

Cintilografia de Perfusão Miocárdica e Comprometimento Cardíaco na Fase Indeterminada da Doença de Chagas

Myocardial Perfusion Imaging and Cardiac Involvement in the Indeterminate Phase of Chagas Disease

Amalia Peix¹, Raymid García¹, Jesús Sánchez², Lázaro O. Cabrera¹, Kenia Padrón¹, Oscar Vedia¹, Hugo V. Choque¹, Jorge Fraga³, Juan Bandera³, Alberto Hernández-Cañero¹

Institute of Cardiology¹; Institute of Mathematics and Physics²; Pedro Kouri Tropical Medicine Institute³, La Habana - Cuba

Resumo

Fundamento: A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem sido utilizada na avaliação da cardiopatia chagásica.

Objetivo: Investigar o valor da CPM com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (gated-SPECT) para detectar comprometimento cardíaco precoce em pacientes chagásicos na fase indeterminada, que apresentam anomalias de movimento segmentar detectadas por exame de imagem por Doppler tecidual (IDT) *strain* derivada.

Métodos: Foram incluídos 40 indivíduos (idade média: 25 ± 2 anos, 50% homens) de uma área endêmica da doença de Chagas e com diagnóstico sorológico positivo. Todos foram submetidos à CPM com gated-SPECT de 2 dias (repouso e estresse) e ecocardiografia.

Resultados: Trinta indivíduos (75%) apresentaram resultados normais. Em três casos (8%), a CPM apresentou resultado ligeiramente anormal e em sete foi ambígua. Em todos os casos com defeitos reversíveis, os segmentos afetados foram coincidentes com aqueles com anomalias de movimento. Foi encontrada redução na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≥ 5% ($\Delta\text{LVEF}\% \leq -5$) pós-estresse em 11 dos 40 indivíduos (28%). Tanto o desvio padrão fase-derivado como a largura da banda do histograma mostraram diferença significativa entre o pós-estresse e a fase de repouso. Em ambos os casos, houve ligeira dessincronia em repouso normalizado no pós-estresse.

Conclusão: Uma abordagem estresse-repouso com gated-SPECT é válida para detectar alterações miocárdicas precoces, bem como dessincronia intraventricular na fase indeterminada da doença de Chagas em pacientes com anomalias no movimento segmentar previamente detectadas pela IDT *strain* derivada. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):114-119)

Palavras-chave: Reperfusion Miocárdica, Cintilografia, Doença de Chagas, Fração de Ejeção Ventricular.

Abstract

Background: Myocardial perfusion imaging (MPI) has been used in the assessment of chagasic heart disease.

Objective: To investigate the value of gated-single photon emission computed tomography (gated-SPECT) MPI to detect early cardiac involvement in chagasic patients in the indeterminate phase, who present segmental motion abnormalities detected by tissue Doppler imaging (TDI)-derived strain.

Methods: Forty individuals (mean age: 25±2 years, 50% males) from an endemic area of Chagas disease and with positive serologic diagnosis, were included. All underwent gated-SPECT two-day (stress-rest) MPI and echocardiography.

Results: Thirty individuals (75%) showed a normal scan. In three cases (8%) the MPI was slightly abnormal, and in seven it was equivocal. In all cases with reversible defects, the affected segments were coincident with those with motion abnormalities. A post-stress left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction ≥ 5% ($\Delta\text{LVEF} \leq -5\%$) was found in 11 out of 40 individuals (28%). Both the phase-derived standard deviation and the histogram bandwidth showed a significant difference between post-stress and rest. In both cases there was a slight dyssynchrony at rest which normalized at post-stress.

Conclusions: A stress-rest gated-SPECT is a valid approach to detect early myocardial alterations, as well as intraventricular dyssynchrony in the indeterminate phase of Chagas disease in patients with segmental motion abnormalities previously detected by TDI-derived strain. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):114-119)

Keywords: Myocardial Reperfusion; Radionuclide Imaging; Chagas Disease; Stroke Volume.

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

Correspondência: Amalia Peix •

17 No. 702 – Vedado - 10 400 - La Habana – Cuba

E-mail: peix@infomed.sld.cu

Artigo recebido em 04/04/12; revisado em 10/08/12; aceito em 05/10/12.

