

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

NATHÁLIA NOVAES COSENZA

**Estudo do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com cardiomiopatia
chagásica crônica**

Ribeirão Preto

2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com cardiomiopatia
chagásica crônica**

Versão Corrigida

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Clínica Médica.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

RIBEIRÃO PRETO - SP

2021

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

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Doença de Chagas, Cintilografia, Cardiomiopatia

Cosenza, Nathália Novaes

Estudo do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica / Nathália Novaes Cosenza; orientador, Marcus Vinicius Simões. - 2021.

81f :26il

Disseração (Mestrado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Versão corrigida

1. Doença de Chagas. 2. Cintilografia. 3. Cardiomiopatia.

Nome: COSENZA, Nathália Novaes

Título: Estudo do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Área de concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À meus pais, Ivan e Luce, e meu irmão, Luiz Fernando,
pelo exemplo de dedicação, paciência e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Finalizada uma etapa particularmente importante da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nesta longa caminhada e contribuíram para a realização deste trabalho.

Primeiramente, agradeço a Deus por me fortalecer e por tornar tudo isso possível.

Agradeço imensamente a minha família, em especial meus pais, Ivan e Luce Meire, meu irmão Luiz Fernando, e meu noivo Bruno, pelo amor incondicional, pelo apoio e coragem que sempre me transmitiram.

Ao Professor Doutor Marcus Vinícius Simões, o meu maior agradecimento por toda a disponibilidade e orientação prestada, pelo apoio e compreensão que sempre manifestou.

Agradeço aos demais médicos e profissionais que compartilharam do seu saber e do seu tempo, em especial o Dr. Alexandre Baldini de Figueiredo e a Dra. Denise Mayumi Tanaka, por me auxiliarem ao longo do período de elaboração desse trabalho.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos que sempre me apoiaram e me deram suporte durante todo o processo.

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

RESUMO

Cosenza, Nathália Novaes. **Estudo do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.** 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A doença de Chagas é uma morbidade que afeta milhões de pessoas na América Central e do Sul. Nos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) estuda-se que o dano miocárdico crônico ocorra principalmente devido a parasitismo persistente e de baixa intensidade pelo *Trypanosoma cruzi* nas células miocárdicas e a agressão das células não parasitadas por reações auto-ímmunes, que causam resposta inflamatória exacerbada. Estudos recentes sugerem que a análise do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi possa ser uma ferramenta útil para detecção de inflamação miocárdica *in vivo*. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes portadores de CCC e correlacionar esses achados com os resultados de citocinas inflamatórias e de lesão endotelial, com a função ventricular esquerda e com as alterações perfusionais miocárdicas em repouso e estresse. Foram recrutados 40 pacientes com diagnóstico de CCC que foram submetidos à avaliação clínica inicial, coleta de soro para dosagem de citocinas e marcadores inflamatórios, eletrocardiograma, ecocardiograma e cintilografia miocárdica com ^{99m}Tc -Sestamibi incluindo imagens em repouso, adquiridas em dois momentos (precoce e tardia) e estresse. Para a análise do washout nas imagens planas (washout planar, WP) foi calculada a relação das contagens médias em regiões de interesse (ROI) desenhadas sobre o coração e mediastino nas imagens precoces e tardias (C/M). Também procedemos a quantificação do washout segmentar (WS) e cálculo do escore global de washout (EGW) nas imagens tomográficas de SPECT. Para cada imagem obtida, foi realizado o cálculo da área total de defeito de captação, análise topográfica do defeito e da mobilidade segmentar desses segmentos, além da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Além disso, foram incluídos 10 indivíduos saudáveis como um grupo controle, que realizaram a avaliação clínica inicial, a cintilografia miocárdica e a dosagem das citocinas. Dos 40 pacientes chagásicos estudados, 13 pacientes tiveram washout planar (WP) presente (32,5%). Não foi evidenciada diferença significativa nos valores de WP entre os pacientes chagásicos e os indivíduos controles. Além disso, não observamos correlação significativa entre o WP com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com os defeitos de isquemia, fibrose ou mobilidade, entretanto, houve correlação entre WP com o EGW ($p=0,048$). O EGW não mostrou correlação significativa com valores de interleucinas ou FEVE. Não foi evidenciada

diferença significativa na comparação dos valores de citocinas, FEVE, isquemia, fibrose e mobilidade parietal segmentar nos pacientes chagásicos com e sem washout planar. O washout segmentar (WS) foi evidenciado em 17 pacientes (42,5%), sendo mais frequente na região apical (44,2%), na parede inferior (27,9%) e no segmento posterior lateral médio (9,3%). Na nossa amostra, 24 pacientes (60%) apresentaram defeitos reversíveis de captação, sendo mais prevalente nos segmentos póstero-lateral (20,1%), inferior médio (9,7%), ântero-lateral médio (8,3%) e anterior apical (8,3%). Em relação a análise dos defeitos de captação fixos, todos os 40 pacientes (100%) tiveram algum grau de defeito não reversível identificado no método, sendo mais prevalente na região apical (24%), na parede inferior (22,4%) e no segmento póstero-lateral basal (11,2%). A alteração de mobilidade segmentar foi identificada em 35 (89,7%) dos pacientes, contabilizando 338 (51,0%) segmentos. A associação topográfica entre a presença de washout segmentar e alteração da mobilidade (análise por segmento) não foi significativa ($p= 0,8749$). A associação topográfica entre os defeitos de captação reversíveis e a presença de washout segmentar foi significativa ($p=0,0324$). Houve ainda, associação topográfica significativa entre os defeitos de captação fixos e a presença de washout ($p= 0,0222$). Foram observados níveis significativamente mais elevados de TNF- α nos pacientes chagásicos em comparação com os pacientes do grupo controle ($p=0,01$). Os demais marcadores inflamatórios não apresentaram diferença significativa entre os grupos analisados. Todos os 10 indivíduos do grupo controle apresentaram captação homogênea do radiotraçador nas imagens de repouso precoce e tardia e valores de WP e EGW de zero.

Conclusões: Não observamos aumento significativo da taxa de washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes portadores de CCC em comparação aos controles sadios e não obtivemos correlação entre os valores de washout e os resultados de citocinas inflamatórias e de lesão endotelial, da função ventricular esquerda e dos defeitos de captação de ^{99m}Tc -Sestamibi. Nossos resultados não apoiam o uso do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi como ferramenta útil para avaliação dos pacientes com CCC em fases intermediárias de evolução da doença.

Palavras – chave: Doença de Chagas, Cintilografia, Cardiomiopatia

ABSTRACT

COSENZA, Nathália Novaes. **Evaluation of ^{99m}Tc -Sestamibi myocardial washout in patients with chronic Chagas' cardiomyopathy.** 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Chaga's disease is a health issue that affects millions of people in Central and South America. In patients with Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) it is studied that chronic myocardial damage occurs mainly due to persistent and low-intensity parasitism by *Trypanosoma cruzi* in the myocardial cells and the aggression of non-parasitized cells by autoimmune reactions, which cause an exacerbated inflammatory response. Recent studies suggest that ^{99m}Tc -Sestamibi myocardial washout analysis may be a useful tool for detecting myocardial inflammation in vivo. In this context, the present study aimed to evaluate the myocardial washout of ^{99m}Tc -Sestamibi in patients with CCC and to correlate these findings with the results of inflammatory cytokines and endothelial damage, with left ventricular function and with myocardial perfusion alterations at rest and stress. Forty patients diagnosed with CCC were recruited and underwent initial clinical evaluation, serum collection for measurement of cytokines and inflammatory markers, electrocardiogram, echocardiogram and ^{99m}Tc -Sestamibi myocardial scintigraphy including images at rest, acquired in two moments (early and late) and stress. For the analysis of washout on the planar images (planar washout, WP), the ratio of mean counts in regions of interest (ROI) drawn over the heart and mediastinum in early and late images (H/M) was calculated. We also quantified the segmental washout (WS) and calculated the global washout score (GWS) in the SPECT tomographic images. For each image obtained, the calculation of the total area of the uptake defect, topographic analysis of the defect and segmental mobility of these segments was performed, in addition to the evaluation of the left ventricular ejection fraction (LVEF). In addition, 10 healthy individuals were included as a control group, who underwent the initial clinical evaluation, myocardial scintigraphy and cytokine dosage. Of the 40 chagasic patients studied, 13 patients had planar washout (WP) present (32.5%). There was no significant difference in WP values between chagasic patients and controls. In addition, we did not observe a significant correlation between WP and LVEF, with ischemia, fibrosis or mobility defects, however, there was a correlation between WP and GWS ($p=0.048$). GWS did not show a significant correlation with interleukin or LVEF values. No significant difference was found when comparing the values of cytokines, LVEF, ischemia, fibrosis and segmental parietal mobility in chagasic patients with and without planar washout. Segmental washout (WS) was seen in 17 patients

(42.5%), being more frequent in the apical region (44.2%), in the inferior wall (27.9%) and in the middle lateral posterior segment (9.3 %). In our sample, 24 patients (60%) had reversible uptake defects, being more prevalent in the posterolateral (20.1%), middle lower (9.7%), middle anterolateral (8.3%) segments and apical anterior (8.3%). Regarding the analysis of fixed uptake defects, all 40 patients (100%) had some degree of non-reversible defect identified in the method, being more prevalent in the apical region (24%), in the inferior wall (22.4%) and in the basal posterolateral segment (11.2%). The change in segmental mobility was identified in 35 (89.7%) of the patients, accounting for 338 (51.0%) segments. The topographic association between the presence of segmental washout and mobility impairment (analysis by segment) was not significant ($p=0.8749$). The topographic association between reversible uptake defects and the presence of segmental washout was significant ($p=0.0324$). There was also a significant topographic association between fixed uptake defects and the presence of washout ($p= 0.0222$). Significantly higher levels of TNF- α were observed in chagasic patients compared to patients in the control group ($p=0.01$). The other inflammatory markers showed no significant difference between the analyzed groups. All 10 subjects in the control group had homogeneous radiotracer uptake in early and late resting images and WP and GWS values of zero.

Conclusions: We did not observe a significant increase in the myocardial washout rate of ^{99m}Tc -Sestamibi in patients with CCC compared to healthy controls, and we did not obtain a correlation between the washout values and the results of inflammatory cytokines and endothelial damage, left ventricular function and defects of ^{99m}Tc -Sestamibi uptake. Our results do not support the use of ^{99m}Tc -Sestamibi myocardial washout as a useful tool for evaluating patients with CCC at intermediate stages of disease evolution.

Keywords: Chaga's Disease, Scintigraphy, Cardiomyopathy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Demonstração da análise quantitativa das imagens planares de um paciente com washout planar (WP) presente entre as imagens de repouso precoce e tardia.

Figura 2- Demonstração da análise quantitativa das imagens planares de um paciente com washout planar (WP) negativo entre as imagens de repouso precoce e tardia.

Figura 3 - Exemplos dos cortes tomográficos da cintilografia miocárdica.

Figura 4 - Demonstração da análise tomográfica das imagens de repouso precoce e tardia.

Figura 5 - Ilustração do modelo de segmentação das paredes do ventrículo esquerdo em 17 segmentos.

Figura 6 - Ilustração de uma cintilografia miocárdica estresse-repouso de um paciente com hipocaptação fixa.

Figura 7 - Ilustração de uma cintilografia miocárdica estresse-repouso de um paciente com hipocaptação reversível.

Figura 8 – Representação em mapa polar, em código de cores, ilustrando a incidência relativa dos defeitos de captação reversíveis em cada segmento parietal do ventrículo esquerdo.

Figura 9 - Representação em mapa polar, em código de cores, ilustrando a incidência relativa dos defeitos de captação fixos em cada segmento parietal do ventrículo esquerdo, nos pacientes chagásicos.

Figura 10 - Mapa polar, em código de cores, ilustrando a incidência do washout segmentar nos 17 segmentos do ventrículo esquerdo, observado nos pacientes portadores de CCC.

Figura 11 – Mapa polar ilustrando a incidência dos defeitos de mobilidade nos 17 segmentos do ventrículo esquerdo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos 40 pacientes chagásicos.

Tabela 2 - Dados Demográficos dos 10 pacientes do grupo controle.

