

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

BERNARDO PERES SALVAJOLI

**Radioterapia estereotóxica corpórea para taquicardia ventricular
refratária na cardiomiopatia chagásica crônica: estudo prospectivo de fase
I/II piloto**

São Paulo

2026

BERNARDO PERES SALVAJOLI

**Radioterapia estereotóxica corpórea para taquicardia ventricular
refratária na cardiomiopatia chagásica crônica: estudo prospectivo de fase
I/II piloto**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Mauricio Ibrahim
Scanavacca

São Paulo

2026

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.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salvajoli, Bernardo Peres

Radioterapia estereotóxica corpórea para taquicardia ventricular refratária na cardiomiopatia chagásica crônica : estudo prospectivo de fase I/II piloto / Bernardo Peres Salvajoli; Mauricio Ibrahim Scanavacca, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Cardiomiopatia chagásica 2.Taquicardia ventricular
3.Radiocirurgia 4.Técnicas eletrofisiológicas cardíacas
5.Arritmias cardíacas I.Scanavacca, Mauricio Ibrahim, orient.
II.Título

USP/FM/DBD-226/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: SALVAJOLI, Bernardo Peres

Título: Radioterapia estereotáxica corpórea para taquicardia ventricular refratária na cardiomiopatia chagásica crônica: estudo prospectivo de fase I/II piloto

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*A toda minha família,
pelo amor que sustenta, a paciência que ensina e a força que inspira,
em especial à minha esposa Fabiana, aos meus filhos Manuela e Eduardo,
e aos meus pais e irmãos, pelo apoio constante em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente ao Prof. Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca, meu orientador, pela confiança, orientação dedicada e inspiração contínua para a excelência científica.

Ao Dr. Cristiano F. Pisani, ao Dr. Rodrigo M. Kulchetscki, ao Victor Augusto Bertotti Ribeiro e à Dra. Gabrielle D'Arezzo Pessente, pela parceria clínica, contribuição científica e apoio constante em todas as etapas deste trabalho.

Aos pacientes que participaram deste estudo, minha mais sincera gratidão. A confiança e coragem de vocês foram a essência e a motivação maior desta pesquisa.

Ao corpo docente titular e às lideranças institucionais que ofereceram suporte acadêmico e financeiro para o desenvolvimento deste projeto: Prof. Dr. Paulo M. Hoff, Prof^a Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, Prof. Dr. Roberto Kalil Filho e Dra. Karina Gondim Moutinho da Conceição Vasconcelos.

Ao Instituto do Coração (InCor), ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela infraestrutura, apoio institucional e ambiente acadêmico de excelência.

Aos amigos médicos do ICESP e a todos os colaboradores que participaram diretamente da condução deste trabalho — enfermeiros, tecnólogos, dosimetristas e físicos médicos —, cuja dedicação, competência e espírito de equipe foram indispensáveis para a execução segura e bem-sucedida de cada procedimento.

Um agradecimento especial ao meu pai, Dr. João Victor Salvajoli, coparticipante, mentor e idealizador deste projeto, cujo exemplo, sabedoria e entusiasmo pela ciência foram fundamentais para cada conquista desta trajetória.

Por fim, à minha amada esposa Fabiana, aos meus queridos filhos Manuela e Eduardo, e à minha família, pelo amor, paciência e apoio incondicional em cada etapa desta jornada.

RESUMO

Salvajoli BP. Radioterapia estereotáxica corpórea para taquicardia ventricular refratária na cardiomiopatia chagásica crônica: estudo prospectivo de fase I/II piloto [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2026.

A taquicardia ventricular refratária na cardiomiopatia chagásica crônica representa um dos maiores desafios da arritmologia clínica, com elevada mortalidade e resposta frequentemente insuficiente às estratégias convencionais de tratamento. A radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) consiste em uma abordagem não invasiva que vem sendo investigada como alternativa para pacientes com taquicardias ventriculares refratárias. Este estudo prospectivo de fase I/II piloto avaliou a viabilidade, o perfil de segurança inicial e a eficácia preliminar da SBRT para taquicardia ventricular refratária em pacientes com doença de Chagas crônica, não candidatos à ablação por cateter. Foram incluídos onze pacientes portadores de cardiodesfibrilador implantável, submetidos a uma única fração de 25 Gy direcionada ao substrato arritmogênico identificado por integração multimodal de imagem e mapeamento eletrofisiológico. O planejamento envolveu aquisição de tomografia 4D, definição de volumes alvo (CTV, ITV, PTV) e controle de órgãos críticos conforme diretrizes internacionais. Na comparação entre os seis meses anteriores e os doze meses posteriores à SBRT, excluído o período de *blanking* de seis semanas, a análise por regressão binomial negativa GEE demonstrou redução de 63% na taxa de episódios de taquicardia ventricular sustentada (IRR 0,374; IC 95% 0,219–0,637; $p < 0,001$), redução de 71% nas terapias de estimulação antitaquicardia (ATP) (IRR 0,290; IC 95% 0,108–0,784; $p = 0,015$) e redução de 69% no desfecho combinado de ATP e choques do cardiodesfibrilador (IRR 0,314; IC 95% 0,112–0,877; $p = 0,027$). Os choques isolados não apresentaram redução estatisticamente significativa. Não foram observados eventos adversos agudos de grau ≥ 2 diretamente atribuíveis ao tratamento, e a sobrevida global em doze meses foi de 45,5%, refletindo a gravidade da população estudada. Os achados sugerem que a SBRT é factível em pacientes com cardiomiopatia chagásica e taquicardia ventricular refratária, estando associada à redução significativa da carga arritmica em um cenário de poucas alternativas terapêuticas. Estudos maiores e com seguimento prolongado são necessários para confirmar a durabilidade e os

mecanismos de resposta observados. Por se tratar de estudo piloto, sem grupo controle, as estimativas de eficácia devem ser interpretadas como exploratórias e geradoras de hipótese.

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica. Taquicardia ventricular. Radiocirurgia. Técnicas eletrofisiológicas cardíacas. Arritmias cardíacas.

ABSTRACT

Salvajoli BP. Stereotactic body radiation therapy for refractory ventricular tachycardia in chronic Chagas cardiomyopathy: a prospective phase I/II pilot study [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2026.

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has emerged as a noninvasive approach for the treatment of refractory ventricular tachycardia, offering a new therapeutic perspective for patients with advanced chronic Chagas cardiomyopathy. This prospective phase I/II pilot study evaluated the feasibility, early safety profile, and preliminary efficacy of SBRT for refractory ventricular tachycardia in patients with chronic Chagas disease who were not candidates for catheter ablation. Eleven patients with implantable cardioverter-defibrillators underwent a single 25 Gy fraction targeted to the arrhythmogenic substrate defined by multimodality imaging and electrophysiological mapping. Treatment planning included 4D CT acquisition, target volume definition (CTV, ITV, PTV), and adherence to international organ-at-risk constraints. Comparing the six months before with the twelve months after SBRT, excluding a six-week *blanking* period, negative binomial GEE analysis demonstrated a 63% reduction in ventricular tachycardia episode rates (IRR 0.374; 95% CI 0.219–0.637; $p < 0.001$), a 71% reduction in antitachycardia pacing therapies (ATP) (IRR 0.290; 95% CI 0.108–0.784; $p = 0.015$), and a 69% reduction in combined ATP and ICD shocks (IRR 0.314; 95% CI 0.112–0.877; $p = 0.027$). Isolated ICD shocks were not statistically significantly reduced. No acute treatment-related adverse events of grade ≥ 2 were observed, and the 12-month overall survival rate was 45.5%, reflecting the severity of this population. These findings suggest that SBRT is feasible in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and refractory ventricular tachycardia and may be associated with a significant reduction in arrhythmic burden in a setting of limited therapeutic options. Larger studies with extended follow-up are warranted to confirm long-term efficacy and elucidate the mechanisms underlying the observed responses.

Keywords: Chagas cardiomyopathy. Tachycardia, ventricular. Radiosurgery. Electrophysiologic techniques, cardiac. Arrhythmias, cardiac.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa de distribuição mundial estimada da doença de Chagas.....	p. 18
Figura 2 – Esquema da fisiopatologia da cardiomiopatia chagásica crônica.....	p. 19
Figura 3 – Estratégias terapêuticas convencionais na taquicardia ventricular da cardiomiopatia chagásica crônica e papel da SBRT.....	p. 21
Figura 4A – Definição dos volumes alvo na SBRT cardíaca.....	p. 23
Figura 4B – Princípios técnicos da SBRT cardíaca.....	p. 23
Figura 5 – Linha do tempo dos principais estudos clínicos de SBRT para arritmias ventriculares (2012–2026).....	p. 26
Figura 6 – Esquema conceitual da lógica do estudo.....	p. 30
Figura 7A – Integração multimodal para definição do substrato arritmogênico.....	p. 33
Figura 7B – Planejamento radioterápico da SBRT cardíaca.....	p. 34
Figura 8 – Evolução individual da taxa mensal de terapias do cardiodesfibrilador implantável antes e após SBRT.....	p. 45
Figura 9A – Episódios de taquicardia ventricular sustentada por paciente antes e após SBRT.	p. 46
Figura 9B – Episódios de estimulação antitaquicardia (ATP) por paciente antes e após SBRT.	p. 47
Figura 9C – Choques do cardiodesfibrilador implantável por paciente antes e após SBRT... ..	p. 48
Figura 9D – Terapias totais do cardiodesfibrilador implantável (ATP + choques) por paciente antes e após SBRT.....	p. 49
Figura 10 – Tempo até recorrência de taquicardia ventricular após SBRT (curva de Kaplan-Meier).....	p. 50
Figura 11 – Sobrevida global em 12 meses após SBRT (curva de Kaplan-Meier).....	p. 51
Figura 12 – Evolução individual dos pacientes após SBRT.....	p. 51

Figura 13 – Evolução individual da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes e 12 meses após SBRT.....p. 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes incluídos no estudo.....	p. 40
Tabela 2 – Características procedimentais e recursos do planejamento da SBRT.....	p. 41
Tabela 3 – Volumes-alvo e parâmetros individuais de tratamento por paciente.....	p. 42
Tabela 4 – Desfechos de eficácia individuais: carga arritmica, terapias do CDI e causa do óbito por paciente.....	p. 44
Tabela 5 – Eventos adversos por paciente classificados conforme critérios CTCAE versão 4.0.	p. 52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-CRT	Radioterapia conformada tridimensional
4D-CT	Tomografia computadorizada quadridimensional
ATP	Estimulação antitaquicardia (Antitachycardia Pacing)
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CBCT	Tomografia computadorizada de feixe cônico (<i>Cone-Beam Computed Tomography</i>)
CCC	Cardiomiopatia chagásica crônica
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Volume alvo clínico (Clinical Target Volume)
DP	Desvio padrão
EEF	Estudo eletrofisiológico
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GEE	Equações de estimação generalizadas (Generalized Estimating Equations)
Gy	Gray (unidade de dose de radiação absorvida)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IGRT	Radioterapia guiada por imagem (Image-Guided Radiotherapy)
IIQ	Intervalo interquartil
InCor	Instituto do Coração
IRR	Razão de taxa de incidência (Incidence Rate Ratio)
ITV	Volume alvo interno (Internal Target Volume)
¹²³ I-MIBG	Metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123
MV	Megavolt
NYHA	New York Heart Association
NEJM	New England Journal of Medicine
OAR	Órgãos de risco (Organs at Risk)

OMS	Organização Mundial da Saúde
PTV	Volume alvo de planejamento (Planning Target Volume)
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SABR	Radioterapia ablativa estereotáxica (Stereotactic Ablative Radiation Therapy)
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SBRT	Radioterapia estereotáxica corpórea (<i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TV	Taquicardia ventricular
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
USP	Universidade de São Paulo
VE	Ventrículo esquerdo
VMAT	Terapia de arco modulado volumétrico (Volumetric Modulated Arc Therapy)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1.1 A doença de Chagas e sua importância epidemiológica.....	17
1.2 Cardiomiopatia chagásica crônica: fisiopatologia e manifestações clínicas.....	18
1.3 Taquicardia ventricular e desafios terapêuticos na cardiomiopatia chagásica crônica...	20
1.4 Radioterapia estereotáxica corpórea: princípios físicos e aplicação cardíaca.....	22
1.5 Evidências clínicas do uso da SBRT em arritmias ventriculares.....	24
1.6 Justificativa para o uso da SBRT na cardiomiopatia chagásica.....	26
1.7 Relevância e objetivos do presente estudo.....	27
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Objetivo geral.....	28
2.2 Objetivos específicos.....	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.1 Desenho do estudo.....	29
3.2 Aspectos éticos.....	30
3.3 População do estudo.....	31
3.3.1 Critérios de inclusão.....	31
3.3.2 Critérios de exclusão.....	31
3.3.3 Caracterização da população.....	31
3.4 Avaliação eletrofisiológica e definição do substrato arritmico.....	32
3.4.1 Estudo eletrofisiológico invasivo e indução de arritmias.....	32
3.4.2 Mapeamento eletroanatômico e caracterização do substrato.....	32
3.4.3 Integração com métodos de imagem cardíaca.....	32
3.4.4 Definição do volume alvo arritmico.....	34
3.5 Planejamento e execução da radioterapia estereotáxica corpórea.....	35

3.5.1 Aquisição de imagens para planejamento radioterápico.....	35
3.5.2 Delineamento dos volumes alvo.....	35
3.5.3 Prescrição de dose e técnica de tratamento.....	35
3.5.4 Verificação de posicionamento e execução do tratamento.....	36
3.6 Seguimento clínico e definição dos desfechos.....	36
3.7 Análise estatística.....	37
4 RESULTADOS.....	39
4.1 Características basais da população.....	39
4.2 Procedimento e parâmetros do planejamento radioterápico.....	40
4.3 Desfechos de eficácia.....	42
4.3.1 Carga arritmica ventricular.....	42
4.3.2 Terapias do cardiodesfibrilador implantável.....	43
4.3.3 Tempo até recorrência e sobrevida global.....	49
4.4 Segurança e eventos adversos.....	52
4.5 Função ventricular.....	52
5 DISCUSSÃO.....	54
6 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A doença de Chagas e sua importância epidemiológica

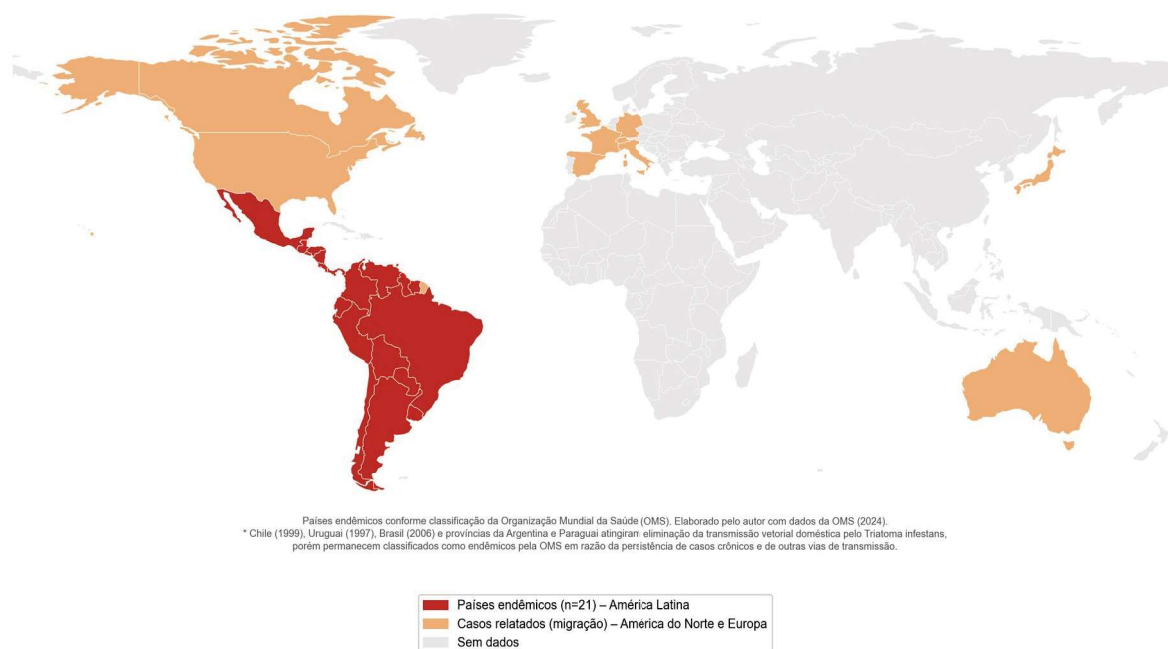
A doença de Chagas, descrita pelo médico brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas em 1909, constitui uma das enfermidades parasitárias de maior relevância no continente americano. Causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* e transmitida classicamente por insetos triatomíneos, essa condição é endêmica em 21 países latino-americanos e responsável pela maior carga de morbidade e mortalidade entre todas as doenças parasitárias do hemisfério ocidental (1,2). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, cerca de seis milhões de pessoas permanecem infectadas, com prevalência mais elevada na Bolívia, Argentina, Paraguai, Equador, El Salvador e Guatemala (1). O Brasil, apesar dos avanços significativos no controle do *Triatoma infestans* alcançados nas últimas décadas, ainda abriga uma parcela substancial desses pacientes, muitos dos quais diagnosticados tardiamente na fase crônica da doença.