DOI: 10.5935/abc.20130023

Introdução

A doença de Chagas continua a ser um problema de saúde e econômico grave na maioria dos países latino-americanos. Além disso, como consequência da crescente migração global, número crescente de casos importados já foi detectado em áreas não endêmicas, como a América do Norte e vários países da Europa, Ásia e Oceania^{1,2}.

A doença de Chagas é caracterizada por três fases: aguda, indeterminada e crônica. O coração é o órgão mais frequente e gravemente afetado, e a doença cardíaca chagásica é uma cardiomiopatia inflamatória caracterizada por miocardite crônica fibrosante e progressiva diminuição da função contrátil do miocárdio³.

Na fase indeterminada, normalmente de longa duração (10-30 anos), não há evidência clinicopatológica do envolvimento cardíaco, e isso é normalmente acompanhado tanto por eletrocardiograma (ECG) normal como por pequenos distúrbios do ritmo cardíaco². No entanto, demonstrou-se que 25-30% dos pacientes com doença de Chagas em fase indeterminada apresentam certo grau de comprometimento cardíaco^{4,7} e 33% dos pacientes desenvolverão cardiomiopatia crônica em 10-30 anos após a infecção inicial⁸. Portanto, é da maior importância identificar adequadamente aqueles pacientes que desenvolverão esse dano cardíaco, a fim de estabelecer intervenções terapêuticas precoces.

A cintilografia de perfusão miocárdica com técnicas de medicina nuclear tem sido utilizada em cardiomiopatia chagásica crônica⁹⁻¹¹, mas para o nosso conhecimento há poucos dados sobre a fase indeterminada da doença¹².

Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar o valor da CPM com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*gated*-SPECT) para detectar comprometimento cardíaco precoce em um grupo de pacientes chagásicos em fase indeterminada da doença, que apresentavam anormalidades do movimento segmentar detectadas pela IDT *strain* derivada.

Métodos

Declaração de ética

Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque. O comitê de ética do Instituto de Cardiologia aprovou o estudo, e o termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes de sua inclusão no mesmo.

População do estudo

Foram estudados 40 indivíduos (idade média: 25 ± 2 anos, 50% do sexo masculino) de uma área endêmica da doença de Chagas, residentes temporários em Cuba, com diagnóstico sorológico positivo para a doença de Chagas e que foram diagnosticados 5 anos antes da inclusão no presente estudo. Eles foram encaminhados para o Departamento de Medicina Nuclear do nosso centro depois de apresentarem anomalias no movimento segmentar na IDT *strain* derivada, tendo sido recrutados entre agosto de 2010 e julho de 2011. Os critérios de inclusão adotados foram: indivíduos do sexo masculino ou feminino com dois testes sorológicos positivos para a

doença de Chagas, sem evidência clínica de lesão orgânica, capazes de realizar o teste de esforço em esteira ou bicicleta ergométrica. Os critérios de exclusão foram: evidência de qualquer dano cardíaco, alcoolismo ou abuso de drogas, gravidez e lactação.

Cada paciente foi submetido à *gated*-SPECT com tecnécio-99m metoxi-isobutil-isonitrila (99mTc-MIBI), seguindo um protocolo de dois dias (esforço/repouso).

Ecocardiografia

O estudo ecocardiográfico foi realizado utilizando um aparelho Philips iE33 (Ultrassonografias Philips, Bothell, Washington, EUA), equipado com transdutor de 2,5 MHz-4MHz. As imagens foram obtidas no plano transversal ao nível dos músculos papilares e no plano apical de quatro câmaras em segunda harmônica, com imagens de alta resolução temporal (60-100 imagens/s) e alta qualidade do sinal de ECG. As imagens foram armazenadas em formato digital para posterior análise *off-line* (usando o programa Lab. SQ para análise automatizada de deformação do miocárdio). O volume ventricular e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram calculados pelos métodos biplanos modificados de Simpson e Teichholz, bem como pela ecocardiografia tridimensional.

Foram registrados três *cineloops* a partir dos três planos apicais padrões (quatro câmaras, duas câmaras e eixo longo) em modo B harmônico e modo Doppler tecidual colorido, simultânea e separadamente. O *loop* com a melhor qualidade foi escolhido para análise. As taxas de quadros ficaram entre 200-400 Hz, com ângulo de menos de 20 graus entre a deformação longitudinal dos segmentos e o feixe de ultrassom.

O valor de corte da máxima deformação longitudinal sistólica foi de $-20\% \pm 5^{13}$.