Tabela 3 - Sumário dos resultados das dosagens das citocinas e marcadores inflamatórios nos pacientes chagásicos e nos indivíduos do grupo controle.

Tabela 4 - Valores do escore somado de captação miocárdica dos 40 pacientes nas imagens de estresse e do repouso precoce e o cálculo do escore somado da diferença.

Tabela 5 - Relação das contagens absolutas do coração e do mediastino nas imagens de repouso precoce e tardia dos 10 indivíduos do grupo controle, além do cálculo da relação coração/mediastino nas imagens e o valor calculado do WP.

Tabela 6 - Relação das contagens absolutas do coração e do mediastino nas imagens de repouso precoce e tardia dos 40 pacientes com CCC, além do cálculo da relação coração/mediastino nas imagens e o valor calculado do WP.

Tabela 7 - Tabela comparados as variáveis de idade, FEVE, SDS, SRS, MPS e dos marcadores inflamatórios entre os grupos de pacientes com e sem washout planar.

Tabela 8 - Valores de escore somado de defeitos de captação nas imagens de repouso precoce e tardia, e o correspondente escore global washout (EGW).

Tabela 9 - Prevalência de alteração de mobilidade dos segmentos e escore somado dos defeitos de mobilidade dos segmentos da parede do ventrículo esquerdo dos 39 pacientes.

Tabela 10 - Tabela de contingência 2x2, correlacionando o defeito perfusional reversível com washout segmentar.

Tabela 11 - Tabela de contingência 2x2 correlacionando a hipocaptação fixa com o washout segmentar.

Tabela 12 - Tabela de contingência 2x2, correlacionando a alteração de mobilidade com o washout segmentar.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores médios da expressão de TNF-alfa nos pacientes chagásicos e controles.

Gráfico 2 - Número de segmentos com defeitos reversíveis versus a topografia desses segmentos.

Gráfico 3 - Prevalência dos defeitos reversíveis de captação por segmento.

Gráfico 4 - Valores de escore médio dos defeitos reversíveis de captação em cada um dos 17 segmentos da parede ventricular esquerda nos 40 pacientes estudados.

Gráfico 5 - Número de segmentos com defeitos fixos de captação versus a topografia desses segmentos.

Gráfico 6 - Prevalência dos defeitos fixos de captação por segmento.

Gráfico 7 – Valores de escore médio dos defeitos fixos de captação versus a topografia desses segmentos nos 40 pacientes estudados.

Gráfico 8 - Valores individuais e os valores de média do washout planar nos pacientes chagásicos e nos indivíduos controle.

Gráfico 9 – Número de segmentos com washout segmentar presente na cintilografia miocárdica, considerando os 40 pacientes portadores de CCC.

Gráfico 10 - Prevalência do washout tomográfico por segmento.

Gráfico 11 - Valores de escore médio do washout segmentar em cada um dos 17 segmentos da parede ventricular esquerda nos 40 pacientes estudados.

Gráfico 12 - Representação do número de segmentos com alteração de mobilidade versus a topografia desses segmentos.

Gráfico 13 -Prevalência dos defeitos de mobilidade por segmento.

Gráfico 14 – Valores de escore médio de alteração da mobilidade para cada um dos 17 segmentos.

Gráfico 15 - Correlação entre washout planar e os níveis de TNF- α .

LISTA DE SIGLAS

CCC = cardiomiopatia chagásica crônica

DAC = doença arterial coronariana

DC = Doença de Chagas

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG = eletrocardiograma

EGW = escore global de washout

FDG-18F = fluorodesoxiglicose

IC = insuficiência cardíaca

IFN- γ = interferon gama

IL-1B = interleucina- 1B

IL-6 = interleucina- 6

IL-10 = interleucina- 10

MIBI = ^{99m}Tc -Sestamibi

NO = óxido nítrico

NYHA = New York Heart Association

PCR = reação em cadeia da polymerase

PET = Tomografia por emissão de pósitron

TGF- β = fator de crescimento tissular beta

TNF- α = fator de necrose tumoral

T. cruzi = *Trypanosoma cruzi*

WP = washout planar

WS = washout segmentar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	29
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1. Delineamento geral do estudo	30
3.2. Métodos específicos de avaliação	31
3.2.1. Cintilografia Miocárdica com ^{99m} Tc-Sestamibi	31
3.2.2. Extração e processamento das imagens	32
3.3. Análise das imagens tomográficas	35
3.3.1. Avaliação do washout segmentar (WS)	35
3.3.2. Avaliação de defeitos fixos e reversíveis	37
3.4. Avaliação da função Sistólica do Ventrículo Esquerdo e da mobilidade segmentar	38
3.5. Dosagem de níveis séricos de citocinas	39
3.6. Métodos Estatísticos	40
4. RESULTADOS.....	41
4.1. Caracterização da Amostra.....	41
4.2. Avaliação das citocinas inflamatórias	43
4.3. Análise da captação miocárdica em estresse e repouso	44
4.4. Avaliação do washout miocárdico planar (WP).....	51
4.5. Avaliação do washout segmentar miocárdico (WS - imagens tomográficas).....	54
4.6. Avaliação da mobilidade parietal segmentar	58
4.7. Análise das associações topográficas entre os diferentes defeitos de captação e presença de washout.....	62
4.8. Análises de correlação.....	65
5. DISCUSSÃO	67
5.1. Considerações sobre a casuística investigada	67
5.2. Citocinas inflamatórias.....	68
5.3. Taxa de washout global.....	70
5.4. Washout regional nas imagens de SPECT	71
5.5. Defeitos de captação do ^{99m} Tc-Sestamibi.....	73
5.5.1. Defeitos reversíveis de captação	73
5.5.2. Defeitos fixos de captação e da mobilidade parietal segmentar.....	74
6.0 CONCLUSÃO	76
REFERÊNCIAS	77

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) humana foi primeiramente descrita em 1909 por Carlos Chagas, que caracterizou o parasita e seus vetores e iniciou os primeiros estudos sobre os aspectos clínicos da doença. Trata-se de uma protozoonose causada por um parasita flagelado, denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (Nunes *et al.*, 2013).

Na América Latina, cerca de 6 milhões de pessoas estão infectadas por *Trypanosoma cruzi*, e um desconhecida proporção deles são portadores do *T. cruzi*, sendo a maior causa de doenças parasitárias no hemisfério ocidental (Bern *et al.*, 2009). A Organização Mundial de Saúde estima em 300.000 o número de novos casos por ano na América Latina (World Health Organization. *et al.*, 2007). No Brasil, existem aproximadamente 1.900.000 infectados e o gasto devido ao afastamento de trabalhadores afetados pela doença representou uma perda de pelo menos 5.600 mil dólares/ano (Organización Panamericana De La Salud, 2006).

Existem várias maneiras para transmitir o protozoário *T. cruzi* aos seres humanos, incluindo a transmissão vetorial clássica, através das fezes de um inseto transmissor, em que o parasita penetra pela escarificação da pele ou mucosas e tem acesso à corrente sanguínea e dentro das células hospedeiras se reproduz, de forma hematogênica, podendo ocorrer de forma congênita ou através de transfusão de sangue contaminado e por transmissão vial oral. Outras formas menos comuns incluem a contaminação laboratorial e transplante de órgãos. (Bocchi *et al.*, 2017).

A infecção por *T. cruzi* pode levar a fenótipos heterogêneos e manifestações clínicas na infecção aguda, fases crônicas e reativações (Bocchi *et al.*, 2017), possuindo uma apresentação clínica bastante variável, desde assintomática até doença cardíaca crônica e/ou gastrointestinal grave. A razão para isso não é completamente compreendida, mas tanto as características genéticas do parasita quanto do hospedeiro estão certamente envolvidas (Andrade *et al.*, 2002).

A história natural da DC compreende as fases aguda e crônica (Simões, 2015). Logo após a infecção ocorre um período de incubação de cerca de 1-2 semanas, na qual os indivíduos podem desenvolver febre, hepatoesplenomegalia, inflamação no local de inoculação e ocasionalmente edema palpebral, conhecido como Sinal de Romana. (Dias *et al.*, 1956).

A fase aguda tem duração curta, cerca de 8 a 12 semanas, quase sempre de curso clínico benigno, podendo ser assintomática ou facilmente confundida com uma doença viral

ou outras infecções não específicas. Os sinais e sintomas comumente presentes nessa fase incluem mal-estar geral, febre, transpiração abundante, dores musculares, irritação, anorexia e, às vezes, vômito e diarreia, e em alguns casos, erupções cutâneas e anasarca; pode-se apresentar ainda com linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia moderada devido à reação imunológica sistêmica que se correlaciona com a elevada parasitemia. Menos comumente, pode-se apresentar sintomas e sinais de envolvimento cardíaco e do sistema nervoso central (meningoencefalite aguda). (Dias *et al.*, 1956; Simões *et al.*, 2018).

No hospedeiro mamífero, o *T. cruzi* inicia o ciclo de replicação ainda próximo ao local de inoculação, com liberação de tripomastigotas, que são capazes de infectar qualquer célula nucleada (Lewis e Kelly, 2016). No coração, o dano orgânico é nitidamente associado à infestação e multiplicação parasitária no miocárdio, que ocorrem nos miócitos, células endoteliais, neurônios, fibroblastos e adipócitos (Ferreira *et al.*, 2011, Simões *et al.*, 2018). O parasita apresenta tropismo específico para fibras cardíacas estriadas, o que poderia explicar o porquê de o coração ser o órgão mais comumente envolvido na doença crônica (Bonney e Engman, 2008). O envolvimento cardíaco de maior ou menor intensidade provavelmente ocorre em quase todos os casos da doença de Chagas aguda, mas frequentemente não é reconhecido (Dias *et al.*, 1956). As manifestações cardíacas na fase aguda são derivadas de uma intensa reação inflamatória no coração, secundária ao parasitismo das fibras cardíacas por ninhos da forma amastigota do *T. cruzi*. Nessa fase o coração é globular e flácido e as manifestações cardiovasculares apresentam-se como uma miocardite grave, intensa e difusa com necrose de miócitos, edema intersticial, dilatação vascular e infiltração poli e mononucleares (Rossi *et al.*, 2010). Com exceção da frequência e gravidade das lesões cardíacas, as manifestações da cardiopatia chagásica aguda não diferem essencialmente das devidas a miocardite aguda de outras etiologias (Dias *et al.*, 1956). Aproximadamente 1-5% das infecções agudas pode manifestar-se de maneira grave, sendo fatal em 3 a 5% desses casos, se manifestando mais comumente com miocardite aguda, febre, efusão pericárdica e/ou meningoencefalite (Bocchi *et al.*, 2017; Nunes *et al.*, 2013; Prata *et al.*, 2001).

A distinção da fase aguda para o estágio crônico da doença ocorre após o término das manifestações clínicas e a redução do número de tripanossomas no sangue (Dias *et al.*, 1956). A fase crônica caracteriza-se por ser de longa duração, a qual pode ser assintomática, caracterizando a forma indeterminada da doença, ou sintomática, com o desenvolvimento de complicações cardíacas e/ou digestivas. (Ribeiro e Rocha, 1998; Simões, 2015). Pode também

acontecer evolução direta da fase aguda para a fase crônica, sem que ocorra uma forma indeterminada, em 5 a 10% dos casos (WHO, 2012).

A fase indeterminada da doença de Chagas é definida como um período prolongado de infecção clinicamente silenciosa geralmente de 10 a 20 anos, caracterizada por testes sorológicos e/ou parasitológicos positivos, eletrocardiograma de 12 derivações sem alterações, exames radiológicos de tórax, esôfago e cólon normais, além da ausência de sinais e sintomas clínicos de doença (Ribeiro e Rocha, 1998; Dias *et al.*, 1956; Simões, 2015; Andrade *et al.*, 1997).

Cerca de 30% dos infectados desenvolvem, ao longo da vida, a forma crônica cardíaca da DC com manifestação clínica proteiforme, que pode incluir morte súbita, sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos, arritmia e sintomas anginosos (Simões, 2015). A cardiopatia é o aspecto clínico mais importante da DCC, devido à sua frequência e gravidade (Nunes *et al.*, 2013).