Nas últimas décadas, o perfil epidemiológico da doença de Chagas sofreu transformações notáveis. A migração maciça de populações de áreas rurais endêmicas para grandes centros urbanos latino-americanos, e destes para países não endêmicos, converteu a doença em um desafio de saúde global. Estima-se que centenas de milhares de indivíduos infectados residam atualmente fora das áreas tradicionalmente endêmicas, com casos reconhecidos na América do Norte e na Europa, ampliando a relevância clínica dessa enfermidade para além das fronteiras latino-americanas (1,3,4). No Brasil, embora a transmissão vetorial doméstica tenha sido drasticamente reduzida, a migração rural-urbana concentrou grande parte dos pacientes em centros metropolitanos, onde muitos permanecem sem diagnóstico até o surgimento de complicações cardíacas avançadas. Nunes e colaboradores estimaram que a cardiomiopatia chagásica continua sendo a principal causa de cardiomiopatia não isquêmica no país, com impacto significativo sobre o sistema público de saúde em termos de internações, implante de dispositivos cardíacos e procedimentos intervencionistas (3).

A carga global da doença é expressiva. Estima-se que aproximadamente doze mil óbitos anuais sejam diretamente atribuíveis às complicações da infecção crônica, sendo a cardiomiopatia a principal responsável pela mortalidade (2,5). No contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro, o manejo de pacientes com cardiopatia chagásica avançada representa um desafio considerável, dado o alto custo dos dispositivos implantáveis, a complexidade dos

procedimentos intervencionistas e a limitação de centros com expertise nesse tipo de atendimento.

Figura 1 – Mapa de distribuição mundial estimada da doença de Chagas.



Países endêmicos conforme classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). * Chile (1999), Uruguai (1997), Brasil (2006) e províncias da Argentina e Paraguai atingiram eliminação da transmissão vetorial doméstica, porém permanecem classificados como endêmicos. Fonte: elaborado pelo autor com apoio de ferramenta de inteligência artificial generativa, a partir de dados da OMS (2024).

1.2 Cardiomiopatia chagásica crônica: fisiopatologia e manifestações clínicas

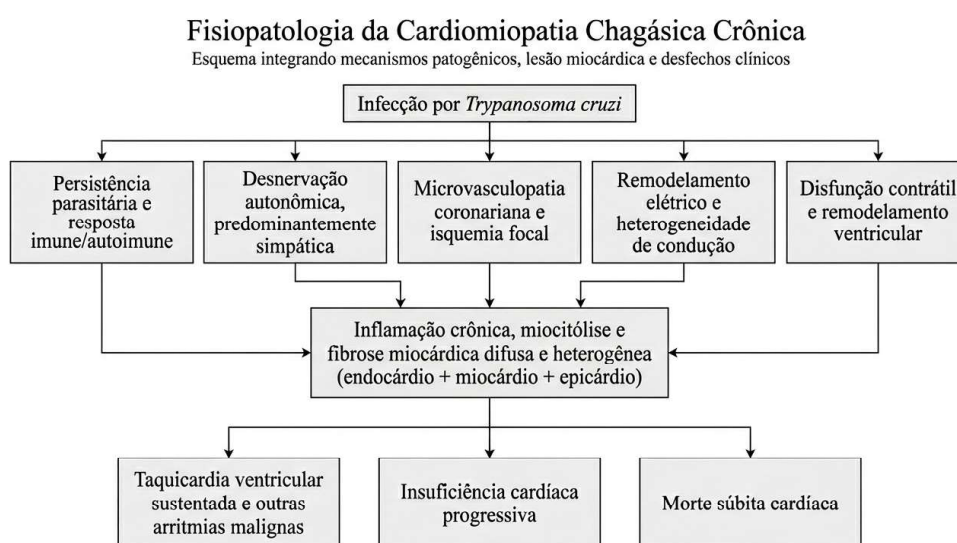
A cardiomiopatia chagásica crônica representa a manifestação clínica mais grave e temida da doença de Chagas e a principal causa de cardiomiopatia não isquêmica na América Latina (2). Acomete entre vinte e trinta por cento dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* após um período de latência que pode se estender por décadas, enquanto os setenta a oitenta por cento restantes permanecem na forma indeterminada ao longo da vida (1,5). O processo patológico subjacente envolve uma combinação complexa de pelo menos cinco pilares de remodelamento: alterações elétricas, resposta imunológica e autoimune sustentada, disfunção autonômica com desnervamento simpático regional, microvasculopatia com lesão isquêmica focal e disfunção contrátil progressiva (5,6,7). Essa cascata patogênica resulta em inflamação crônica progressiva, que gradualmente dá lugar à fibrose miocárdica difusa e à formação de aneurismas ventriculares, particularmente na região inferoapical do ventrículo esquerdo (2,5).

O miocárdio do paciente chagásico exibe um padrão característico de cicatrização heterogênea. Regiões de fibrose densa coexistem com áreas de tecido viável entremeado,

criando um substrato eletroanatômico propício ao surgimento de circuitos de reentrada ventricular. Diferentemente do que ocorre na cardiopatia isquêmica, a fibrose chagásica tende a comprometer de forma expressiva o epicárdio e a porção média do miocárdio, tornando o substrato arritmico particularmente complexo para as técnicas convencionais de ablação (8). Essa remodelagem elétrica e estrutural manifesta-se clinicamente por distúrbios de condução intraventriculares, bloqueios de ramo e divisionais, e arritmias ventriculares complexas que conferem à população chagásica um risco elevado de morte súbita.

Clinicamente, a cardiomiopatia chagásica manifesta-se por graus variáveis de disfunção sistólica, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo sistêmico e pulmonar, e arritmias potencialmente fatais. Uma revisão sistemática e metanálise de 64 estudos, incluindo 13.094 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, documentou risco anual de mortalidade por todas as causas de 7,9% (IC 95% 6,3–10,1) e mortalidade cardiovascular anual de 6,3% (IC 95% 4,9–8,0), com taxas anuais estimadas de morte por insuficiência cardíaca, morte súbita e acidente vascular cerebral de 3,5%, 2,6% e 0,4%, respectivamente (9). A morte súbita cardíaca responde por 55 a 65% de todos os óbitos nessa população, sendo frequentemente precipitada por taquicardia ventricular, fibrilação ventricular ou bloqueio atrioventricular total (5,6). Rassi Jr. e colaboradores identificaram a taquicardia ventricular não sustentada, a redução acentuada da fração de ejeção e a classe funcional avançada como preditores independentes de mortalidade (5).

Figura 2 – Esquema da fisiopatologia da cardiomiopatia chagásica crônica.



Fonte: elaborado pelo autor.

1.3 Taquicardia ventricular e desafios terapêuticos na cardiomiopatia chagásica crônica

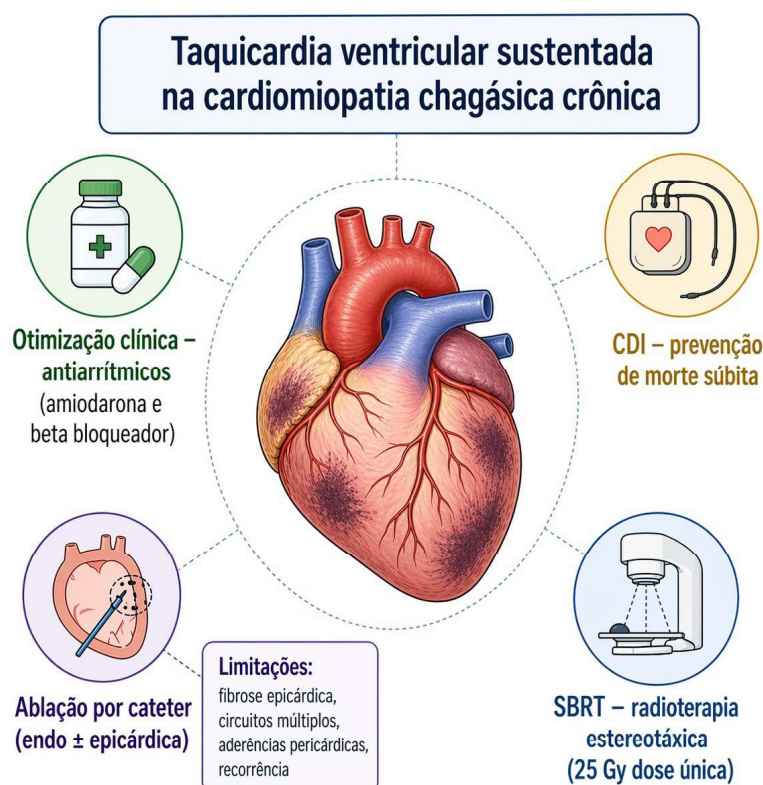
A taquicardia ventricular sustentada constitui uma das complicações mais graves da cardiomiopatia chagásica e figura entre as principais causas de morte súbita cardíaca nesses pacientes (3,5). Estudos eletrofisiológicos demonstraram que pacientes com doença de Chagas e taquicardia ventricular espontânea apresentam maior prevalência de anormalidades da motilidade das paredes inferior e posterolateral, sendo a cicatriz nessas regiões a principal fonte dos circuitos de reentrada (6). Um aspecto que distingue a arritmogênese na doença de Chagas de outras etiologias é a presença frequente de múltiplos circuitos de reentrada, distribuídos tanto no endocárdio quanto no epicárdio, em decorrência da natureza difusa e transmural da fibrose miocárdica. Além disso, o desnervamento simpático regional do miocárdio, documentado por metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123 (^{123}I -MIBG), constitui um mecanismo fisiopatológico adicional relevante para a gênese de arritmias ventriculares graves e morte súbita nessa população (6). Essa complexidade torna o tratamento particularmente desafiador e explica, em parte, as elevadas taxas de recorrência observadas após as intervenções convencionais.

O arsenal terapêutico disponível para o controle da taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica inclui fármacos antiarrítmicos, notadamente a amiodarona e os betabloqueadores, o implante de cardiodesfibrilador e a ablação por cateter. O cardiodesfibrilador implantável reduz a mortalidade por morte súbita ao interromper eficazmente episódios de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular (10); contudo, não atua sobre o substrato arritmogênico subjacente e, portanto, não previne a recorrência das arritmias. Os choques repetitivos do dispositivo comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes e estão associados a aumento da mortalidade (3,8,11). A terapia de estimulação antitaquicardia (ATP) pode interromper eficazmente episódios de TV rápida sem a necessidade de choques na maioria dos casos, reduzindo o impacto negativo sobre a qualidade de vida (12).

A ablação por cateter representa a principal estratégia intervencionista para o tratamento do substrato arritmico. Entretanto, em pacientes com cardiomiopatia chagásica, os resultados são frequentemente limitados por fatores anatômicos e técnicos específicos: a fibrose epicárdica extensa exige acesso pericárdico, que pode ser dificultado ou mesmo impossibilitado por aderências de procedimentos prévios; a dilatação ventricular importante dificulta a estabilidade do cateter; e a multiplicidade de circuitos torna improvável a eliminação completa de todos os substratos em um único procedimento (8). A experiência acumulada pelo grupo de Eletrofisiologia do Instituto do Coração, particularmente nos trabalhos de Scanavacca, Sosa e

colaboradores, demonstrou que a ablação por cateter na cardiomiopatia chagásica frequentemente requer abordagem combinada endocárdica e epicárdica, e que, mesmo com técnica refinada, as taxas de recorrência permanecem elevadas em razão da extensão e multiplicidade dos substratos (13,14,15). Pisani e colaboradores reforçaram esses achados, documentando as particularidades do mapeamento eletroanatômico em pacientes chagásicos e os desafios de se alcançar eliminação completa dos circuitos arritmogênicos (16). De modo geral, até cinquenta por cento dos pacientes com cardiopatia estrutural submetidos a ablação por cateter experimentam recorrência de taquicardia ventricular no primeiro ano (17,18,19). Em pacientes chagásicos, essa taxa pode ser ainda maior, configurando uma lacuna terapêutica real para os casos refratários ou com contraindicação a novos procedimentos invasivos. O algoritmo das estratégias terapêuticas convencionais e o papel da SBRT nesse contexto estão sumarizados na Figura 3.

Figura 3 – Estratégias terapêuticas convencionais na taquicardia ventricular da cardiomiopatia chagásica crônica e papel da SBRT.



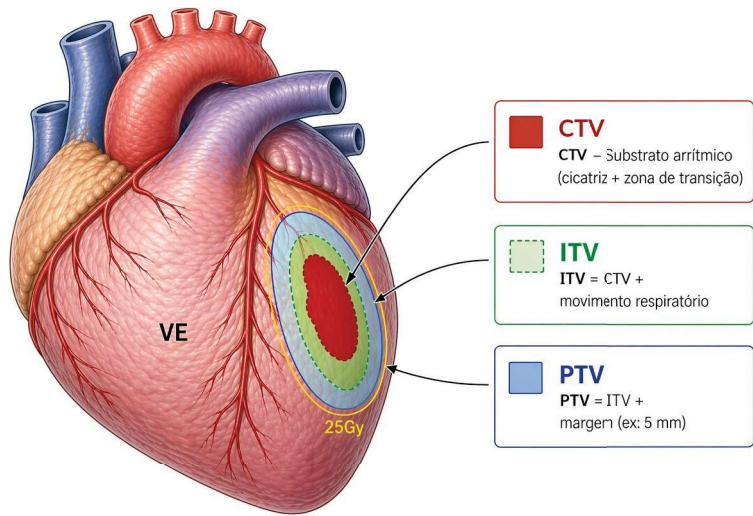
TV = taquicardia ventricular; CCC = cardiomiopatia chagásica crônica; CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotáxica corpórea. Fonte: elaborado pelo autor com apoio de ferramenta de inteligência artificial generativa.

