

## Gammagrafía para Detección de Compromiso Miocárdico en la Forma Indeterminada de la Enfermedad de Chagas

Ivana Moura Abuhid<sup>2</sup>, Enio Roberto Pietra Pedroso<sup>1</sup>, Nilton Alves de Rezende<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais<sup>1</sup>; Instituto de Medicina Nuclear e Diagnóstico Molecular<sup>2</sup>, Belo Horizonte, MG - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Métodos cardiológicos no invasivos han sido utilizados en la identificación de compromiso miocárdico en la Enfermedad de Chagas.

**Objetivo:** Verificar si la gammagrafía miocárdica de perfusión en reposo y esfuerzo es capaz de identificar compromiso miocárdico precoz en la forma indeterminada de la Enfermedad de Chagas.

**Métodos:** Dieciocho pacientes portadores de la forma indeterminada del Mal de Chagas e igual número de controles normales, apareados por sexo y edad, fueron sometidos a gammagrafía miocárdica de reposo y esfuerzo con sestamibi-99mTc con el objetivo de detectar lesiones cardíacas precoces.

**Resultados:** Los resultados no mostraron defectos de perfusión o de la función ventricular en los pacientes en la fase indeterminada de la Enfermedad de Chagas y en los controles normales, excepto en un paciente que presentó signos de disfunción ventricular en el análisis funcional en la gammagrafía miocárdica de perfusión sincronizada con el electrocardiograma (ECG).

**Conclusión:** Los resultados de este estudio, en el cual, pese al pequeño número de pacientes, mostraron que la gammagrafía miocárdica de reposo y esfuerzo con sestamibi-99mTc no es un método eficaz para detectar precozmente alteraciones miocárdicas en la forma indeterminada del Mal de Chagas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(1) : 30-34)

**Palabras clave:** Gammagrafía, miocardio/lesiones, función ventricular, enfermedad de Chagas.

### Introducción

La enfermedad de Chagas es reconocida por su alta morbilidad y mortalidad. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían de acuerdo con las regiones geográficas, reflejando posiblemente factores genéticos relacionados tanto al hombre como al parásito<sup>1</sup>. Se estima que la enfermedad de Chagas alcance cerca de 16 a 18 millones de personas en América del Sur, siendo el compromiso cardíaco la complicación más grave, manifestándose en cerca de un tercio de los pacientes infectados durante sus vidas<sup>2,3</sup>. Estudios clínicos y experimentales separan el compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas en tres fases distintas: una miocarditis inicial, seguida la mayoría de las veces por un período de 10 a 30 años de completa ausencia de manifestaciones cardíacas o de otros sistemas, denominada fase indeterminada, y finalmente la miocardiopatía o compromiso de otros órganos (enfermedad de Chagas instalada)<sup>4,5</sup>. El compromiso cardíaco

en la enfermedad de Chagas se constituye, la mayoría de las veces, en una miocardiopatía que puede manifestarse por medio de arritmias cardíacas, aneurisma de la punta del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo sistémico y muerte súbita<sup>6</sup>. Todos esos aspectos provocan gran impacto en la capacidad laboral, en incapacidades precoces para determinadas actividades y muerte prematura, volviéndose un problema social y de salud pública para aquellos pacientes asintomáticos con serología positiva para la enfermedad, o sea, aquellos que están “clasificados” en la forma indeterminada de la Enfermedad<sup>7</sup>. Este aspecto es importante porque la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de cardiopatía podría, en tesis, permitir la mejor colocación de esos pacientes en el mercado de trabajo.

Según los criterios actualmente aceptados, el diagnóstico de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas exige que el paciente presente por lo menos un examen serológico positivo, pero sin signos y/o síntomas cardiovasculares o del aparato digestivo, electrocardiograma convencional normal y radiografías de corazón, esófago e intestino grueso sin alteraciones (criterios de Araxá). De esta forma, la fase indeterminada termina apenas cuando surgen síntomas cardiovasculares o digestivos o anomalías radiológicas o electrocardiográficas<sup>3</sup>.