As alterações da CCC são muitas vezes detectadas ao exame físico pelo aparecimento de sopros cardíacos (insuficiência mitral e/ou tricúspide funcionais) e desvio do ictus cardíaco, secundários à dilatação ventricular e/ou desdobramento de segunda bulha em foco pulmonar pela ocorrência de bloqueio de ramo direito, frequente nesta condição. Em casos avançados, há uma intensa dilatação de todas as câmaras cardíacas e severa disfunção ventricular de ambos os ventrículos, associado a insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares malignas e fenômenos tromboembólicos (Hiss *et al.*, 2009).

Como os parasitas raramente são vistos no sangue periférico na fase crônica, o diagnóstico de uma infecção por *T. cruzi* é essencialmente sorológico, e deve ser realizado usando um teste com alta sensibilidade como antígeno total ou imunofluorescência indireta em conjunto com outro método com alta especificidade, como hemaglutinação indireta (Bocchi *et al.*, 2017).

A presença do antígeno e sua correlação com a gravidade do processo inflamatório miocárdico fornecem forte evidência de suporte para o papel do *T. cruzi* mesmo nas formas crônicas da cardiopatia chagásica. Um estudo avaliou a persistência do parasita (explorados por imunohistoquímica e por reação em cadeia da polimerase- PCR) em cortes seriados de biópsias endomiocárdicas de 29 pacientes ambulatoriais com CCC. Houve uma associação positiva significativa entre a persistência do parasita miocárdico e a miocardite de alto grau ($p=0,014$), evidenciando que existe uma associação entre a intensidade do processo

inflamatório e a presença de antígenos do *T. cruzi*. (Bellotti *et al.*, 1996; Benvenuti *et al.*, 2008).

Um estudo histopatológico de pacientes com CCC revelou necrose, infiltrado inflamatório e fibrose miocárdica, e tornou possível detectar anormalidades cardíacas não detectadas pelo eletrocardiograma e/ou cineangiocoronariografia. Eles sugerem que, embora o número de parasitas seja baixo em pacientes com CCC, seu potencial de dano cardíaco pode ser comparável ao da fase aguda. (Anez *et al.*, 1999).

Os pacientes com CCC têm um curso clínico pior do que os pacientes com cardiomiopatia dilatada não chagásica, sendo a morte cardíaca súbita um importante desfecho. Esse fato pode ser atribuído às peculiaridades eletrocardiográficas e morfológicas comumente encontradas na cardiopatia chagásica crônica. A maioria dos pacientes com CCC apresenta miocardite difusa com fibrose e hipertrofia. O processo de remodelação parece estar associado a mecanismos etiopatogênicos e ativação neuro-hormonal (Bocchi *et al.*, 2017; Bestetti *et al.*, 1997).

A angina pectoris atípica é uma manifestação comum em pacientes portadores de CCC. As características da dor torácica são levemente consistentes com a dor torácica isquêmica (localização e características), mas tipicamente sem relação com esforço e sem melhora com o uso de nitrato. Mais raramente, o paciente pode apresentar com sintomatologia semelhante à síndrome coronariana aguda. Apesar da ocorrência dessas manifestações que sugerem a presença de isquemia miocárdica, as cineangiocoronariografias nos pacientes chagásicos demonstram comumente a ausência de doença obstrutiva coronariana a nível epicárdico (macrovascular) (Marin-Neto *et al.*, 2012). Com base na sintomatologia dos pacientes, é possível classifica-los de acordo com a Classificação NYHA (New York Heart Association) para pacientes com IC, sendo: grupo I, os que não apresentam sintomas (dispneia) durante as atividades habituais; grupo II, os pacientes que apresentam sintomas leves durante as atividades habituais; grupo III, pacientes com sintomas aos pequenos esforços; grupo IV, para os pacientes com sintomas aos mínimos esforços ou em repouso (Andrade *et al.*, 2011).

A apresentação clínica mais frequente é a IC biventricular, às vezes com predominância do ventrículo direito (VD). Os ventrículos dilatados e com aneurismas, além da elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos, pulmonares e cerebrais. O prognóstico se agrava à medida que o quadro de IC progride e as arritmias se

tornam incoercíveis. Quanto à disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e às manifestações de IC, a fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D), conforme recomendações internacionais, adaptadas à etiologia chagásica. No estágio A, estão os pacientes da forma indeterminada, sem sintomas presentes ou progressos de IC e sem cardiopatia estrutural (ECG e R-X de tórax normais). Enquanto o paciente permanece com essa forma da doença, seu prognóstico não é comprometido. No estágio B, estão os pacientes com cardiopatia estrutural, mas que nunca tiveram sinais nem sintomas de IC. Esse estágio ainda se divide em B1 (pacientes com alterações eletrocardiográficas, incluindo distúrbios de condução ou arritmias, podendo apresentar alterações ecocardiográficas discretas como anormalidades da contratilidade regional, porém a função ventricular global é normal) e B2 (pacientes com disfunção ventricular global, com fração de ejeção do VE reduzida). No estágio C, estão os pacientes com disfunção do VE e sintomas prévios ou atuais de IC, (Classificação do New York Heart Association - NYHA I, II, III e IV). No estágio D, encontram-se os pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico maximizado (NYHA IV), necessitando intervenções especializadas e intensivas (Andrade *et al.*, 2011).

Apesar da alta mortalidade e morbidade da doença, a fisiopatogênese da CCC ainda não é totalmente compreendida, é sua investigação é de extrema importância para auxiliar em possíveis estratégias terapêuticas (Hiss *et al.*, 2009; Marin-Neto *et al.*, 2012). Acredita-se que o dano miocárdico crônico ocorra principalmente devido a parasitismo persistente e de baixa intensidade pelo *Trypanosoma cruzi* nas células miocárdicas e a agressão das células não parasitadas por reações autoimunes, que causam resposta inflamatória exacerbada (Hiss *et al.*, 2009; Higuchi *et al.*, 1993). Os sucessivos períodos de reativação do *T. cruzi* nos miócitos podem contribuir para o dano miocárdico progressivo e a fibrose. O que corrobora esse ponto de vista é a ocorrência de reativações da doença de Chagas após transplante cardíaco e durante terapia imunossupressora em pacientes chagásicos crônicos, indicando que parasitas viáveis permanecem presentes no hospedeiro, apesar da infecção aparentar estar ausente (presumivelmente devido uma adequada defesa do hospedeiro em condições normais). Já o achado de focos de infiltrado inflamatório sem a presença de parasitas e/ou seus antígenos suportam a hipótese da agressão autoimune. Sendo assim, além do efeito direto do parasita nas fibras miocárdicas com inflamação, o parasita pode iniciar uma resposta imunomediada contra fibras miocárdicas não parasitadas (Higuchi *et al.*, 1993).

O mecanismo exato pelo qual o parasitismo de muito baixa intensidade na fase crônica pode causar dano miocárdico ainda não está definido. Ainda que a agressão direta da fibra miocárdica seja uma possibilidade, é muito mais provável que o papel do parasitismo de tão baixa intensidade resida na estimulação das respostas imunes que perpetuem a inflamação e a agressão de fibras cardíacas não parasitadas. A miocardite é uma característica patológica relevante nas diferentes fases evolutivas da doença de Chagas. Apesar de ser mais evidente na fase aguda da doença, permanece incessante nas formas indeterminadas e crônicas da doença (Higuchi, 1995; Andrade *et al.*, 1997), estando relacionada com a gravidade da insuficiência cardíaca (Higuchi *et al.*, 1987).

Existem ainda outros mecanismos relacionados ao dano miocárdico, como as alterações da microcirculação coronária, que cursam com isquemia miocárdica microvascular, levando a morte dos miócitos e fibrose reparativa e anormalidades no sistema nervoso autônomo, como a desnervação autonômica cardíaca (hipótese neurogênica), que também podem ter papel fisiopatológico na gênese das arritmias ventriculares, morte súbita e distúrbios no controle da microcirculação (Nunes *et al.*, 2013).

A hipótese de isquemia microvascular é corroborada por estudos que evidenciam presença de alterações perfusionais reversíveis em 30 a 50% dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e cineangiocoronariografia sem alterações obstrutivas luminais das artérias coronárias subepicárdicas, indicando que as anormalidades perfusionais podem decorrer de alterações na microvasculatura (Hiss *et al.*, 2009; Marin-Neto *et al.*, 2012).

Um estudo correlacionou as mudanças progressivas do padrão de perfusão miocárdica e da função ventricular através da cintilografia miocárdica de perfusão repouso-estresse em 36 pacientes com diagnóstico de CCC e sem doença arterial coronariana epicárdica após um período médio de $5,6 \pm 1,5$ anos. Esse estudo mostrou que 55% dos pacientes já apresentavam alterações perfusionais reversíveis na avaliação inicial, sugerindo tratar-se de alterações da microvasculatura. Além disso, observou-se correlação topográfica entre essas áreas inicialmente isquêmicas com desenvolvimento tardio de defeitos perfusionais em repouso (defeitos fixos), sugerindo que as alterações microvasculares se correlacionam com a progressão para fibrose miocárdica e queda da função sistólica ventricular esquerda (Hiss *et al.*, 2009).

Em outro estudo, foi realizada a cintilografia miocárdica com ²⁰¹Tl em 23 pacientes com relato de dor torácica atípica e diagnóstico de CCC, além de cineangiocoronariografia em 16 desses 23 pacientes (os 7 pacientes restantes se recusaram a realizar procedimentos invasivos). Observou-se que todos os 16 pacientes avaliados pelo

método anatômico não apresentaram alterações obstrutivas luminais das artérias coronárias subepicárdicas e todos os pacientes apresentaram ao menos 1 segmento miocárdico com defeito perfusional, demonstrando a importância da avaliação funcional nesses pacientes e sua contribuição na gênese dos sintomas (Marin-Neto *et al.*, 1992).

A microcirculação coronariana de pacientes com CCC foi investigada em um estudo que realizou uma avaliação microscópica tridimensional com análise da matriz extracelular e da microcirculação de corações sadios e comparou com corações com cardiomiopatia dilatada idiopática e com CCC. Os corações chagásicos exibiram um aumento acentuado e difuso de fibrose e do número e calibre dos capilares (dilatação arteriolar difusa), além da tortuosidade das arteríolas, principalmente nos segmentos distantes do ápice do ventrículo esquerdo, onde a presença de fibrose difusa limitou a análise da microcirculação. A hipótese seria que há uma falta de contração arteriolar devido a presença de substâncias vasodilatadoras induzidas pela inflamação e/ou pelo parasita (Higuchi *et al.*, 1987; Higuchi *et al.*, 2003; Higuchi *et al.*, 1999).

Em outro estudo, foi demonstrado que os distúrbios de perfusão isquêmicos se correlacionam topograficamente com áreas de dissinergia contrátil regional das paredes do ventrículo esquerdo e que as alterações de perfusão ocorrem precocemente ao longo da evolução da CCC (Simões *et al.*, 2000), sugerindo que a isquemia microvascular seja um distúrbio precoce na evolução da doença, podendo preceder o aparecimento da disfunção contrátil ventricular esquerda e estar associado a fenômenos de hibernação ou atordoamento (stunning) miocárdico.

Estes e vários outros estudos necroscópicos e experimentais têm demonstrado alterações estruturais da microvasculatura coronária na cardiomiopatia chagásica crônica, oferecendo suporte a um papel da isquemia microvascular como mecanismo lesivo auxiliar na gênese do dano miocárdico nesta doença (Hiss *et al.*, 2009; Marin-Neto *et al.*, 1992; Higuchi *et al.*, 1987; Higuchi *et al.*, 2003).

É muito provável que a disfunção microvascular na CCC ocorra em dependência da inflamação miocárdica. Estudos clínicos e experimentais sugerem fortemente que as anormalidades microvasculares que ocorrem nos pacientes com CCC são consequências do incessante processo inflamatório (Marin-Neto *et al.*, 2007).

Estudos demonstram variáveis estágios de processos inflamatórios nas células miocárdicas de pacientes com CCC. Biópsias endomiocárdicas realizadas em pacientes com IC demonstraram uma forte e direta relação entre a severidade do estágio clínico da IC com a

atividade da miocardite e a quantidade de linfócitos no miocárdio desses pacientes, demonstrando um aumento da prevalência de processo inflamatório miocárdico que ocorre proporcionalmente a gravidade da IC. Nesse estudo, pacientes assintomáticos com a forma crônica da doença de Chagas, com alterações no ECG, porém sem cardiomegalia, apresentaram miocardite em 61% dos casos. Já os pacientes com IC e cardiomegalia apresentaram miocardite em 92% dos casos (Higuchi, 1987). Além disso, estudos recentes têm demonstrado que pacientes com IC apresentam maior porcentagem de miocardite e hipertrofia miocárdica comparada a pacientes com a forma indeterminada e sem arritmias. (Higuchi, 2003).