1.4 Radioterapia estereotóxica corpórea: princípios físicos e aplicação cardíaca

A radioterapia estereotóxica corpórea, também denominada SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) ou SABR (*Stereotactic Ablative Radiation Therapy*), é uma técnica de alta precisão amplamente consolidada no tratamento oncológico. Desde os resultados seminais do estudo RTOG 0236 conduzido por Timmerman e colaboradores, que demonstraram controle tumoral de 97,6% em pacientes com câncer de pulmão inoperável, essa modalidade consolidou-se como padrão de tratamento para diversas neoplasias (20). A técnica permite a administração de doses elevadas e ablativas de radiação, em volumes reduzidos de tecido, com acentuada queda de dose nas estruturas adjacentes. A precisão do método é alcançada por meio da combinação de sistemas de imobilização corporal, planejamento computadorizado tridimensional, técnicas de modulação de intensidade e verificação de posicionamento por imagem guiada (20,21).

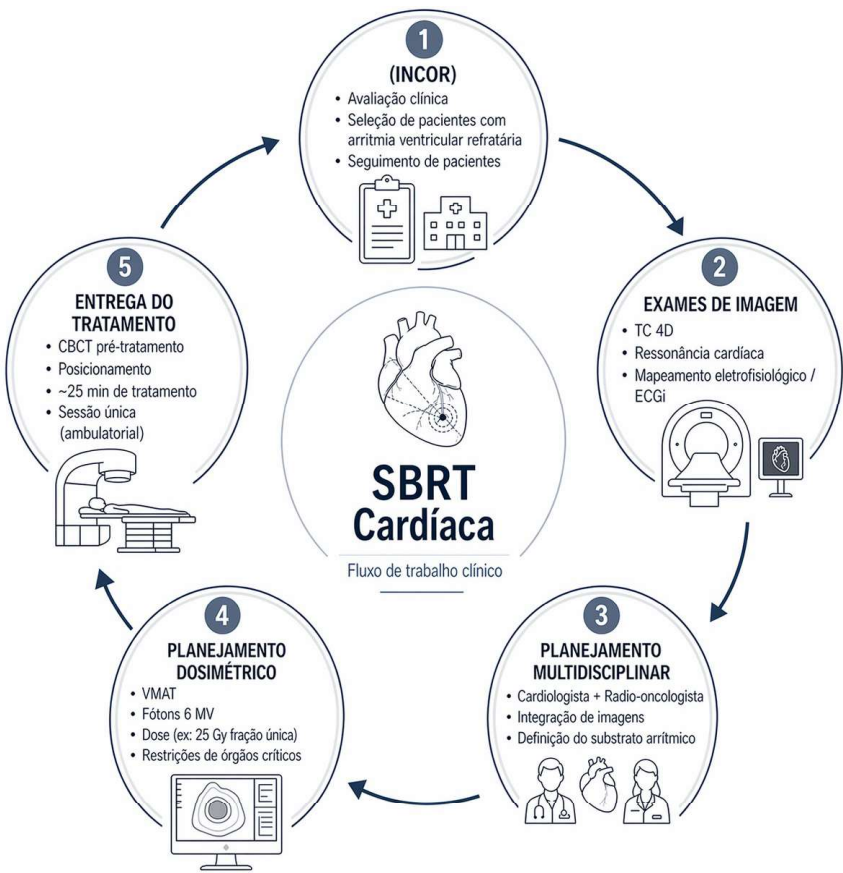
A transferência dessa tecnologia para o contexto cardíaco exigiu adaptações metodológicas significativas. O coração, diferentemente dos alvos oncológicos habituais, é um órgão móvel, sujeito tanto ao deslocamento respiratório quanto à contração intrínseca do ciclo cardíaco. Para contornar essas limitações, emprega-se a tomografia computadorizada quadridimensional, que permite avaliar o movimento do alvo ao longo do ciclo respiratório e definir margens de segurança adequadas. O volume alvo interno incorpora essa excursão, e o volume alvo de planejamento acrescenta uma margem adicional, tipicamente de cinco milímetros, para compensar incertezas de posicionamento (Figura 4A). A entrega do tratamento utiliza arcos de terapia modulada volumétrica com feixes de fótons de seis megavolts (MV), e o posicionamento é verificado por tomografia de feixe cônico antes e durante a aplicação (21,22). Os princípios técnicos da SBRT cardíaca estão ilustrados na Figura 4B.

Figura 4A – Definição dos volumes alvo na SBRT cardíaca.



CTV = volume-alvo clínico (substrato arritmico); ITV = internal target volume (incorpora a excursão respiratória); PTV = planning target volume (margem adicional de segurança). Fonte: elaborado pelo autor com apoio de ferramenta de inteligência artificial generativa.

Figura 4B – Princípios técnicos da SBRT cardíaca.



CTV = volume-alvo clínico (substrato arritmico); ITV = internal target volume; PTV = planning target volume; VMAT = volumetric modulated arc therapy; CBCT = cone-beam computed tomography; MV = megavolts. Fonte: elaborado pelo autor com apoio de ferramenta de inteligência artificial generativa.

Os mecanismos pelos quais a radiação modifica o substrato arritmico ainda não estão completamente elucidados, embora investigações recentes tenham aprofundado consideravelmente a compreensão desse fenômeno. Inicialmente, postulou-se que a SBRT cardíaca atuaria de forma análoga à ablação por cateter, induzindo fibrose transmural no substrato arritmogênico e, dessa forma, interrompendo os circuitos de reentrada. Entretanto, a observação clínica de redução precoce da carga arritmica, já nas primeiras semanas após o tratamento, colocou essa hipótese em questão, uma vez que o processo de fibrose induzida por radiação requer meses para se consolidar. Estudos pré-clínicos com doses entre 40 e 160 Gy demonstraram indução de fibrose cardíaca em fase tardia; contudo, a dose clinicamente empregada de 25 Gy não produz formação de cicatriz semelhante à da radiofrequência, conforme revisado por De Pietro e colaboradores (17,23,24). A hipótese vigente, reforçada por estudos experimentais mais recentes, sugere uma resposta bifásica. Na fase precoce, horas a dias após a irradiação, Zhang e colaboradores demonstraram em modelos animais que a dose de 25 Gy promove aumento persistente na expressão de proteínas de condução cardíaca, incluindo os canais de sódio Nav1.5 e a junção comunicante Conexina-43 (*gap junction*), por meio da ativação da via de sinalização Notch nos cardiomiócitos, configurando o que foi denominado reprogramação elétrica (25). Essas alterações moleculares resultaram em aumento da velocidade de condução ventricular e estreitamento do complexo QRS, marcadores de melhora funcional na ausência de dano estrutural, sugerindo que a radiação reprograma eletricamente o miocárdio sem necessariamente destruir o tecido (17,25). Essa modulação funcional explicaria a redução precoce da carga arritmica observada clinicamente, antes que qualquer remodelamento fibrótico significativo pudesse se instalar. Na fase tardia, semanas a meses após o tratamento, alterações histopatológicas como ativação de fibroblastos, depósito de matriz extracelular e comprometimento microvascular contribuiriam para a homogeneização do substrato (17,25,26).

1.5 Evidências clínicas do uso da SBRT em arritmias ventriculares

O conceito de utilizar radiação ionizante para modular a eletrofisiologia cardíaca remonta à década de 1980, quando estudos experimentais em modelos animais demonstraram que a irradiação miocárdica podia causar alterações transitórias na condução e anormalidades estruturais (17). Porém, limitações tecnológicas de resolução de imagem, controle de movimento e precisão de dose restringiram essas investigações ao domínio pré-clínico por décadas. O interesse na radioablação cardíaca foi revisitado nos anos 2010, com o advento de

modalidades de imagem de alta resolução, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética cardíaca, e de sistemas de planejamento estereotáxico com precisão submilimétrica. A evolução cronológica dos principais marcos clínicos dessa modalidade está representada na Figura 5.

O primeiro caso humano de radioablação cardíaca foi relatado por Loo e colaboradores, com redução dramática na frequência de episódios de taquicardia ventricular, de uma média de 562 por mês para 52 ao longo de nove meses, sem complicações agudas ou tardias significativas (27). Esse achado serviu como prova de conceito e catalisou o desenvolvimento clínico subsequente. Em 2017, Cuculich e colaboradores publicaram no *New England Journal of Medicine* os resultados de cinco pacientes com taquicardia ventricular refratária e cardiopatias estruturais diversas, submetidos a uma única fração de 25 Gy guiada por mapeamento eletrocardiográfico não invasivo. Os resultados foram expressivos: observou-se redução de 99,9% na carga arritmica, com queda de 6.577 episódios de taquicardia ventricular nos três meses pré-tratamento para apenas quatro episódios nos quarenta e seis meses-paciente de seguimento após o período de exclusão inicial, denominado *blanking* (28).

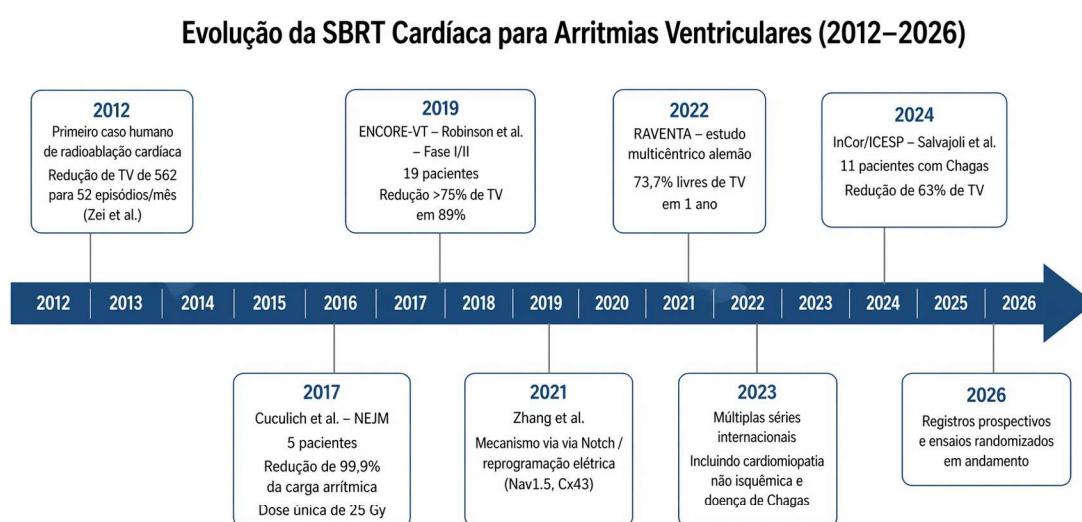
O estudo ENCORE-VT, conduzido por Robinson e colaboradores, constituiu o primeiro ensaio prospectivo de fase I/II nessa área, incluindo dezenove pacientes com cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas. Os resultados demonstraram viabilidade e perfil inicial de segurança favorável da SBRT cardíaca, com redução superior a 75% na carga de taquicardia ventricular em 89% dos pacientes tratados (29). Desde então, múltiplas séries em centros internacionais reforçaram o papel da SBRT no arsenal terapêutico das arritmias refratárias (30,31,32,33,34,35). O ensaio multicêntrico alemão RAVENTA, em análise interina publicada em 2023, demonstrou viabilidade inicial da SBRT cardíaca, sem complicações graves nos primeiros 30 dias após o tratamento, reforçando a possibilidade de aplicação multicêntrica e multiplataforma da técnica em pacientes com taquicardia ventricular refratária (36).

Uma revisão sistemática recente, publicada por De Pietro e colaboradores em 2025, consolidou os dados de dez estudos prospectivos envolvendo 82 pacientes tratados com radioablação estereotáxica. A sobrevida global em doze meses foi estimada em 73%, com incidência de eventos adversos graves de 11% nos primeiros noventa dias. A maioria dos pacientes apresentou redução da carga arritmica superior a 95% (17). Paralelamente, o consórcio europeu STOPSTORM foi estabelecido com o objetivo de padronizar protocolos de tratamento, melhorar a definição de alvos e coordenar a validação clínica multicêntrica (37).

Apesar desses resultados encorajadores, a maioria dos estudos publicados até o momento incluiu predominantemente pacientes com cardiopatia isquêmica ou cardiomiopatia

dilatada não isquêmica. A experiência específica com pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica permanecia limitada a relatos isolados, sem dados prospectivos dedicados a essa população. Essa lacuna é particularmente relevante, considerando que as características do substrato arritmico na doença de Chagas diferem substancialmente das observadas em outras etiologias, o que poderia influenciar tanto a resposta terapêutica quanto o perfil de segurança do procedimento (16).

Figura 5 – Linha do tempo dos principais estudos clínicos de SBRT para arritmias ventriculares (2012–2026).



SBRT = radioterapia estereotáxica corpórea; NEJM = New England Journal of Medicine; TV = taquicardia ventricular; IC = insuficiência cardíaca. Fonte: elaborado pelo autor.

1.6 Justificativa para o uso da SBRT na cardiomiopatia chagásica

Pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular refratária enfrentam um cenário clínico particularmente adverso. A presença de substratos arritmicos difusos, frequentemente com componente epicárdico predominante, limita a eficácia da ablação por cateter convencional. Muitos desses pacientes já foram submetidos a múltiplos procedimentos de ablação sem sucesso duradouro, ou apresentam contraindicações formais a novas intervenções invasivas em razão de aderências pericárdicas, baixa reserva hemodinâmica ou comorbidades graves (3,8,16).

A SBRT representa, nesse cenário, uma alternativa potencialmente relevante. Por ser não invasiva, elimina os riscos inerentes à anestesia geral prolongada, à punção pericárdica e ao cateterismo cardíaco. Mais do que isso, a capacidade de alcançar substratos profundos e

inacessíveis ao cateter — incluindo o envolvimento intramural e epicárdico extenso que caracteriza a doença de Chagas — confere ao método um racional terapêutico consistente nessa população. A definição do volume alvo, construída sobre a integração entre mapeamento eletroanatômico tridimensional, angiotomografia cardíaca e ressonância magnética com realce tardio de gadolínio, permite direcionar a dose com maior precisão ao substrato arritmico sem depender de acesso intravascular (21,28).

1.7 Relevância e objetivos do presente estudo

O presente estudo, desenvolvido em colaboração entre o Instituto do Coração e o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, nasceu justamente desse cenário clínico: pacientes com cardiomiopatia chagásica avançada, taquicardia ventricular refratária e sem alternativas terapêuticas estabelecidas. Trata-se da primeira investigação prospectiva dedicada exclusivamente ao uso da SBRT cardíaca em pacientes com doença de Chagas, bem como da primeira experiência prospectiva brasileira dedicada a essa modalidade no tratamento de arritmias ventriculares (28).