CPM com *gated*-SPECT

No primeiro dia do estudo, todos os pacientes foram submetidos a um teste ergométrico sintoma-limitado em esteira (MTM-1 500 med, Schiller, Suíça), utilizando o protocolo de Bruce. No pico do exercício, foi administrada uma dose de 740 MBq de 99mTc-MIBI por via intravenosa, e o paciente continuou a se exercitar por um período adicional de 60-90 segundos, quando possível. Imagens pós-estresse foram adquiridas 45 minutos a uma hora após a injeção de traçador utilizando uma gama-câmera rotativa de duas cabeças (Nucline Espírito DHV, Mediso, Hungria), equipada com colimadores de baixa energia, alta resolução, furos paralelos, com janela de energia de 20% centrada no fotopico de 140 keV. Foram obtidas 64 projeções (20 segundos por projeção), oito quadros/ciclo, com matriz 64×64 em órbita de 180°. No dia seguinte, foram adquiridas imagens de repouso uma hora após a injeção intravenosa de 740 MBq de 99mTc-MIBI. Os testes de imagem sempre foram realizados na posição supina.

As imagens de SPECT foram reconstruídas usando retroprojeção filtrada com filtro Butterworth, ordem 7 e frequência de corte de 0,25 ciclo/pixel. Não foram aplicadas atenuação nem correção de dispersão.

Interpretação das imagens cintilográficas

A interpretação visual semiquantitativa das imagens utilizou tomogramas de eixos curtos e eixos longos verticais divididos em 17 segmentos¹⁴. Cada segmento foi marcado através de consenso entre dois observadores especialistas independentes que desconheciam os dados clínicos e angiográficos, usando um sistema de pontuação de cinco pontos (0 = normal, 4 = ausência de captação do miocárdio). Discordâncias, incluindo qualquer pontuação em cada segmento do SPECT foram resolvidas através de consenso. Segmentos com hipocaptação foram considerados defeitos reversíveis quando a pontuação diminuiu ≥ 1 ponto do estresse para o repouso.

A avaliação do movimento de parede regional (MPR) foi realizada através de inspeção visual de tomografias em modo cine para escore semiquantitativo. O miocárdio do VE foi dividido em 17 segmentos. Um sistema de pontuação de quatro pontos foi utilizado para a avaliação segmentar do movimento da parede: 0 = normal, 1 = levemente hipocinético, 2 = moderadamente hipocinético, 3 = gravemente hipocinético e 4 = acinético ou discinético. Foi feita uma análise por operador independente do MPR, FEVE, volume diastólico final do VE, volume sistólico final do VE e volume sistólico usando *software* dedicado (Emory Cardiac Toolbox).

Os índices fase-derivados foram medidos a partir do *gated*-SPECT de repouso e pós-estresse. O método já foi amplamente descrito¹⁵. Em resumo, as distribuições da contagem tridimensional foram extraídas a partir de cada um dos oito conjuntos de dados do eixo curto do VE, submetidos à análise de Fourier dos dados, o que gerou uma distribuição de fase tridimensional (0-360°), compreendendo a totalidade do intervalo RR e representada em um histograma. A fase de pico representou o pico do histograma de fase; o desvio padrão (DP) de fase, o desvio padrão da distribuição de fase; a largura da banda (BW) do histograma representou o período de duração do ciclo cardíaco durante o qual 95% do miocárdio iniciou contração.

Análise estatística

As variáveis categóricas são expressas em números e porcentagens, e comparadas entre os dois grupos com o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas são expressas como média \pm desvio padrão e comparadas pelo teste de Mann-Whitney U ou o teste de Wilcoxon para amostras pareadas, quando necessário. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Características dos pacientes

Seis pacientes eram fumantes. Nenhum deles tinha hipertensão arterial, diabetes melito ou dislipidemia.

De acordo com o tratamento antitripanossomal com benzonidazol, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I ($n = 22$), que recebeu essa terapia, e Grupo II ($n = 18$), que não recebeu.

As características do teste de exercício são apresentadas na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Os pacientes não experimentaram angina durante o teste de esforço e nenhum apresentou depressão do segmento ST. Incompetência cronotrópica foi detectada em apenas um caso.