Na fase aguda, a inflamação tecidual é relacionada à intensa parasitemia e o parasitismo dos órgãos-alvo (sistema gastrointestinal, sistema nervoso central e cardiovascular). Apesar de ser maior durante a fase aguda, ela é presente e silenciosa nas fases crônicas. O diagnóstico da miocardite na prática clínica é um desafio, visto a limitada quantidade de métodos diagnósticos disponíveis (Marin-Neto *et al.*, 2007; Sun Y *et al.*, 2003).

Um estudo avaliou a atividade da miocardite no desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes chagásicos, através da biópsia no ventrículo direito em três grupos de pacientes: portadores da forma indeterminada da doença (grupo 1), forma cardíaca crônica assintomática (grupo 2) e forma cardíaca com sintomas de insuficiência cardíaca (grupo 3). O estudo evidenciou uma maior incidência de atividade inflamatória nos pacientes do grupo 3 (11 de 12 pacientes), seguido pelo grupo 2 (8 de 13 pacientes) e por último o grupo 1 (2 de 13 pacientes), demonstrando que a CCC pode ser considerada uma doença fibrótica e progressiva, em que a inflamação miocárdica tem um papel fundamental (Higuchi ML., 1987).

Examinando as causas de lesão miocárdica induzida por inflamação, foi observado que citocinas pró-inflamatórias como interferon gama (IFN- γ), interleucina- 1B (IL-1B) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) tem forte correlação no desenvolvimento da CCC (Tatsumi *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2014). Os níveis de TNF- α , cardíacos e séricos, são significativamente aumentados em paciente com IC, sugerindo a influência das citocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento da doença (Reifenberg *et al.*, 2007).

Ainda na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*, o alto grau de parasitismo tecidual e sanguíneo desencadeia excessiva ativação do sistema imune com produção de citocinas pró inflamatórias do tipo Th1, principalmente de IL-12, TNF- α e IFN- γ , com consequente ativação de macrófagos e produção de anticorpos específicos contra o *T. cruzi* (Bocchi *et al.*,

2017). Essa resposta imunológica intensa tem sido associada ao controle do parasita, uma vez que, entre a transição da fase aguda para a crônica, observa-se diminuição da parasitemia tecidual e sanguínea, com redução significativa no número de parasitas intracelulares e quase extinção na corrente sanguínea (Dutra *et al.*, 2014). O aumento de IFN- γ e TNF- α já foi observado nos pacientes com CCC, sendo proposto que o IFN- γ contribui para a progressão da infecção aguda do *T. cruzi* para a cardiomiopatia crônica (Ferreira *et al.*, 2014). O efeito cardiotóxico da citocina inflamatória IFN- γ foi observado em ratos modificados, em que níveis elevados de IFN- γ séricos causaram o desenvolvimento da miocardite e cardiomiopatia (Reifenberg *et al.*, 2007). No entanto, a habilidade do *T. cruzi* em persistir dentro dos cardiomiócitos estimulando continuamente a produção sistêmica de TNF- α e IFN- γ , leva a miocardite difusa, rica em macrófagos CD8+ e CD4+ (Bocchi *et al.*, 2017). É provável que a evolução para a CCC esteja associada a perda do controle da resposta inflamatória, que se torna excessiva, levando a destruição tecidual (Souza *et al.*, 2004), já que durante a fase crônica da infecção pelo *T. cruzi*, pacientes com CCC apresentam exacerbação da resposta imune, comparada aos pacientes com a forma indeterminada (Ferreira *et al.*, 2014).

Estudos demonstram que as citocinas pró-inflamatórias podem aumentar a síntese do óxido nítrico (NO), que pode causar efeito inotrópico negativo no sistema cardiovascular, com depressão da contratilidade miocárdica. Existem 2 potenciais mecanismos que o NO pode causar dano miocárdico. O primeiro seria uma lesão indireta causada pela ativação induzida pelo NO, causando um aumento da produção do cGMP (guanosina monofosfato cíclico), que por sua vez reduziria a contratilidade miocárdica por reduzir a concentração citoplasmática de cálcio. A segunda hipótese propõe que o NO possa inibir a produção de energia aeróbica no coração, afetando diretamente a atividade mitocondrial. Evidências obtidas por meio de estudo em modelo animal demonstrou uma correlação direta entre a superprodução de NO e as manifestações fisiopatológicas resultantes da lesão do tecido inflamado, em que o aumento da produção de NO-induzida pela citocina pró-inflamatória IL-1B, causou redução da respiração mitocondrial e redução da produção de energia celular (declínio do ATP) como um resultado direto na inibição das enzimas mitocondriais. Esse foi o primeiro estudo que estabeleceu a disfunção mitocondrial induzida pelo NO como causadora da depleção de energia nos miócitos e demonstrou sua correlação com a disfunção de contratilidade (Tatsumi *et al.*, 2000).

Tendo em vista a importância do mecanismo inflamatório não apenas para a produção direta de lesão miocárdica, mas também pelo seu potencial em induzir alterações da função

contrátil, vários estudos têm investigado o potencial de métodos de imagem *in vivo* para rastreamento da presença de inflamação em humanos.

Estudos recentes mostraram defeitos de captação miocárdica de ^{99m}Tc -Sestamibi (MIBI) associados à resposta inflamatória em pacientes com miocardite viral. Normalmente o coração concentra 90% da dose circulante do radiofármaco nas mitocôndrias. O acúmulo do ^{99m}Tc -Sestamibi ocorre por retenção mitocondrial, e desde que a integridade da célula esteja intacta, a captação do ^{99m}Tc -Sestamibi será adequada. Sendo assim, o acúmulo e o clearance do ^{99m}Tc -Sestamibi é significativamente alterado pela viabilidade do cardiomiócito que pode ser traduzida como integridade estrutural e funcional de organelas citoplasmáticas, principalmente das mitocôndrias. A miocardite induz alterações estruturais e funcionais tecido miocárdico, e o uso do ^{99m}Tc -Sestamibi tem se mostrado como potencial método auxiliar no seu diagnóstico não invasivo (Sun *et al.*, 2003).

Essa hipótese encontra embasamento em estudo que avaliou a captação miocárdica de ^{99m}Tc -Sestamibi em imagens de repouso em crianças com miocardite e mostrou que a presença de defeitos de captação miocárdica do radiofármaco se correlacionam com inflamação miocárdica e necrose. Neste estudo, todos os pacientes com miocardite apresentaram alguma redução da captação miocárdica e mostraram que o exame pode auxiliar no diagnóstico de miocardite (Sun *et al.*, 2003).

Outro estudo realizou cintilografia miocárdica de perfusão estresse-repouso em 20 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, identificando que 15 pacientes apresentavam algum defeito de perfusão, reversíveis ou irreversíveis. Sendo assim, a cintilografia com ^{99m}Tc -Sestamibi pode ser útil na identificação precoce de anormalidades miocárdicas associadas à inflamação mesmo em pacientes assintomáticos (Lagana *et al.*, 1999).

Esse conjunto de resultados em diferentes formas de miocardites, sugerem que a detecção de defeitos de captação reversíveis na cintilografia com ^{99m}Tc -Sestamibi poderia funcionar também como um marcador indireto da presença de inflamação, com potencial aplicação no monitoramento e na estratificação prognóstica.

Concordante com essa hipótese, resultados de estudos prévios sugerem que imagens de SPECT- ^{99m}Tc -Sestamibi estresse-repouso podem constituir uma ferramenta para identificação precoce da resposta a terapias voltadas para prevenção da progressão da CCC,

antes da sua evolução para insuficiência cardíaca, dilatação ventricular, arritmias e fenômenos tromboembólicos (Hiss *et al.*, 2009; Schwartz *et al.*, 2009).

No cenário dos modelos experimentais, um estudo avaliou defeitos de captação miocárdica de ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso de 34 hamsters cronicamente infectados com *T. cruzi* e correlacionou os achados com alterações ao ecocardiograma, Tomografia por emissão de pósitron (PET) com fluorodesoxiglicose (FDG-18F) e com alterações histopatológicas regionais. Os resultados mostraram que 50% dos animais apresentaram algum defeito de captação miocárdica do radiotraçador em repouso, e que esses defeitos se correlacionam com alterações de mobilidade segmentar e com aumento na intensidade de infiltrado inflamatório. Esses mesmo segmentos mostraram-se viáveis no estudo de PET sugerindo que os defeitos de captação miocárdica do ^{99m}Tc -Sestamibi são localizados em regiões viáveis com redução da perfusão associada a processo inflamatório (Oliveira *et al.*, 2018).

Contudo, nenhum estudo em humanos empregando imagens *in vivo* foi capaz de demonstrar a correlação entre alterações inflamatórias miocárdicas e as alterações perfusionais na CCC. Contribui para a manutenção desta lacuna do conhecimento o fato de não se dispor de métodos de imagem validados e de ampla aplicação capazes de avaliar *in vivo* a presença de inflamação miocárdica global ou regional, aplicáveis inclusive em outras miocardiopatias dilatadas.

Estudos recentes apontam a possibilidade de que a análise do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi possa fornecer uma avaliação do componente inflamatório, sendo um método com potencial de aplicação para avaliação da inflamação miocárdica *in vivo* em humanos.

O ^{99m}Tc -Sestamibi é um cátion lipofílico monovalente tradicionalmente utilizado para avaliação da perfusão miocárdica, que imediatamente após a injeção, se acumula no miocárdio de forma proporcional ao fluxo sanguíneo, em que praticamente 90% do MIBI se concentra dentro das mitocôndrias miocárdicas e permanecem relativamente longo tempo sem mudanças significativas de distribuição (Sugiura *et al.*, 2006). A concentração ocorre predominantemente de forma passiva, mas altamente dependente da diferença da gradiente transmembrana da mitocôndria e de forma linear de acordo com o fluxo sanguíneo, possuindo carga elétrica positiva e dependente da carga elétrica negativa da mitocôndria para sua captação (Hayashi *et al.*, 2013).

A captação e retenção do ^{99m}Tc -Sestamibi é fortemente dependente das potências de membrana do plasma e das mitocôndrias, ou seja, da integridade celular, de forma qualitativa

e quantitativa. Quando o potencial de membrana entre a mitocôndria e o plasma estão hiperpolarizados, há um aumento da captação celular e retenção do ^{99m}Tc -Sestamibi. Em contraste, quando os potenciais de membrana da mitocôndria e do plasma estão despolarizados, há uma inibição da captação e retenção do radiotraçador (Piwnicka-Worms *et al.*, 1990). Sendo assim, a integridade estrutural e funcional da membrana mitocondrial é essencial para sua adequada captação e retenção (Kumita *et al.*, 2002; Matsuo *et al.*, 2007; Unno *et al.*, 2009).

O aumento do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi está relacionado com uma função mitocondrial prejudicada devido à diminuição do diferencial da potencial transmembrana, coexistindo com dano miocárdico (Hayashi *et al.*, 2013). Estudos anteriores mostram que o washout de ^{99m}Tc -Sestamibi encontra-se aumentado em pacientes com insuficiência cardíaca, com infarto agudo do miocárdico ou cardiomiopatia dilatada (Kumita *et al.*, 2002; Hayashi *et al.*, 2013). Além disso, o clearance acelerado está relacionado com maior volume cardíaco, redução da função sistólica, redução da viabilidade miocárdica e aumento da mortalidade (Matsuo *et al.*, 2007). Como exemplo, pacientes com aumento do washout e com prejuízo de mobilidade segmentar, quando revascularizados, apresentam melhora da contratilidade miocárdica (Masuda *et al.*, 2016).