Além de avaliar os desfechos clínicos de eficácia, traduzidos pela redução da carga arritmica ventricular e das terapias do cardiodesfibrilador implantável, e os desfechos de segurança, aferidos pela ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento, este trabalho busca contribuir para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à resposta antiarritmica observada após a irradiação miocárdica. Pretende-se, com os dados aqui apresentados, gerar subsídios para o desenho de futuros ensaios clínicos multicêntricos e randomizados, que possam confirmar e ampliar os achados desta investigação piloto, contribuindo para avaliar o papel da SBRT como estratégia terapêutica complementar no manejo das arritmias ventriculares na cardiopatia chagásica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a viabilidade, o perfil de segurança inicial e a eficácia preliminar da radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) no tratamento da taquicardia ventricular refratária em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a redução da carga arritmica ventricular após a SBRT;
- b) Avaliar a redução das terapias do cardiodesfibrilador implantável (estimulação antitaquicardia e choques);
- c) Avaliar o perfil de segurança inicial do procedimento por meio da identificação e classificação de eventos adversos relacionados ao tratamento;
- d) Estimar o tempo até recorrência de taquicardia ventricular após a SBRT;
- e) Estimar a sobrevida global em doze meses após a SBRT;
- f) Avaliar a evolução da função ventricular esquerda ao longo do seguimento.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

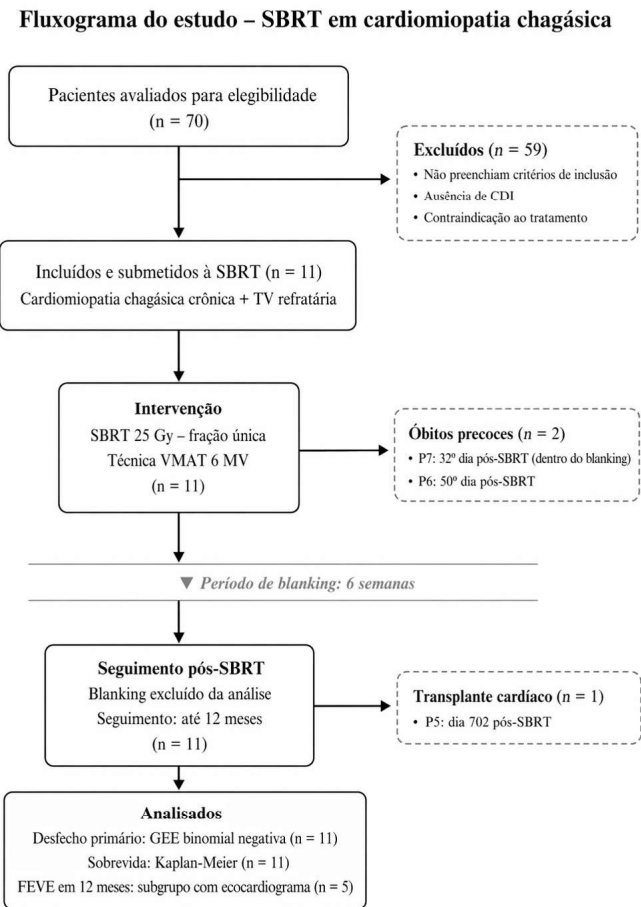
3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, intervencional, unicêntrico, de fase I/II, desenvolvido com o objetivo de avaliar a viabilidade, o perfil de segurança inicial e a eficácia preliminar da radioterapia estereotáxica corpórea no tratamento da taquicardia ventricular refratária em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.

O estudo foi conduzido em colaboração entre o Instituto do Coração (InCor) e o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), ambos integrantes do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, integrando equipes de Eletrofisiologia e Radioterapia com planejamento multidisciplinar para cada caso.

O protocolo foi concebido como estudo piloto, em razão do caráter inovador da intervenção, da ausência de experiências prospectivas prévias em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e da necessidade de gerar dados iniciais de segurança e eficácia que fundamentem investigações futuras de maior porte. A lógica geral do estudo — incluindo critérios de seleção da população, a intervenção aplicada e os desfechos avaliados — está sintetizada na Figura 6.

Figura 6 – Esquema conceitual da lógica do estudo.



TV = taquicardia ventricular; CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotóxica corpórea; CCC = cardiomiopatia chagásica crônica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Fonte: elaborado pelo autor.

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque, nas Boas Práticas Clínicas e na legislação brasileira vigente para pesquisas envolvendo seres humanos.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do InCor, sob CAAE 23638319.0.0000.0068, vinculado ao Protocolo de Pesquisa SDC 4920/19/139, após registro na Plataforma Brasil, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios potenciais da pesquisa, e forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito antes da inclusão.

Adicionalmente, o estudo foi registrado em base pública internacional de ensaios clínicos, no ClinicalTrials.gov (identificador: NCT04984265), garantindo transparência metodológica e rastreabilidade do protocolo.

3.3 População do estudo

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, que preenchessem cumulativamente os seguintes critérios: diagnóstico confirmado de cardiomiopatia chagásica crônica, estabelecido por critérios clínicos e sorológicos; presença de taquicardia ventricular sustentada recorrente documentada por registros do cardiodesfibrilador implantável; história de falha ou recorrência após ablação por cateter, ou contraindicação formal à realização de novo procedimento invasivo; presença de cardiodesfibrilador implantável funcional com capacidade de registro detalhado de episódios arrítmicos; e capacidade de compreensão e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com instabilidade hemodinâmica refratária no momento da avaliação inicial, presença de comorbidades clínicas graves com expectativa de vida inferior a três meses, gestação ou lactação, impossibilidade técnica para a realização do planejamento radioterápico, ou recusa em participar do estudo em qualquer fase do protocolo.

3.3.3 Caracterização da população

A inclusão dos pacientes ocorreu entre junho de 2021 e janeiro de 2024. A população elegível foi composta por pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada refratária, caracterizando um grupo de alta complexidade clínica e gravidade. Todos os pacientes incluídos haviam sido previamente submetidos a estratégias terapêuticas convencionais — fármacos antiarrítmicos e procedimentos de ablação por cateter — com documentação de refratariedade ou inelegibilidade para novas intervenções invasivas. A SBRT foi indicada, portanto, como última opção disponível, e não como estratégia de primeira linha. A inelegibilidade para nova ablação por cateter foi definida pela equipe de Eletrofisiologia do InCor com base em pelo menos um dos seguintes critérios: histórico de falha de ablação(ões) prévia(s) documentada por recorrência de TV; risco procedimental elevado por

instabilidade hemodinâmica ou comorbidades graves; limitação anatômica para acesso epicárdico (incluindo aderências pericárdicas); expectativa reduzida de benefício clínico em razão do padrão difuso e multimodal do substrato arritmico.

3.4 Avaliação eletrofisiológica e definição do substrato arritmico

A definição do substrato arritmico em cada paciente baseou-se em uma estratégia multimodal e sequencial, combinando estudo eletrofisiológico invasivo, mapeamento eletroanatômico tridimensional e integração com métodos de imagem cardíaca. Essa abordagem, desenvolvida em colaboração entre as equipes de Eletrofisiologia do InCor e de Radioterapia do ICESP, visou caracterizar com precisão os circuitos de reentrada e definir os volumes alvo para o planejamento da SBRT.

3.4.1 Estudo eletrofisiológico invasivo e indução de arritmias

O estudo eletrofisiológico invasivo foi realizado com protocolo de estimulação ventricular programada, utilizando ciclos de estimulação base de 600 e 430 ms com até três extra-estímulos, em intervalo de acoplamento mínimo de 200 ms, a partir do ápice e da via de saída do ventrículo direito. As taquicardias ventriculares induzidas foram analisadas quanto à morfologia eletrocardiográfica, ao ciclo da arritmia e à estabilidade hemodinâmica, e correlacionadas com os registros prévios do cardiodesfibrilador implantável.

3.4.2 Mapeamento eletroanatômico e caracterização do substrato

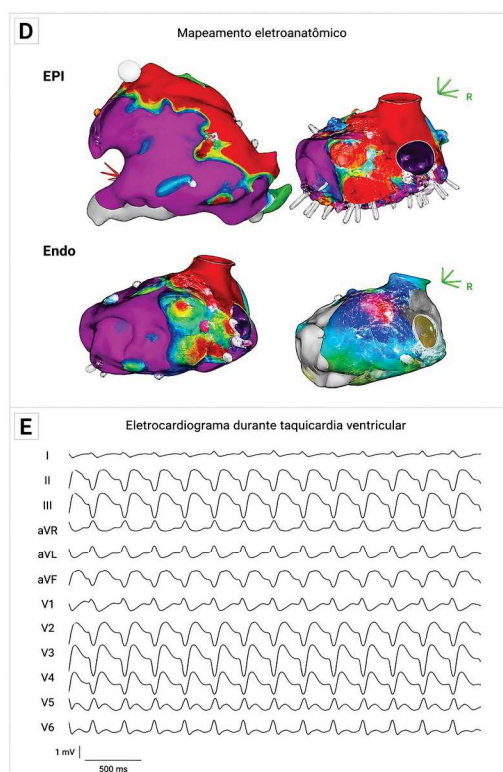
O mapeamento eletroanatômico tridimensional foi realizado utilizando o sistema EnSite Precision (Abbott, St. Paul, MN, EUA), com aquisição de mapas endocárdicos e, quando indicado, epicárdicos. Foram identificadas áreas de baixa voltagem, potenciais tardios e fragmentados, e zonas de transição entre tecido saudável e cicatriz. Em pacientes previamente submetidos a ablações por cateter, os mapas eletroanatômicos históricos foram revisados e integrados à avaliação atual.

3.4.3 Integração com métodos de imagem cardíaca

A definição do alvo terapêutico foi baseada na integração multimodal entre os dados eletrofisiológicos e os métodos de imagem cardíaca. A ressonância magnética cardíaca com realce tardio de gadolínio foi tentada em todos os pacientes, porém uma parcela expressiva

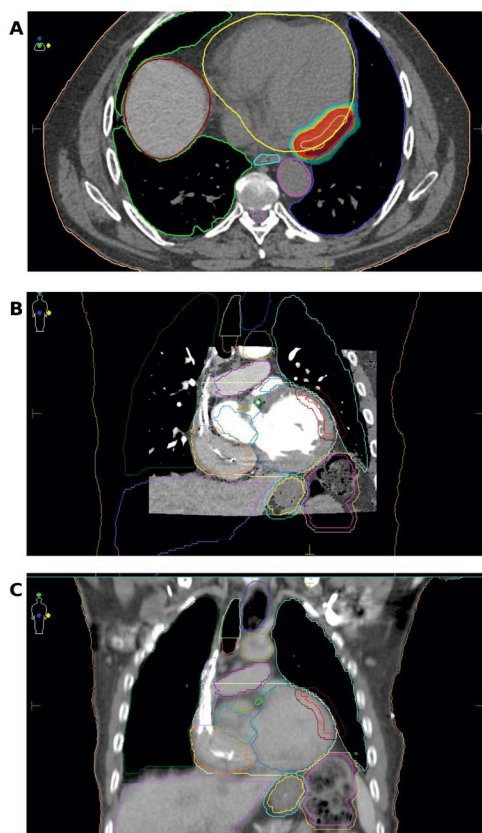
apresentou contraindicações à sua realização, sobretudo pela presença de dispositivos cardíacos implantáveis não compatíveis. Todos os pacientes, independentemente da disponibilidade de ressonância, foram submetidos a angiotomografia computadorizada cardíaca para o planejamento do tratamento. As áreas de fibrose miocárdica, quando identificadas por realce tardio, foram correlacionadas com as zonas de baixa voltagem observadas no mapeamento eletroanatômico. A integração entre o substrato eletrofisiológico e o planejamento radioterápico está ilustrada nas Figuras 7A e 7B, que demonstram, respectivamente, a correspondência entre o mapeamento eletroanatômico tridimensional e o substrato arritmico, e o delineamento dos volumes alvo na tomografia de planejamento.

Figura 7A – Integração multimodal para definição do substrato arritmogênico.



ADAS3D = Advanced Cardiac Arrhythmia Ablation Substrate three-dimensional; MEA = mapeamento eletroanatômico; áreas em vermelho representam baixa voltagem ($\leq 0,5$ mV); áreas em roxo representam cicatriz densa ($\leq 0,1$ mV). Fonte: InCor/ICESP, 2024.

Figura 7B – Planejamento radioterápico da SBRT cardíaca.



CTV = volume-alvo clínico (substrato arritmico); ITV = internal target volume; PTV = planning target volume; OAR = órgãos em risco; TC = tomografia computadorizada. As isodoses representam a distribuição de dose na TC de planejamento. (a) Volumes alvo, OAR e isodoses na TC; (b) fusão TC-RMC; (c) contornos no plano coronal. Fonte: InCor/ICESP, 2024.

3.4.4 Definição do volume alvo arritmico

Com base na integração dos dados eletrofisiológicos e de imagem, foi definido o volume alvo arritmico correspondente às regiões miocárdicas críticas envolvidas na gênese e manutenção da taquicardia ventricular. Uma reunião multidisciplinar, presencial ou por videoconferência, envolvendo três eletrofisiologistas e um médico radio-oncologista, foi conduzida para revisão das imagens tridimensionais processadas e dos dados eletrofisiológicos, com delineamento consensual dos alvos sobre as imagens de tomografia de planejamento. A definição do alvo priorizou regiões de fibrose densa e heterogênea, áreas de condução lenta e potenciais tardios, bem como a sobreposição entre cicatriz anatômica e achados eletrofisiológicos consistentes com circuitos de reentrada.

3.5 Planejamento e execução da radioterapia estereotáxica corpórea

A SBRT foi planejada e executada de forma individualizada, com base na integração entre os dados eletrofisiológicos, os métodos de imagem cardíaca e os princípios de planejamento radioterápico estereotáxico. O planejamento e a execução do tratamento foram realizados no ICESP, em estreita colaboração com a equipe de Eletrofisiologia do InCor.

3.5.1 Aquisição de imagens para planejamento radioterápico

Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada de planejamento em posição supina, com os membros superiores elevados, utilizando sistema de imobilização corporal personalizada com compressão abdominal (BodyFIX®, Elekta, Estocolmo, Suécia) para minimizar o movimento respiratório. As imagens foram adquiridas com espessura de corte de 1,5 mm durante respiração livre, complementadas por aquisição de tomografia computadorizada quadridimensional (4D-CT), permitindo a avaliação do movimento respiratório e a caracterização do deslocamento cardíaco ao longo do ciclo respiratório. Quando disponíveis, exames de ressonância magnética cardíaca com realce tardio e angiotomografia cardíaca foram co-registrados à tomografia de planejamento.

3.5.2 Delineamento dos volumes alvo

O delineamento dos volumes alvo seguiu recomendações internacionais para radioterapia estereotáxica extracraniana, adaptadas ao contexto cardíaco. O volume alvo clínico (CTV) correspondeu às regiões miocárdicas críticas envolvidas nos circuitos de reentrada ventricular, previamente definidas pela integração eletrofisiológica e de imagem. O volume alvo interno (ITV) foi definido com base na avaliação do movimento respiratório observado na 4D-CT. O volume alvo de planejamento (PTV) foi gerado a partir da expansão isotrópica do ITV, utilizando margem de 5 mm para compensar incertezas de posicionamento e variações intrafração.