Gated-SPECT CPM

Perfusão miocárdica e função ventricular esquerda

Trinta indivíduos (75%) apresentaram resultados normais. Em três casos (8%), a CPM foi ligeiramente anormal, apresentando defeitos reversíveis de perfusão nos segmentos inferior e lateral, no primeiro caso, anterior e inferior, no segundo, e inferior e inferosseptal, no terceiro. Destes, em dois casos houve também redução da FEVE pós-estresse. Em sete casos, o resultado da CPM foi ambíguo ($EDP \leq 3$). Destes, três (43%) mostraram redução na FEVE pós-estresse. Em todos os casos com defeitos reversíveis na CPM, os segmentos afetados foram coincidentes com os segmentos que apresentavam anomalias do movimento detectadas pelo exame de IDT *strain* derivada. Nenhum paciente com resultado anormal no *gated*-SPECT era fumante.

Embora não significativa, houve tendência a maior redução da FEVE pós-estresse em casos não tratados quando comparados com os tratados: Δ FEVE média (FEVE no estresse – FEVE em repouso) foi -1% para o grupo todo, 1% para o Grupo I e -3% para o Grupo II. O caso com incompetência cronotrópica (não tratado) apresentou perfusão normal na CPM, mas Δ FEVE de -5% . Os volumes ventriculares estavam dentro dos limites normais.

Foi observada redução na FEVE pós-estresse $\geq 5\%$ (Δ FEVE% ≤ -5) em 11 dos 40 indivíduos (28%). Destes, sete (39%) correspondiam a casos não tratados, enquanto apenas quatro (18%) eram tratados.

O valor médio de dilatação isquêmica transitória foi de $1,00 \pm 0,09$. Não foi encontrada diferença entre os casos tratados e os não tratados.

Sincronismo intraventricular

Os parâmetros de sincronismo intraventricular são apresentados na Figura 1. Tanto o desvio padrão fase-derivado quanto a largura da banda do histograma mostraram diferença significativa entre as aquisições pós-estresse e em repouso ($p = 0,002$ e $p = 0,04$, respectivamente). Em ambos os casos, houve ligeira dessincronia intraventricular em repouso que normalizou no pós-estresse. Dezenove indivíduos (47%) exibiram desvio padrão fase-derivado anormal em repouso, enquanto 17 (43%) apresentaram histograma de largura de banda anormal em repouso. Em 13 casos (33%), ambos os índices eram anormais em repouso. Não foram encontradas diferenças significativas de acordo com a terapia antitripanossomal.

Discussão

Nossos resultados mostram algumas conclusões interessantes: primeiro, em indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas que têm movimento segmentar anormal, determinado pelo exame de IDT *strain* derivada, a CPM pode evidenciar casos com a presença de

Tabela 1 – Resultados do teste de estresse

	Total (n = 40)	Grupo I (n = 22)	Grupo II (n = 18)	P
Duração do exercício (min)	13 ± 2	13 ± 2	13 ± 2	NS
METS	12,6 ± 3,1	12,5 ± 3,4	12,6 ± 2,7	NS
% FCM alcançada	89 ± 7	90 ± 6	88 ± 8	NS
Pico PA sistólica (mmHg)	136 ± 17	139 ± 13	132 ± 20	NS
Pico PA diastólica (mm Hg)	83 ± 10	85 ± 9	79 ± 11	NS

FCM: frequência cardíaca máxima; PA: pressão arterial. Os valores são expressos como média ± desvio padrão. Valor de p (Grupo I versus Grupo II).

