárdio, corroborando com a hipótese de envolvimento imunológico na patogênese da MC.

De acordo com estudos de histopatologia da década de 70, tais processos levam a uma agressão miocárdica muito intensa resultando em fibrose mais expressiva que em outras miocardiopatias como a hipertensiva e a



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

reumática, como relatado a seguir: “com exceção de alguns casos da chamada miocardite de Fiedler e da raríssima miocardite gigantocelular, a MC é a mais violenta das miocardites conhecidas e a que mais desorganiza a arquitetura do miocárdio e a estrutura e relação de seus componentes. É, também, a mais fibrosante” (8).

A agressão ao coração na DC pode ocorrer tanto no sistema de condução cardíaco determinando bloqueios atrioventriculares, bloqueios intraventriculares e disfunção do nó sinusal, quanto envolver o miocárdio acarretando sintomas de insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares. O dano miocárdico se caracteriza por envolvimento biventricular, em alguns casos com disfunção ventricular direita predominante e em outros com acometimento inicial do ventrículo esquerdo (VE) cursando com alteração de mobilidade segmentar, notadamente da parede inferolateral e do ápice com consequente formação de aneurismas de ponta (9)(10).

Para se avaliar de maneira indireta e não invasiva a presença de fibrose miocárdica, alguns biomarcadores como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que promove hipertrofia de miócitos e deposição de matriz extracelular; a galectina-3 (Gal-3), que regula a inflamação e a resposta fibrótica; a metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2), potencial biomarcador de fibrose inicial em pacientes com DC e a metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), potencial biomarcador de fibrose em pacientes com MC, foram estudados apresentando resultados controversos (11)(12)(13). Deste modo, não há, até o momento, nenhum biomarcador que avalia isoladamente, a progressão e o prognóstico na DC.

1.2.2– Aspectos Eletrocardiográficos da Miocardiopatia Chagásica

Apesar da elevação de biomarcadores ter o potencial de avaliar FM, dois aspectos devem ser considerados: os resultados foram conflitantes nos estudos e os marcadores não são disponíveis na rotina clínica na maioria dos



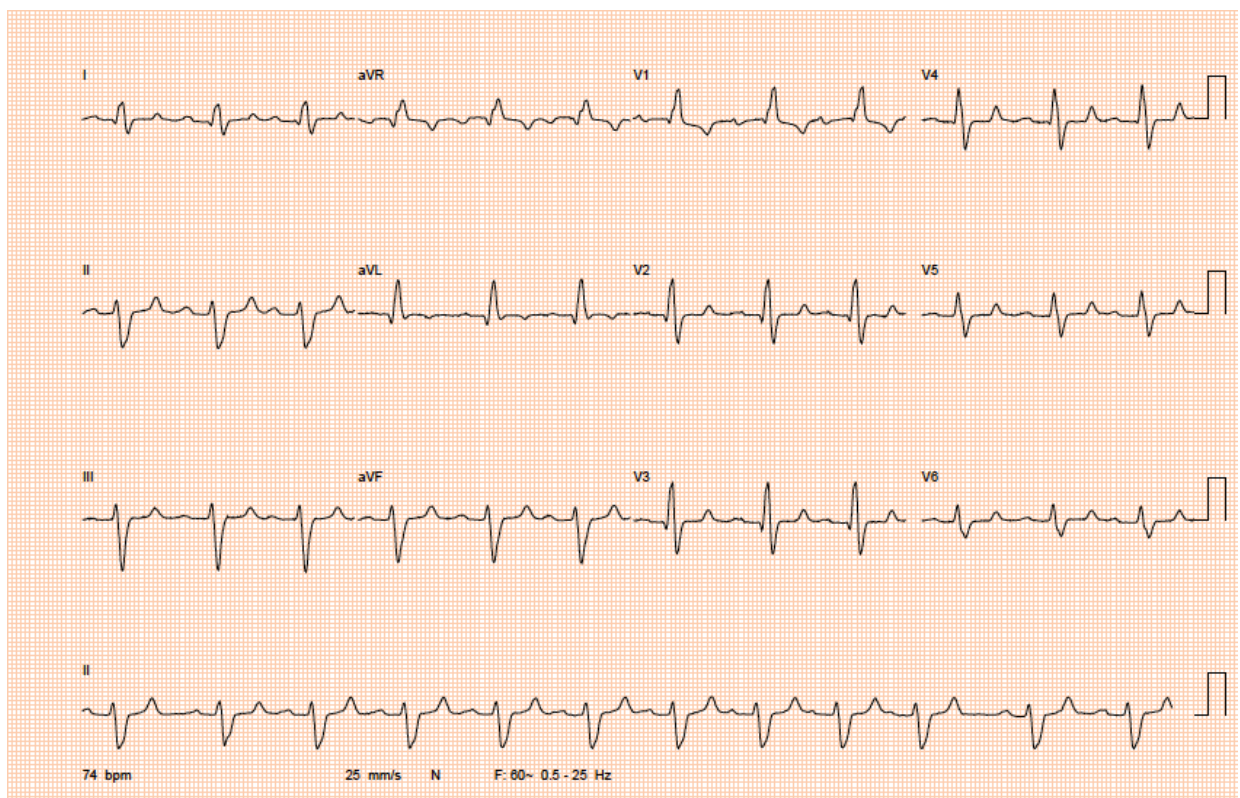
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ambulatórios especializados. Neste contexto, um dos métodos diagnósticos mais importantes para se avaliar o envolvimento cardíaco na DC e que tem o potencial de avaliar indiretamente a presença de fibrose é o ECG, exame amplamente acessível e de baixo custo.

Inicialmente, as alterações são caracterizadas por retardos transitórios ou fixos da condução atrioventricular, da condução no ramo direito, alterações da repolarização ventricular e ectopias ventriculares. Na evolução, principalmente quando surgem os distúrbios de contratilidade, global ou regional, as alterações eletrocardiográficas se tornam marcantes e apresentam implicações prognósticas relevantes (14) - Figura 1.

Figura 1 – Eletrocardiograma de paciente seguido em nosso serviço com miocardiopatia chagásica evidenciando bloqueio atrioventricular de 1º grau, bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo.





UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Em metanálise com mais de 12000 pacientes com DC, a prevalência de alterações eletrocardiográficas nesta população foi de cerca de 40%, sendo que bloqueio completo do ramo direito (BRD), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE), combinação de BRD e BDASE, bloqueio atrioventricular de primeiro grau (BAV 1º grau), fibrilação atrial, flutter atrial e extrassístoles ventriculares foram mais prevalentes em pacientes chagásicos que em não chagásicos (15).

De acordo com Marcolino *et al*, após avaliação de mais de 7000 ECGs de pacientes com DC, as alterações eletrocardiográficas mais prevalentes foram: alterações inespecíficas de repolarização ventricular (34,6%), BRD (22,7%), BDASE (22,5%), extrassístoles ventriculares (5,4%) e fibrilação atrial (5,4%) (16).

A relação entre as alterações eletrocardiográficas encontradas na MC e a presença de fibrose cardíaca vem sendo objeto de estudo há várias décadas, sendo que os trabalhos iniciais foram realizados através da análise histopatológica do miocárdio de pacientes que foram a óbito (17).

1.3 – Escore de Selvester

Com a finalidade de tornar a análise do ECG mais objetiva e correlacionar as alterações eletrocardiográficas com a presença e quantificação de FM, foi desenvolvido, décadas atrás, o escore de Selvester ou escore de QRS. Trata-se de um escore de avaliação eletrocardiográfica baseado em simulações por computador dos eventos elétricos do coração, em que determinados critérios de duração, amplitude e presença de fragmentação do complexo QRS são pontuados e cada ponto atribuído ao ECG corresponde a 3% de fibrose miocárdica (18).

Inicialmente, Selvester e colaboradores descreveram alterações do ECG e do vetorcardiograma de pacientes com infarto do miocárdio, correlacionando-as com o tamanho da lesão miocárdica e função ventricular esquerda. Neste



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

estudo, diferentes parâmetros eletrocardiográficos e vetorcardiográficos foram associados a lesões miocárdicas de diferentes tamanhos (de 1 a 8 centímetros). Os autores descreveram que lesões com 3 centímetros (cm) de diâmetro ou menores estavam associadas com função ventricular normal ou próxima do normal, infartos com 4 a 6 cm foram associados com disfunção ventricular moderada e lesões com 7 a 9 cm foram associadas com disfunção ventricular mais importante. Ainda, lesões com 1 a 2 cm foram consideradas não específicas e poderiam estar relacionadas tanto a infartos quanto a processos inflamatórios do miocárdio (19).

Posteriormente, com o avanço dos estudos de simulação por computador, foi possível criar um sistema de pontos para as alterações em derivações eletrocardiográficas específicas e estabelecer o valor de 3% de fibrose para cada ponto no ECG (20).

É importante ressaltar que, em um primeiro momento, o escore de Selvester foi desenvolvido para estimativa do tamanho do infarto do miocárdio em ECGs sem fatores de confusão como bloqueios de ramo e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e validado através de estudos de necropsia de pacientes que foram a óbito após infartos de parede anterior, inferior ou posterolateral do VE (21)(22)(23).

Mais de 30 anos após a descrição inicial de Selvester, com a finalidade de se avaliar tanto ECGs de pacientes com infarto do miocárdio que apresentavam fatores de confusão como BRD, BDASE, BRD+BDASE, HVE e bloqueio de ramo esquerdo (BRE), assim como avaliar ECGs alterados de pacientes portadores de miocardiopatias não isquêmicas, foi descrito o escore de Selvester modificado para tais alterações eletrocardiográficas. Deste modo, foi possível ampliar a utilização do mesmo para um maior número de pacientes com doenças cardíacas estruturais de diferentes etiologias como a MC (24).

Deve ser ressaltado que para a utilização correta do escore de Selvester, é necessário identificar adequadamente o distúrbio de condução ou a presença de HVE no ECG, além de ajustar os valores da amplitude e



duração do complexo QRS de acordo com a idade e gênero do paciente conforme demonstrado na Figura 2 (25).

Figura 2 – Escore de Selvester ou escore de QRS

QRS Scoring

Patient ID _____ QRS duration _____ Amplitude adjust _____
 (↑1%/yr age 20-54; ↓1%/yr >55 yrs; ↓10% for females)

Age & gender _____ QRS axis _____ Duration adjust _____ RAO(**, ***) Yes/No
 (↓ 10% for females)

| Lead | RBBB | | LAFB | | LAFB + RBBB | | LVH | | No Confounders | | Lead | LBBB | |
|------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|--------------|--|-----------------------|
| | Criteria | Pts | Criteria | Pts | Criteria | Pts | Criteria | Pts | Criteria | Pts | | Criteria | Pts |
| I | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV | 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV | 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV | 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV | 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV | 1 1 1 | I | any Q R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 | 1 2 1 |
| II | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 | II | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 |
| aVL | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 | 1 1 | Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 1 1 | Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 1 1 | Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 1 1 | Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 1 1 | aVL | Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms | 2 1 |
| aVF | Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 | 3 2 1 2 | Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 | 3 2 1 2 | Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 | 3 2 1 2 | Q ≥ 60 ms Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 3 2 1 2 | Q ≥ 60 ms Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 | 3 2 1 2 | aVF | Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 | 2 1 1 1 |
| V1 Ant. | Q ≥ 50 ms any Q Init R ≤ 20 ms | 2 1 1 | any QR any QR | 1 1 | any Q any Q | 1 1 | any QR (or any Q if *) Ntchlnit40 | 1 1 | any Q any Q | 1 1 | V1 Ant.*** | R ≥ 0.3 mV R ≥ 30 ms R ≥ 0.2 mV R ≥ 20 ms | 2 1 1 1 |
| V1 Post.** | Init R ≥ 60 ms Init R ≥ 1.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 1.0 mV | 2 2 1 1 | R/S ≥ 1 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 0.7 mV | 1 2 2 1 | Init R ≥ 60 ms Init R ≥ 1.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 1.0 mV | 2 2 1 1 | R/S ≥ 1 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 0.7 mV | 1 2 2 1 | R/S ≥ 1 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 0.7 mV | 1 2 2 1 | V1 Post.*** | S/S' ≥ 2.0 S/S' ≥ 1.5 S/S' ≥ 1.25 | 3 2 1 |
| V2 Ant. | Q ≥ 50 ms any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1 mV | 2 1 1 1 | Q ≥ 50 ms any QR R ≤ 10 ms R ≤ 0.1 mV | 2 1 1 1 | Q ≥ 50 ms any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1 mV | 2 1 1 1 | Q ≥ 50 ms any QR (or any Q if *) Ntchlnit40 | 2 1 1 | any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1 mV | 1 1 1 | V2 Ant.*** | R ≥ 0.4 mV R ≥ 30 ms R ≥ 1.5 mV R ≥ 20 ms | 2 1 1 1 |
| V2 Post.** | Init R ≥ 70 ms Init R ≥ 2.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 2.0 mV | 2 2 1 1 | R/S ≥ 1.5 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 1.5 mV | 1 2 2 1 | Init R ≥ 70 ms Init R ≥ 2.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 2.0 mV | 2 2 1 1 | R/S ≥ 1.5 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 1.5 mV | 1 2 2 1 | R/S ≥ 1.5 R ≥ 2 mV R ≥ 2 mV R ≥ 1.5 mV | 1 2 2 1 | V2 Post.*** | S/S' ≥ 2.5 S/S' ≥ 2.0 S/S' ≥ 1.5 | 3 2 2 |
| V3 | Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 2 1 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 2 1 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 2 1 1 1 1 1 1 | QRs (Q ≥ 30 ms) Ntchlnit40 any QR (or any Q if *) | 2 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms | 2 1 1 1 | V3 | any Q R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.5 mV | 1 2 1 1 1 |
| V4 | Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | V4 | Q ≥ 20 ms R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.5 mV | 1 2 1 1 1 |
| V5 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 1.5 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 1.5 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | V5 | Q ≥ 20 ms R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV | 1 2 1 1 1 |
| V6 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 2 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 2 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.8 mV Ntchlnit40 | 1 2 1 1 1 1 1 | V6 | any Q R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV | 1 2 1 1 1 |
| Total | Points | | Points | | Points | | Points | | Points | | Total | Points | |
| %LV infarct (3 x #pts) | | % LV infarct (3 x #pts) | | %LV infarct (3 x #pts) | | % LV infarct (3 x #pts) | | %LV infarct (3 x #pts) | | | | %LV infarct (3 x #pts) | |

*(for LVH) if ≥ 4 other points in leads I, aVL, V4, V5 or V6 then count QS in V1-V3
 ** (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1 mV or aVF P ≥ .175 mV, then exclude V1-V2 Post criteria
 *** (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1 mV or aVF P ≥ .175 mV, then exclude V1-V2 R-criteria points

Adaptado de Z. Loring et al. / Journal of Electrocardiology 44 (2011) 544–554



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

1.4– Ressonância Magnética Cardíaca

A ampliação do uso do escore de QRS para avaliação de ECGs com fatores de confusão foi possível devido emprego da ressonância magnética cardíaca (RMC) para análise de FM através da técnica de realce tardio (RT). Tal técnica envolve a utilização de meio de contraste à base de gadolínio (Gd) e permite a avaliação da presença e quantificação da FM de maneira não invasiva com boa acurácia (24).