Vale ainda ressaltar que, de acordo com estudo que avaliou o washout de ^{99m}Tc -Sestamibi em 61 portadores de IC de origem não isquêmica, os pacientes com maior taxa de washout ($\geq 28\%$) apresentam uma progressão da doença mais rápida (hospitalizações por piora da insuficiência cardíaca ou das arritmias), sugerindo a importância desta variável como um preditor de eventos cardíacos (Matsuo *et al.*, 2007).

Um estudo que avaliou o washout de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica de etiologias variáveis e pacientes normais, relatou que visualmente, 40% dos pacientes com IC apresentaram alterações de perfusão e que não houve alteração significativa da relação coração/mediastino entre os grupos de pacientes IC e hígidos. Entretanto, houve aumento significativo do washout nos pacientes com IC comparados com o grupo controle (grupo controle: $31,2 \pm 5,5\%$ e no grupo de pacientes com IC foi de $39,6 \pm 5,2\%$). Não foi evidenciada diferença significativa do washout entre os pacientes com e sem áreas de hipoperfusão, sugerindo que o washout das áreas hipoperfundidas não necessariamente contribuem para o rápido washout dos pacientes com IC. Sendo assim, miocárdios normoperfundidos também são considerados envolvidos no rápido washout no grupo dos pacientes com IC (Kumita *et al.*, 2002).

Um outro estudo realizou a análise microscópica da gravidade da degeneração das mitocôndrias de 20 pacientes com cardiomiopatia dilatada, correlacionando esses achados com a taxa de washout miocárdico com ^{99m}Tc -Sestamibi. Os principais resultados mostraram associação significativa entre a queda na expressão do mRNA mitocondrial ou anormalidades na morfologia das mitocôndrias associado e aumento do washout miocárdico. Além disso, a taxa de washout miocárdico aumentado correlacionou-se com a gravidade da degeneração das mitocôndrias e com prejuízo da contratilidade e do relaxamento miocárdicos. Esses resultados reforçam a noção que o aumento do washout de ^{99m}Tc -Sestamibi reflita o prejuízo da função mitocondrial como resultado da queda do potencial transmembrana (Hayashi *et al.*, 2013).

Outro estudo comparou a relação entre a morfologia e função das mitocôndrias com a contratilidade e relaxamento miocárdico de pacientes com miocardiopatia hipertrófica, assintomáticos ou pouco sintomáticos. Trinta pacientes realizaram cateterismo cardíaco e cintilografia miocárdica de repouso com ^{99m}Tc -Sestamibi e foi avaliado o washout do radiofármaco realizando as imagens cintilográficas precoces após 30 minutos e tardias após 3 horas da injeção do radiofármaco. O washout de todos os pacientes com a doença encontrou-se significativamente aumentado ($24 \pm 7\%$, valor de referência utilizado de $11 \pm 5\%$). Além da alteração da reserva contrátil e de relaxamento do miocárdio, o aumento do washout na miocardiopatia hipertrófica está presente inclusive em pacientes sem queda da função sistólica, tornando-se razoável propor a Cintilografia Miocárdica com ^{99m}Tc -Sestamibi como um potencial exame para detecção precoce de dano miocárdico (Unno *et al.*, 2009).

Portanto, estudos recentes na literatura médica especializada sugerem que a análise do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi possa ser uma ferramenta útil para detecção de alteração estruturais e funcionais miocárdicas *in vivo*, com potencial vínculo com inflamação miocárdica.

Sendo assim, a detecção da atividade inflamatória miocárdica com método de imagem *in vivo* quantitativo abriria a possibilidade de detecção precoce da atividade inflamatória da miocardite chagásica crônica com potenciais aplicações na estratificação de risco, no monitoramento da progressão da doença e na avaliação dos efeitos de diferentes medicamentos.

Portanto, esse projeto tem como objetivo testar a hipótese de que o washout miocárdico do ^{99m}Tc -Sestamibi esteja aumentado em pacientes com Cardiomiopatia

Chagásica Crônica e que esta variável se correlacione com os níveis séricos de citocinas inflamatórias, com comprometimento da função ventricular esquerda e com alterações perfusionais.

2. OBJETIVOS

Avaliar o washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica e correlacionar esses achados com os resultados de citocinas inflamatórias, com a função ventricular esquerda e com as alterações perfusionais miocárdicas em repouso e estresse.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. *Delineamento geral do estudo*

Este é um sub-estudo especial de um projeto clínico já em andamento intitulado “Efeito do uso prolongado de pentoxifilina sobre as alterações perfusionais miocárdicas, eventos arrítmicos e a evolução da disfunção sistólica ventricular esquerda na cardiomiopatia chagásica crônica”.

Trata-se de um estudo observacional em corte transversal de cunho fisiopatológico. Foram recrutados 40 pacientes a partir da população já atendida nos ambulatórios especializados do Centro de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O estudo inclui pacientes com diagnóstico de CCC confirmado por dois testes sorológicos distintos (imunofluorescência indireta e ensaio de imunoabsorção enzimática – ELISA), exibindo alterações típicas da mobilidade parietal segmentar do ventrículo esquerdo evidenciadas pelo ecocardiograma transtorácico, que caracterizem comprometimento miocárdico crônico pela doença. Foram incluídos apenas os pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ou com redução leve-moderada ($\geq 35\%$), podendo ser assintomáticos ou com sintomas leves de insuficiência cardíaca, Classe Funcional I ou II da NYHA.

Foram excluídos os pacientes exibindo outra etiologia para disfunção miocárdica, como alcoolismo, infarto miocárdico prévio, doença arterial coronária conhecida, uso de cardiotoxícos ou de drogas ilícitas, miocardiopatia periparto, valvopatia primária, doença do pericárdio. Também foram excluídos pacientes gestantes ou portadores de comorbidades que comprometam a capacidade funcional como DPOC grave, hepatopatia grave, colagenose, disfunção tireoidiana não tratada.

Doença arterial coronariana (DAC) foi excluída mediante realização de cateterismo cardíaco naqueles pacientes que apresentarem defeitos perfusionais isquêmicos na cintilografia de perfusão miocárdica e que exibam 2 ou mais fatores de risco para doença arterial coronária aterosclerótica.

Os pacientes incluídos no estudo foram prospectivamente submetidos à avaliação clínica inicial (história clínica, dados demográficos, sinais vitais, presença de fatores de risco, ou comorbidades, manifestações clínicas e sintomas, avaliação da classe funcional, presença de dispositivos implantáveis e uso de medicamentos), eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, cintilografia miocárdica com ^{99m}Tc -Sestamibi estresse-reposo com imagens

sincronizadas com ECG e coleta de soro para medidas séricas da concentração de citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e do marcador de disfunção endotelial TGF- β .

Para o grupo controle foram recrutados 10 indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero, sem histórico de doença arterial coronariana conhecida e sem fatores de risco para a mesma, sem qualquer histórico de doença cardíaca, usuário de cardiotoxícos ou drogas ilícitas ou presença de comorbidades. Esse grupo controle foi submetido à realização de cintilografia miocárdica com ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso (imagens precoce e tardia) e dosagem das citocinas inflamatórias.

3.2. Métodos específicos de avaliação

3.2.1. Cintilografia Miocárdica com ^{99m}Tc -Sestamibi

3.2.1.1. Preparo dos pacientes

Todos os pacientes foram previamente orientados a não consumirem nenhum alimento estimulante como café, chocolate ou bebidas alcoólicas na véspera e no dia do exame, assim como não fumar no dia da realização do exame. Foram orientados também quanto a interromperem algumas classes medicamentosas como bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores durante três dias e nitratos um dia antes do exame.

3.2.1.2. Injeção do radiofármaco e janelas temporais de aquisição

3.2.1.2.1. Imagens em repouso

Foi administrada uma dose de 10 mCi (370 MBq) de ^{99m}Tc -Sestamibi por via endovenosa nos indivíduos em repouso para a realização das imagens de repouso precoce (1 hora após a injeção) e repouso tardia (4 horas após a injeção). Após a verificação das imagens pelo médico nuclear, para identificação de eventuais artefactos, os pacientes eram liberados para a etapa de estresse.

3.2.1.2.2. Imagens de estresse

Após as imagens de repouso, outra dose de 30mCi (1110 MBq) de ^{99m}Tc -Sestamibi foi injetada do pico do esforço físico em esteira rolante ou no pico de ação de estresse farmacológico mediante a infusão endovenosa de 4 mg/kg/min de dipiridamol, infundido ao longo de 4 minutos, limitando-se a dose máxima em 60 mg.

3.2.1.3. Aquisição das imagens

Todas as aquisições (repouso e estresse) foram realizadas na Seção de Medicina Nuclear do HC-FMRP-USP utilizando-se a Gama-Câmara BrightView (Philips, Holanda), equipada com colimador de baixa energia e alta resolução, de furos paralelos, para a aquisição

das imagens tomográficas por emissão de fóton único (SPECT) por 180°, a partir da oblíqua anterior direita até a oblíqua posterior esquerda, com steps a cada 6 graus, 30 s por projeção utilizando matriz 64 x 64 pixels, imagens sincronizadas com o ECG. Foi aplicada uma janela de 20% centrada no fotopico de 140 Kev. Os dados foram transferidos para um computador dedicado para reconstrução tomográfica das imagens.

Antes de proceder-se o processamento e interpretação das imagens, as imagens foram revisadas para evitar possíveis fontes de artefatos, como movimentação do paciente, artefatos de normalização das imagens por presença do radiofármaco em estruturas adjacentes, como por exemplo alças intestinais, artefatos de atenuação por partes moles como tecido mamário, que pudessem interferir nas análises quantitativas e qualitativas da perfusão miocárdica. Em caso de necessidade, uma nova imagem foi adquirida.

3.2.2. *Extração e processamento das imagens*

3.2.2.1. *Extração das Imagens planares*

As imagens planares foram extraídas do conjunto das imagens da aquisição tomográfica (SPECT), através da somatória de 6 projeções das duas aquisições de repouso (precoce e tardia). As projeções selecionadas foram as projeções da aquisição tomográfica de números 45 a 51, escolhidas pela sua angulação em torno da vista mais anterior do tórax, para evitar artefatos e sobreposições com outras partes moles. Essas projeções foram somadas para melhorar a estatística da imagem planar resultante. O software de distribuição livre ImageJ foi utilizado para o processamento destas etapas.

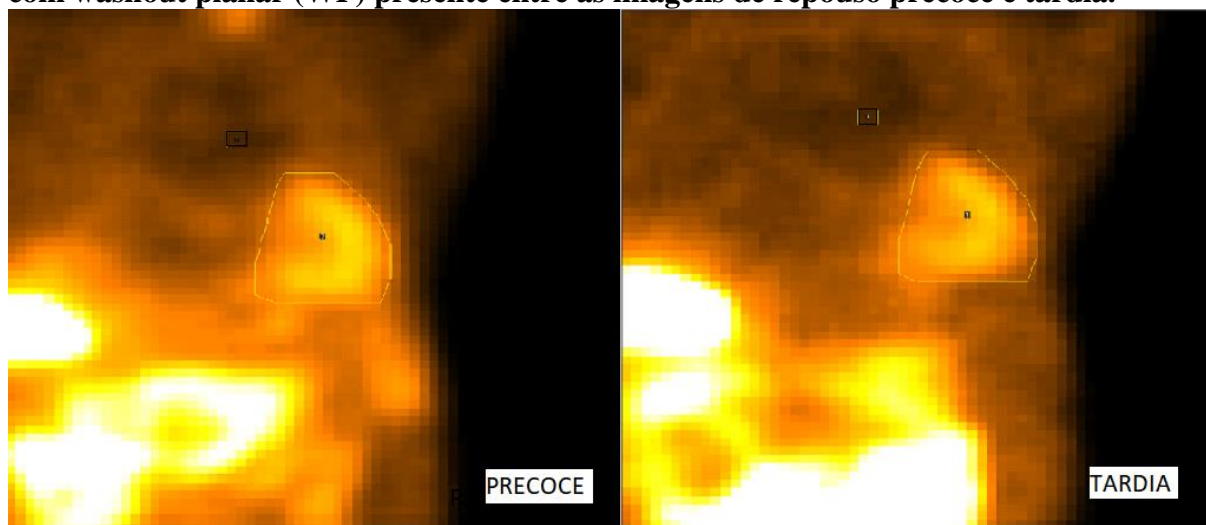
3.2.2.2. *Análise quantitativa das imagens planas*

A relação coração/mediastino foi calculada nas imagens precoces e tardias (C/M), além da quantificação do washout planar (WP) entre essas imagens. A região de interesse (ROI) foi realizada manualmente ao redor de todo o coração (para avaliação global) e uma ROI retangular foi aplicada no mediastino superior (para avaliação da radiação de fundo, ou *background*) como demonstra a figura 1. A relação C/M foi calculada através da fórmula: (média das contagens do ventrículo esquerdo)/(média das contagens do mediastino).