**Correspondencia:** Nilton Alves de Rezende •

Rua Aimorés 462/116 - Funcionários - 30140-070 - Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: narezende@terra.com.br

Artículo recibido el 15/05/09; revisado recibido el 14/08/09; aceptado el 04/03/10.

A su vez, estudios de necropsia, así como otros métodos más sensibles como la ergometría, estudios de la actividad autonómica, ecocardiografía de alta resolución, ecocardiografía asociada al índice de TEI y electrocardiografía dinámica, en grados variados, mostraron que aproximadamente 25% a 30% de los pacientes chagásicos clasificados en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas presentaban algún grado de compromiso cardíaco<sup>8-17</sup>. Como ya fue destacado, aproximadamente un tercio de los pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas desarrolla miocardiopatía de 10 a 30 años después de la infección inicial<sup>18</sup>. Por esa razón, es importante establecer la estratificación de riesgo para la identificación precoz del compromiso cardíaco en esa fase de la enfermedad, lo que permitiría intervenciones terapéuticas precoces, así como una posible reubicación en la cadena productiva evitando conflictos sociales<sup>6,12</sup>.

Los métodos de medicina nuclear habitualmente usados en la evaluación de la función cardíaca ya fueron utilizados en la miocardiopatía chagásica instalada<sup>19-23</sup>. Mientras que, la utilidad de la gammagrafía de perfusión miocárdica con sestamibi-99mTc sincronizada con ECG evaluando simultáneamente la perfusión miocárdica y función ventricular, al contrario de otros métodos cardiológicos no invasivos, todavía no fue utilizada de forma sistemática en la tentativa de identificar precozmente compromiso miocárdico en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas.

## Pacientes y métodos

El proyecto de esta investigación fue aprobado por el Departamento de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la UFMG y todos los pacientes firmaron el término de consentimiento libre y aclarado. Dieciocho pacientes portadores de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas e igual número de individuos normales fueron estudiados. Además de los datos demográficos (edad y sexo), fueron también verificados los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria EAC (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia e historia familiar de EAC, así como evento coronario previo-angina de pecho típica o infarto de miocardio). El diagnóstico de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas obedeció a los criterios de Araxá: serología positiva para la enfermedad, ausencia de signos y/o síntomas cardiovasculares o digestivos, electrocardiograma convencional, radiografía de tórax, radiografía contrastada de esófago y enema opaco normales. Los individuos controles fueron reclutados en el Laboratorio de Medicina Nuclear, eran asintomáticos con serología negativa para la enfermedad y electrocardiograma normal y apareados con los chagásicos por sexo y edad. En el grupo control no fue realizada radiografía de tórax, esófago e intestino grueso. En ambos grupos fueron excluidos los pacientes que presentaban por lo menos un factor de riesgo comprobado para EAC. La gammagrafía miocárdica con sestamibi-99mTc fue realizada antes y después de esfuerzo físico. El sestamibi marcado con tecnecio fue preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cardiolite; Bristol Myers Squibb GmbH) y cada paciente y respectivo control recibieron 1110 MBq de Sestamibi-99mTc administrado por

vía endovenosa. Todas las imágenes gammagráficas fueron obtenidas en cámaras gamma de dos cabezas (GE Health Care, Milwaukee, WI) antes y después de esfuerzo físico con intervalos de 48 horas utilizándose la técnica de tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) sincronizada con el electrocardiograma (Gated-Spect). La interpretación de las imágenes fue basada en el análisis visual directo y también en la verificación cuantitativa de las imágenes de perfusión obtenidas automáticamente con los programas computarizados CEQUAL, ECtoll-box y QGS/QPS para evaluación simultánea de la fracción de eyección. Fue hecho análisis semicuantitativo de la perfusión por la suma de valores de scores en stress (SSS, del inglés *Summed Stress Score*). La contractilidad del ventrículo izquierdo fue evaluada por el análisis de la motilidad de sus paredes mirándose el contorno subendocárdico. Todos los exámenes fueron interpretados por dos médicos especialistas en medicina nuclear sin conocimiento previo del cuadro clínico de los pacientes.