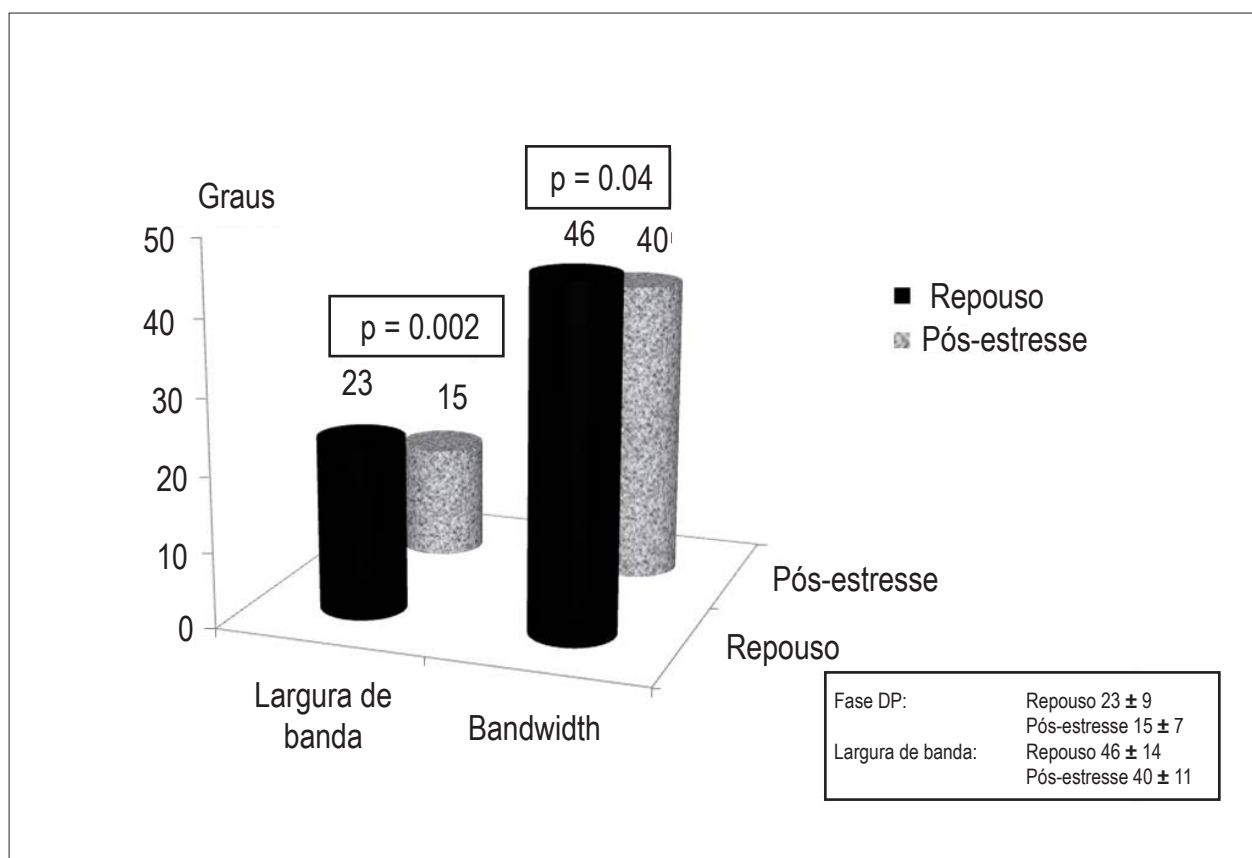


Figura 1 – Parâmetros de sincronismo intraventricular. Tanto o desvio padrão fase-derivado como a largura da banda do histograma mostraram diferença significativa entre as aquisições de pós-estresse e repouso ($p = 0,002$ e $p = 0,04$, respectivamente). Em ambos os casos, houve ligeira dessincronia intraventricular em repouso normalizada no pós-estresse. Fase DP: desvio padrão fase-derivado.

defeitos de perfusão (8%), bem como a redução da FEVE pós-estresse (28%); em segundo lugar, a CPM também pode detectar a presença de algum grau de dessincronia intraventricular em repouso que normaliza no pós-estresse.

Perfusão miocárdica e função ventricular esquerda

Movimento de parede regional e alterações da perfusão foram encontrados na doença de Chagas utilizando CPM, ambos com tálio-201^{10,16} e com compostos de tecnécio

radiomarcados^{11,17}. Além disso, foi mostrada associação topográfica significativa entre a perfusão miocárdica, a inervação cardíaca e alterações de motilidade¹⁸. Contudo, no nosso conhecimento, até o presente houve apenas uma publicação em que os autores descrevem como realizaram a CPM com gated-SPECT na fase indeterminada da doença¹².

Abuhid e cols.¹² encontraram, discordando de nossos resultados, que a CPM em repouso-estresse utilizando 99mTc-MIBI não era um método eficaz para detectar precocemente

alterações miocárdicas na fase indeterminada da doença de Chagas. Todos os pacientes apresentaram perfusão normal, e apenas um caso apresentou sinais de disfunção ventricular¹². No nosso caso, no entanto, encontramos perfusão e alterações de motilidade, embora não com muita frequência. Isso é lógico, considerando o fato de que esses pacientes não apresentam manifestações clínicas durante a fase indeterminada da doença. Uma explicação para essa discrepância pode ser o protocolo de duas etapas que usamos: apenas pacientes com anomalias no movimento segmentar detectados pela IDT *strain* derivada foram submetidos à CPM com *gated*-SPECT, o que aumentou as possibilidades de resultados anormais da CPM.