A RMC é um método diagnóstico caracterizado por sua excelente resolução espacial, que não utiliza radiação ionizante ou meio de contraste de grande potencial nefrotóxico. O exame permite a avaliação da anatomia cardíaca, quantificação da função biventricular, com destaque para análise do ventrículo direito (VD) e do ápice do VE (que podem ter limitação ao ecocardiograma), além de caracterização tecidual de forma acurada e reproduzível (26).

A técnica de realce tardio utilizada para avaliação de FM se baseia em uma sequência de pulsos ponderada em T1 após a infusão do meio de contraste baseado em Gd. O Gd não penetra membranas celulares íntegras e, assim, tem distribuição extracelular. Nas regiões de FM, ocorre aumento do espaço extracelular e, deste modo, o Gd pode se distribuir livremente, além de ter sua saída mais lenta destas áreas. Esses dois fatores fazem com que a concentração do contraste, cerca de 10 a 20 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões de fibrose do que no tecido miocárdico normal, tornando as áreas de FM claras (sinal hiperintenso) nas imagens de RT (27,28).

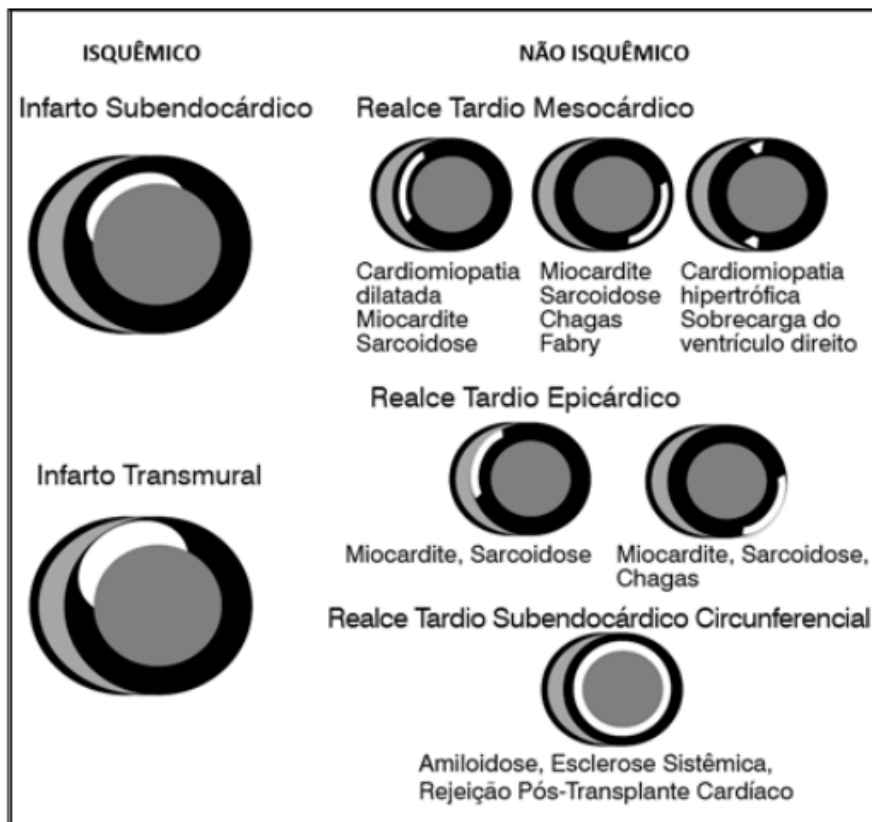
Uma das maiores contribuições do exame de RMC e particularmente da técnica de RT foi a possibilidade de auxiliar no diagnóstico diferencial entre miocardiopatias isquêmica e não isquêmicas como demonstrado em esquema na Figura 3 (29). De forma resumida, o padrão isquêmico de RT envolve o subendocárdio e apresenta diferentes extensões, desde acometimento apenas do subendocárdio até acometimento transmural de determinado segmento



ventricular, respeitando os territórios de irrigação coronariana (30). Por outro lado, o padrão não isquêmico caracteristicamente poupa o subendocárdio e pode envolver o mesocárdio ventricular, o subepicárdio, apresentar um padrão mais localizado ou mais difuso de acometimento ventricular, e está associado às mais diversas etiologias de miocardiopatia não isquêmica como: dilatada idiopática, miocardite, miocardiopatia hipertrófica, sarcoidose, amiloidose cardíaca, dentre outras (31).

Na MC, é importante ressaltar que, além do padrão de realce tardio subepicárdico (não isquêmico) descrito na figura 3, são encontrados outros padrões de FM, além de pacientes que não apresentam RT patológico (32). Os padrões de fibrose na MC serão descritos posteriormente.

Figura 3 – Padrões de realce tardio miocárdico



Adaptado de A. Carneiro *et al.* / Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(2):131-42



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Além do grande auxílio no diagnóstico diferencial entre miocardiopatias, a presença e extensão da FM avaliada através da RMC apresenta boa correlação com estudos de anatomopatologia tanto nas doenças do músculo cardíaco de etiologia isquêmica quanto não isquêmica. Kim *et al* demonstraram em estudo com cães que foram submetidos a oclusões coronarianas permanentes ou transitórias, que a presença de realce tardio nas imagens de RMC apresentavam extensão muito semelhante à fibrose identificada no músculo cardíaco nos exames de necropsia (27). Em miocardiopatias não isquêmicas, foi demonstrada também uma excelente correlação entre a FM avaliada pela sequência de RT e pela análise histológica de corações de pacientes transplantados cardíacos, em sua maioria por miocardiopatia dilatada (33).

1.4.1– Fibrose Miocárdica Detectada pelo Realce Tardio como Fator Prognóstico nas Miocardiopatias

A avaliação de FM pela RMC não só apresenta boa correlação com estudos de patologia, como também é um fator prognóstico relevante nas miocardiopatias (34).

Vários autores demonstraram que em pacientes com miocardiopatia isquêmica, além da disfunção ventricular esquerda, a presença e extensão da FM foram marcadores de aumento de mortalidade ou de necessidade de transplante cardíaco (35)(36).

Na miocardiopatia dilatada não isquêmica, a presença de RT patológico se correlacionou com aumento da mortalidade de causa cardíaca, implante e choque apropriado de cardiodesfibrilador implantável (CDI), hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de transplante cardíaco (37).

Em estudo de seguimento de 670 pacientes com diagnóstico de miocardite, a presença e extensão de RT se correlacionou com aumento de



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

eventos cardiovasculares em 5 anos independente da fração de ejeção do VE (38).

Na miocardiopatia hipertrófica, a presença e extensão da FM avaliada pela RMC tem relação com o aumento de morte súbita cardíaca e pode ser utilizada como uma ferramenta de auxílio na decisão sobre o implante de CDI para prevenção primária, além dos fatores de risco já estabelecidos (39)(40).

Em doenças sistêmicas que podem ter acometimento cardíaco, como a sarcoidose, e mesmo em valvopatias, como na estenose aórtica, a presença de RT apresenta relação com eventos cardíacos adversos (41)(42).

1.4.2– Escore de Selvester e Quantificação de Fibrose pela Ressonância Magnética

Devido boa correlação com estudos de anatomopatologia e demonstração de valor prognóstico em diversas miocardiopatias, a RMC se tornou o método de escolha para avaliação não invasiva de FM (43). Conseqüentemente, os estudos mais recentes com a utilização do escore de Selvester para estimativa de fibrose foram realizados comparando a análise eletrocardiográfica com os resultados encontrados na RMC através da técnica de RT.

A correlação entre o tamanho do infarto obtido através da RMC e o estimado pelo escore de Selvester foi demonstrada por diversos autores em infartos agudos ou crônicos, submetidos ou não à terapia de reperfusão miocárdica (44)(45)(46).

Strauss e colaboradores demonstraram boa correlação entre o QRS escore e a quantificação de fibrose através da RMC em pacientes com miocardiopatia isquêmica e não isquêmica, independentemente do padrão de ECG encontrado (com ou sem fatores de confusão, como bloqueios intraventriculares e HVE). Além disso, quanto maior o valor do QRS escore



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

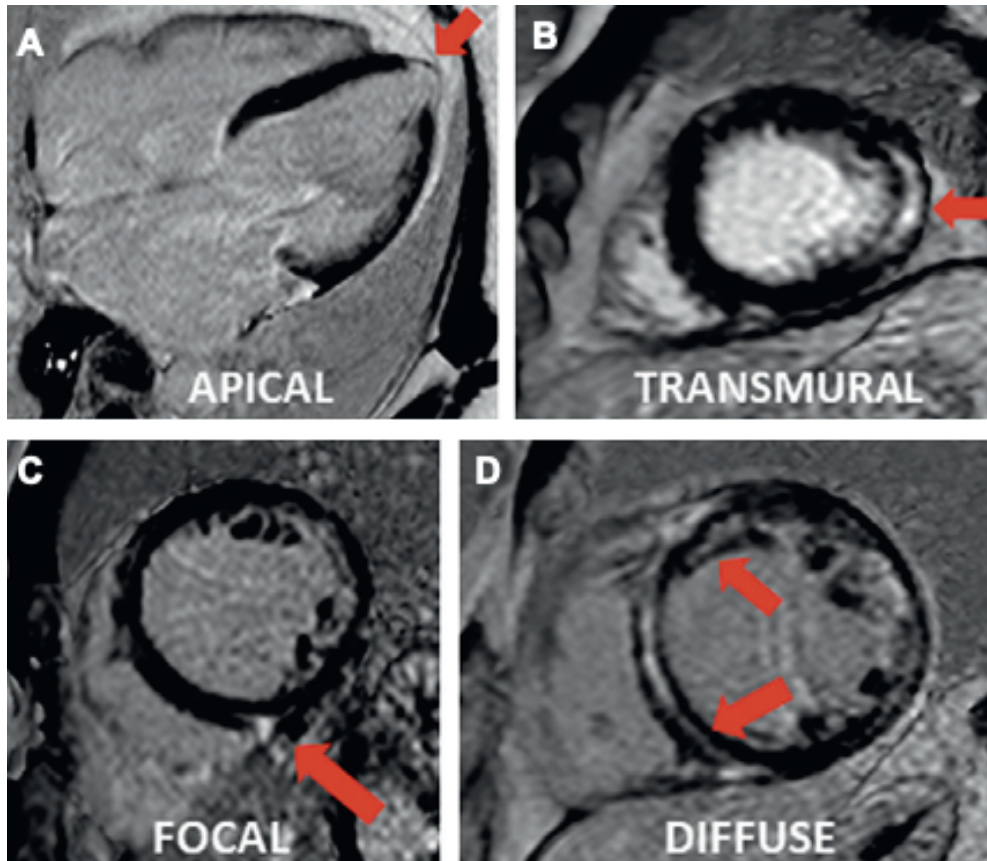
encontrado, maior a chance de indução de taquicardia ventricular monomórfica em estudo eletrofisiológico (47).

1.5– Ressonância Magnética Cardíaca e Miocardiopatia Chagásica

A possibilidade de quantificação da função ventricular direita, a melhor avaliação do ápice do VE e a caracterização de FM, tornaram a RMC um método de extremo valor na MC (48)(49).