3.5.3 Prescrição de dose e técnica de tratamento

A SBRT foi prescrita em dose única de 25 Gy ao volume alvo de planejamento. A técnica de tratamento empregada foi a radioterapia de arco modulado volumétrico (VMAT), utilizando feixes de fótons de alta energia de 6 MV, com ou sem filtro aplainador, conforme a

avaliação dosimétrica individual. As restrições de dose aos órgãos de risco foram definidas com base nos critérios do protocolo do estudo, adaptados do ensaio RTOG 0915. Por se tratar de aplicação cardíaca em cenário emergente, essas restrições foram adaptadas ao contexto anatômico individual, com priorização da cobertura do alvo e da proteção dos órgãos adjacentes. As principais restrições adotadas incluíram: esôfago ($D_{max} < 14 \text{ Gy}$; $V9Gy < 1 \text{ cc}$), árvore brônquica principal ($D_{max} < 14 \text{ Gy}$; $V10Gy < 1 \text{ cc}$), artérias coronárias ($D_{max} < 16 \text{ Gy}$) e grandes vasos ($V31Gy < 10 \text{ cc}$). Também foram avaliadas as doses aos pulmões, medula espinhal, estômago e demais órgãos adjacentes, conforme localização anatômica individual do alvo. A aprovação final do plano foi realizada de forma conjunta pelo físico médico responsável e pelo médico radio-oncologista, considerando as restrições dosimétricas, a cobertura do alvo e as particularidades anatômicas de cada paciente.

3.5.4 Verificação de posicionamento e execução do tratamento

Os pacientes foram tratados em jejum para evitar distensão gástrica e aumentar a distância entre o estômago e o coração. Antes da entrega da dose e durante os arcos de tratamento, todos os pacientes foram submetidos à verificação de posicionamento por imagem guiada, utilizando tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT). Todos os tratamentos foram acompanhados por um eletrofisiologista, com monitorização contínua do ritmo cardíaco. Não foi necessária reprogramação do cardiodesfibrilador. Considerando a baixa taxa de dose absorvida pelo gerador do CDI (estimada em $< 2 \text{ Gy}$, abaixo dos limiares atuais para risco de disfunção em CDIs modernos, conforme AAPM TG-203), optou-se por manter as terapias ativas durante todo o tratamento. Programadores estavam disponíveis na sala de tratamento. O tratamento foi realizado em fração única.

3.6 Seguimento clínico e definição dos desfechos

Após a realização da SBRT, os pacientes foram transferidos para a enfermaria para monitorização clínica. Eletrocardiograma, radiografia de tórax e exames laboratoriais, incluindo troponina sérica, foram realizados imediatamente após o tratamento e no dia seguinte.

O seguimento incluiu avaliações clínicas e interrogações do cardiodesfibrilador em uma, duas, quatro e seis semanas após a SBRT, e a cada três meses subsequentemente, até completar doze meses de acompanhamento. Tomografias computadorizadas de tórax com contraste iodado foram realizadas aos 3, 6 e 12 meses após a SBRT para avaliar possíveis alterações estruturais cardíacas e extracardíacas relativas à radiação, incluindo derrame pericárdico,

espessamento pericárdico, opacidades parenquimatosas pulmonares e padrão em vidro fosco compatível com pneumonite actínica.

Foi definido um período inicial de exclusão (*blanking*) de seis semanas após a SBRT, durante o qual episódios de taquicardia ventricular sustentada não foram considerados falha terapêutica, em razão da latência biológica esperada para o efeito da radiação sobre o substrato arritmico.

Por se tratar de um estudo de fase I/II, o desfecho primário foi a viabilidade e a segurança do procedimento, aferida pela ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento, classificados conforme os critérios CTCAE versão 4.0 — versão utilizada por corresponder à prevista no protocolo original do estudo. A redução da carga de taquicardia ventricular, definida pelo número de episódios de taquicardia ventricular sustentada registrados pelo cardiodesfibrilador, comparando os seis meses anteriores aos doze meses posteriores à SBRT (excluído o período de *blanking*), foi avaliada como desfecho exploratório de eficácia. Como o período de observação pós-SBRT foi o dobro do período pré-SBRT, todas as comparações foram conduzidas em escala de taxa por unidade de tempo (eventos por dia), via offset logarítmico, garantindo comparabilidade.

Os desfechos secundários incluíram a redução das terapias do cardiodesfibrilador (estimulação antitaquicardia e choques), alterações no uso de antiarrítmicos, evidências radiográficas de lesão pulmonar ou cardíaca induzida por radiação, e a sobrevida global em doze meses.

3.7 Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais. A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

A comparação da carga arritmica e das terapias do cardiodesfibrilador entre os períodos pré e pós-SBRT foi realizada por meio de regressão binomial negativa com equações de estimação generalizadas (GEE), com offset pelo logaritmo natural do tempo de observação em dias, para acomodar a sobredispersão dos dados. Como análise de sensibilidade, empregou-se a regressão de Poisson com a mesma especificação. Os resultados foram expressos como razões de taxa de incidência (IRR) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Para cada desfecho, foram conduzidas duas análises: excluindo o período de *blanking* de seis semanas

(análise primária) e incluindo os eventos desse período na contagem pós-SBRT (análise de robustez). Para os pacientes que faleceram ou foram transplantados antes do término dos 12 meses de seguimento, o tempo de observação pós-SBRT foi computado entre a data da SBRT e a data do desfecho (óbito, transplante ou última avaliação disponível), e esse tempo foi utilizado como offset no modelo. Para as análises de sobrevida, os pacientes foram censurados nas mesmas datas. A escolha do modelo binomial negativo foi sustentada pela presença de sobredispersão dos dados de contagem, verificada pelo teste de razão de verossimilhanças contra o modelo de Poisson. Todas as análises incluíram os onze pacientes submetidos à SBRT, independentemente da duração do seguimento subsequente.

A sobrevida livre de recorrência de taquicardia ventricular e a sobrevida global foram estimadas pelo método de Kaplan–Meier. Em razão do tamanho da amostra e do caráter exploratório do estudo, não foi realizada análise multivariada. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, adotando-se nível de significância de 5%. As análises foram realizadas utilizando os programas SPSS versão 29.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA) e Stata versão 18.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA). Em razão do caráter exploratório do estudo de fase I/II, não foi realizado cálculo amostral formal; o tamanho amostral foi definido por critério pragmático, com base no número de pacientes elegíveis e tratados no período de inclusão do protocolo.

4 RESULTADOS

4.1 Características basais da população

A coorte do estudo foi composta por onze pacientes, com mediana de idade de 67 anos (IIQ 60–71) e predomínio do sexo masculino (8 pacientes, 72,7%). Todos os pacientes possuíam cardiodesfibrilador implantável previamente ao tratamento. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de $31,6 \pm 9,8\%$, refletindo comprometimento significativo da função sistólica ventricular.

Nove pacientes (81,8%) apresentavam história de pelo menos uma ablação prévia de taquicardia ventricular por cateter, com recorrência arritmica subsequente. Os dois pacientes restantes possuíam contra-indicação formal à realização de procedimento invasivo. Nove dos onze pacientes (81,8%) encontravam-se em uso de amiodarona no momento da inclusão; os dois pacientes restantes estavam em uso de apenas betabloqueador. As características clínicas basais detalhadas encontram-se na Tabela 1, e as características do procedimento e parâmetros do planejamento radioterápico na Tabela 2.

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes incluídos no estudo.

Nota: Valores expressos como mediana (intervalo interquartil) ou média $\pm$ desvio padrão, ou número absoluto (percentual), conforme apropriado. VE: ventrículo esquerdo; TV: taquicardia ventricular; CDI: cardiodesfibrilador implantável; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão.

Variável	n = 11
Idade, mediana (IIQ), anos	67 (60; 71)
Sexo masculino, n (%)	8 (72,7%)
Classe funcional NYHA, n (%)	
Classe I	2 (18,2%)
Classe II	4 (36,4%)
Classe III	4 (36,4%)
Classe IV	1 (9,1%)
Fração de ejeção do VE, média $\pm$ DP, %	31,6 $\pm$ 9,8
Ablações prévias por cateter, média $\pm$ DP	1,18 $\pm$ 0,98
Episódios de TV nos 6 meses prévios, mediana (IIQ)	14 (5; 33)
CDI implantado, n (%)	11 (100%)
Amiodarona em uso, dose média $\pm$ DP, mg/dia	382 $\pm$ 260
Amiodarona $\geq$ 300 mg/dia	7 (63,6%)
Amiodarona $<$ 300 mg/dia	2 (18,2%)
Betabloqueador em uso, n (%)	11 (100%)
IECA ou BRA em uso, n (%)	10 (90,9%)
Espironolactona em uso, n (%)	4 (36,4%)
Anticoagulação oral, n (%)	2 (18,2%)
Diurético em uso, n (%)	3 (27,3%)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	4 (36,4%)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	1 (9,1%)
Doença renal crônica, n (%)	5 (45,5%)
Fibrilação atrial, n (%)	1 (9,1%)

Fonte: dados do estudo.

4.2 Procedimento e parâmetros do planejamento radioterápico

Todos os pacientes completaram a avaliação eletrofisiológica pré-tratamento conforme o protocolo. A ressonância magnética cardíaca com realce tardio esteve disponível para 45,5%

dos pacientes, e todos foram submetidos a angiotomografia computadorizada cardíaca para o planejamento do tratamento.

Tabela 2 – Características procedimentais e recursos do planejamento da SBRT.

Nota: RM: ressonância magnética; SBRT: radioterapia estereotáxica corpórea; TV: taquicardia ventricular; EEF: estudo eletrofisiológico; ITV: internal target volume; PTV: planning target volume; Gy: Gray; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Variável	Total (n = 11)
RM cardíaca pré-tratamento disponível, n (%)	5 (45,5%)
Angiotomografia cardíaca pré-tratamento, n (%)	11 (100%)
Estudo eletrofisiológico pré-SBRT, n (%)	11 (100%)
Número de TVs induzidas no EEF, mediana (IIQ)	2 (2; 4)
Volume alvo interno (ITV), cm ³ , mediana (IIQ)	27,3 (26,1; 37,8)
Volume alvo de planejamento (PTV), cm ³ , mediana (IIQ)	91,1 (82,5; 110)
Dose prescrita ao PTV, Gy	25
Tempo de emissão de feixe + CBCT, min, média ± DP	24,6 ± 7,5

Fonte: dados do estudo.

A mediana do volume alvo interno (ITV) foi de 27,3 cm³ (IIQ: 26,1–37,8) e a mediana do volume alvo de planejamento (PTV) foi de 91,1 cm³ (IIQ: 82,5–110,0). A dose prescrita de 25 Gy em fração única foi administrada com sucesso em todos os pacientes, utilizando técnica VMAT com feixes de 6 MV. As restrições de dose aos órgãos de risco foram respeitadas em todos os casos. Os parâmetros detalhados do planejamento radioterápico e os volumes alvo individuais encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Volumes-alvo e parâmetros individuais de tratamento por paciente.

Nota: ITV: internal target volume; PTV: planning target volume; EEF: estudo eletrofisiológico; TVs: taquicardias ventriculares. Ciclo mediano expresso em milissegundos, com valores mínimo e máximo entre parênteses. Emissão de feixe: tempo de *beam-on* em minutos.

Pac.	ITV (cm ³)	PTV (cm ³)	TVs induzidas no EEF (n)	Ciclo mediano das TVs (ms)	Emissão de feixe (min)
1	24,3	74,7	4	370 (324–420)	15
2	33,9	98,5	2	435 (405–465)	16
3	26,9	66,0	2	301 (215–387)	19
4	26,1	103,0	0	Não induzível	22
5	27,3	82,5	2	400 (400–400)	23
6	25,3	86,9	2	333 (250–417)	17
7	37,8	110,0	4	445 (320–590)	29
8	43,4	124,8	3	315 (240–360)	30
9	27,1	91,1	4	366 (305–461)	32
10	55,7	158,4	4	268 (254–563)	37
11	32,0	91,0	1	566 (566–566)	31

Fonte: dados do estudo.

4.3 Desfechos de eficácia

4.3.1 Carga arrítmica ventricular

Durante um seguimento mediano de 160 dias (IIQ: 85–365), a recorrência de taquicardia ventricular foi documentada em dez dos onze pacientes. O único paciente sem recorrência de taquicardia ventricular faleceu por causas não cardíacas 22 dias após a SBRT.

Na comparação entre os seis meses anteriores e os doze meses posteriores à SBRT, excluído o período de *blanking* de seis semanas, a análise por regressão binomial negativa GEE demonstrou redução de 63% na taxa de episódios de taquicardia ventricular sustentada (IRR 0,374; IC 95% 0,219–0,637; $p < 0,001$). A análise de robustez incluindo o período de *blanking* confirmou a significância, com redução de 75% (IRR 0,253; IC 95% 0,068–0,940; $p = 0,040$).

4.3.2 Terapias do cardiodesfibrilador implantável

A taxa de terapias de estimulação antitaquicardia (ATP) apresentou redução de 71% após a SBRT na análise excluindo o período de *blanking* (IRR 0,290; IC 95% 0,108–0,784; $p = 0,015$). Na análise incluindo o período de *blanking*, a redução foi de 84% (IRR 0,158; IC 95% 0,037–0,669; $p = 0,012$).

Em relação aos choques isolados do cardiodesfibrilador, a mediana nos seis meses pré-SBRT foi de 4 (IIQ: 2–8), reduzindo para 0 (IIQ: 0–1) nos doze meses pós-SBRT. Contudo, essa redução não alcançou significância estatística na regressão binomial negativa GEE, seja excluindo o período de *blanking* (IRR 0,556; IC 95% 0,130–2,381; $p = 0,428$) ou incluindo-o (IRR 0,389; IC 95% 0,056–2,688; $p = 0,339$). O desfecho combinado de ATP e choques do cardiodesfibrilador demonstrou redução significativa de 69% excluindo o período de *blanking* (IRR 0,314; IC 95% 0,112–0,877; $p = 0,027$) e de 82% incluindo-o (IRR 0,179; IC 95% 0,041–0,779; $p = 0,022$). Os dados individuais de terapias do cardiodesfibrilador antes e após a SBRT encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Desfechos de eficácia individuais: carga arritmica, terapias do CDI e causa do óbito por paciente.