Em pacientes chagásicos, além do dano miocárdico resultante de parasitismo das fibras miocárdicas e reação autoimune^{17,19}, investigações em autópsias humanas^{20,21}, assim como estudos experimentais^{22,23} têm sugerido que distúrbios da microcirculação coronariana afetam a perfusão miocárdica regional através da miocitólise e fibrose reparadora^{21,19}. Em concordância com isso, defeitos reversíveis de perfusão foram encontrados em pacientes com cardiomiopatia chagásica e artérias coronárias epicárdicas angiograficamente normais¹⁰, sugerindo a possibilidade de regulação de fluxo sanguíneo anormal do miocárdio em nível microvascular.

Hiss e cols.¹¹ demonstraram correlação positiva entre a extensão dos defeitos de perfusão e a gravidade da disfunção sistólica ventricular esquerda, tanto nas fases iniciais da doença de Chagas¹⁶ como durante um período de cinco anos de acompanhamento¹¹. Assim, uma explicação para os nossos resultados da CPM pode ser que os nossos casos estavam em fase muito precoce da doença e, devido a isso, encontramos pequena porcentagem de defeitos reversíveis de perfusão (8%). Mas também se deve considerar que 17% dos casos mostraram resultados ambíguos da CPM e, embora estes só refletissem anormalidades muito pequenas, poderia ser interessante realizar um acompanhamento de longo prazo que levasse em conta o papel das alterações microvasculares na patogênese da lesão miocárdica na cardiomiopatia de Chagas.

Sincronismo intraventricular

Segundo o nosso conhecimento, há apenas um estudo publicado sobre o assunto da prevalência e valor prognóstico da dessincronia ventricular na doença de Chagas²⁴. Os autores incluíram 56 pacientes com cardiomiopatia e todos foram estudados por ecocardiografia. A prevalência de dessincronia interventricular foi de 34%, e a dessincronia intraventricular foi de 85%, mas não foi demonstrado que a dessincronia era um forte preditor de eventos clínicos²⁴.

Métodos ecocardiográficos, apesar de muito úteis e abrangentes, não são muito reprodutíveis. Ao contrário, as técnicas de medicina nuclear não apresentam essa limitação, e tem sido demonstrado que tanto o desvio padrão fase-derivado como a largura da banda do histograma são os índices obtidos pela análise de fase de Fourier em uma CPM com *gated*-SPECT, que permitem a avaliação de sincronismo intraventricular^{15,25,26}.

A fibrose, caracterizada pelo acúmulo intersticial difuso e denso de colágeno que envolve as fibras miocárdicas na doença de Chagas³, pode afetar todas as áreas do coração, incluindo o sistema de condução. Isso explica a ocorrência frequente de bloqueios atrioventricular e intraventricular, bem como a disfunção do nó sinusal nesses pacientes. É possível que esses blocos intraventriculares causem algum grau de dessincronia intraventricular, dependendo da fase e progressão da doença.

Consistente com isso, nossos casos mostraram dessincronia intraventricular leve em repouso, expressa tanto como desvio padrão fase-derivado quanto pelos valores de largura da banda do histograma. Valores de corte para uma dessincronia significativa foram fixados em 43^º para o desvio padrão fase-derivado e em 135^º para a largura de banda do histograma²⁷, maior do que os nossos valores médios: 23^º e 46^º, respectivamente. No entanto, é conveniente salientar que esses valores foram definidos para os pacientes com cardiomiopatia dilatada, os quais foram estudados antes da terapia de ressincronização cardíaca, quando era de extrema importância prever quem responderia ou não à terapia. Ao contrário, nossos casos eram de pacientes chagásicos na fase precoce da doença, na qual essa diferença, embora pequena, deve ser levada em conta.

Recentemente, foi publicado que não existe qualquer diferença entre os índices fase-derivados de repouso e estresse²⁸, provavelmente devido a um intervalo longo de tempo entre a injeção sob estresse e a aquisição de imagens, tornando esses valores similares àqueles adquiridos em repouso. No entanto, no caso da nossa investigação, existe uma diferença, embora pequena, e a dessincronia em repouso normalizou com o estresse. Não temos nenhuma explicação clara para essa conclusão e, que seja de nosso conhecimento, não há trabalho anterior publicado sobre esse assunto. Uma possível explicação poderia ser que, em virtude da fase inicial da doença nesse grupo de pacientes, a prática de níveis altos de exercícios poderia melhorar a condução devido ao estímulo por catecolaminas circulantes.