Através da sequência de RT, foi possível uma melhor caracterização do acometimento do VE na DC. Rochitte *et al* demonstraram que o ápice ventricular, assim como os segmentos inferiores e inferolaterais foram os mais acometidos pela DC. Ainda, padrões de RT não isquêmicos, como mesocárdico, subepicárdico, difuso e padrão isquêmico, envolvendo o subendocárdio ou transmural (este último indistinguível de fibrose por doença arterial coronariana); foram encontrados na MC. Ressalta-se também que 20% dos pacientes com a forma indeterminada da doença apresentavam FM e que a extensão da fibrose se correlacionou com o grau de disfunção ventricular esquerda (50). Resultados semelhantes foram descritos por Regueiro *et al* quanto aos segmentos mais acometidos e presença de FM na forma indeterminada da doença, com destaque para os padrões de RT isquêmico e não isquêmico encontrados, que, segundo os autores, poderiam ser decorrentes de distúrbios microvasculares e miocardite crônica, respectivamente (51). Volpe e colaboradores também encontraram diferentes padrões de RT nos pacientes com MC, classificados pelos autores como padrão transmural: se presente em até 8 segmentos miocárdicos, ocupando >50% da espessura dos segmentos; padrão focal: não transmural, em até 8 segmentos miocárdicos e padrão difuso: se envolvimento > 8 segmentos miocárdicos, independentemente de ser transmural ou não. Neste estudo, não houve um padrão predominante de RT em relação aos outros. Ainda, cerca de 28% dos pacientes com MC não apresentavam FM (32) - Figura 4.

Figura 4 - Padrões de realce tardio na miocardiopatia chagásica.



Áreas de realce tardio em pacientes com miocardiopatia chagásica (setas vermelhas). A: realce tardio transmural no ápice do ventrículo esquerdo. B: realce tardio transmural no segmento lateroapical. C: pequeno foco de realce tardio patológico no segmento septoinferior médio. D: realce tardio mesocárdico em segmentos septais basais do ventrículo esquerdo (padrão considerado difuso pelos autores). Adaptado de G. Volpe *et al.* / JACC 2018; 72(21): 2567-76.

Além da RMC proporcionar melhor caracterização do envolvimento cardíaco na DC, a presença de FM se mostrou um importante estratificador de risco de eventos cardíacos adversos. Segundo Volpe *et al*, apenas idade avançada e FM foram preditores de morte de origem cardiovascular e taquicardia ventricular sustentada na MC. Neste estudo, o padrão de RT não teve relação com desfechos adversos (32). Ainda, Senra e colaboradores demonstraram que apenas a FM apresentou correlação com desfechos primários como mortalidade por todas as causas, necessidade de transplante cardíaco, terapia antitaquicardia ou choque apropriado pelo CDI e morte súbita



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

abortada. Além disso, os autores descreveram que 12,3 gramas de FM foi o melhor ponto de corte para predizer os desfechos combinados (52).

1.6– Escore de Selvester e Miocardiopatia Chagásica

O escore de Selvester, como marcador de lesão miocárdica na DC, já foi estudado em pacientes com as formas aguda e crônica da doença (53)(54).

Couceiro *et al* demonstraram que pacientes com a forma aguda da DC apresentaram valores de escore de QRS mais altos que indivíduos controle, evidenciando a presença de lesão miocárdica. Ainda, cerca de 17 meses após o tratamento destes indivíduos com o anti-parasitário benzonidazol, houve um aumento do escore de QRS, possivelmente decorrente da substituição do miocárdio lesado por tecido fibrótico (53).

Em estudo com indivíduos saudáveis e com DC na sua forma crônica divididos em 3 grupos: estágio A – pacientes com sorologia positiva, sem alterações em ECG ou radiografia de tórax; estágio B – pacientes com alteração em ECG, porém sem evidências de disfunção ventricular e estágio C – pacientes com alteração de ECG e cardiomegalia em radiografia de tórax e/ou disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma bidimensional; os autores encontraram valores de escore de QRS muito baixos em indivíduos sem DC e no estágio A, com aumento progressivo nos estágios B e C da doença, demonstrando um acometimento mais extenso do VE conforme a doença se encontrava em um estágio mais avançado. No mesmo estudo, biomarcadores como MMP2, TGF β 1 e TGF β 2, também aumentaram de acordo com o estágio da doença (54).

Nos estudos citados acima, ressalta-se que a FM foi avaliada apenas através do escore de QRS, sem realização de análise histopatológica ou RMC. Tal avaliação comparando-se o escore de Selvester e a RMC foi feita por outros autores usando um pequeno número de indivíduos portadores de DC.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Strauss e colaboradores avaliaram 44 pacientes com DC e encontraram uma boa correlação entre os valores do escore de QRS e a quantificação de FM pela técnica de RT. Além disso, os autores encontraram uma correlação inversa entre o escore de QRS e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Pacientes com insuficiência cardíaca em estágios mais avançados e com história de taquicardia ventricular (TV) também apresentavam valores mais altos. Valores de escore ≥ 2 pontos apresentaram boa acurácia para prever FM $\geq 10\%$ da massa miocárdica e valores ≥ 7 pontos foram preditores de FEVE $\leq 35\%$ e história de TV (55). Resultados semelhantes foram encontrados em estudo com 42 pacientes chagásicos em que um QRS escore ≥ 3 pontos foi preditor de FM $> 6\%$ quantificada através da RMC e acima de 7 pontos foi preditor de TV (56).

Com base nas evidências apresentadas, a comparação entre os achados de ECG com a presença e extensão da FM na DC em um número maior de pacientes através da RMC, torna-se importante à medida que, através da interpretação de um exame simples, pode-se, potencialmente, detectar aqueles pacientes com maior acometimento miocárdico e conseqüentemente, pior prognóstico.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

2. OBJETIVOS



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

2. OBJETIVOS

O estudo teve como objetivo analisar o ECG dos pacientes portadores de DC em acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), através do escore de Selvester, e correlacionar os resultados com a quantificação de FM e da FEVE através da RMC.

Adicionalmente, como objetivo secundário, correlacionar valores do escore de Selvester com a classificação de risco através do escore de Rassi.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

3. MATERIAIS E MÉTODOS



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1– Casuística

Foram incluídos no presente estudo, de maneira retrospectiva, os pacientes com DC em acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do HC-FMRP-USP, que realizaram exames de ECG e RMC, no intervalo de no máximo 1 ano, entre os anos de 2010 e 2018. Foi realizada revisão de prontuário para avaliação de sintomas de insuficiência cardíaca, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus) e uso de medicações, além da análise de radiografia de tórax, ecocardiograma de repouso, testes para avaliação de coronariopatia e Holter de 24 horas.

3.1.1– Critérios de Inclusão

- a) Pacientes maiores de 18 anos com confirmação diagnóstica de doença de Chagas através de dois exames sorológicos específicos e distintos.
- b) Pacientes que realizaram um ECG e uma RMC com intervalo de 1 ano, conforme rotina do Centro de Cardiologia da instituição.

3.1.2– Critérios de Exclusão

- a) Pacientes com contraindicação à realização de ressonância magnética por presença de dispositivo cardíaco (marcapasso, ressinchronizador ou CDI) não compatível, cliques metálicos em sistema nervoso central ou implantes cocleares.
- b) Pacientes com contraindicação ao uso de contraste a base de gadolínio por insuficiência renal (*clearance* de creatinina <30ml/min).



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- c) Pacientes com ECG ou RMC não interpretáveis.
- d) Pacientes com possíveis alterações em ECG ou RMC sugestivas ou com história clínica de: infarto do miocárdio prévio, doença coronariana conhecida, múltiplos fatores de risco para coronariopatia ou doença valvar significativa.

3.2– Aspectos Éticos

O estudo obteve aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa Médica do HC-FMRP-USP (Anexo A).

3.3– Eletrocardiograma

O ECG de 12 derivações foi analisado conforme a III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos e fluxograma para posterior cálculo do escore de Selvester (57)(23).

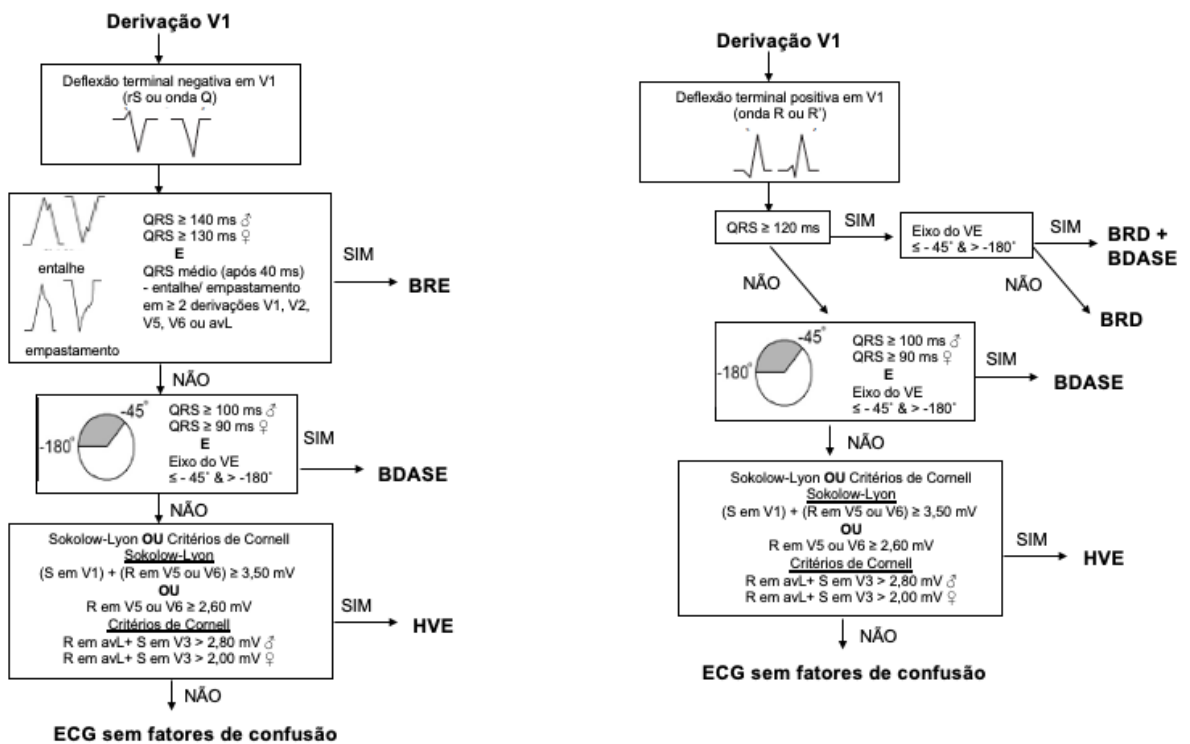
Foram analisadas as seguintes variáveis eletrocardiográficas:

- Ritmo cardíaco: sinusal, fibrilação atrial ou outros;
- Frequência cardíaca: abaixo de 60 batimentos por minuto, entre 60 e 120 e acima de 120 batimentos por minuto;
- Duração do complexo QRS em milissegundos;
- Baixa voltagem do complexo QRS ($< 0,5$ mV nas derivações do plano frontal e $< 1,0$ mV nas derivações precordiais);
- Presença de extrassístoles supraventriculares ou ventriculares;
- Presença de BAV 1º grau (intervalo PR superior a 200 ms);
- Presença de BRD, BDASE, BRD+BDASE, BRE ou HVE ou ausência de fatores de confusão, isto é, ausência de distúrbios de condução intraventricular ou HVE (figura 5).



Posteriormente, foi realizado o cálculo do escore de Selvester eletrocardiográfico de acordo com os critérios para cada tipo de alteração encontrada conforme tabela demonstrada na figura 2 (24).

Figura 5 - Fluxograma para definição de presença de distúrbios de condução intraventricular ou hipertrofia ventricular esquerda.



BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. Adaptado de Z. Loring *et al.* / Journal of Electrocardiology 44 (2011) 544–554.

3.4– Ressonância Magnética Cardíaca

Os exames foram realizados em aparelho de RM de 1,5 Tesla (Achieva, Philips Medical Systems, the Netherlands), utilizando bobina de superfície com arranjo de fase, sincronização cardíaca com o ECG e respiratória.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

A geração dos planos cardíacos, avaliação dos volumes ventriculares e fração de ejeção, além das sequências de realce tardio para a avaliação de FM foram realizados de acordo com protocolos bem estabelecidos (58).

As principais sequências realizadas foram:

- Para avaliação de volumes e função dos ventrículos: sequências Cine SSFP (do inglês “Steady State Free Precession”), com os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) de 3,8 ms, tempo de eco (TE) de 1,6 ms, flip angle de 45°, matriz de 256 x 160 e campo de visão (FOV, do inglês “field of view”) de 360-400 mm, espessura do corte de 8 mm e aquisição de 30 fases e resolução temporal de 30–50 ms. Foram realizados cortes nos eixos longos vertical e horizontal do VE, correspondendo às projeções de 2 câmaras (átrio e ventrículo esquerdos) e 4 câmaras (2 átrios e 2 ventrículos), respectivamente. Após, foram adquiridos de 9 a 12 cortes no eixo curto do VE (2 mm de espaçamento entre os cortes), cobrindo do ápice até a base dos ventrículos.

- Para avaliação de FM: sequências de realce tardio, realizadas 10 minutos após a infusão de 0,2 mmol/kg de contraste Gadodiamide (Omniscan®, GE Healthcare, USA) IR-FGRE (do inglês, “Inversion Recovery Fast Gradient-Echo”) ponderada em T1, com TR de 5,4 ms, TE de 1,3 ms, flip angle de 20°, matriz de 256 x 192 e FOV de 360-400 mm, com espessura do corte de 10 mm e tempo de inversão (TI) de 150 a 280 ms (selecionado com base na sequência TI Scout realizada logo antes). Foram realizados cortes de 2 e 4 câmaras, assim como 10–12 cortes no eixo curto (sem espaçamento), nas mesmas posições em que foram realizadas as sequências cine.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

3.4.1– Análise do Exame de Ressonância Magnética

A análise de volumes e função ventricular, assim como análise de FM através das sequências de RT foram realizadas através do software MASS Research Version (Leiden University, Leiden, The Netherlands).