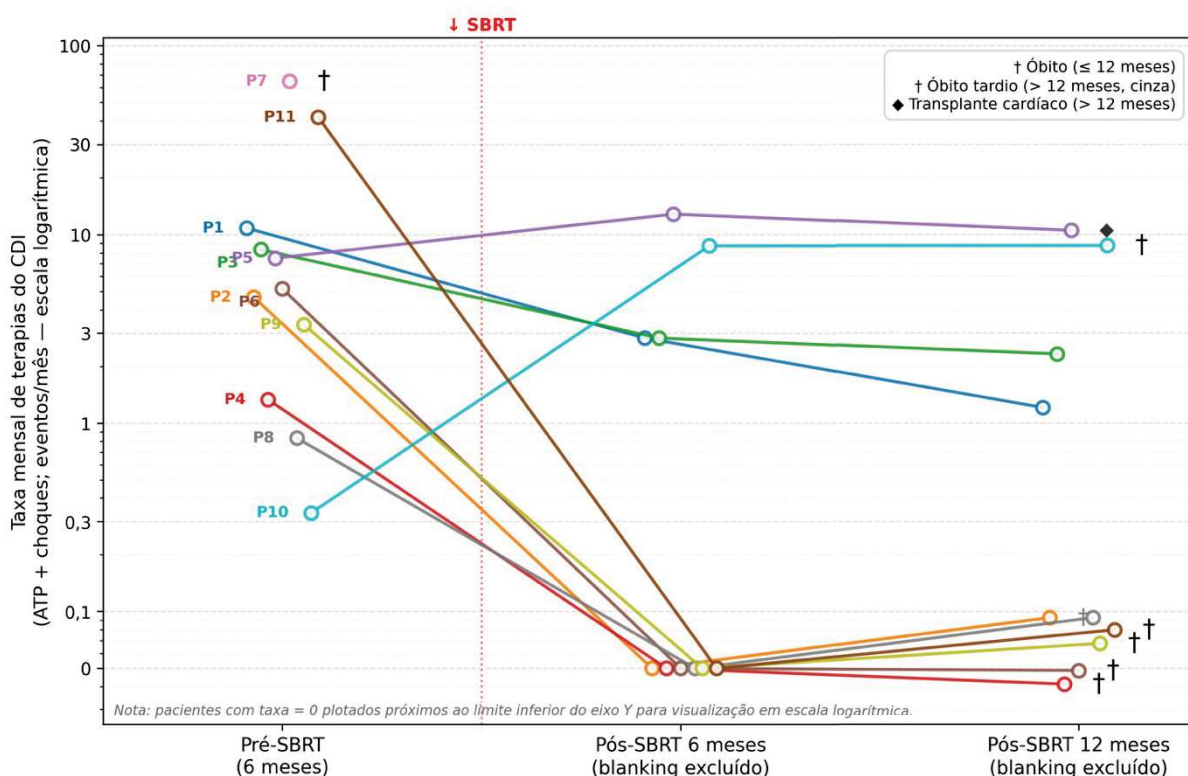
Nota: † Período pós-SBRT: doze meses após o tratamento, excluído o período de *blanking* de seis semanas. Para pacientes que foram a óbito durante o seguimento, os dados refletem o período entre a SBRT e o óbito. * Paciente 2: óbito por causa não cardíaca (complicações de dilatação esofágica) no dia 599 pós-SBRT, após o período de seguimento primário de 12 meses. ‡ Paciente 7: óbito durante período de *blanking* (dia 32 pós-SBRT); dados pós-SBRT referem-se ao período de 32 dias. TV: taquicardia ventricular; ATP: estimulação antitaquicardia; CDI: cardiodesfibrilador implantável; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

Pac	TV pré (6m)	TV pós† (12m)	ATP pré (6m)	ATP pós† (12m)	Choques pré (6m)	Choques pós† (12m)	Status ao final do seguimento	Causa do óbito
1	56	10	61	24	4	4	Vivo	—
2	7	1	25	1	3	0	Óbito não cardíaco (d.599)*	Complicações pós dilatação esofágica
3	41	14	41	23	9	2	Vivo	—
4	4	1	5	1	3	0	Óbito cardíaco (d.86)	Insuficiência cardíaca terminal
5	14	41	41	104	4	24	Transplante cardíaco	—
6	6	21	23	49	8	7	Óbito cardíaco (d.50)	Complicações durante manejo de TV recorrente
7	106	16	357	37	32	3	Óbito cardíaco (d.32)‡	Morte súbita (suspeita de origem arritmica)
8	4	1	5	1	0	0	Vivo	—
9	18	0	15	0	5	0	Óbito não cardíaco (d.53)	Abdome agudo obstrutivo
10	4	34	1	34	1	0	Óbito não cardíaco (d.159)	Pneumonia viral por Influenza com SDRA grave
11	140	3	249	9	2	0	Óbito não cardíaco (d.71)	Dengue grave

Fonte: dados do estudo.

A evolução temporal individual da taxa mensal de terapias do cardiodesfibrilador implantável, incluindo ATP e choques, está representada na Figura 8. A apresentação em taxa mensal foi adotada para evitar distorções visuais decorrentes da comparação entre janelas temporais de diferentes durações, uma vez que o período pré-SBRT correspondeu a seis meses e o seguimento pós-SBRT pôde se estender até doze meses.

Figura 8 – Evolução individual da taxa mensal de terapias do cardiodesfibrilador implantável antes e após SBRT.

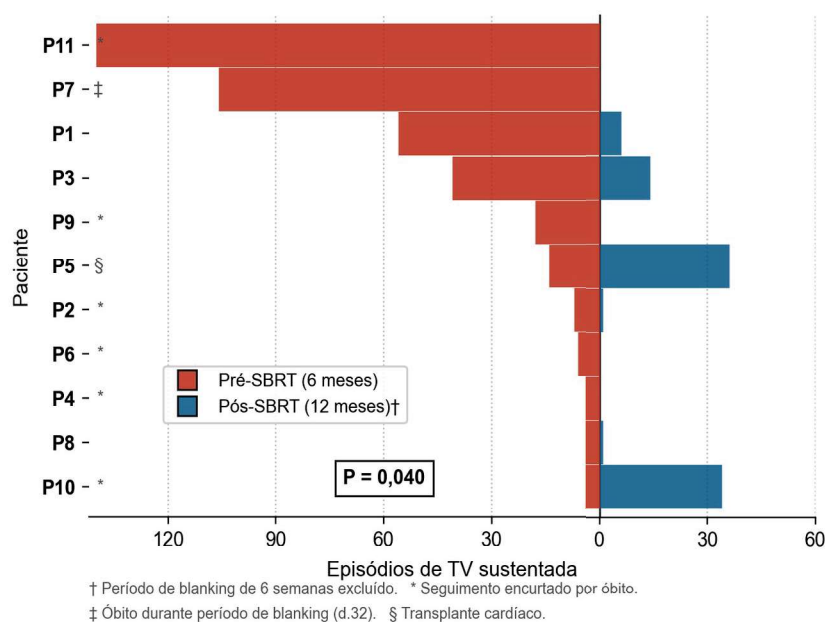


A figura representa a taxa mensal de terapias totais do cardiodesfibrilador implantável, incluindo estimulação antitaquicardia e choques, nos períodos pré-SBRT, pós-SBRT em seis meses e pós-SBRT em doze meses, excluído o período inicial de *blinking*. Cada linha representa um paciente. Pacientes com taxa igual a zero foram plotados próximos ao limite inferior do eixo Y para visualização em escala logarítmica. ATP = estimulação antitaquicardia; CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotáxica corpórea. † = óbito; ◆ = transplante cardíaco. Fonte: dados do estudo.

A distribuição individual dos episódios de taquicardia ventricular e das terapias do cardiodesfibrilador está representada nas Figuras 9A, 9B, 9C e 9D. A análise visual evidencia redução da carga de terapias na maioria dos pacientes, com duas exceções que merecem contextualização. O paciente 7, que apresentava a maior carga pré-SBRT da coorte (389 terapias em seis meses), faleceu no 32º dia após o procedimento, ainda dentro do período de *blinking*; os eventos registrados no período pós-SBRT correspondem, portanto, aos ocorridos durante esse intervalo de exclusão e não refletem a resposta ao tratamento. O paciente 6 faleceu no 50º dia após a SBRT, apenas oito dias após o término do *blinking*, com registro de 56 terapias nesse curtíssimo período, o que inviabiliza comparação direta com os seis meses de seguimento pré-SBRT. O paciente 5, submetido a transplante cardíaco 702 dias após a SBRT, apresentou aumento do número de terapias no período pós-SBRT, refletindo progressiva deterioração hemodinâmica que culminou na indicação de transplante, e não necessariamente falha do efeito antiarrítmico da irradiação. O paciente 10, que apresentou aumento da carga

arrítmica no período pós-SBRT, evoluiu para óbito no 159º dia por pneumonia viral por Influenza com SDRA grave. O aumento de eventos arrítmicos ocorreu no contexto de quadro infeccioso grave e descompensação clínica terminal, fatores reconhecidamente associados à maior instabilidade elétrica em portadores de cardiopatia avançada.

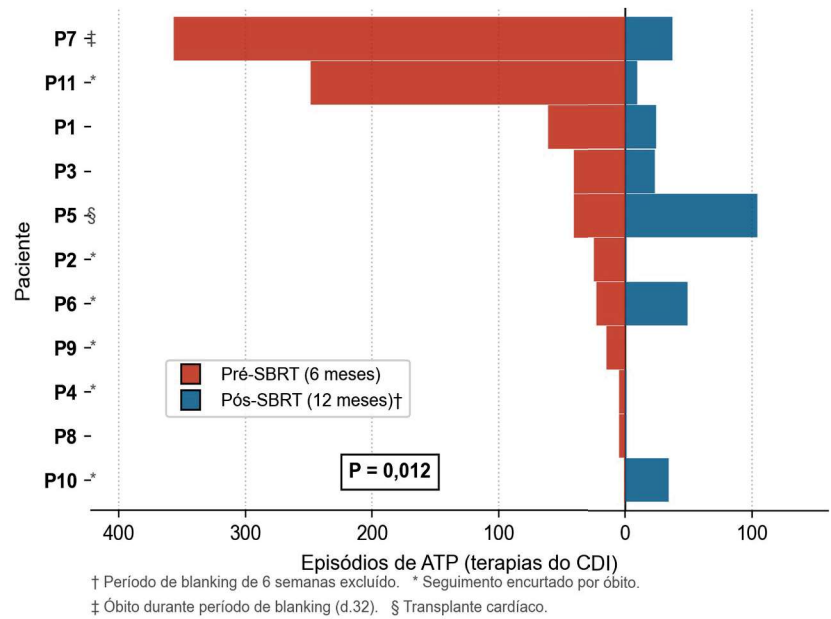
Figura 9A – Episódios de taquicardia ventricular sustentada por paciente antes e após SBRT.



Comparação entre os seis meses pré-SBRT e os doze meses pós-SBRT, excluído o período inicial de blanking. TV = taquicardia ventricular; SBRT = radioterapia estereotáxica corpórea. †Período de *blanking* de 6 semanas excluído. *Seguimento encurtado por óbito. ‡Óbito durante período de *blanking* (d.32). §Transplante cardíaco.

Fonte: elaborado pelo autor.

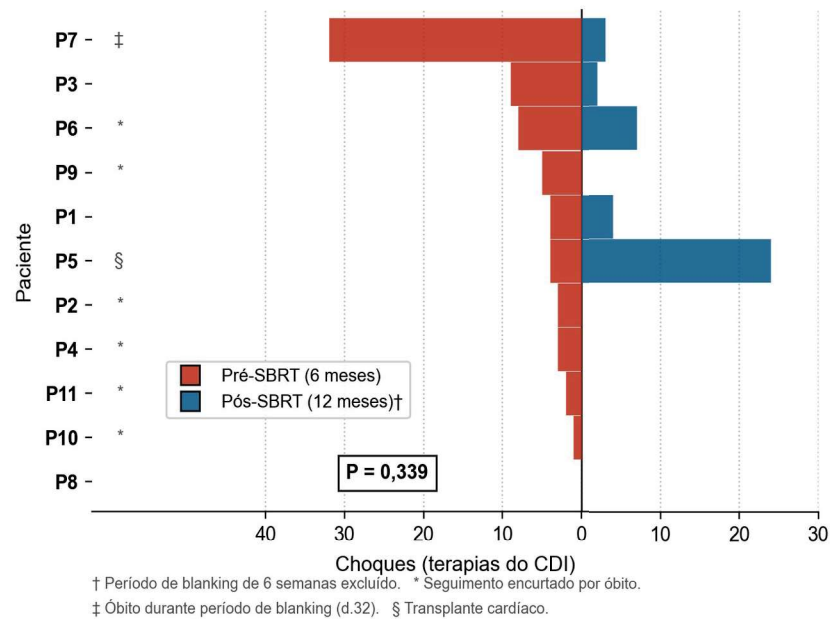
Figura 9B – Episódios de estimulação antitaquicardia (ATP) por paciente antes e após SBRT.



Comparação entre os seis meses pré-SBRT e os doze meses pós-SBRT, excluído o período inicial de blanking. ATP = estimulação antitaquicardia; CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotáxica corpórea. †Período de *blanking* de 6 semanas excluído. *Seguimento encurtado por óbito. ‡Óbito durante período de *blanking* (d.32). §Transplante cardíaco.

Fonte: elaborado pelo autor.

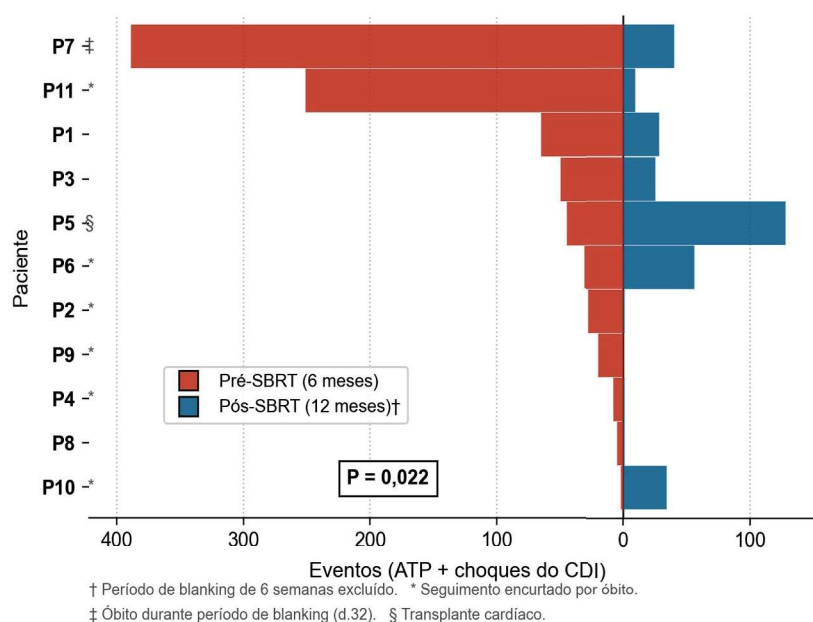
Figura 9C – Choques do cardiodesfibrilador implantável por paciente antes e após SBRT.



Comparação entre os seis meses pré-SBRT e os doze meses pós-SBRT, excluído o período inicial de blanking. CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotóxica corpórea. †Período de *blanking* de 6 semanas excluído. *Seguimento encurtado por óbito. ‡Óbito durante período de *blanking* (d.32). §Transplante cardíaco.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 9D – Terapias totais do cardiodesfibrilador implantável (ATP + choques) por paciente antes e após SBRT.



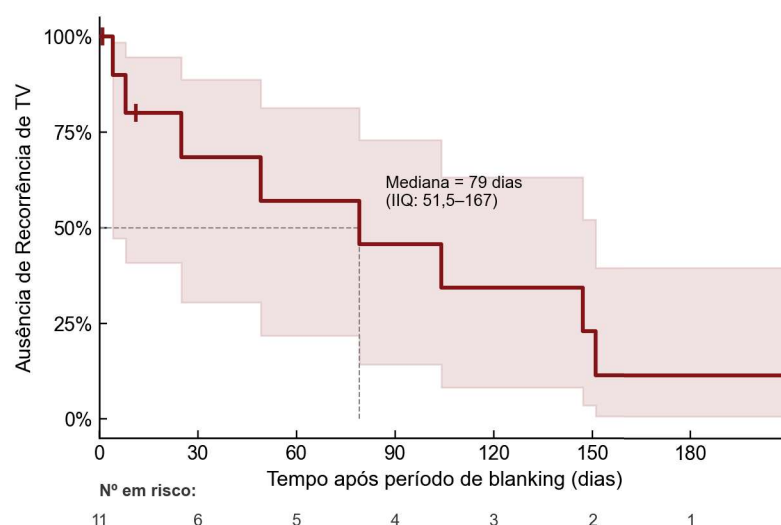
Comparação entre os seis meses pré-SBRT e os doze meses pós-SBRT, excluído o período inicial de blanking. ATP = estimulação antitaquicardia; CDI = cardiodesfibrilador implantável; SBRT = radioterapia estereotóxica corpórea. †Período de *blanking* de 6 semanas excluído. *Seguimento encurtado por óbito. ‡Óbito durante período de *blanking* (d.32). §Transplante cardíaco.