Limitações

Algumas das limitações do estudo são as seguintes: primeiro, uma pequena amostra de pacientes foi incluída; segundo, o estudo carece de dados de acompanhamento que serão objeto de investigação posterior; terceiro, não fomos capazes de constituir um grupo-controle de pacientes porque não é ético irradiar pessoas sem justificativas clínicas razoáveis, como neste caso. Por essa razão, apenas foram incluídos pacientes com movimento segmentar anormal determinado pelo exame de IDT *strain* derivada. Dessa forma, o estudo deve ser considerado como gerador de hipóteses.

Demonstrou-se que as principais alterações cardíacas com dilatação das câmaras cardíacas e insuficiência cardíaca aparecem mais tarde na evolução da doença de Chagas e, nesse ponto, essas manifestações são geralmente irreversíveis, de forma que a identificação de alterações incipientes poderia ajudar esses pacientes através de um tratamento mais precoce e personalizado.

Conclusões

Um teste de *gated*-SPECT em estresse-reposo é uma abordagem válida para detectar precocemente alterações miocárdicas, bem como a dessincronia intraventricular na fase indeterminada da doença de Chagas em pacientes com anomalias no movimento segmentar, previamente detectados pelo teste de IDT *strain* derivada. Assim, um protocolo de

duas etapas — ecocardiografia em primeiro lugar e CPM com *gated*-SPECT em segundo lugar — pode ser aplicado nesses pacientes.

Agradecimento

Somos gratos a Adrienne Hunter, Ph.D., por sua paciência e dedicação na revisão do manuscrito.

Referências

- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(Suppl. 1): 75-85.
- Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):pii:e674.
- Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1991;30(3):335-40.
- Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(10 Pt 2):1197-201.
- Marin-Neto JA, Almeida-Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Indeterminate form of Chagas disease: proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):623-7.
- Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7.
- Pinto Ade S, Oliveira BM, Botoni FA, Ribeiro AL, Rocha MO. Myocardial dysfunction in Chagasic patients with no apparent heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):385-90.
- Macêdo V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl 1):311-6.
- Lessem J, Persson B. Myocardial scintigraphy in Chagas disease. *Lancet*. 1977;2(8032):310.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas heart disease as detected by Thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):780-4.
- Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):164-72.
- Abuhid IM, Pedroso ER, Rezende NA. Scintigraphy for the detection of myocardial damage in the indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):30-4.
- Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde E, de Teresa-Galván E. Left ventricular deformation and two-dimensional echocardiography: temporal and other parameter values in normal subjects. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1195-9.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
- Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: developing of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(6):687-95.
- Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin C, Sarabanda AV, Antlonga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):975-81.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:152-8.
- Parthenakis FI, Prassopoulos VK, Koukouraki SI, Zacharis EA, Diakakis GF, Karkavitsas NK, et al. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):15-22.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
- Torres CM. [Arteriosclerosis of the fine arterial branches of the myocardium (Chagas' coronaritis) and focal myocytolysis in chronic Chagas' heart disease.] *Hospital (Rio J)*. 1958;54(5):597-610.
- Köberle F. Pathogenesis of Chagas' disease. *Ciba Foundation Symposium*. 1974;20:137-58.
- Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental Trypanosoma cruzi cardiomyopathy in BALB/c mice: the potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol*. 1984;114(2):209-16.
- Morris SA, Weiss LM, Factor S, Bilezikian JP, Tanowitz H, Wittner M. Verapamil ameliorates clinical, pathologic and biochemical manifestations of experimental chagasic cardiomyopathy in mice. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):782-9.
- Duarte J de O, Magalhaes LP, Santana OO, Silva LB, Simões M, Azevedo DO, et al. Prevalence and prognostic value of ventricular dyssynchrony in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):300-6.
- Trimble MA, Borges-Neto S, Smallheiser S, Chen J, Honeycutt EF, Shaw LK, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):298-307.
- Trimble MA, Borges-Neto S, Honeycutt EF, Shaw LK, Pagnanelli R, Chen J, et al. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(5):663-70.
- Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med*. 2007;48(7):1104-11.
- Aljaroudi W, Koneru J, Heo J, Iskandrian AE. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(1):36-42.