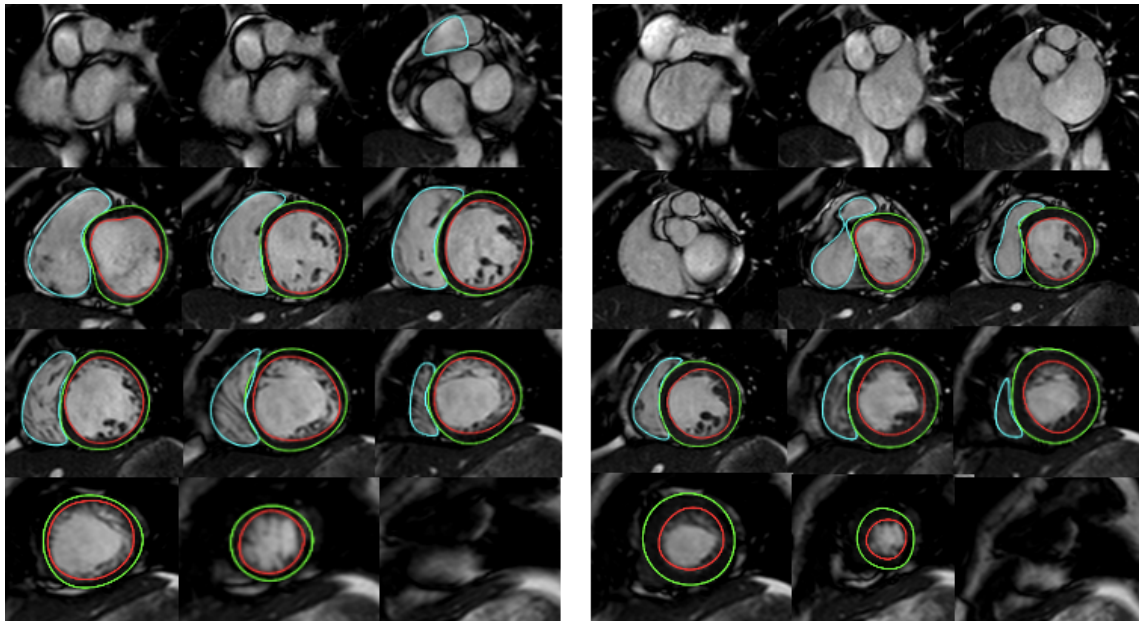
Para a análise funcional foram utilizadas as sequências cine SSFP do eixo curto, de acordo com as últimas atualizações de interpretação e pós-processamento de imagem em RMC (59):

- Inicialmente, as fases compatíveis com a diástole e a sístole ventriculares foram definidas da seguinte maneira: a diástole sendo aquela em que se observou a dilatação máxima da cavidade ventricular e a sístole, aquela em que se observou a máxima redução do tamanho cavitário.

- Após, foi feito o delineamento manual das bordas epicárdicas do VE e endocárdicas dos ventrículos esquerdo e direito tanto na diástole quanto na sístole. Músculos papilares e trabeculações foram considerados como parte da cavidade ventricular.

- Feito isso, o software calculou automaticamente os volumes sistólico (VSF) e diastólico final (VDF) de ambos os ventrículos, bem como as respectivas frações de ejeção. Para o cálculo da massa do VE, a diferença entre os volumes epicárdico total e endocárdico total na diástole ventricular foi multiplicada pela densidade específica do miocárdio (1,05 g/ml) para obtenção do valor em gramas (Figura 6).

Figura 6 – Contorno das bordas ventriculares na diástole e sístole nas sequências cine do eixo curto.



Sequência cine eixo curto de uma paciente do sexo feminino, 28 anos, com miocardiopatia chagásica. Em azul observa-se o contorno das bordas endocárdicas do ventrículo direito na diástole (à esquerda) e sístole ventricular (à direita). Em verde e vermelho estão delineadas as bordas do epicárdio e do endocárdio do ventrículo esquerdo respectivamente na diástole (à esquerda) e sístole ventricular (à direita).

Para a análise de FM, todas as imagens de RT foram visualmente avaliadas quanto à presença ou ausência de alterações patológicas. Conforme explicado previamente, as áreas de FM aparecem como áreas de hipersinal (claras), enquanto o miocárdio normal aparece com hipossinal (escuras), como exemplificado na figura 7.

Nos pacientes que apresentavam áreas de fibrose miocárdica, estas foram quantificadas em gramas de acordo com a técnica descrita por Amado *et al* (60) e utilizada posteriormente por Schmidt e colaboradores (61). Inicialmente foram delineadas as bordas do endocárdio e do epicárdio do VE na sequência de RT, no plano do eixo curto, desde a base até o ápice ventricular. Em seguida, foi definida uma região com a máxima intensidade de sinal do miocárdio (área clara, compatível com fibrose miocárdica) e uma

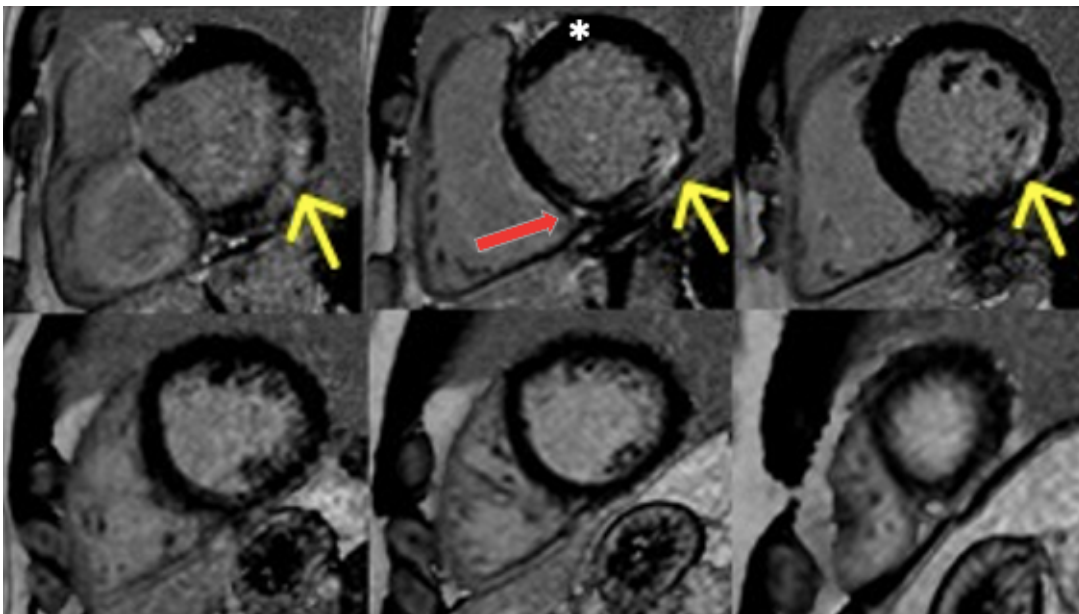


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

região de miocárdio sadio (miocárdio remoto). As áreas com intensidade de sinal com 50% do valor máximo encontrado e acima foram consideradas áreas de FM. Os valores em gramas e em porcentagem de fibrose em relação à massa do VE foram utilizados para as análises realizadas.

Figura 7 – Sequências de realce tardio do eixo curto de paciente seguido em nosso serviço com miocardiopatia chagásica.



As setas amarelas apontam para as áreas de hipersinal (claras) que correspondem à fibrose miocárdica nos segmentos inferior basal, inferolateral basal e inferolateral médio do ventrículo esquerdo com envolvimento do subendocárdio. A seta vermelha aponta para fibrose em mesocárdio do segmento septoinferior basal. Nota-se o miocárdio normal com sinal hipointenso (asterisco).

3.5– Análise Estatística

As variáveis contínuas não paramétricas foram demonstradas através de medianas e intervalos interquartis. Para testar se as variáveis apresentavam distribuição normal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram descritas como números totais e porcentagens.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a relação entre o QRS score e quantificação da FM e da FEVE pela RMC. Ainda, para avaliar a concordância entre a porcentagem de FM estimada pelo QRS score e medida pela RMC, foi feita a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman.

Os pacientes foram divididos em tercis baseado nos valores QRS score. Para se comparar a quantidade de FM e a FEVE entre os grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Curvas ROC foram então geradas para definir pontos de corte do QRS score para identificar: fibrose pela $RMC \geq 10\%$ da massa do VE; fibrose pela $RMC \geq 12,3$ gramas; $FEVE < 50\%$ ou $FEVE < 35\%$. A relação dos valores de QRS score com a classificação dos pacientes em baixo, moderado e alto risco pelo score de Rassi foi feita através do teste de Kruskal-Wallis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas com o software Stata versão 12.1 (StataCorp, College Station, Texas).



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

4. RESULTADOS

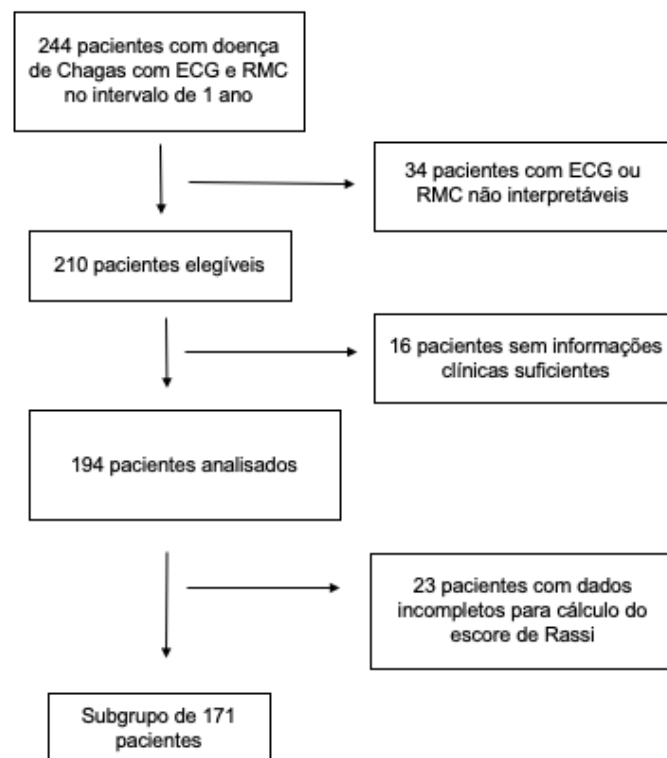


4. RESULTADOS

4.1- Dados Clínicos e Demográficos

No período de 2010 a 2018, 244 pacientes seguidos no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do HC-FMRP-USP realizaram RMC e ECG no intervalo de 1 ano. Do total, 34 pacientes foram excluídos por má qualidade técnica de um ou outro exame, resultando em 210 pacientes. Após cuidadosa revisão de prontuário, 16 pacientes com informações clínicas incompletas foram excluídos, com um resultado de 194 pacientes. A comparação do escore de Selvester com o escore de Rassi foi possível em um subgrupo de 171 pacientes que possuíam todos os dados necessários - Figura 8.

Figura 8 - Fluxograma do estudo



ECG: eletrocardiograma/ RMC: ressonância magnética cardíaca.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

A mediana do intervalo de tempo entre os exames de ECG e RMC foi de 30 [9-70] dias. A mediana de idade dos pacientes foi 56 [44-67] anos, sendo 98 mulheres (50,5%). A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional pela NYHA I ou II (172 pacientes, 89%) e 22 pacientes (11%) estavam em classe funcional III ou IV. Dentre as comorbidades presentes, a mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica, em 43% da população (83 pacientes), seguida de dislipidemia em 26% (51 pacientes). Doze pacientes (6%) tinham diabetes mellitus e 45 pacientes eram tabagistas (23%). À critério clínico, 103 pacientes (53%) realizaram algum exame para exclusão de doença arterial coronariana (teste ergométrico, ecocardiograma de estresse, cintilografia miocárdica, angiogramografia de artérias coronárias ou cateterismo cardíaco).

Com relação ao uso de medicações, 97 pacientes (50%) estavam em uso de beta-bloqueadores, 91 pacientes (47%) em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, 39 pacientes (20%) em uso de bloqueadores do receptor de angiotensina e 35 pacientes (18%) em uso de espironolactona. Ainda, 57 pacientes (29%) estavam em uso de furosemida, 41 pacientes (21%) em uso de estatina e 34 pacientes (18%) estavam em uso de varfarina.

Em 171 pacientes foi possível o cálculo do Escore de Rassi, sendo que o escore mediano foi de 8 pontos, com intervalo interquartil de 5-11. A tabela 1 resume as características clínicas e demográficas dos pacientes.



Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

| Dados demográficos e clínicos (n=194) | |
|--|------------|
| Mulheres | 98 (50,5%) |
| Idade (anos) | 56 [44-67] |
| Classe funcional NYHA | |
| I/II | 172 (89%) |
| III/IV | 22 (11%) |
| Hipertensão | 83 (43%) |
| Diabetes mellitus | 12 (6%) |
| Dislipidemia | 51 (26%) |
| Tabagismo atual | 45 (23%) |
| Exame para excluir DAC* | 103 (53%) |
| Escore de Rassi[#] (pontos) | 8 [5-11] |
| Medicamentos | |
| IECA | 91 (47%) |
| BRA | 39 (20%) |
| Beta-bloqueadores | 97 (50%) |
| Espironolactona | 35 (18%) |
| Furosemida | 57 (29%) |
| Tiazídicos | 30 (15%) |
| Amiodarona | 46 (23%) |
| Estatina | 41 (21%) |
| Aspirina | 21 (19%) |
| Varfarina | 34 (18%) |
| Anticoagulantes orais diretos | 1 (0,5%) |

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA = New York Heart Association

* Teste ergométrico, ecocardiograma de estresse, cintilografia miocárdica, angiogramografia de artérias coronárias ou cateterismo cardíaco

[#]Realizado em 171 pacientes



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

4.2 - Características Eletrocardiográficas e da Ressonância Magnética Cardíaca

A maioria dos pacientes apresentava ritmo sinusal ao ECG (173 pacientes - 89%), sendo o segundo ritmo mais prevalente, fibrilação atrial em 18 pacientes (9%). A frequência cardíaca de 114 pacientes (59%) estava entre 60 e 120 batimentos por minuto e 80 pacientes (41%) apresentavam frequência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto. Em relação à presença ou ausência de distúrbio de condução intraventricular, 71 pacientes (37%) não apresentavam nenhum tipo de bloqueio. O mais prevalente foi a associação de BRD+BDASE em 58 pacientes (30%). O segundo distúrbio mais prevalente foi BRD em 34 pacientes (17%), em seguida BDASE isolado em 17 pacientes (9%) e o menos prevalente foi o BRE em 14 pacientes (7%). Ainda, 35 pacientes (18%) apresentavam extrassístoles ventriculares no ECG em repouso. A mediana do escore de Selvester foi de 4 pontos (intervalo interquartil 2-6).

Em relação aos achados da RMC, a mediana da FEVE foi de 48,5%, com intervalo interquartil de 36-59. Ainda, o VDF mediano do VE foi de 188,5 ml [145-154], o VSF de 93,5 ml [60-156] e o VS de 87 ml [72-103]. A mediana da massa do VE foi de 106 gramas [85-134] e da massa de fibrose, de 8,2 gramas [1,3-17]. A porcentagem de FM mediana em relação à massa miocárdica foi de 7,6% [1,6-14,7]. A fração de ejeção mediana do VD foi de 55% com intervalo interquartil de 50-60. A mediana do VDF do VD encontrada foi de 146,5 ml [120-182], com VSF de 65 ml [48-89] e VS de 79 ml [66-94]. Os achados de ECG e RMC estão resumidos na tabela 2.



Tabela 2 - Características eletrocardiográficas e da ressonância magnética cardíaca

Dados ECG (n=194)

Frequência cardíaca

| | |
|--------------------|-----------|
| Entre 60 e 120 bpm | 114 (59%) |
| Menor que 60 bpm | 80 (41%) |

Ritmo

| | |
|-------------------|-----------|
| Sinusal | 173 (89%) |
| Fibrilação atrial | 18 (9%) |
| Flutter atrial | 3 (2%) |

Bloqueios atrioventriculares

| | |
|----------------|-----------|
| Nenhum | 160 (82%) |
| 1º grau | 32 (17%) |
| 2º grau tipo 1 | 2 (1%) |

Duração do complexo QRS (ms)

120 [80-140]

Distúrbios de condução intraventricular

| | |
|-----------|----------|
| Nenhum | 71 (37%) |
| BRD | 34 (17%) |
| BDASE | 17 (9%) |
| BRD+BDASE | 58 (30%) |
| BRE | 14 (7%) |

Extrassístoles

| | |
|--------------------|----------|
| Supraventriculares | 20 (10%) |
| Ventriculares | 35 (18%) |

Outros achados

| | |
|------------------------------------|--------|
| Baixa voltagem do complexo QRS | 7 (4%) |
| Hipertrofia ventricular esquerda * | 2 (1%) |

ECG sem fatores de confusão[#]

69 (35%)

Escore de Selvester (pontos)

4 [2-6]

Escore de Selvester (% fibrose estimada)

12 [6-18]

Dados RMC (n=194)

Ventrículo esquerdo

| | |
|----------------------------|-----------------|
| Fração de ejeção (%) | 48,5 [36-59] |
| VDF (ml) | 188,5 [145-254] |
| VSF (ml) | 93,5 [60-156] |
| VS (ml) | 87 [72-103] |
| Massa (gramas) | 106 [85-134] |
| Fibrose (gramas) | 8,2 [1,3-17] |
| Fibrose (% da massa do VE) | 7,6 [1,6-14,7] |



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Ventrículo direito

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| Fração de ejeção (%) | 55 [50-60] |
| VDF (ml) | 146,5 [120-182] |
| VSF (ml) | 65 [48-89] |
| VS (ml) | 79 [66-94] |

BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; bpm: batimentos por minuto; ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; VDF: volume diastólico final; VE: ventrículo esquerdo; VS: volume sistólico; VSF: volume sistólico final.

* Hipertrofia ventricular esquerda não associada a distúrbios da condução intraventricular.

Eletrocardiograma sem distúrbios da condução intraventricular ou hipertrofia ventricular esquerda.

4.3 - Relação entre o Escore de Selvester e a Fibrose Miocárdica e a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Avaliadas pela Ressonância Magnética Cardíaca.

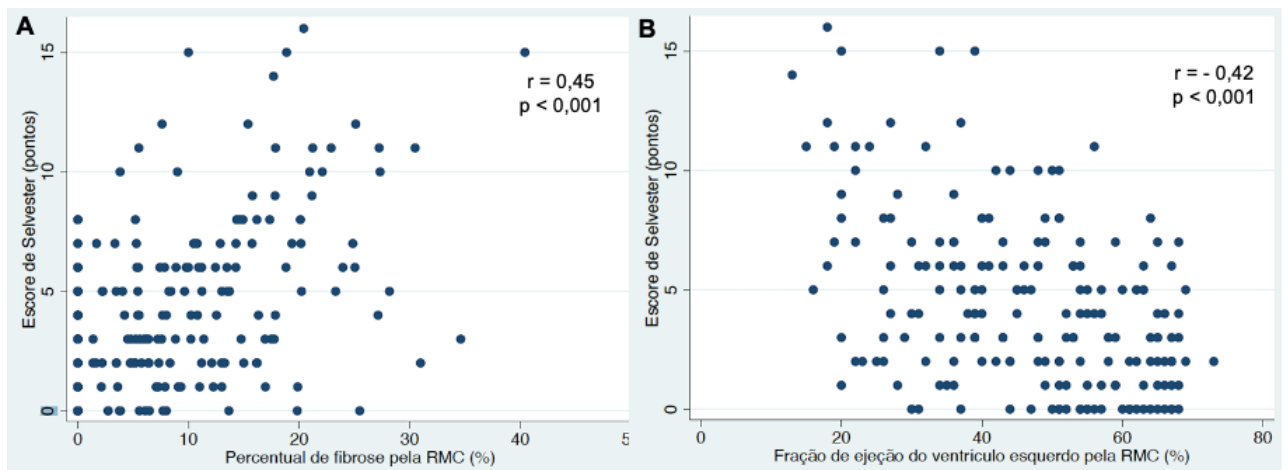
O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação moderada entre a estimativa de FM pelo escore de Selvester e a porcentagem de fibrose em relação à massa miocárdica do VE medida pela RMC ($r = 0,45$; $p < 0,001$). Resultados semelhantes foram encontrados comparando-se a estimativa de FM pelo escore de Selvester e a FEVE ($r = - 0,42$; $p < 0,001$), com correlação também moderada, porém negativa. A figura 9 representa graficamente a análise de correlação entre os métodos. A figura 10 exemplifica a análise de ECG e RMC de um paciente do estudo.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

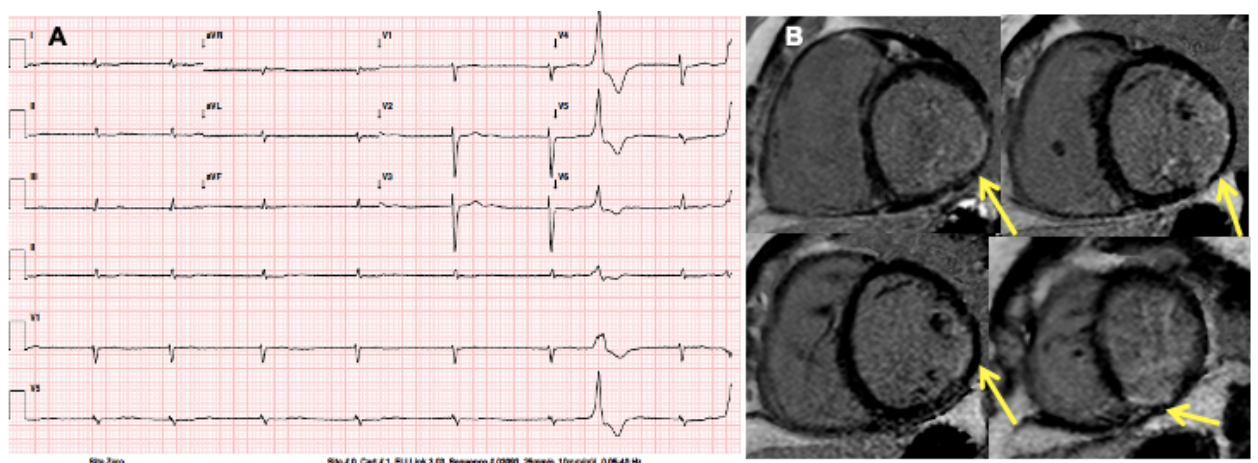
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 9 - Gráficos de dispersão representando a relação entre os valores do escore de Selvester e a porcentagem de fibrose miocárdica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo medidas pela ressonância magnética cardíaca.



RMC: ressonância magnética cardíaca

Figura 10 - Paciente do sexo feminino, 55 anos, portadora de miocardiopatia chagásica.



A= Eletrocardiograma de 12 derivações sem fatores de confusão com escore de Selvester = 6 pontos (fibrose estimada de $6 \times 3\% = 18\%$). B= Imagens de ressonância magnética cardíaca, sequência de realce tardio, eixo curto. As setas amarelas indicam áreas de hipersinal compatível com fibrose miocárdica calculada = 18 gramas (14% da massa miocárdica).

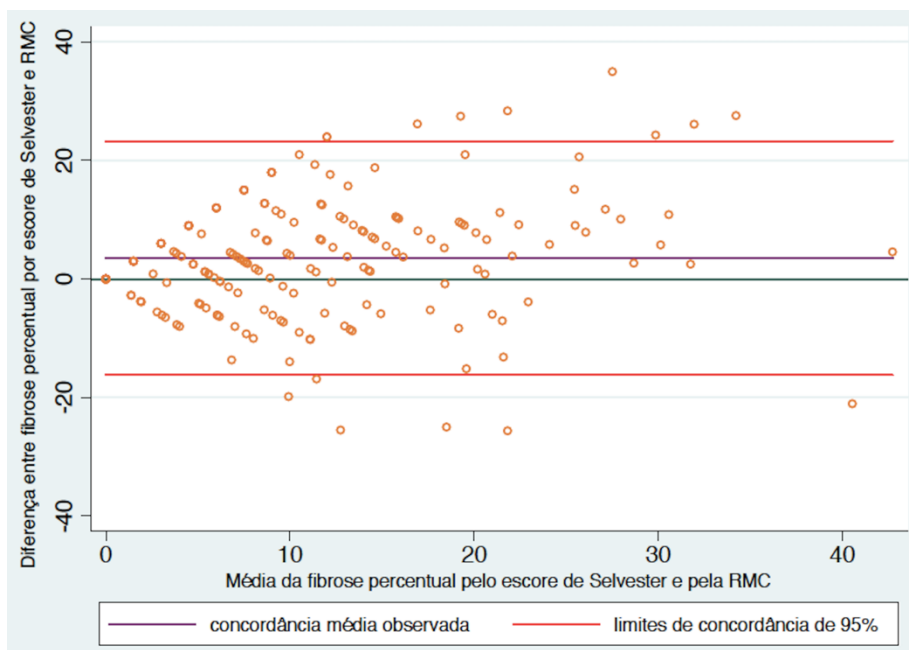


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Com o objetivo de se avaliar a correlação entre a porcentagem de FM medida pela RMC e estimada pelo escore de Selvester, foi realizado o gráfico de análise de concordância entre métodos de Bland-Altman, com uma diferença média de 3,5% entre os métodos ($3,5\% \pm 10$), como representado na figura 11.

Figura 11 - Gráfico de Bland-Altman para análise de concordância entre a porcentagem de fibrose miocárdica medida pela ressonância magnética cardíaca e estimada pelo escore de Selvester.



RMC: ressonância magnética cardíaca

4.4 - Análise da Porcentagem de Fibrose Miocárdica e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Baseados na Divisão em Tercis de Acordo com Valores do escore de Selvester.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

A comparação da porcentagem de FM entre 3 grupos de acordo com valores do escore de Selvester (grupo 1 - QRS escore de 0 a 2 pontos; grupo 2 - de 3 a 5 pontos e grupo 3 ≥ 6 pontos) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 ($p=0,061$), porém com diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 3 ($p < 0,001$) e grupos 2 e 3 ($p < 0,001$), como ilustrado na tabela 3 e na figura 12A.