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.3 Tempo até recorrência e sobrevida global

Para os dez pacientes que apresentaram recorrência de taquicardia ventricular, a mediana do tempo até o primeiro episódio foi de 79 dias (IIQ: 51,5–167) após o término do período de *blanking* de seis semanas. A curva de Kaplan-Meier do tempo até recorrência encontra-se na Figura 10.

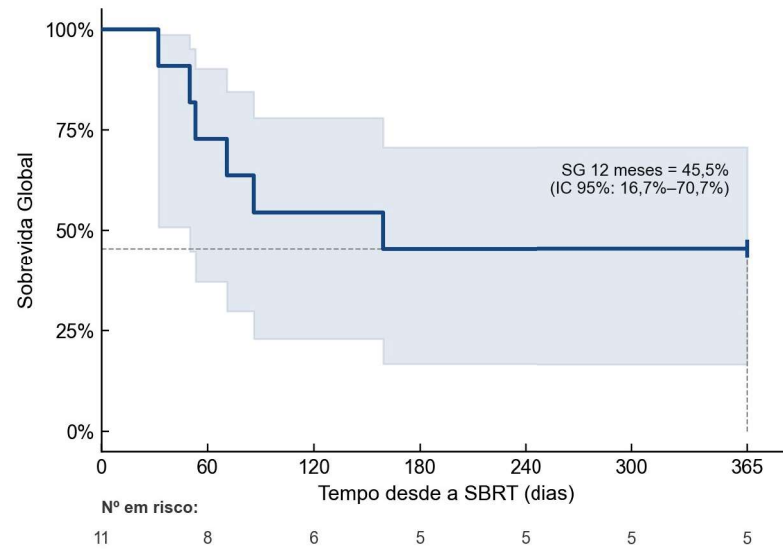
Figura 10 – Tempo até recorrência de taquicardia ventricular após SBRT (curva de Kaplan-Meier).



Análise de Kaplan-Meier com intervalo de confiança de 95% pelo método de Greenwood. Fonte: elaborado pelo autor.

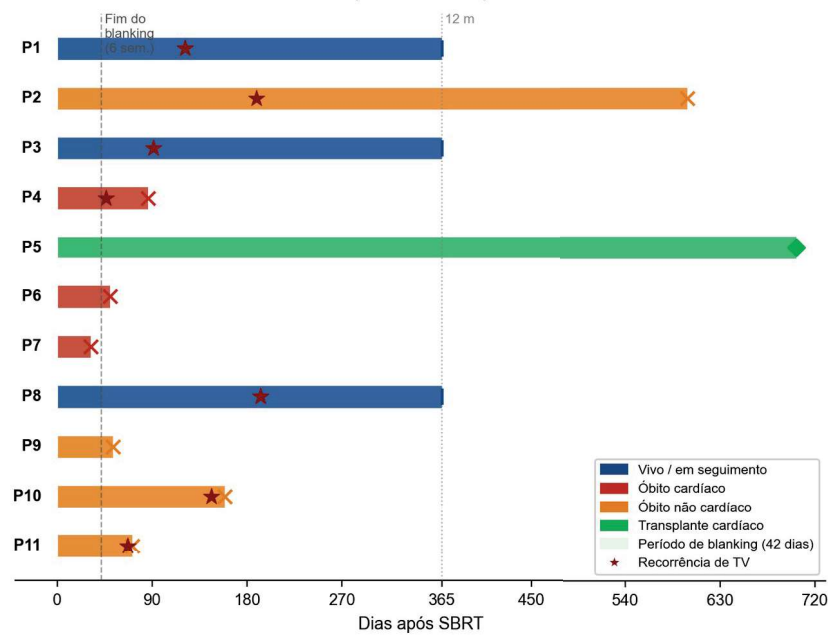
A sobrevida global em doze meses foi de 45,5% (IC 95%: 16,7%–70,7%). Seis óbitos ocorreram durante o seguimento, com mediana de tempo da SBRT até o óbito de 62 dias (IIQ: 45,5–104,3). A mortalidade foi igualmente distribuída entre causas cardíacas ($n = 3$; 50%) e não cardíacas ($n = 3$; 50%). A curva de sobrevida global encontra-se na Figura 11. A evolução clínica individual dos pacientes ao longo do seguimento está representada na Figura 12. O diagrama evidencia a heterogeneidade dos desfechos: enquanto alguns pacientes mantiveram controle arrítmico sustentado por períodos prolongados, outros apresentaram recorrência precoce de taquicardia ventricular ou evoluíram para óbito ainda dentro do período de acompanhamento.

Figura 11 – Sobrevida global em 12 meses após SBRT (curva de Kaplan-Meier).



Análise de Kaplan-Meier com intervalo de confiança de 95% pelo método de Greenwood. Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 12 – Evolução individual dos pacientes após SBRT.



Swimmer plot com recorrências de taquicardia ventricular e desfechos clínicos.

A linha tracejada indica o término do período de blanking (42 dias). A linha pontilhada indica 12 meses. ★ = primeira recorrência de taquicardia ventricular. × = óbito. ◆ = transplante cardíaco. Fonte: elaborado pelo autor.

4.4 Segurança e eventos adversos

Não foram observados eventos adversos agudos de grau ≥ 2 diretamente atribuíveis à radiação. Os dois eventos de grau 3 registrados — ambos episódios de insuficiência cardíaca descompensada aguda (pacientes 2 e 4) — foram adjudicados como não relacionados à SBRT, refletindo a progressão da cardiomiopatia de base. Eventos leves periprocedimentais (náuseas em 4 pacientes; tonturas em 1 paciente), quando presentes, foram classificados como possíveis ou indeterminados em relação à SBRT. Dois pacientes apresentaram pneumonite actínica subclínica de grau 1 (achado de imagem), com resolução espontânea. Não houve evidência clínica ou radiográfica de pericardite. O óbito do paciente 2, ocorrido no dia 599 por complicações após dilatação esofágica, foi adjudicado como não relacionado à SBRT, decorrendo de megaesôfago chagásico — manifestação digestiva da doença de Chagas — e não de lesão esofágica actínica; a dose máxima ao esôfago nesse paciente respeitou a restrição estabelecida no protocolo. Os eventos adversos encontram-se detalhados na Tabela 5.

Tabela 5 – Eventos adversos por paciente classificados conforme critérios CTCAE versão 4.0.

Nota: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SBRT: radioterapia estereotáxica corpórea; VD: ventrículo direito; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons. Grau 1: assintomático ou sintomas leves; Grau 3: grave, com indicação de intervenção médica. Atribuição: Relacionada = causação direta pela radiação; Possível = associação periprocedimental não excluída; Indeterminada = relação com SBRT não definida; Não relacionada = causação pela doença de base ou fator independente.

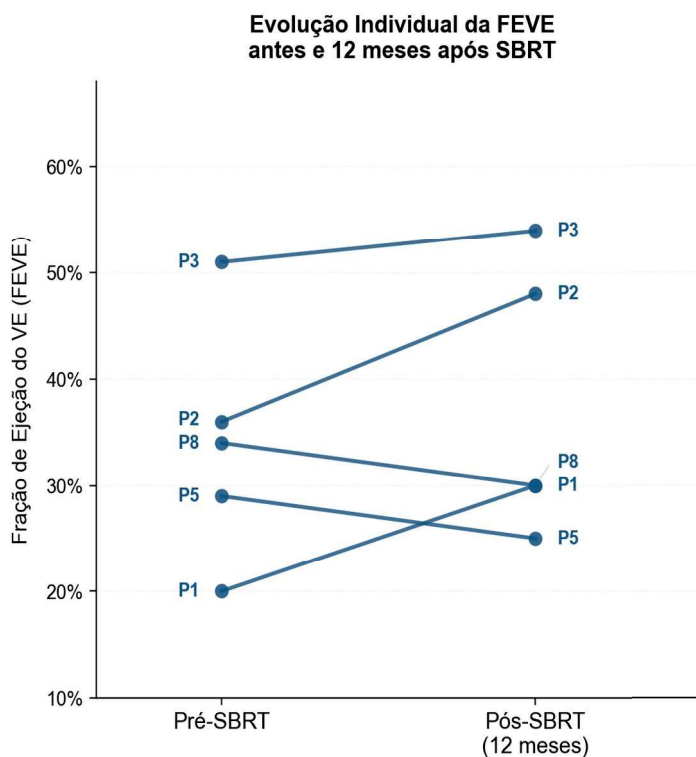
Pac.	Evento adverso	Grau CTCAE	Período	Atribuição ao SBRT
1	Náuseas periprocedimentais	1	Agudo	Possível
2	Insuficiência cardíaca descompensada	3	Agudo	Não relacionada
3	Captação focal em PET-CT (biópsia: miocardite chagásica ativa)	1	Tardio	Não relacionada
4	Insuficiência cardíaca descompensada	3	Agudo	Não relacionada
	Perda de captura de eletrodo do VD (~30 dias pós-SBRT)	1	Agudo	Indeterminada
5	Pneumonite actínica subclínica (imagem)	1	Tardio	Relacionada
6	Náuseas periprocedimentais	1	Agudo	Possível
7	Sem eventos adversos	—	—	—
8	Náuseas periprocedimentais	1	Agudo	Possível
	Pneumonite actínica subclínica (achado de imagem)	1	Tardio	Relacionada
9	Sem eventos adversos	—	—	—
10	Tonturas periprocedimentais	1	Agudo	Possível
11	Sem eventos adversos	—	—	—

Fonte: dados do estudo.

4.5 Função ventricular

A avaliação seriada da função ventricular esquerda revelou achados heterogêneos. Dos cinco pacientes com ecocardiograma disponível aos doze meses, dois apresentaram melhora clinicamente relevante da fração de ejeção: o primeiro evoluiu de 20% para 30% (acréscimo de 10 pontos percentuais), com concomitante melhora da classe funcional NYHA de III para II; o segundo apresentou melhora de 36% para 48% (acréscimo de 12 pontos percentuais). Um terceiro paciente demonstrou discreta melhora da fração de ejeção (de 51% para 54%), também com melhora de NYHA II para I. Dois pacientes apresentaram discreta redução da fração de ejeção (4 pontos percentuais cada). Nenhum paciente apresentou deterioração grave da função sistólica no período de seguimento. A evolução individual da FEVE encontra-se na Figura 13.

Figura 13 – Evolução individual da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes e 12 meses após SBRT.



Pacientes sem ecocardiograma de 12 meses não incluídos (P4, P6, P7, P9, P10, P11).

Apenas pacientes com ecocardiograma de 12 meses disponível (n = 5).

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SBRT = radioterapia estereotóxica corpórea. Pacientes sem ecocardiograma de 12 meses não incluídos (P4, P6, P7, P9, P10, P11). Fonte: elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo de fase I/II, a radioterapia estereotáxica corpórea demonstrou viabilidade e eficácia preliminar na redução da carga arritmica ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica refratária às terapias convencionais. Os dados apresentados constituem a primeira evidência prospectiva dedicada especificamente ao uso da SBRT cardíaca em portadores de doença de Chagas, e a primeira experiência prospectiva brasileira dedicada a essa modalidade no tratamento de arritmias ventriculares.

Os resultados de eficácia demonstraram redução estatisticamente significativa na taxa de episódios de taquicardia ventricular sustentada e nas terapias do cardiodesfibrilador após a SBRT. A análise por regressão binomial negativa GEE, excluindo o período de *blanking*, demonstrou redução de 63% na taxa de episódios de taquicardia ventricular (IRR 0,374; IC 95% 0,219–0,637; $p < 0,001$) e de 71% nas terapias de estimulação antitaquicardia (IRR 0,290; IC 95% 0,108–0,784; $p = 0,015$). O desfecho combinado de ATP e choques apresentou redução de 69% (IRR 0,314; IC 95% 0,112–0,877; $p = 0,027$). Embora tenha havido redução numérica da mediana de choques (de 4 para 0), o estudo não demonstrou redução estatisticamente significativa desse desfecho isolado. Esses achados são clinicamente relevantes, uma vez que os choques do dispositivo estão associados não apenas a comprometimento significativo da qualidade de vida, mas também a aumento da mortalidade nessa população (3,8).

Esses resultados guardam consistência com os de estudos anteriores conduzidos em outras etiologias. Cuculich e colaboradores relataram redução de 99,9% na carga arritmica em cinco pacientes com cardiopatias diversas (28), e Robinson e colaboradores, no estudo ENCORE-VT, documentaram redução superior a 75% em 89% dos pacientes tratados (29). A comparação direta, contudo, exige cautela: a população do presente estudo apresentava um perfil claramente mais complexo, com substratos arrítmicos difusos e de predomínio epicárdico, disfunção ventricular importante e história de múltiplas ablações anteriores. Ainda assim, a SBRT foi capaz de promover redução significativa da carga arritmica nessa coorte de alta complexidade.

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes têm demonstrado resultados consistentes de redução da carga arritmica e perfil inicial de toxicidade aceitável em séries internacionais (38,39). O aprimoramento dos métodos de mapeamento eletrocardiográfico não invasivo para delimitação do substrato arritmico constitui área ativa de desenvolvimento tecnológico (40). As elevadas taxas de recorrência após ablação por cateter a longo prazo em cardiopatia estrutural

(41) e os desafios específicos do manejo da TV refratária em populações de alta complexidade clínica (42,43) reforçam a necessidade de abordagens complementares como a SBRT. A padronização técnica e dosimétrica da SBRT cardíaca, baseada em diretrizes de referência internacionalmente reconhecidas (44), é condição essencial para a implantação segura e reprodutível da técnica em novos centros.

A SBRT não deve ser interpretada como substituta da ablação por cateter em pacientes elegíveis para essa abordagem. A experiência acumulada pelo grupo de Eletrofisiologia do InCor — documentada nos estudos de Pisani e colaboradores — demonstrou que a ablação endocárdica e epicárdica combinada constitui a estratégia intervencionista de referência na cardiomiopatia chagásica, embora com taxas de recorrência que podem superar 50% ao primeiro ano em razão da extensão e multiplicidade dos substratos fibróticos (16). A população incluída neste estudo representa justamente os casos em que essa abordagem foi considerada inviável ou de risco desproporcional: pacientes com múltiplas ablações prévias, aderências pericárdicas, substratos difusos ou contraindicação clínica à abordagem invasiva. Nesse contexto, a SBRT emerge como estratégia complementar para pacientes refratários ou inelegíveis à ablação convencional, sem substituí-la como primeira linha. Comparações diretas de eficácia entre as duas modalidades devem ser interpretadas com extrema cautela, uma vez que as populações são estruturalmente distintas: a elegibilidade para SBRT, nesta coorte, era definida precisamente pela falha ou inviabilidade da ablação.