Para la comparación de las medias de las variables cuantitativas obtenidas en la gammagrafía en los dos grupos, tanto en reposo como después de esfuerzo, fue utilizado el teste *t* de Student apareado, y como criterio de determinación de significancia el nivel de 5%. El análisis estadístico fue procesado en el *software* estadístico SPSS.

## Resultados

Todos los pacientes llenaron los criterios para el diagnóstico de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas y no presentaban factores de riesgo para EAC. Diez pacientes eran del sexo masculino con edad variando de 32 a 53 años (media de 43,2 años). El sexo y la edad fueron semejantes en el grupo control. Los resultados de la gammagrafía miocárdica con sestamibi-99mTc antes y después de esfuerzo físico son mostrados en la tabla 1. En los chagásicos, la media de la FEVE fue de  $54,1 \pm 8,6$  en reposo y  $57,3 \pm 10,5$  después de esfuerzo. Aunque pequeña, esa diferencia fue significativa ( $p=0,004$ ; IC95% =  $-5,25 - -1,16$ ). En el grupo control a FEVE fue de  $55,9 \pm 9,1$  y  $58,1 \pm 10,3$  en reposo y después de esfuerzo ( $p=0,003$ ; IC95% =  $-4,38 - -1,67$ ). No hubo diferencia en la FEVE entre los grupos en reposo ( $p=0,064$ ; IC95% =  $-4,98 - -1,89$ ) y después de esfuerzo ( $p=0,066$ ; IC95% =  $-4,78 - -1,80$ ). El porcentual de aumento de la FEVE después del esfuerzo fue semejante entre los grupos (5,6%). Tanto los pacientes chagásicos como los individuos controles presentaron estándar normal en la distribución del radiofármaco en las paredes miocárdicas en el análisis cualitativo y cuantitativo antes y después de esfuerzo físico.

Sólo un paciente (#9) presentó disfunción miocárdica caracterizada por hipocontractilidad difusa de las paredes miocárdicas y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtenida por el procesamiento automático del programa QGS, cuyo límite inferior de normalidad es 44%<sup>24</sup>. Ese paciente fue re-examinado dos meses después para verificar posible error metodológico, cuando se constató que ya presentaba sintomatología cardiovascular y estaba en tratamiento medicamentoso para insuficiencia cardíaca.

Tabla 1 – Gammagrafía miocárdica de perfusión con sestamibi-99mTc en reposo y después de esfuerzo físico en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas

Paciente, sexo* y edad**	Reposo						Esfuerzo					
	Imagen de perfusión	Análisis funcional				Imagen de perfusión	SSS	Análisis funcional				
		FEVE (%)	SF (ml)	FV (ml)	CVE			FEVE (%)	SF (ml)	FV (ml)	CVE	
1, M, 52	Normal	55	51	113	Normal	Normal	0	54	55	116	Normal	
2, M, 35	Normal	47	62	117	Normal	Normal	0	52	53	111	Normal	
3, F, 45	Normal	57	33	78	Normal	Normal	1	63	24	66	Normal	
4, F, 54	Normal	61	36	91	Normal	Normal	3	67	28	83	Normal	
5, F, 41	Normal	69	22	73	Normal	Normal	1	73	19	68	Normal	
6, M, 32	Normal	51	57	117	Normal	Normal	0	50	58	117	Normal	
7, F, 53	Normal	68	19	58	Normal	Normal	2	82	11	59	Normal	
8, M, 35	Normal	45	70	125	Normal	Normal	1	45	67	122	Normal	
9a,M, 47 <sup>(***)</sup>	Normal	39	96	151	Reducida	Normal	1	41	85	119	Reducida	
9b, M, 47	Normal	40	72	140	Reducida	Normal	0	42	77	132	Reducida	
10,M, 42	Normal	45	62	113	Normal	Normal	0	47	70	120	Normal	
11,M, 38	Normal	56	37	85	Normal	Normal	1	66	26	78	Normal	
12,M, 45	Normal	54	45	98	Normal	Normal	2	62	29	77	Normal	
13,M, 48	Normal	50	45	90	Normal	Normal	0	53	42	91	Normal	
14,F, 43	Normal	67	30	90	Normal	Normal	0	63	27	73	Normal	
15,F, 43	Normal	59	37	89	Normal	Normal	2	61	33	86	Normal	
16,F, 42	Normal	55	27	61	Normal	Normal	0	56	25	57	Normal	
17,F, 42	Normal	56	40	91	Normal	Normal	1	57	38	87	Normal	
18,M,41	Normal	52	47	97	Normal	Normal	0	53	41	86	Normal	