O WP foi calculado através da fórmula a seguir, sendo cm indica contagem média.

$$\text{TAXA DE WASHOUT} = \frac{\left(\frac{\text{cm coração precoce}}{\text{cm mediastino precoce}} \right) - \left(\frac{\text{cm coração tardia}}{\text{cm mediastino tardia}} \right)}{\left(\frac{\text{cm coração precoce}}{\text{cm mediastino precoce}} \right)} \times 100$$

Figura 1 – Demonstração da análise quantitativa das imagens planares de um paciente com washout planar (WP) presente entre as imagens de repouso precoce e tardia.

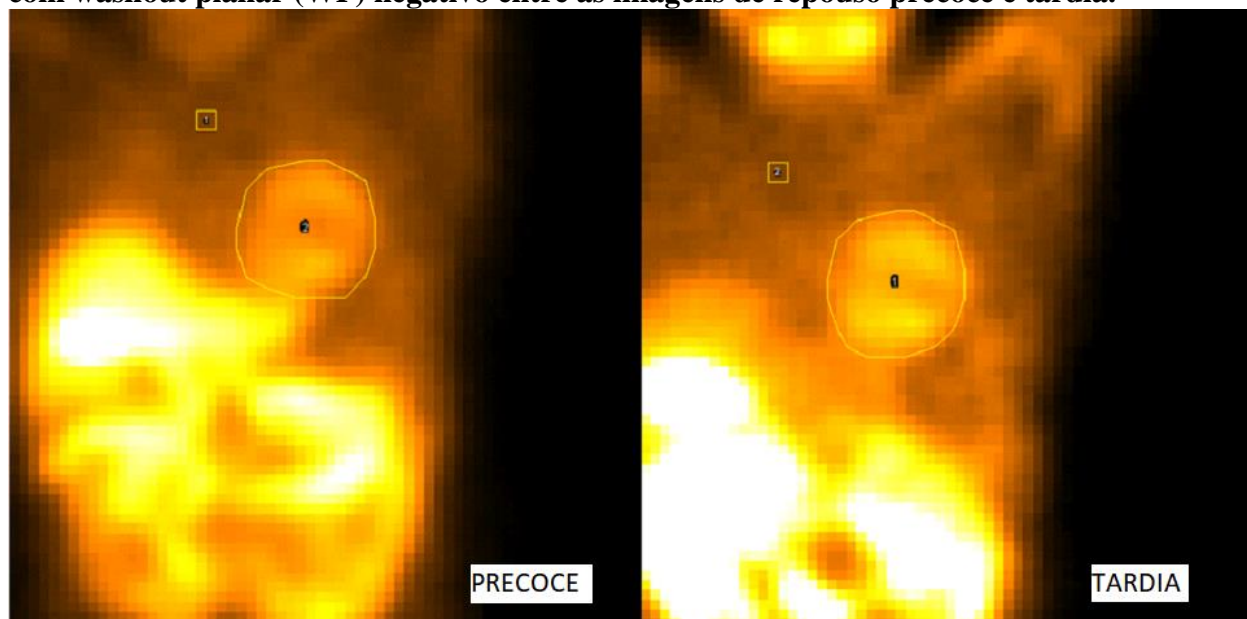


A região de interesse (ROI) foi realizada manualmente ao redor de todo o coração (para avaliação global) e um ROI retangular foi feito no mediastino superior (para avaliação da radiação de fundo – background).(paciente 35). Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

Como exemplo, o paciente da figura 1, apresentou os valores do coração precoce = 234,3 contagens, mediastino precoce = 66,0 contagens, coração tardia = 127,0 contagens e mediastino tardia = 39,7 contagens. Sendo assim, foi realizado o cálculo da relação C/M precoce =3,5 e C/M tardia =3,2. O cálculo do washout então foi realizado através da fórmula acima descrita, resultado em valor de washout de 0,1.

Em contrapartida, paciente da figura 2, apresentou retenção do ^{99m}Tc -Sestamibi entre as imagens precoce e tardia. Apresentou os valores do coração precoce =254,2 contagens, mediastino precoce =122,7 contagens, coração tardia = 162,2 contagens e mediastino tardia = 69,5 contagens. Sendo assim, foi realizado o cálculo da relação C/M precoce =2,1 e C/M tardia = 2,3. O cálculo do washout então foi realizado através da fórmula descrita, com resultado do washout de - 0,12.

Figura 2- Demonstração da análise quantitativa das imagens planares de um paciente com washout planar (WP) negativo entre as imagens de repouso precoce e tardia.



A região de interesse (ROI) foi realizada manualmente ao redor de todo o coração (para avaliação global) e um ROI retangular foi feito no mediastino superior (para avaliação da radiação de fundo – background).(paciente 8). Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

3.2.2.3. *Processamento das imagens tomográficas*

As imagens de repouso precoce e tardia, além das imagens de estresse foram reconstruídas para obtenção de cortes tomográficos, utilizando-se o método de retroprojeção filtrada, aplicação de pré-filtro de rampa e filtro Butterworth com cut off de 0,32 ciclos/pixel e ordem de 8, sem aplicação de correção de atenuação ou de espalhamento.

Foi utilizado um software de processamento SPECT-reconstruction (Philips Medical Systems Inc.), para reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo em projeções ortogonais clássicas em: eixo curto e eixos longos horizontal e vertical, Figura 3.

Figura 3 - Exemplos dos cortes tomográficos da cintilografia miocárdica.

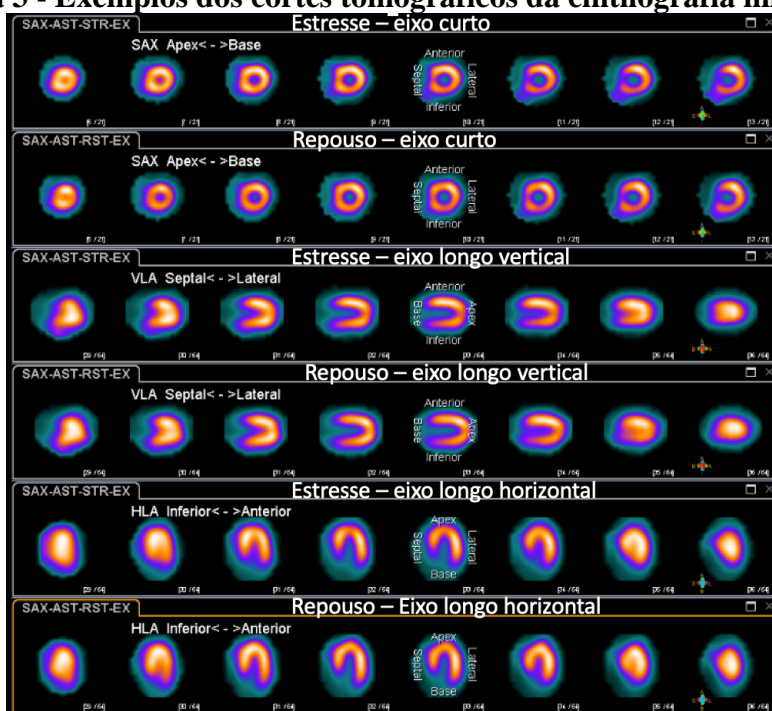


Imagem ilustrativa demonstrando os 3 cortes tomográficos analisados na cintilografia miocárdica com SPECT (eixo curto, longo vertical e longo horizontal). Observa-se captação homogênea do radiotraçador nas imagens de repouso e estresse. Fonte: *Cardiopapers*, 2019.

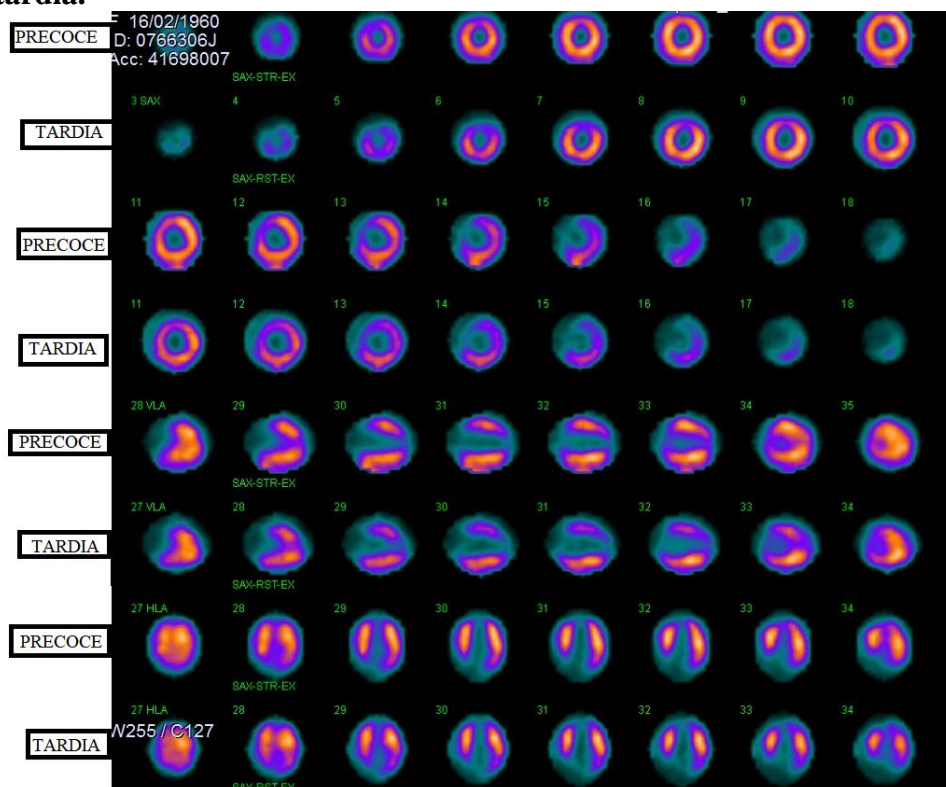
3.3. Análise das imagens tomográficas

3.3.1. Avaliação do washout segmentar (WS)

O washout segmentar, mediante análise visual semi-quantitativa, foi realizado nos cortes tomográficos das imagens de ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso precoce e tardia, como ilustrado na figura 4.

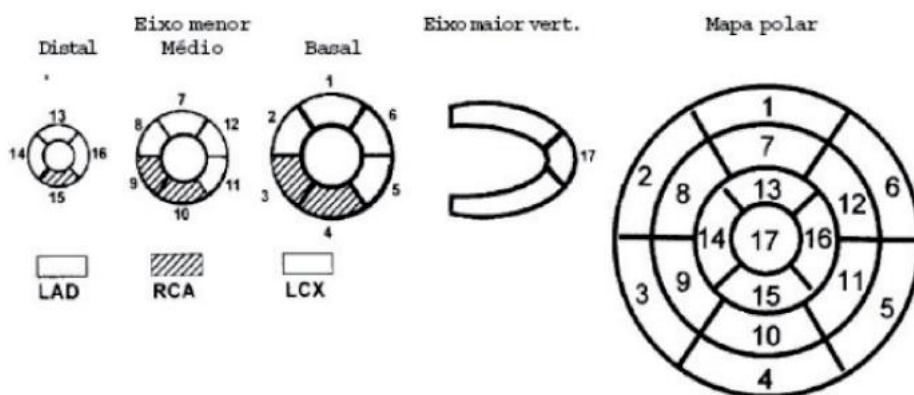
Os defeitos de captação do radiotraçador em ambos os repouso foram quantificados visualmente de acordo com sua intensidade (escala de 5 pontos: 0=captação normal a 4 pontos= ausência de captação) baseando-se na divisão ventricular em 17 segmentos (figura 5). A partir da atribuição do escore de defeito de captação para cada segmento, procede-se o cálculo de escores somados: SRS1 (summed rest score 1 = escore somado do repouso precoce), SRS2 (summed rest score 2 = escore somado do repouso tardio). Adicionalmente, foi calculado o escore global de washout (EGW) = SRS2-SRS1.