O tratamento foi realizado com bom perfil de tolerabilidade, sem eventos adversos agudos de grau ≥ 2 atribuíveis à radiação. Os eventos de grau 1 relacionados foram limitados a pneumonite actínica subclínica em dois pacientes, com resolução espontânea, e a sintomas periprocedimentais transitórios (náuseas e tonturas). A integração multimodal entre mapeamento eletrofisiológico, ressonância magnética e tomografia de planejamento contribuiu para a precisão na definição dos volumes alvo e para a preservação das estruturas adjacentes.

A taxa de sobrevida global em doze meses de 45,5% foi inferior à reportada em séries anteriores de SBRT envolvendo pacientes com cardiopatia isquêmica ou não isquêmica. Na revisão sistemática de De Pietro e colaboradores, que compilou dados de dez estudos prospectivos, a sobrevida em doze meses foi estimada em 73% (17). Entretanto, essa diferença deve ser interpretada à luz da gravidade excepcional da população estudada. Trata-se de pacientes com cardiomiopatia chagásica avançada, fração de ejeção média de 31,6%, múltiplas ablações prévias e taquicardia ventricular recorrente — um perfil reconhecidamente associado a mortalidade anual superior a 15%, em consonância com a literatura internacional (5) e com a experiência de centros brasileiros de referência. Rassi Jr. e colaboradores demonstraram que a

coexistência de disfunção ventricular grave e taquicardia ventricular na cardiomiopatia chagásica confere um prognóstico particularmente sombrio, com mortalidade que pode alcançar 50% em dois anos nos casos mais avançados (5). A experiência acumulada pelo grupo de Eletrofisiologia do InCor com ablação por cateter em pacientes chagásicos refratários igualmente documenta taxas elevadas de mortalidade nessa população, refletindo a história natural da doença em estágio terminal e não necessariamente o insucesso das intervenções terapêuticas (13). A distribuição equitativa da mortalidade entre causas cardíacas e não cardíacas nesta coorte reforça essa interpretação, sugerindo que os óbitos refletem predominantemente a gravidade da doença de base, e não toxicidade direta do tratamento. A elevada mortalidade observada, embora compatível com o perfil terminal da população incluída, restringe a avaliação da toxicidade tardia e da durabilidade da resposta antiarrítmica, devendo ser considerada uma limitação central deste estudo piloto.

Quanto aos mecanismos de ação, os achados desta coorte são compatíveis com a hipótese de reprogramação elétrica proposta por Zhang e colaboradores, que demonstraram que a dose de 25 Gy promove aumento da expressão de Nav1.5 e Conexina-43 com consequente aumento da velocidade de condução ventricular e estreitamento do QRS (25). A redução da carga arrítmica já nas primeiras semanas após o tratamento — antes que qualquer remodelamento fibrótico expressivo pudesse se consolidar — é compatível com a hipótese de que parte do efeito antiarrítmico inicial possa decorrer de mecanismos funcionais (reprogramação elétrica), e não exclusivamente de remodelamento fibrótico tardio.

Um achado de particular interesse foi a melhora da fração de ejeção observada em dois dos cinco pacientes com dados ecocardiográficos disponíveis ao final do seguimento. Os dois pacientes com maior redução absoluta na carga arrítmica foram justamente aqueles com maior incremento da função ventricular — um com melhora de 20% para 30% e outro de 36% para 48% —, acompanhada de melhora da classe funcional em um deles. Essa correlação é biologicamente plausível e evoca o conceito de cardiomiopatia mediada por taquicardia: em pacientes com alta carga arrítmica crônica, parte da disfunção ventricular pode ter componente funcional e reversível, que se recupera à medida que a redução da carga arrítmica reduz a sobrecarga miocárdica. Embora esse mecanismo esteja bem estabelecido em taquicardias incessantes, sua relevância em pacientes com TV recorrente e cardiomiopatia estrutural avançada é menos documentada. Os dados aqui apresentados levantam a hipótese de que o benefício da SBRT nessa população pode transcender a modulação arrítmica e exercer efeito favorável sobre a função cardíaca global — aspecto que merece investigação prospectiva nos estudos subsequentes. Esses achados devem ser interpretados como geradores de hipótese, uma

vez que a disponibilidade limitada de ecocardiogramas seriados e o pequeno número de pacientes impedem qualquer inferência causal. A reavaliação prospectiva desse aspecto em coortes maiores e com avaliação ecocardiográfica seriada padronizada é necessária.

Os achados histopatológicos desta coorte foram objeto de publicação específica por Kulchetscki, Demarchi, Pisani, Salvajoli e Scanavacca no *European Heart Journal – Case Reports* (2026), na qual foram analisados tecidos miocárdicos de dois pacientes com cardiomiopatia chagásica submetidos à SBRT — um falecido 50 dias após o procedimento e outro submetido a transplante cardíaco 702 dias após (45). A análise revelou graus variáveis de lesão miocitária, incluindo vacuolização citoplasmática e miocitólise, mais pronunciadas no caso precoce, além de fibrose extensa tanto nas regiões irradiadas quanto nas não irradiadas, refletindo o substrato fibrótico da própria doença de base. Notavelmente, a imunohistoquímica para marcadores de apoptose (p53, Bcl-2 e Caspase-3) foi negativa em ambos os casos, sugerindo que a apoptose não constitui o mecanismo predominante de lesão miocárdica induzida pela radiação nessa população (45). Esses dados reforçam a hipótese de um mecanismo de ação multifatorial da SBRT na doença de Chagas e evidenciam a dificuldade de se distinguir as alterações induzidas pela radiação daquelas inerentes ao remodelamento chagásico de base. Esses achados são parcialmente concordantes com os descritos por Kiani et al. (46) em coração não chagásico, em que também se observou ausência de fibrose transmural após dose ablativa, sugerindo que o mecanismo predominante da SBRT cardíaca pode ser comum às diversas etiologias.

Este estudo carrega limitações inerentes ao seu desenho piloto. O tamanho amostral reduzido, a ausência de grupo controle e o seguimento relativamente curto para a captação de efeitos tardios da radiação são restrições esperadas nesse tipo de investigação inaugural. Artefatos de imagem e desafios na definição do substrato, intrínsecos à própria doença de Chagas, podem ter influenciado a precisão do delineamento dos alvos em alguns pacientes. A indisponibilidade de ressonância magnética em mais da metade dos casos, em razão de contraindicações relacionadas aos dispositivos implantáveis, representou uma limitação adicional na caracterização do substrato fibrótico — e provavelmente refletirá a realidade de boa parte dos centros brasileiros que adotarem esse protocolo. Adicionalmente, o caráter unicêntrico do estudo introduz possível viés de seleção, uma vez que a população incluída representa casos de alta complexidade referenciados a um centro terciário de excelência. A ausência de cegamento na adjudicação de eventos, obtidos por interrogação sistemática do CDI pela própria equipe assistente, constitui limitação inerente ao desenho. A inclusão foi

frequentemente motivada por períodos de alta carga arrítmica, incluindo episódios de tempestade elétrica, e não houve período de run-in; nesse cenário, parte da redução observada após a SBRT pode refletir regressão à média — a tendência de a frequência de eventos retornar a valores basais após um pico. Embora o offset pelo tempo de observação acomode a diferença entre as janelas pré e pós-tratamento, esse fenômeno não pode ser inteiramente excluído. Adicionalmente, a elevada mortalidade precoce introduz viés de sobrevivente: os pacientes que faleceram nas primeiras semanas contribuíram com janelas de observação muito curtas, enquanto os sobreviventes — possivelmente os de melhor resposta — concentraram o tempo de seguimento e, portanto, exerceram maior peso nas estimativas de taxa; o uso do tempo de observação como offset atenua, mas não anula, esse efeito. Finalmente, a ausência de grupo controle, inerente ao desenho piloto, impede atribuição causal definitiva. O seguimento heterogêneo entre os pacientes, decorrente da alta mortalidade da coorte, constitui limitação adicional. A elevada mortalidade da coorte, embora compatível com o estágio avançado da cardiomiopatia chagásica, limita a interpretação da durabilidade da resposta antiarrítmica e impede avaliação robusta da toxicidade tardia.

A próxima etapa natural desse processo é um ensaio multicêntrico, com amostra suficiente para avaliar os desfechos de forma robusta, critérios de seleção refinados e seguimento prolongado para capturar tanto a durabilidade da supressão arrítmica quanto os efeitos tardios da radiação cardíaca nessa população. Os dados do presente estudo fornecem a base necessária para esse passo.

6 CONCLUSÃO

A radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT) mostrou-se uma abordagem tecnicamente viável e associada à redução significativa da carga arritmica ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular refratária, em uma coorte de extrema gravidade clínica e com opções terapêuticas limitadas.

Nesta experiência prospectiva piloto, observou-se redução das taxas de taquicardia ventricular sustentada, das terapias de estimulação antitaquicardia e do desfecho combinado de ATP e choques do cardiodesfibrilador, sem eventos adversos agudos de grau ≥ 2 diretamente atribuíveis ao tratamento. A redução dos choques isolados, embora numericamente favorável, não alcançou significância estatística.

A elevada mortalidade em doze meses reflete o estágio avançado da cardiomiopatia chagásica na população estudada e limita a avaliação da durabilidade da resposta e da toxicidade tardia.

Os achados histopatológicos publicados a partir desta coorte sugerem um mecanismo de ação multifatorial da SBRT na doença de Chagas, com evidências de lesão celular aguda e fibrose, porém sem atividade apoptótica detectável.

Esses achados apoiam a continuidade da investigação da SBRT cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica e taquicardia ventricular refratária, idealmente em estudos multicêntricos, com maior tamanho amostral, critérios padronizados de seleção, seguimento prolongado e avaliação sistemática de desfechos arrítmicos, funcionais e de segurança tardia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Oct 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
3. Nunes MCP, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi:10.1161/CIR.0000000000000599.
4. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391(10115):82-94. doi:10.1016/S0140-6736(17)31612-4.
5. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265.
6. Marin-Neto JA, et al. SBC Guideline on the diagnosis and treatment of patients with cardiomyopathy of Chagas disease – 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(6):e20230269. doi:10.36660/abc.20230269.
7. Marin-Neto JA, et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
8. Romero J, et al. Advanced therapies for ventricular arrhythmias in patients with Chagasic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(10):1225-42. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.056.
9. Chadalawada S, et al. Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5466-81. doi:10.1002/ehf2.13648.
10. Connolly SJ, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8. doi:10.1053/euhj.2000.2476.
11. Poole JE, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17. doi:10.1056/NEJMoa071098.
12. Wathen MS, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: PAINFREE Rx II trial results. *Circulation*. 2004;110(17):2591-6. doi:10.1161/01.CIR.0000145610.64014.E4.
13. Pisani CF, Scanavacca M. Ventricular tachycardia in Chagas disease patients: our worst nightmare. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024;35(4):685-7. doi:10.1111/jce.16188.

14. Sosa E, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1442-9. doi:10.1016/S0735-1097(00)00606-9.
15. Tung R, Shivkumar K. Epicardial ablation of ventricular tachycardia. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2015;11(2):129-34. doi:10.14797/mdcj-11-2-129.
16. Pisani CF, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: a randomized controlled study. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1510-8. doi:10.1016/j.hrthm.2020.02.009.
17. De Pietro R, et al. Radioablation for ventricular tachycardia: current evidence and future perspectives. *Semin Radiat Oncol*. 2026;36(1):61-76. doi:10.1016/j.semradonc.2025.10.003.
18. Sapp JL, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375(2):111-21. doi:10.1056/NEJMoa1513614.
19. Stevenson WG, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter Thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008;118(25):2773-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604.
20. Timmerman R, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-6. doi:10.1001/jama.2010.261.
21. Hanna GG, et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(1):5-14. doi:10.1016/j.clon.2017.09.007.
22. Pisani CF, et al. Initial experience on cardiac magnetic resonance-aided VT ablation in South America. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(7):1581-7. doi:10.1007/s10840-022-01464-x.
23. Sharma A, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):802-10. doi:10.1016/j.hrthm.2010.02.010.
24. Refaat MM, et al. Feasibility of cardiac stereotactic ablative body radiotherapy in an in vivo rodent model as a treatment for refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):1115-21. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.040.
25. Zhang DM, et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):5558. doi:10.1038/s41467-021-25730-0.
26. Mages C, et al. Cardiac stereotactic body radiotherapy to treat malignant ventricular arrhythmias directly affects the cardiomyocyte electrophysiology. *Heart Rhythm*. 2025;22(1):90-9. doi:10.1016/j.hrthm.2024.06.043.

27. Loo BW Jr, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):748-50. doi:10.1161/CIRCEP.115.002765.
28. Cuculich PS, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2325-36. doi:10.1056/NEJMoa1613773.
29. Robinson CG, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation.* 2019;139(3):313-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038261.
30. Lloyd MS, et al. Clinical experience of stereotactic body radiation for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. *Heart Rhythm.* 2020;17(3):415-22. doi:10.1016/j.hrthm.2019.09.028.
31. Wight J, et al. Long term follow-up of stereotactic body radiation therapy for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849113. doi:10.3389/fcvm.2022.849113.
32. Blanck O, et al. Radiosurgery for ventricular tachycardia: preclinical and clinical evidence and study design for a German multi-center multi-platform feasibility trial (RAVENTA). *Clin Res Cardiol.* 2020;109(11):1319-32. doi:10.1007/s00392-020-01650-9.
33. Jumeau R, et al. Stereotactic radiotherapy for the management of refractory ventricular tachycardia: promise and future directions. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:108. doi:10.3389/fcvm.2020.00108.
34. Cvek J, et al. Cardiac radiosurgery for malignant ventricular tachycardia. *Cureus.* 2014;6(7):e190. doi:10.7759/cureus.190.
35. Neuwirth R, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *Europace.* 2019;21(7):1088-95. doi:10.1093/europace/euz133.
36. Krug D, et al. Radiosurgery for ventricular tachycardia (RAVENTA): interim analysis of a multicenter multiplatform feasibility trial. *Strahlenther Onkol.* 2023;199(7):621-30. doi:10.1007/s00066-023-02091-9.
37. Grehn M, et al. STereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR): the Standardized Treatment and Outcome Platform for Stereotactic Therapy Of Re-entrant tachycardia. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1153083. doi:10.3389/fcvm.2023.1153083.
38. Kovacs B, et al. Stereotactic radioablation of ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2021;162:132-9. doi:10.1016/j.radonc.2021.06.036.
39. Miszczyk M, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective trials of stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2025;22(2):272-82. doi:10.1016/j.hrthm.2024.07.006.
40. Rudy Y. Noninvasive electrocardiographic imaging of arrhythmogenic substrates in humans. *Circ Res.* 2013;112(5):863-74. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.279315.

41. Kumar S, et al. Long-term outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):1957-63. doi:10.1016/j.hrthm.2016.07.001.
42. Cronin EM, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):e2-e154. doi:10.1016/j.hrthm.2019.03.002.
43. Rassi A Jr, et al. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart*. 2009;95(7):524-34. doi:10.1136/hrt.2008.159624.
44. Benedict SH, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-101. doi:10.1118/1.3438081.
45. Kulchetscki RM, et al. Pathological findings of stereotactic cardiac radiotherapy for the treatment of ventricular tachycardia in patients with Chagas disease: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2026;10(1):yaf655. doi:10.1093/ehjcr/yaf655.
46. Kiani S, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in human myocardium after stereotactic body radiation therapy for recalcitrant ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(10):e008753. doi:10.1161/CIRCEP.120.008753.