Tabela 3 - Valores do escore de Selvester relacionados à porcentagem de fibrose miocárdica avaliada pela ressonância magnética cardíaca.

| Escore de Selvester (tercis) | n=194 | Escore | Fibrose (%)* | Comparações entre tercís (Wilcoxon) | | |
|------------------------------|-------|----------|-----------------|-------------------------------------|---------|---------|
| | | | | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| 1 | 73 | 0 a 2 | 3,9 [0-9,0] | 0,061 | < 0,001 | < 0,001 |
| 2 | 58 | 3 a 5 | 6,3 [1,4-12,5] | | | |
| 3 | 63 | ≥ 6 | 14,3 [7,6-20,2] | | | |

*mediana [intervalo interquartil]

A análise da FEVE de acordo com os valores do escore de Selvester em cada um dos 3 grupos (grupo 1 - escore de 0 a 2 pontos; grupo 2 - de 3 a 5 pontos e grupo 3 ≥ 6 pontos) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 ($p=0,054$), porém com diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 3 ($p < 0,001$) e grupos 2 e 3 ($p < 0,001$), conforme exemplificado na tabela 4 e na figura 12B.

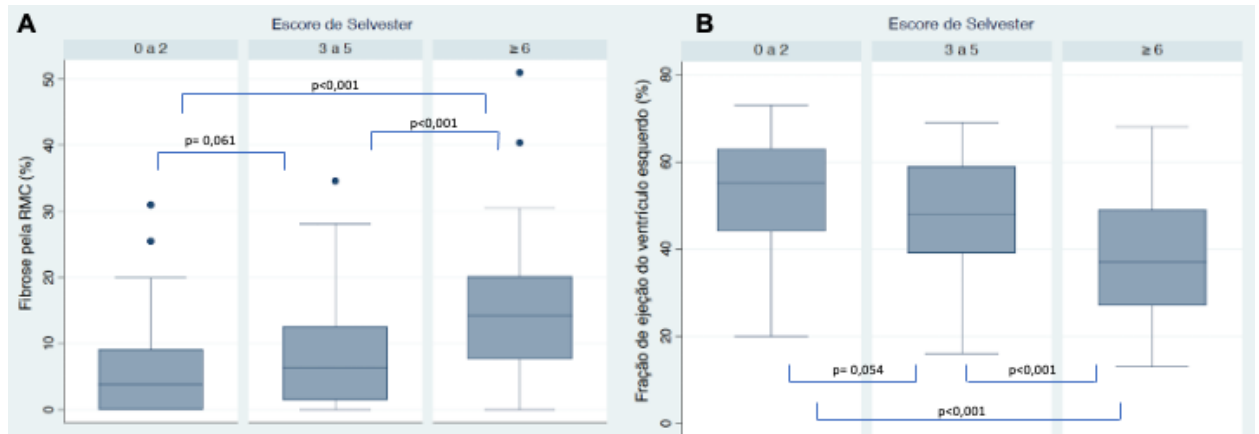
Tabela 4 - Valores do escore de Selvester relacionados à fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pela ressonância magnética cardíaca.

| Escore de Selvester (tercis) | n=194 | Escore | FEVE (%)* | Comparações entre tercís (Wilcoxon) | | |
|------------------------------|-------|----------|------------|-------------------------------------|---------|---------|
| | | | | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| 1 | 73 | 0 a 2 | 55 [44-63] | 0,054 | < 0,001 | < 0,001 |
| 2 | 58 | 3 a 5 | 48 [39-59] | | | |
| 3 | 63 | ≥ 6 | 37 [27-49] | | | |

*mediana [intervalo interquartil]; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo



Figura 12 - Box plot da porcentagem de fibrose miocárdica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com valores do escore de Selvester.



RMC: ressonância magnética cardíaca

4.5 - Análise de Curvas ROC para Identificação de Valores de Maior Acurácia do escore de Selvester para Predizer Fibrose Miocárdica Significativa e Disfunção Ventricular Esquerda.

O valor do escore de Selvester ≥ 5 pontos teve a maior acurácia em predizer fibrose $\geq 12,3$ gramas; fibrose $\geq 10\%$ da massa do VE e FEVE levemente reduzida (FEVE $< 50\%$); enquanto um escore ≥ 6 pontos teve a maior acurácia em predizer FEVE significativamente reduzida (FEVE $< 35\%$) com boa especificidade. Os resultados encontram-se na tabela 5 e estão ilustrados na figura 13.

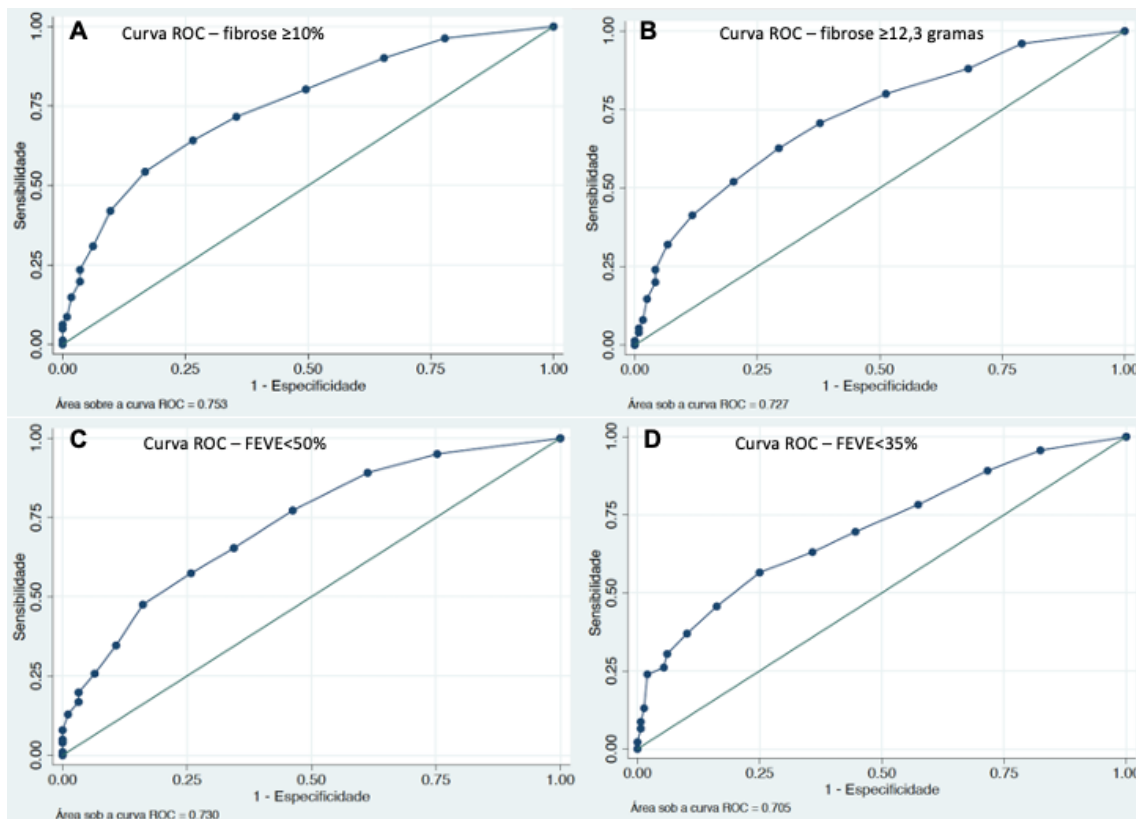


Tabela 5 - Habilidade diagnóstica do escore de Selvester em prever fibrose significativa e disfunção ventricular esquerda.

| | n | Fibrose ≥ 10% | Fibrose ≥ 12,3g | FEVE < 50% | FEVE < 35% |
|-----------------------------|-----|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| Área sob a curva ROC | | 0,753 | 0,727 | 0,730 | 0,705 |
| (95% IC) | | (0,684-0,822) | (0,654-0,800) | (0,660-0,799) | (0,615-0,794) |
| Ponto de corte ótimo | 194 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| Sensibilidade (%) | | 64 | 63 | 57 | 57 |
| Especificidade (%) | | 74 | 71 | 74 | 75 |

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: intervalo de confiança.

Figura 13 - Curvas ROC



O valor do escore de Selvester ≥ 5 pontos teve a maior acurácia em prever fibrose miocárdica ≥ 10% (A); fibrose ≥ 12,3 gramas (B) e FEVE<50% (C); enquanto um escore ≥ 6 pontos teve a maior acurácia em prever FEVE<35%.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

4.6 - Relação entre Escore de Rassi e Escore de Selvester.

Nos pacientes em que foi possível o cálculo do escore de Rassi (171 indivíduos) foi realizada a separação em 3 grupos de acordo com a classificação em baixo (0 a 6 pontos), intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos); e os valores do escore de Selvester foram então avaliados em cada grupo.

A maioria dos pacientes foi classificada como de baixo ou moderado risco (63 e 76 pacientes respectivamente), enquanto 32 pacientes foram classificados como alto risco.

A análise do escore de Selvester de acordo com os valores do escore Rassi demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de baixo e intermediário risco ($p=0,002$), e os grupos de baixo e alto risco ($p=0,002$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intermediário e alto risco ($p=0,317$) de acordo com os dados apresentados na tabela 6 e na figura 14.

Tabela 6 - Relação entre o escore de Rassi e o escore de Selvester.

| Escore de Rassi (tercis)* | n=171 [†] | Selvester (pontos) [#] | Comparações entre tercis (Wilcoxon) | | |
|---------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------|
| | | | 1 vs 2 | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| Baixo | 63 | 3 [1-5] | 0,002 | 0,002 | 0,317 |
| Intermediário | 76 | 4 [2-7] | | | |
| Alto | 32 | 5 [3-9] | | | |

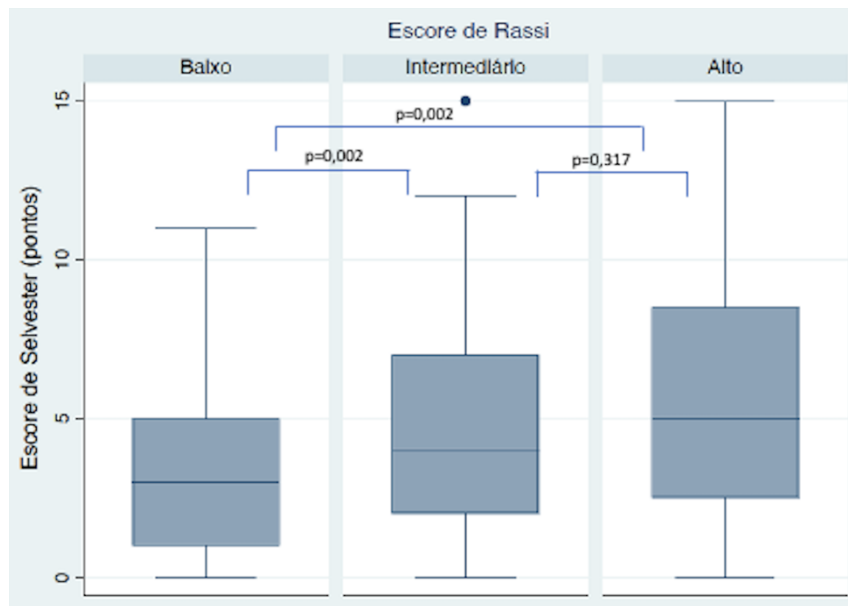
*Escore de Rassi baixo (0 a 6 pontos), intermediário (7 a 11 pontos) e alto (12 a 20 pontos); [†] subgrupo de pacientes em que foi possível o cálculo do escore de Rassi; [#]mediana [intervalo interquartil].



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 14 - Box plot dos valores do escore de Selvester de acordo com a classificação dos pacientes em baixo, intermediário e alto risco pelo escore de Rassi.



Escore de Rassi baixo (0 a 6 pontos), intermediário (7 a 11 pontos) e alto (12 a 20 pontos).



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

5. DISCUSSÃO



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

5. DISCUSSÃO

Este trabalho incluiu, até o momento, o maior número de pacientes portadores de DC em que foram analisados o escore de Selvester pelo ECG e avaliação de função ventricular esquerda e quantificação de fibrose miocárdica pela RMC.

A DC é uma doença considerada negligenciada pela Organização Mundial de Saúde, acometendo principalmente indivíduos de países da América Latina e várias estratégias para uma melhor abordagem da doença foram propostas (62). Neste sentido, a procura de exames de mais fácil acesso e menor custo como o ECG, que possam trazer informações relevantes sobre o grau de envolvimento do coração dos indivíduos que apresentam a forma cardíaca, têm um papel fundamental na melhor condução destes pacientes. No presente estudo, foi demonstrada uma correlação moderada entre a estimativa de fibrose pelo escore de Selvester e a quantificação de FM e FEVE pela RMC, além de outros resultados como valores de QRS escore que se correlacionam com fibrose mais significativa e disfunção ventricular esquerda, mostrando o potencial do ECG em trazer informações adicionais importantes além da simples análise do traçado.

5.1- Relação entre o Escore de Selvester e a Quantificação de Fibrose Miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca.

A correlação entre o escore de Selvester eletrocardiográfico e a quantificação de fibrose pela RMC foi apenas moderada em nosso trabalho, diferentemente do que foi observado em estudos semelhantes, porém com menor número de pacientes. Strauss e colaboradores demonstraram uma forte correlação ($r=0,69$) entre as duas variáveis em estudo com 44 pacientes com DC (55), assim como Rodríguez-Zanella e colaboradores ($r=0,73$) em 52 pacientes (56).



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Com o mesmo objetivo de avaliar a utilidade do escore de Selvester em prever presença de FM usando RMC como referência, vários trabalhos foram publicados e os dados apresentados mostraram uma ampla faixa de correlação entre os métodos, variando de fraca a forte, independente da etiologia da miocardiopatia (63).