\* (años); \*\*M - masculino, F - femenino; (\*\*\*) - este paciente repitió la gammagrafía dos meses después; FEVE - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VSF - volumen sistólico final (límite superior=67 ml); VDF - volumen diastólico final (límite superior=137 ml); CVE - contractilidad del ventrículo izquierdo; SSS (Summed Stress Score - sumatoria de valores atribuidos a cada segmento miocárdico, representativo de la fase de stress).

## Discusión

La gammagrafía miocárdica de perfusión de reposo y esfuerzo es un método de investigación diagnóstica y pronóstico no invasivo de varias enfermedades cardiovasculares, especialmente de la enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>25</sup>. En nuestro estudio, sólo un paciente diagnosticado inicialmente con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas presentó gammagrafía alterada. Ese paciente presentó extrasístoles ventriculares en el test de esfuerzo, signos de disfunción del ventrículo izquierdo en el análisis funcional con hipocontractilidad difusa de las paredes miocárdicas y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tanto en reposo como después de esfuerzo físico, aunque aspecto perfusional normal. Es posible que ese paciente haya sido equivocadamente clasificado en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas de acuerdo con los criterios de Araxá, ya que, dos meses después, estaba en tratamiento para insuficiencia cardíaca. Ese aspecto es relevante, pues la utilización de otros métodos de diagnóstico de disfunción miocárdica más sensibles coloca en duda los criterios de Araxá para la definición de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas que deberían ser revisados. La ausencia de síntomas, la radiografía simple de tórax y el electrocardiograma

normal no son suficientes para excluir compromiso funcional miocárdico. Ese hecho es comprobado por los resultados normales de esos exámenes en el paciente # 9 de esta serie de casos, que presentaba disfunción ventricular en la gammagrafía de perfusión. De esa forma, debería ser considerada con criterio diagnóstico de la forma indeterminada clásica de la enfermedad de Chagas la demostración ecocardiográfica bidimensional normal<sup>12</sup> u otros métodos cardiológicos diagnósticos no invasivos<sup>15,17</sup>. Se insertan también en ese contexto los resultados de la angiografía radioisotópica que mostraron compromiso del ventrículo derecho en pacientes con la forma indeterminada y digestiva exclusiva de la enfermedad de Chagas<sup>26</sup>, como también los estudios utilizando metaiodobenzylguanidina (MIBG) marcada con <sup>123</sup>I y Tálío-201 que evidenciaron alteración de la inervación íferoapical del VE, con o sin alteración perfusional apical en 12 pacientes con forma indeterminada de esa enfermedad<sup>27</sup>. Esos hechos consustancian la noción de que pacientes con ECG y exámenes radiológicos normales puedan de hecho tener alteraciones de función de uno u otro de los ventrículos, como ocurrió con el paciente #9 de esta serie. Ya que la disfunción global sistólica del ventrículo izquierdo es el factor pronóstico más importante de la morbilidad y mortalidad en la enfermedad de Chagas, la identificación precoz con

métodos más sensibles y el tratamiento específico de esos pacientes podrían, en tesis, mejorar la sobrevida y reducir la morbilidad<sup>12</sup>. Todos los otros pacientes, así como los controles presentaron tests funcionales y perfusionales cualitativos y cuantitativos normales en reposo y después de esfuerzo físico.