Figura 4 - Demonstração da análise tomográfica das imagens de repouso precoce e tardia.



Exemplo ilustrativo da análise das imagens tomográficas em repouso (precoce e tardia) para avaliação do washout segmentar (paciente 11). Observa-se hipocaptação do radio traçador em grau acentuado no segmento apical, em grau moderado no segmento septo-apical e em grau discreto nos segmentos ântero-apical e látero-apical nas imagens de repouso precoce, com surgimento ou piora da hipocaptação do radio traçador na parede anterior e nos segmentos ântero-lateral médio e ínfero-apical nas imagens de repouso tardia (SRS1=7, SRS2= 12, SGW=5). Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

Figura 5 - Ilustração do modelo de segmentação das paredes do ventrículo esquerdo em 17 segmentos.



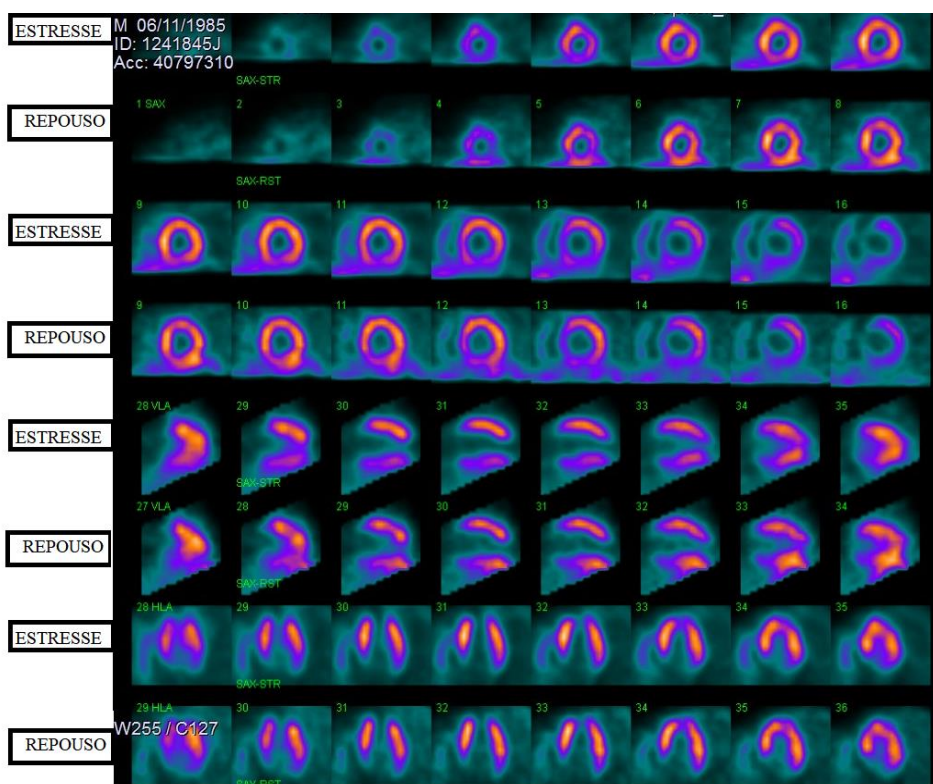
Representação visual dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo avaliados pela cintilografia miocárdica. Fonte: AHA Statement. Circulation January 29, 2002.

3.3.2. Avaliação de defeitos fixos e reversíveis

A avaliação dos defeitos fixos e reversíveis foi feita através da análise das etapas de repouso precoce e estresse, baseando-se na divisão ventricular em 17 segmentos, pontuando os defeitos de perfusão de acordo com sua intensidade (0 a 4 pontos), sendo: 0 = normal; 1 = discreta hipocaptção do radiofármaco; 2 = moderada hipocaptção; 3 = acentuada hipocaptção; 4 = ausência de captação do radiofármaco, sendo possível então o cálculo do SRS (summed rest score – escore somado do repouso), SSS (summes stress score – escore somado do estresse) e SDS (summed difference score- escore somado da diferença).

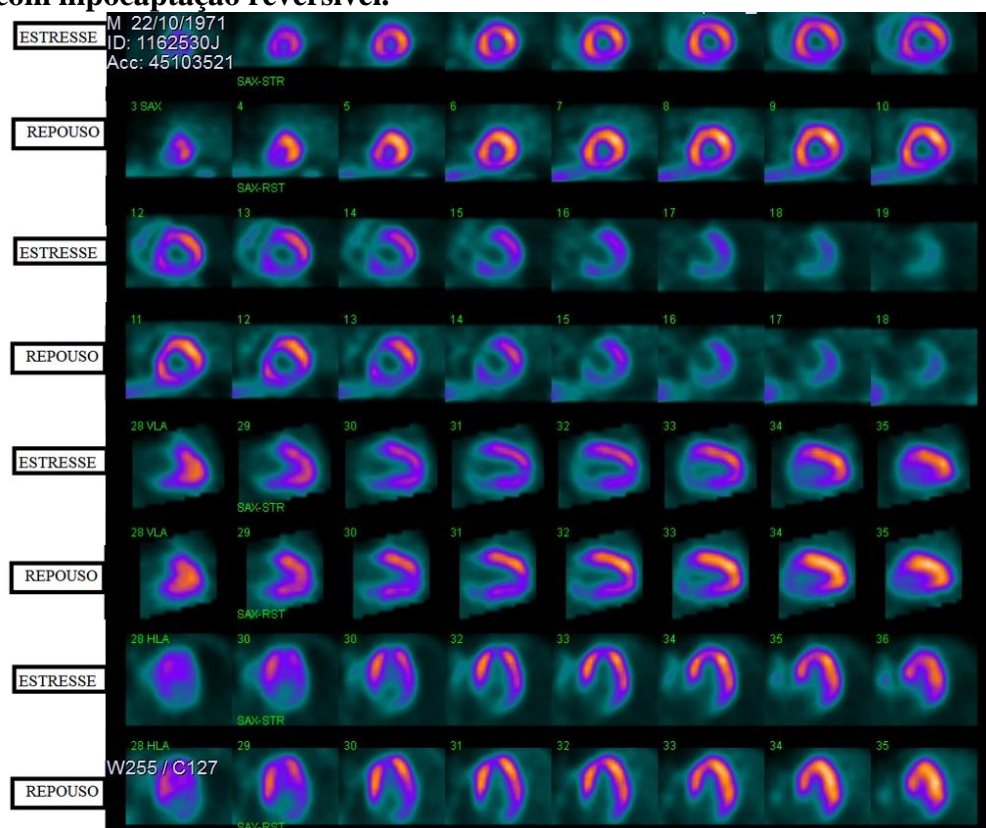
A figura 6 e 7 ilustram pacientes do estudo com hipocaptção fixa e transitória, respectivamente.

Figura 6 - Ilustração de uma cintilografia miocárdica estresse-repouso de um paciente com hipocaptção fixa.



Exemplo de cintilografia miocárdica estresse-repouso de um paciente com hipocaptção fixa, em grau acentuado no segmento apical, e em grau discreto a moderado os segmentos pósterolateral basal, inferior basal e médio e o restante da região apical (SRS=11, SSS=11, SDS=0). (paciente 34). Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

Figura 7 - Ilustração de uma cintilografia miocárdica estresse-reposo de um paciente com hipocaptação reversível.



Exemplo de cintilografia miocárdica estresse-reposo de um paciente com evidências de hipocaptação reversível. Nota-se hipoperfusão discreta a moderada nas imagens de repouso envolvendo os segmentos pósterolateral basal e médio, inferior basal e médio, septo-apical, ínfero-apical e apical. Nas imagens de estresse, nota-se surgimento ou acentuação da hipoperfusão nos segmentos anterior basal e médio, ântero-lateral basal e médio, inferior basal e médio, septo-inferior basal e médio, ântero-apical e apical (SRS=8, SSS=19, SDS=11) (paciente 18). Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

3.4. Avaliação da função Sistólica do Ventrículo Esquerdo e da mobilidade segmentar

A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo e da mobilidade segmentar foi avaliada nas aquisições de 39 pacientes (um paciente foi excluído da análise devido incapacidade de sincronização por ritmo de marcapasso) e nos 10 indivíduos controle. Nos pacientes estudados, foram escolhidas as imagens de estresse sincronizadas com ECG devido sua melhor estatística e foi utilizado o programa QGS (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif) e aplicado nos cortes tomográficos para determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os parâmetros da função sistólica e da mobilidade segmentar. A análise desses parâmetros nos indivíduos do grupo controle foi realizada na aquisição de repouso precoce, pois os mesmos não foram submetidos ao estresse.

A mobilidade segmentar das paredes do ventrículo esquerdo foi avaliada atribuindo-se uma pontuação para cada segmento nas imagens sincronizadas com ECG, sendo: 0 = mobilidade preservada, 1 = hipocinesia, 2 = acinesia e 3 = discinesia.

3.5. Dosagem de níveis séricos de citocinas

Foi coletado sangue periférico dos 40 pacientes chagásicos e 10 indivíduos controles para dosagem de citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e TGF- β para correlação com alterações perfusionais, washout miocárdico do ^{99m}Tc -Sestamibi e parâmetros de fração de ejeção e mobilidade do ventrículo esquerdo. As amostras de plasma foram processadas e armazenadas a -80°C até o momento de análise. As análises foram realizadas no Laboratório de Imunologia Molecular do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP/USP. As citocinas e marcadores inflamatórios (TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-10, TGF- β) foram quantificadas no plasma (25 μL) usando o Milliplex® MAP Human Cytokine/Chemokine magnetic bead panel (#HAGP1MAG-12K; #HCYTOMAG-60K; #TGFBMAG-64K, EDM Millipore, Billerica, MA, USA; <https://www.emdmillipore.com/US/en>). O ensaio foi realizado em placas com 96 poços de acordo com as instruções do fabricante e os resultados expressos em pg/mL. Brevemente, cada placa de ensaio consistiu em 7 padrões, 2 controles positivos, dois poços brancos e 76 amostras. Os resultados foram analisados pelo equipamento Luminex-200 System (Luminex, Austin, TX, USA) e reportados pelo xPOTENT software version 3.1. As concentrações das citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-10 foram calculadas através do método de ajuste de curva logística de cinco parâmetros e o TGF- β pelo cúbico, empregando-se a técnica de intensidade mediana de fluorescência (MIF). Todos os dados foram corrigidos usando o software Milliplex Analyst.

3.6. Métodos Estatísticos

Os resultados de variáveis contínuas são apresentados como média \pm desvio padrão da média, para as variáveis com distribuição Gaussiana, ou representadas pela mediana (mínimo – máximo) para as com distribuição não Gaussiana. As variáveis nominais foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Os resultados do WP foram expressos em valores percentuais.

O teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram empregados para testar-se a distribuição amostral Gaussiana das variáveis. Para comparação das médias entre 2 variáveis na mesma janela temporal, amostras independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou teste t não pareado, para as variáveis com distribuição não gaussianas e gaussianas, respectivamente.

Utilizou-se o Teste Exato de Fisher para testar a heterogeneidade de distribuição das frequências. Para as análises de correlações, foi utilizado o teste de Pearson quando as variáveis apresentavam uma distribuição normal, e o teste de Spearman quando as variáveis não seguiam uma curva de distribuição normal. Estabeleceu-se como nível de significância um valor de $p < 0,05$, bicaudal. A análise estatística foi realizada com o programa GraphPad Prism 9.0.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da Amostra

Na tabela 1 encontram-se os dados demográficos, os dados clínicos, incluindo os sinais vitais, fatores de risco, comorbidades, manifestações clínicas e sintomas, classe funcional (NYHA), presença de dispositivos implantáveis, medicamentos em uso e características laboratoriais dos 40 pacientes estudados.

A tabela 2 descreve os dados demográficos dos 10 indivíduos controle.