Em trabalho com 162 pacientes com miocardiopatias de etiologias isquêmica e não isquêmica e FEVE $\leq 35\%$, os autores encontraram uma boa correlação entre os métodos, com uma boa performance do escore de Selvester mesmo na presença de HVE, distúrbios de condução intraventricular e etiologia não isquêmica. Este mesmo estudo mostrou uma tendência do escore de Selvester em superestimar a quantidade de fibrose (47). Outros autores mostraram resultados semelhantes, com boa correlação entre os métodos, após episódios de infarto agudo do miocárdio submetidos ou não à terapia de reperfusão (64)(65).

Por outro lado, nossos resultados estão de acordo com inúmeros estudos descritos na literatura, em que a estimativa de fibrose pelo escore teve uma correlação intermediária com a FM avaliada pela RMC em miocardiopatias de diferentes etiologias. Em pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio após terapia de reperfusão por angioplastia primária, os autores encontraram uma correlação moderada entre os métodos e, além disso, também foi descrita uma tendência do QRS escore em superestimar a quantidade de fibrose (45). Ainda, outros autores mostraram resultados similares em pacientes com infarto do miocárdio tanto em sua fase aguda como em sua fase crônica (44)(66). A análise de 193 pacientes com diferentes distúrbios de condução intraventricular e diferentes etiologias de miocardiopatia (isquêmica e não isquêmica) mostrou resultados também semelhantes, com tendência do escore de Selvester em superestimar a quantidade de FM (67), em concordância com os resultados de Rosengarten e colaboradores na avaliação de 64 pacientes com miocardiopatia isquêmica que realizaram RMC antes do implante de CDI (63).



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Ainda, a comparação entre a avaliação da porcentagem de FM obtida pela RMC e estimada pelo escore de Selvester (multiplicando-se o valor total em pontos obtido após análise do ECG por 3) através do gráfico de Bland-Altman (figura 11), mostrou uma dispersão de valores muito grande, notadamente em pacientes com porcentagem de fibrose mais elevada. Nota-se, ainda, a presença de alguns “outliers” para valores de porcentagem de FM maiores, o que também pode contribuir para esta maior dispersão. Ao contrário, em valores mais baixos, os métodos parecem ter uma melhor correlação, como visto no gráfico.

Outra informação importante obtida através do gráfico de análise de concordância entre métodos, é o escore de Selvester ter superestimado a porcentagem de fibrose em relação à RMC em uma média de 3,5%. De maneira interessante, outros estudos já citados mostraram a tendência do QRS escore em superestimar a porcentagem de FM (45)(47)(67).

5.2- Relação entre o Escore de Selvester e a Avaliação da Função Ventricular Esquerda pela Ressonância Magnética Cardíaca.

A correlação entre o escore de Selvester eletrocardiográfico e a quantificação da FEVE pela RMC também foi moderada em nosso estudo, porém negativa. Tais achados são semelhantes aos encontrados por Strauss e colaboradores (55).

A fisiopatologia da MC, como já descrito anteriormente, envolve vários mecanismos que resultam em FM (7). A correlação entre uma maior quantidade de fibrose intersticial avaliada por análise histopatológica de fragmentos de biópsia endomiocárdica de pacientes com MC e pior FEVE medida por ventriculografia radiossotópica foi demonstrada por Mady e colaboradores (68). Os estudos iniciais de RMC em pacientes com MC também demonstraram a relação inversa entre a quantidade de FM avaliada através da



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

técnica de RT e a FEVE (50); dados que foram corroborados em estudos subsequentes (52)(69).

Deste modo, uma vez que o escore de Selvester é utilizado para estimar a quantidade de FM, valores mais elevados consequentemente estarão relacionados à piora da função ventricular esquerda, como demonstrado em nosso trabalho, sendo que valores do escore de QRS associados reduções significativas da FEVE serão discutidos posteriormente.

5.3 - Valores do Escore de Selvester Associados à Fibrose Miocárdica Significativa e Disfunção Ventricular Esquerda.

A divisão em tercís dos pacientes baseada no escore de Selvester mostrou que valores ≥ 6 pontos se relacionaram à maior porcentagem de FM e menor FEVE avaliadas pela RMC. Ainda, após a análise das curvas ROC, QRS escore ≥ 5 pontos teve a maior acurácia em predizer fibrose $\geq 12,3$ gramas; fibrose $\geq 10\%$ da massa do VE e FEVE levemente reduzida (FEVE $< 50\%$); enquanto QRS escore ≥ 6 pontos teve a maior acurácia em predizer FEVE significativamente reduzida (FEVE $< 35\%$). Deste modo, valores de QRS escore maiores ou iguais a 5 ou 6 pontos estão relacionados a um acometimento mais importante do VE na miocardiopatia chagásica.

Após revisão da literatura, valores de QRS escore semelhantes aos encontrados em nosso estudo foram preditores de envolvimento miocárdico mais significativo em outras miocardiopatias. Em estudo com 62 pacientes com oclusão coronariana crônica, valores de QRS escore > 6 pontos se correlacionaram de maneira significativa com maior porcentagem de FM avaliada pela RMC e pior função ventricular esquerda (70). Ainda, a avaliação do escore de Selvester de 76 pacientes com BRE e miocardiopatia de etiologias isquêmica e não isquêmica submetidos a terapia de ressincronização cardíaca demonstrou que valores maiores que 5 pontos se correlacionaram



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

com menor chance de remodelamento reverso do VE, indicando maior comprometimento miocárdico (71).

A comparação dos nossos achados com os descritos previamente nos pacientes com MC, mostrou alguns resultados similares, porém outros discordantes. Strauss e colaboradores encontraram valores de QRS score ≥ 2 pontos com boa acurácia em predizer FM $\geq 10\%$ da massa ventricular e FEVE $\leq 50\%$. No entanto, ao considerarmos que 2 pontos do score de Selvester correspondem a 6% de fibrose, pode-se questionar que tais valores estariam abaixo do esperado como preditores de envolvimento miocárdico mais significativo. Por outro lado, os mesmos autores descreveram outros achados semelhantes, sendo um deles o score de QRS ≥ 7 pontos como ponto de maior acurácia em predizer FEVE $\leq 35\%$, uma vez que em nosso trabalho, valores do score de QRS ≥ 6 pontos foram preditores de FEVE $< 35\%$ (55). Finalmente, comparando-se nossos resultados com os achados de Rodríguez-Zanella e colaboradores, os valores do score de QRS como preditores de FEVE $< 50\%$ foram semelhantes, score ≥ 5 pontos e score ≥ 4 pontos, respectivamente. No entanto, valores do score ≥ 5 pontos foram preditores de FM mais significativa ($> 20\%$) segundo os autores, enquanto em nosso estudo os mesmos valores foram preditores de fibrose FM $\geq 10\%$ da massa ventricular (56). Ressalta-se que nos trabalhos apresentados, foram avaliados 44 e 52 pacientes respectivamente, e a diferença entre os resultados encontrados pode estar relacionada ao menor número de indivíduos analisados em relação aos dados de nosso trabalho (n=194).

5.4 - Relação entre Escore de Rassi e Escore de Selvester.

Apesar de não ter sido objetivo primário do nosso estudo a relação entre o score de Selvester e desfechos clínicos, foi possível em 171 pacientes, a análise do score de Rassi, score validado e muito utilizado como preditor de mortalidade na população chagásica. Como já descrito anteriormente, trata-se



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

de escore de risco em que 6 variáveis, entre demográficas, clínicas e de exames complementares, apresentaram correlação com maior mortalidade na MC e baseando-se nos pontos atribuídos a cada variável, os pacientes foram divididos em baixo, moderado ou alto risco (6).

A maior parte dos pacientes foi classificada como de baixo ou moderado risco através do escore de Rassi, sendo que a mediana dos valores do escore de QRS dos pacientes de baixo risco foi de 3 pontos; daqueles de risco intermediário foi de 4 pontos e dos pacientes de alto risco, a mediana do escore de QRS foi de 5 pontos. Houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes de baixo e moderado risco, de baixo e alto risco, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os pacientes de moderado e alto risco.

A relação entre os valores do escore de Rassi e achados da RMC foi avaliada anteriormente por vários autores, porém a relação entre o escore de Rassi e o escore de Selvester ainda não foi amplamente explorada na literatura.

Uellendahl e colaboradores demonstraram uma boa correlação entre o escore de Rassi e a quantificação de FM, com aumento progressivo da quantidade de fibrose de acordo com a classificação dos pacientes em baixo, moderado ou alto risco. Ainda, quanto maior o valor do escore de Rassi, menor a FEVE (69). Volpe e colaboradores também demonstraram que a maioria dos pacientes com escore de Rassi baixo não apresentavam FM pela RMC, proporção esta invertida nos pacientes de intermediário e alto risco (32). Achados semelhantes foram publicados por Senra e colaboradores (52).

Nossos dados demonstraram uma mediana do escore de QRS de 5 pontos nos pacientes de alto risco (mortalidade de 84% em 10 anos) pelo escore de Rassi, porém sem diferença estatística em relação aos pacientes de moderado risco (mediana do QRS escore de 4 pontos, $p=0,317$). No entanto, observa-se que há um menor número de pacientes de alto risco em relação aos pacientes de risco moderado (32 pacientes e 76 pacientes



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

respectivamente), o que pode explicar a ausência de significância estatística, encontrada entre os demais grupos.

De maneira interessante, valores de QRS score ≥ 5 pontos, de acordo com nossos dados, estão relacionados à FM significativa e FEVE $< 50\%$, isto é, a um maior comprometimento do VE. O achado de uma mediana de 5 pontos do escore de Selvester em pacientes de alto risco pelo escore de Rassi, pode gerar uma hipótese de que tal valor associa-se também à piores desfechos clínicos, o que deve ser testado futuramente.

5.5 - Limitações do Estudo

Este estudo possui diversas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de análise retrospectiva que possui as deficiências inerentes a este tipo de análise.

Em segundo lugar, tanto o ECG quanto a RMC foram interpretados por um único observador, o que pode causar um viés na análise dos dados, mas é importante ressaltar que os exames de cada paciente foram avaliados em tempos diferentes e planilhas separadas.

Ainda, o intervalo de um ano entre os exames pode ser considerado longo. No entanto, como já descrito extensivamente na literatura, a agressão miocárdica na DC em sua forma crônica ocorre de maneira lenta e contínua (7), deste modo consideramos ser razoável tal período e também, o intervalo entre a aquisição dos exames não foi tão prolongado na grande maioria dos pacientes (mediana de 30 dias com intervalo interquartil de 9-70 dias).

Outra limitação encontrada foi a exclusão de doença arterial coronariana à critério do médico assistente, realizada em cerca de 50% dos pacientes do estudo, uma vez que muitas vezes a fibrose causada pela DC pode apresentar padrão semelhante à doença isquêmica do miocárdio (50).

Finalmente, os traçados eletrocardiográficos foram analisados de maneira manual, sendo que para melhor acurácia da análise e possibilidade de



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

emprego mais amplo do escore de QRS na prática clínica, seria interessante a utilização de programas de análise automatizada do ECG.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

6. CONCLUSÃO



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

6. CONCLUSÃO

O aumento dos valores do escore de Selvester na MC apresentou correlação moderada com o aumento de FM e com a redução da FEVE, avaliadas através da RMC. Ainda, avaliando-se o percentual de FM, o escore de QRS parece apresentar uma melhor correlação com a RMC para valores mais baixos e apresenta uma tendência em superestimar a porcentagem de FM.

Valores de escore de Selvester ≥ 5 pontos apresentam maior acurácia para prever fibrose significativa e disfunção ventricular esquerda leve, e valores ≥ 6 pontos se associam a disfunção ventricular esquerda mais acentuada.

Em relação ao escore de Rassi, a mediana do escore de Selvester foi de 5 pontos naqueles pacientes com escore de Rassi alto, isto é, que apresentam uma elevada mortalidade em 10 anos.

Deste modo, valores do escore de Selvester maiores que 5 a 6 pontos associam-se a maior acometimento do ventrículo esquerdo na MC e potencialmente estão associados a piores desfechos clínicos.