La patogénesis de la miocardiopatía chagásica todavía permanece oscura. Numerosos trabajos sugieren que, después de la fase inflamatoria aguda de la enfermedad, se instala o persiste una miocarditis "silenciosa" en la fase indeterminada con destrucción progresiva de las fibras miocárdicas y fibrosis reparativa. Los mecanismos envueltos en ese proceso incluyen una microangiopatía caracterizada por edema de células endoteliales, demostrado en estudios *in vitro*, en animales y también en seres humanos. Son también señalados mecanismos neurogénicos, inflamación en respuesta a la presencia de parásito en las fibrocélulas cardíacas y mecanismos autoinmunes propiciando la lesión miocárdica<sup>12,28</sup>. Pacientes con enfermedad de Chagas y dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica sometidos a cinecoronariografía mostraron coronarias normales en la mayoría de los casos, pero alteraciones perfusionales discretas detectadas con Talio-201 sugestivas de isquemia miocárdica, posiblemente en consecuencia de enfermedad microvascular, que podrían ser responsabilizadas por los síntomas anginosos de los pacientes<sup>22</sup>. Mientras, debe ser enfatizado que esos estudios fueron realizados en la fase crónica de la enfermedad y utilizando el radiotrazador Talio-201, marcador tanto de flujo como de integridad de la membrana celular. En nuestro estudio, la realización de los exámenes en la fase indeterminada y la utilización de sestamibi-99mTc, un marcador prácticamente exclusivo de flujo miocárdico regional, podrían explicar, por lo menos en parte, los resultados normales observados.

Es que pese al pequeño número de pacientes estudiados, posiblemente en razón de los criterios de inclusión que incluyeron la realización de enema opaco en los chagásicos, los pacientes con la llamada forma indeterminada de esa enfermedad presentan distribución homogénea del radiofármaco en las paredes miocárdicas semejante al observado en personas normales. De esa forma, la gammagrafía miocárdica no es un examen con sensibilidad y especificidad suficientes para la detección de compromiso miocárdico precoz en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas.

Con la solicitud cada vez más frecuente de gammagrafía de perfusión miocárdica, con todo, pacientes con forma indeterminada de la enfermedad de Chagas pueden ocasionalmente ser encaminados para evaluación de sospecha clínica de enfermedad arterial coronaria. Aunque estudios con gammagrafía miocárdica hayan demostrado defectos perfusionales fijos, reversibles o con distribución reversa en la fase crónica de la enfermedad utilizando Talio-201, en la forma indeterminada la perfusión miocárdica con sestamibi-

99mTc se mostró normal en nuestro estudio.

En pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas, por lo tanto, la presencia de imágenes gammagráficas de esfuerzo normales pueden sugerir pequeña probabilidad de enfermedad arterial coronaria, y la presencia de defectos perfusionales transitorios inducidos por el esfuerzo físico o stress farmacológico debe ser considerada indicador de isquemia miocárdica posiblemente relacionada a enfermedad arterial coronaria. A su vez, un estándar de distribución homogénea del radiofármaco asociado con indicadores de disfunción ventricular, como fue observado en el paciente #9, sugiere una probabilidad mayor de cardiomiopatía primaria que enfermedad arterial coronaria.