A utilização do escore de Selvester como fator prognóstico na MC merece ser estudada futuramente em estudos longitudinais.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

1. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, et al. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Public Health* . 2019. p. 166. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00166>
2. Stanaway JD, Roth G. The Burden of Chagas Disease. *Glob Heart* [Internet]. 2015;10(3):139–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.001>
3. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Chagas Disease Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):173–89.
4. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767–76.
5. Martinez F, Perna E, Perrone S V., Liprandi AS. Chagas disease and heart failure: An expanding issue worldwide. *Eur Cardiol Rev* . 2019;14(2):82–8.
6. Rassi A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. Vol. 355, *New England Journal of Medicine*. 2006. p. 799–808.
7. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões M V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109–23.
8. Bogliolo L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (miocardite) chagásica crônica, estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. Parte II. *Arq Bras Cardiol*. 1976;29(6):479–83.
9. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510–24.
10. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9723):1388–402. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
11. Chaves AT, Menezes CAS, Costa HS, Nunes MCP, Rocha MOC. Myocardial fibrosis in chagas disease and molecules related to fibrosis. *Parasite Immunol*. 2019;41(10):1–7.
12. Pedrosa RC. A Galectina-3 (Biomarcador de Fibrose Miocárdica) Prediz a Progressão na Doença de Chagas? *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021;116:257–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/jVZngMsdnJk9P8mSgpxNp9b/?lang=pt#>
13. Medeiros NI, Gomes JAS, Fiuza JA, Sousa GR, Almeida EF, Novaes RO,



- et al. MMP-2 and MMP-9 plasma levels are potential biomarkers for indeterminate and cardiac clinical forms progression in chronic Chagas disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
14. Andrade JP de, Marin-Neto JA, Paola AAV de, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1–48.
 15. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):1–20.
 16. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas Disease A Large Population Database of Primary Care Patients. *Glob Heart [Internet]*. 2015;10(3):167–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.07.001>
 17. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveria GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978;95(3):316–24.
 18. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. *Arch Intern Med*. 1985 Oct;145(10):1877–81.
 19. Selvester RH, Wagner JO, Rubin HB. Quantitation of Myocardial Infarct Size and Location by Electrocardiogram and Vectorcardiogram. *Quant Cardiol*. 1971;(4):31–44.
 20. Selvester RH, Sanmarco ME, Solomon JC, Wagner GS. The ECG QRS Change, in Wagner GS (ed): *Myocardial Infarction: Measurement and Intervention*,. 1982;23–50.
 21. Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol [Internet]*. 1982;49(7):1604–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914982902351>
 22. Roark SF, Ideker RE, Wagner GS, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. III. Correlation with quantitative anatomic findings for inferior infarcts. *Am J Cardiol*. 1983 Feb;51(3):382–9.
 23. Ward RM, White RD, Ideker RE, Hindman NB, Alonso DR, Bishop SP, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. IV. Correlation with quantitative anatomic findings for posterolateral infarcts. *Am J Cardiol*. 1984 Mar;53(6):706–14.
 24. Strauss DG, Selvester RH. The QRS complex-a biomarker that “images” the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction. *J Electrocardiol [Internet]*. 2009;42(1):85–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.011>



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

25. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol* [Internet]. 2011;44(5):544–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.06.008>
26. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki A, Villa A, Oliveira A, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 8];103(6):1–86. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014003300001
27. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992–2002.
28. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. *Radiology* [Internet]. 2001 Jan 1;218(1):215–23. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja50215>
29. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461–74.
30. Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, Nacif MS. Myocardial viability on cardiac magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):458–68.
31. Bluemke DA. MRI of nonischemic cardiomyopathy. *Am J Roentgenol*. 2010;195(4):935–40.
32. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21).
33. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14–22.
34. Cheong BYC, Muthupillai R, Wilson JM, Sung A, Huber S, Amin S, et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: Survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2009;120(21):2069–76.
35. Yokota H, Heidary S, Katikireddy CK, Nguyen P, Pauly JM, McConnell M V., et al. Quantitative characterization of myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance predicts future cardiovascular events in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):1–7.
36. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of Left Ventricular Scar Predicts Outcomes in Ischemic



- Cardiomyopathy Patients With Significantly Reduced Systolic Function. A Delayed Hyperenhancement Cardiac Magnetic Resonance Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):34–44.
37. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart [Internet]*. 2011 May 1;97(9):727 LP – 732. Available from: <http://heart.bmj.com/content/97/9/727.abstract>
 38. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1964–76.
 39. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484–95.
 40. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):12–5.
 41. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, et al. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance among Patients with Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated with Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1–9.
 42. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2010;56(4):278–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.074>
 43. Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, Neubauer S, Ferreira VM. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):1221–34.
 44. Geerse DA, Wu KC, Gorgels AP, Zimmet J, Wagner GS, Miller JM. Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and selvester qrs scoring system in estimating changes in infarct size between the acute and chronic phases of myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14(4):360–5.
 45. Carlsen EA, Bang LE, Ahtarovski KA, Engstrøm T, Køber L, Kelbæk H, et al. Comparison of Selvester QRS score with magnetic resonance imaging measured infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2012;45(4):414–9.
 46. Rovers WCM, van Boreen MC, Robinson M, Martin TN, Maynard C, Wagner GS, et al. Comparison of the correlation of the Selvester QRS scoring system with cardiac contrast-enhanced magnetic resonance



- imaging-measured acute myocardial infarct size in patients with and without thrombolytic therapy. *J Electrocardiol* [Internet]. 2009;42(2):139–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.12.004>
47. Strauss DG, Selvester RH, Lima JAC, Arheden H, Miller JM, Gerstenblith G, et al. ECG quantification of myocardial scar in cardiomyopathy patients with or without conduction defects: correlation with cardiac magnetic resonance and arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(5):327–36.
 48. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):1–7.
 49. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):459–60.
 50. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: A marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005;46(8):1553–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.067>
 51. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;165(1):107–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.089>
 52. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577–87.
 53. do Nascimento Couceiro K, Ortiz JV, do Nascimento Correia M, da Silva e Silva MRH, Brandão AR, da Silva PRL, et al. The Selvester QRS score as an estimative of myocardial injury in acute chagasic patients from the Brazilian Amazon. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–7.
 54. Clark EH, Marks MA, Gilman RH, Fernandez AB, Crawford TC, Samuels AM, et al. Circulating serum markers and QRS scar score in chagas cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(1):39–44.
 55. Strauss DG, Cardoso S, Lima JAC, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart*. 2011;97(5):357–61.
 56. Rodríguez-Zanella H, Meléndez-Ramírez G, Meave A, Alexanderson E. ECG score correlates with myocardial fibrosis assessed by magnetic resonance: A study in Chagas heart disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;187(1):78–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.337>



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

57. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JCL, et al. III DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Apr;106(4 Suppl 1):1–23.
58. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1–18.
59. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1–22.
60. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;44(12):2383–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.020>
61. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006–14.
62. Pan American Health Organization. Chagas disease in the Americas: a review of the current public health situation and its vision for the future. *Paho*. 2018;(May):18.
63. Rosengarten JA, Scott PA, Chiu OKH, Shambrook JS, Curzen NP, Morgan JM. Can QRS scoring predict left ventricular scar and clinical outcomes? *Europace*. 2013;15(7):1034–41.
64. Engblom H, Hedström E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O, Arheden H. Size and transmural extent of first-time reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance can be estimated by 12-lead electrocardiogram. *Am Heart J* [Internet]. 2005;150(5):920.e1-920.e9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870305007507>
65. Rovers WCM, van Boreen MC, Robinson M, Martin TN, Maynard C, Wagner GS, et al. Comparison of the correlation of the Selvester QRS scoring system with cardiac contrast-enhanced magnetic resonance imaging-measured acute myocardial infarct size in patients with and without thrombolytic therapy. *J Electrocardiol*. 2009;42(2):139–44.
66. Welinder AE, Wagner GS, Horáček BM, Martin TN, Maynard C, Pahlm O. EASI-Derived vs standard 12-lead electrocardiogram for Selvester QRS score estimations of chronic myocardial infarct size, using cardiac magnetic resonance imaging as gold standard. *J Electrocardiol* [Internet]. 2009;42(2):145–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002207360800441X>



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

67. Wieslander B, Nijveldt R, Klem I, Lokhnygina Y, Pura J, Wagner GS, et al. Evaluation of Selvester QRS score for use in presence of conduction abnormalities in a broad population. *Am Heart J* [Internet]. 2015;170(2):346–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870315003129>
68. 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.
69. Uellendahl M, de Siqueira MEM, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in chagas disease: Clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):460–6.
70. Guo H, Zhou X, Xu J, Ye Z, Guo L, Huang R. QRS score: A simple marker to quantify the extent of myocardial scarring in patients with chronic total arterial occlusion. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2021;(xxxx):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2021.08.001>
71. Atwater BD, Babatunde A, Swan C, Wieslander B, Andresen A, Rabineau D, et al. ECG myocardial scar quantification predicts reverse left ventricular remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy implantation: A retrospective pilot study. *J Electrocardiol* [Internet]. 2015;48(4):565–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.05.010>



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

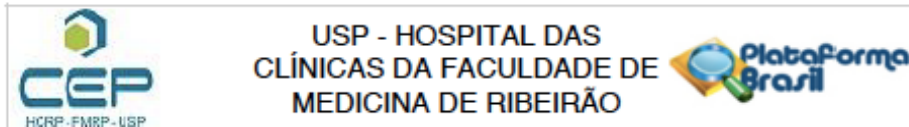
ANEXOS



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Anexo A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – página 1.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: Padrões eletrocardiográficos da miocardiopatia chagásica e sua correlação com a presença e quantificação de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda avaliados por ressonância nuclear magnética cardíaca.

Pesquisador: MARIA FERNANDA BRAGGION SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06021218.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.118.164

Apresentação do Projeto:

A doença de Chagas afeta cerca de 10 milhões de indivíduos no mundo todo, sendo a maior parte desta população concentrada na América Latina. Entre as manifestações de sua forma crônica, a cardiomiopatia é a mais frequente e mais grave, sendo responsável pela maioria dos óbitos. Para se avaliar o acometimento cardíaco pela doença, um exame de baixo custo e fácil acesso é o eletrocardiograma. As alterações eletrocardiográficas mais comuns associadas a miocardiopatia chagásica são conhecidas de longa data, no entanto, o significado de tais alterações, correlacionando-as com a fibrose miocárdica causada pela doença vem sendo objeto de estudo há várias décadas em estudos com pequenas populações. Para se avaliar de modo não invasivo a presença de fibrose miocárdica, atualmente, o exame padrão ouro é a ressonância nuclear magnética cardíaca. No entanto, trata-se de método diagnóstico de alto custo e pouco acessível. Deste modo, torna-se importante correlacionar os achados eletrocardiográficos com a presença e extensão da fibrose miocárdica pela ressonância magnética na miocardiopatia chagásica crônica, com o objetivo de detectar aqueles pacientes com maior acometimento miocárdico e conseqüentemente pior prognóstico por um exame simples como um eletrocardiograma.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo analisar o ECG dos pacientes chagásicos em acompanhamento no

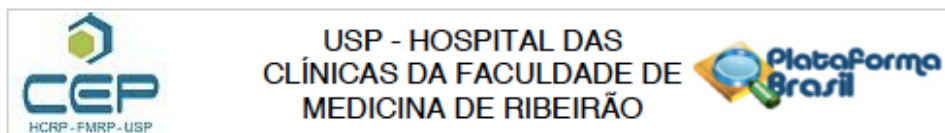
Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Balro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Anexo A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – página 2.



Continuação do Parecer: 3.118.164

Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e correlacionar com os achados da RMC com ênfase nas medidas de volumes ventriculares, fração de ejeção, análise da presença, distribuição e quantificação da fibrose miocárdica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Trata-se de estudo retrospectivo em que os pacientes já realizaram os exames propostos. Não houve intercorrência na realização dos exames, principalmente de ressonância nuclear magnética cardíaca, uma vez que foram respeitadas as contraindicações ao exame citadas acima (itens 1 e 2 dos critérios de exclusão).

Benefícios:

A análise detalhada de um exame simples como o eletrocardiograma pode prever o grau de acometimento miocárdico pela doença de Chagas e assim, ajudar no melhor ajuste do tratamento do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo em que serão incluídos os pacientes adultos chagásicos em acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Tais pacientes realizam vários exames na rotina clínica ambulatorial, entre eles um eletrocardiograma de 12 derivações e, em casos selecionados, uma ressonância nuclear magnética cardíaca. Serão analisadas as alterações eletrocardiográficas, de acordo com as diretrizes vigentes e realizada a quantificação de fibrose miocárdica através do escore de Selvester eletrocardiográfico. Tais achados serão correlacionados com os dados obtidos pelo exame de ressonância nuclear magnética cardíaca, exame padrão-ouro para as medidas de volumes ventriculares, fração de ejeção, análise da presença, distribuição e quantificação da fibrose miocárdica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que serão analisados retrospectivamente os exames (eletrocardiograma e ressonância nuclear magnética) realizados na rotina clínica pelos pacientes

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

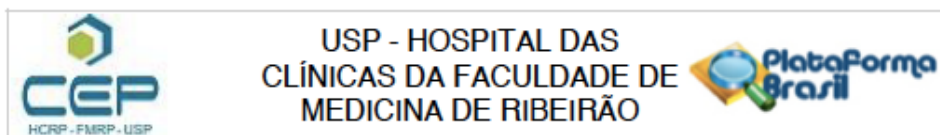
Página 02 de 04



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Anexo A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – página 3.



Continuação do Parecer: 3.118.164

chagásicos em seguimento no Ambulatório de Chagas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sendo que tal análise foi previamente aprovada pela coordenação dos serviços de Cardiologia e Radiologia

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1059165.pdf | 21/01/2019 13:27:35 | | Acelto |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_doutorado.pdf | 21/01/2019 13:26:56 | MARIA FERNANDA BRAGGION SANTOS | Acelto |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE.pdf | 18/01/2019 17:33:11 | MARIA FERNANDA BRAGGION SANTOS | Acelto |
| Orçamento | Orcamento_detalhado.pdf | 17/01/2019 16:15:47 | MARIA FERNANDA BRAGGION | Acelto |
| Orçamento | Orcamento_aprovado.pdf | 17/01/2019 16:15:21 | MARIA FERNANDA BRAGGION | Acelto |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 01/02/2018 16:13:01 | MARIA FERNANDA BRAGGION | Acelto |

Situação do Parecer:

Aprovado

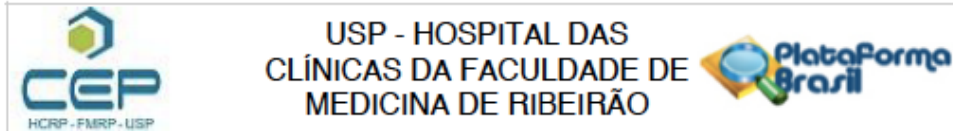
Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Anexo A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – página 4.



Continuação do Parecer: 3.118.164

Necessita Apreciação da CONEP:
NÃO

RIBEIRÃO PRETO, 22 de Janeiro de 2019

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br