La gammagrafía miocárdica de perfusión sincronizada con ECG (G-SPECT) es reconocida como de utilidad en la diferenciación de la etiología de las miocardiopatías isquémicas de las no isquémicas. Pacientes con enfermedad miocárdica isquémica presentan defectos más graves y extensos asociados a áreas de hipocinesia o acinesia segmentares, mientras que los pacientes con miocardiopatía de etiología no isquémica presentan un estándar de perfusión más homogéneo, con hipocinesia difusa. Así, es poco probable la etiología isquémica como causa de miocardiopatía en pacientes con gammagrafía de perfusión normal. En esa eventualidad, es la causa más probable tratándose de miocardiopatía primaria. Delante de esas consideraciones, la evaluación de la disfunción miocárdica en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas por métodos más sensibles, como los tests de disfunción autonómica, debe preceder a la gammagrafía miocárdica de perfusión. En aquellos pacientes con miocardiopatía instalada, la gammagrafía de perfusión de reposo y esfuerzo solamente sería útil para distinguir la etiología isquémica de la no isquémica.

## Agradecimiento

El profesor NAR recebe auxílio financeiro de la *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (Fapemig), en el Programa Pesquisador Mineiro II.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue parcialmente financiado por la FAPEMIG - *Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais*.

## Vinculación Académica

Este artículo es parte de disertación de Maestrado de Ivana Moura Abuhid pela *Universidade Federal de Minas Gerais*.

### Referencias

1. Barretto AC, Azul LG, Mady C, Ianni BM, Brito VC, Belloti G. Indeterminate form of Chagas disease: a polymorphic disease. *Arq Bras Cardiol.* 1990; 55 (6): 347-5.
2. Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart.* 2009; 95 (7): 524-34.
3. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007; 6 (9): 1109-23.
4. Ribeiro AL, Rocha MOC. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1988; 31: 301-14.
5. Ianni BM, Mady C. The indeterminate form of Chagass disease. Myths vs facts. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68 (3): 1477-88.
6. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355 (8): 799-808.
7. Barretto AC, Ianni BM. The undetermined form of Chagas heart disease: concept and forensic implications. *S Paulo Med J.* 1995; 113 (2): 797-801.
8. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1 (2): 92-100.
9. Barros MV, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas disease. *Eur J Echocardiogr.* 2001; 2: 94-9.
10. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001; 141 (2): 260-5.
11. Barros MV, Machado FS, Ribeiro ALP, Rocha MOC. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15 (10 Pt 2): 1197-201.
12. 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: 623-7.
13. Rocha MOC, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci.* 2003; 1: 8:e44-54.
14. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (1): 35-9.
15. 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.
16. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5 (4): 727-43.
17. Pinto AS, Oliveira BMR, Botoni FA, Ribeiro ALP, Rocha MOCR. Myocardial dysfunction in Chagasic patients with no apparent heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89: 348-53.
18. Macedo V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999; 94: 311-6.
19. Lessem J, Persson B. Myocardial scintigraphy in Chagas disease. *Lancet.* 1977; 2 (8032): 310.
20. Rocha AF, Meguerian BA, Harbert JC. Tc-99m pyrophosphate myocardial scanning in Chagas disease. *J Nucl Med.* 1991; 22: 347-8.
21. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa AC, Marcassa C, Maciel BC, lazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas disease. *Can J Cardiol.* 1988; 4 (5): 231-6.
22. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L, Maciel BC, Bellina R, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas heart disease as detected by Thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 780-4.
23. Kuschnir E, Sgammni H, Castro R. Evaluacion de la performance cardiaca y perfusion miocardica com radiotrazadores en la cardiopatia chagasica cronica. *Rev Fed Arg Cardiol.* 1988; 17: 226-31.
24. Vitola JV, Delbeke D. (editors). *Nuclear cardiology & correlative imaging.* New York: Springer; 2004.
25. Iskandrian AS, Verani MS. (editors). *Nuclear cardiac imaging: principles and applications.* Philadelphia: FA Davis Company; 1996.
26. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998; 65 (3): 261-9.
27. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, 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.
28. Soares MB, Pontes-de-Carvalho L, Ribeiro-dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc.* 2001; 73 (4): 547-59.