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos 40 pacientes chagásicos

<i>Características</i>	<i>Pacientes chagásicos (n=40)</i>
<i>Dados demográficos</i>	
Gênero masculino	26 (65,0%)
Idade (anos)	59,7 ± 12,5
Peso (Kg)	75,3 ± 14,8
Altura (m)	1,6 ± 0,1
Etnia – Brancos	23 (57,5%)
Afrodescendentes	17 (42,5%)
<i>Sinais vitais</i>	
PAS (mmHg)	117,7 ± 18,6
PAD (mmHg)	74,2 ± 13,3
FC (bpm)	66,8 ± 10,7
<i>Fatores de risco</i>	
Hipertensão	24 (60,0)
Dislipidemia	13 (32,5)
Diabetes	8 (20,0)
Obesidade	9 (22,5)
Alcoolismo	2 (5,0)
Tabagismo	7 (17,5)
<i>Manifestações clínicas</i>	
Fibrilação Atrial	6 (15,0)
AVC prévio	7 (17,5)
Angina	3 (7,5)
Síncope	5 (12,5)
<i>Classe funcional (NYHA)</i>	
I	25 (62,5)
II	15 (37,5)
III	0 (0,0)
IV	0 (0,0)
<i>Presença de dispositivos implantáveis</i>	
Marcapasso	9 (22,5)
Ressincronizador	0 (0,0)
CDI	2 (5,0)
<i>Medicamentos</i>	
IECA	29 (72,5)
BRA	9 (22,5)
Beta-bloqueadores	29 (72,5)
Antagonista dos receptores de mineralocorticoides	7 (17,5)
Diurético	12 (30,0)
Amiodarona	13 (32,5)
Anticoagulante	14 (35,0)
<i>Eletrocardiograma</i>	
Ritmo Sinusal	31 (77,5)
Ritmo de Fibrilação Atrial	3 (7,5)
Ritmo de marca-passo	5 (12,5)
Ritmo de Flutter Atrial	1 (2,5)
Bloqueio de ramo direito	19 (47,5)
Bloqueio de ramo esquerdo	1 (2,5)
BDASE	18 (45,0)
Extrassístoles ventriculares	11 (27,5)
Extrassístoles supraventriculares	0 (0,0)
Zona elétrica inativa	3 (7,5)
<i>Ecocardiograma</i>	
Fração de ejeção (%)	47,5 ± 7,7
VDVE	130,8 ± 36,2
VDVEi	71,0 ± 18,6

% = porcentagem; Kg = quilograma; m = metro; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetro de mercúrio; NYHA = New York Heart Association; CDI = cardiodesfibrilador implantável; IECA = inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRAS = bloqueadores dos receptores de angiotensina. ECG = eletrocardiograma; BDASE = bloqueio divisional ântero-superior; VDVE = volume diastólico do ventrículo esquerdo (bruto); VDVEi = volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado.

Tabela 2 - Dados Demográficos dos 10 pacientes do grupo controle

Dados demográficos	Indivíduos controles (n=10)
Gênero feminino	4 (40%)
Gênero masculino	6 (60%)
Idade (anos)	55,5 ± 8,2

Dados demográficos dos 10 pacientes do grupo controle.

4.2. Avaliação das citocinas inflamatórias

Foram dosadas as citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e TGF- β nos pacientes chagásicos e nos indivíduos do grupo controle, tabela 3.

Tabela 3 - Sumário dos resultados das dosagens das citocinas e marcadores inflamatórios nos pacientes chagásicos e nos indivíduos do grupo controle.

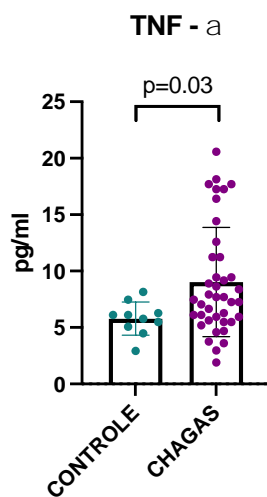
Variáveis	Grupo Controle (n=10)	Grupo Chagásicos (n=40)
IFN- γ (pg/ml)	2,3 (1,4 – 74,2)	2,0 (0,5 – 13,7)
IL-10 (pg/ml)	2,4 (1,2 – 11,6)	2,8 (1,8 – 50,9)
IL-6 (pg/ml)	11,5 (0,01 – 197,8)	0,5 (0,03 – 48,4)
TNF- α (pg/ml)	5,9 (2,9 – 8,1)	7,6 (1,9 – 20,6) *
TGF- β (pg/ml)	13309,0 (7915,0 – 20090,0)	12750,0 (3077,0 – 31879,0)

Valores apresentados como mediana (mínimo-máximo).

*p<0,05 vs controle (Mann-Whitney test)

Foram observados níveis significativamente mais elevados do marcador TNF- α nos pacientes chagásicos em comparação com os indivíduos do grupo controle (p=0,03), gráfico 1. Os demais marcadores inflamatórios não apresentaram diferença significativa entre os grupos analisados, p>0,05.

Gráfico 1 - Valores médios da expressão de TNF-alfa nos pacientes chagásicos e controles.



4.3. Análise da captação miocárdica em estresse e repouso

Os valores de SRS (summed rest score), SSS (summed stress score) e SDS (summed difference score) dos 40 pacientes estudados encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Valores do escore somado de captação miocárdica dos 40 pacientes nas imagens de estresse e do repouso precoce e o cálculo do escore somado da diferença.

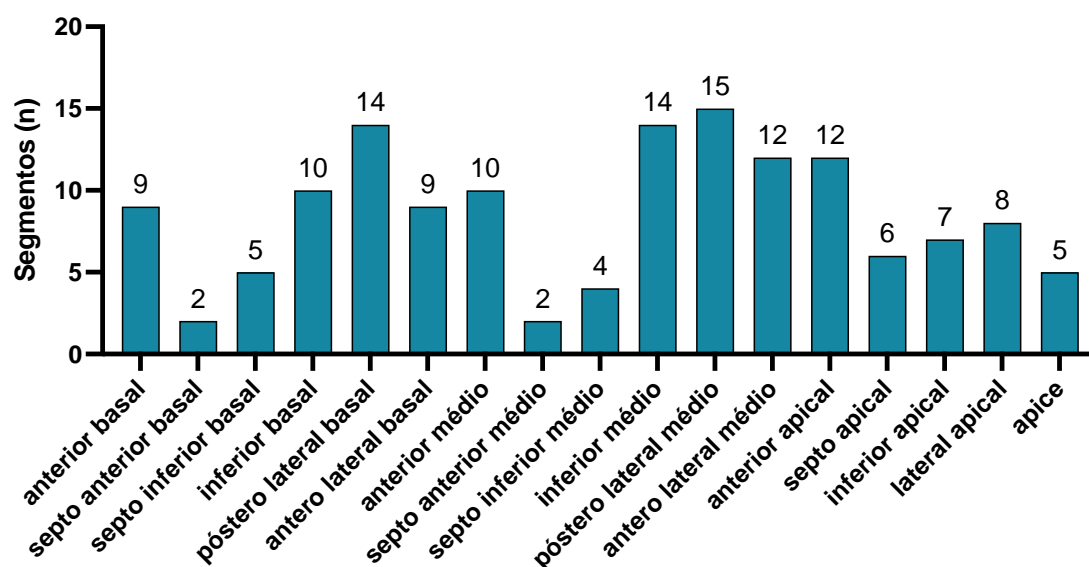
Paciente	SSS	SRS 1	SDS
1	5	9	-4
2	20	13	7
3	3	6	-3
4	25	11	14
5	8	11	-3
6	7	3	4
7	11	11	0
8	20	16	4
9	8	4	4
10	3	3	0
11	14	7	7
12	20	11	9
13	4	7	-3
14	4	4	0
15	8	7	1
16	2	2	0
17	33	17	16
18	19	8	11
19	20	14	6
20	9	7	2
21	9	9	0
22	23	23	0
23	8	4	4
24	15	3	12
25	7	5	2
26	1	1	0
27	21	21	0
28	4	4	0
29	14	10	4
30	13	9	4
31	24	18	6
32	23	14	9
33	14	4	10
34	11	11	0
35	5	3	2
36	9	9	0
37	8	7	1
38	12	9	3
39	13	11	2
40	10	10	0
Média ± DP	12,2 ± 7,6	8,9 ± 5,2	3,3 ± 4,8

SRS = summed rest score – escore somado do repouso; SSS = summed stress score – escore somado do stress; SDS = summed difference score- escore somado da diferença.

Dos 40 pacientes investigados, 24 pacientes apresentaram defeitos reversíveis de captação, correspondendo a 60% da amostra estudada. Dos 680 segmentos estudados, 144 segmentos apresentaram defeitos reversíveis de captação, representando 21,2% dos segmentos.

O gráfico 2 representa o número de segmentos com defeitos reversíveis de captação nos 40 pacientes chagásicos.

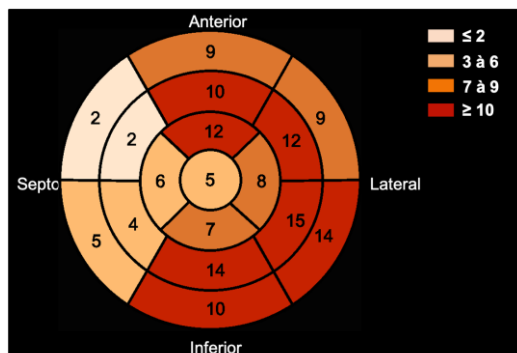
Gráfico 2 - Número de segmentos com defeitos reversíveis versus a topografia desses segmentos.



Nota-se maior incidência de defeitos reversíveis nos segmentos póstero-lateral médio (15), póstero-lateral basal (14), inferior médio (14), antero-lateral médio (12) e anterior apical (12).

Abaixo o mapa polar ilustra a incidência dos segmentos com defeitos de captação reversível nos 40 pacientes.

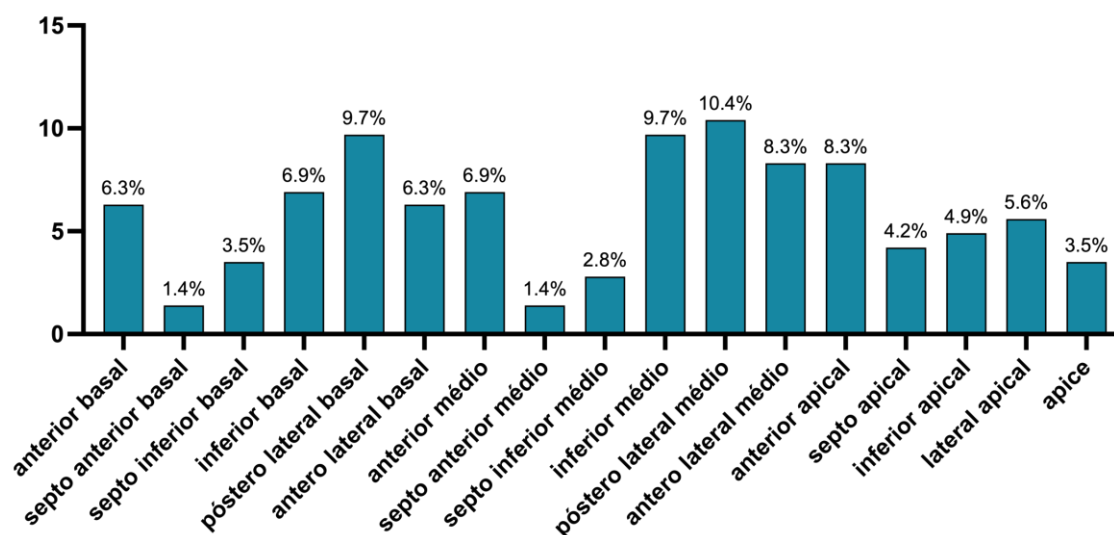
Figura 8 – Representação em mapa polar, em código de cores, ilustrando a incidência relativa dos defeitos de captação reversíveis em cada segmento parietal do ventrículo esquerdo.



Mapa polar mostrando a incidência dos segmentos com defeitos reversíveis de captação contando os 17 segmentos dos 40 pacientes estudados. Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

O gráfico 3 representa a prevalência dos defeitos reversíveis por segmento avaliado. Observa-se maior prevalência de defeitos reversíveis nos segmentos póstero-lateral médio (10,4%), póstero-lateral basal (9,7%), inferior médio (9,7%), ântero-lateral médio (8,3%) e anterior apical (8,3%).

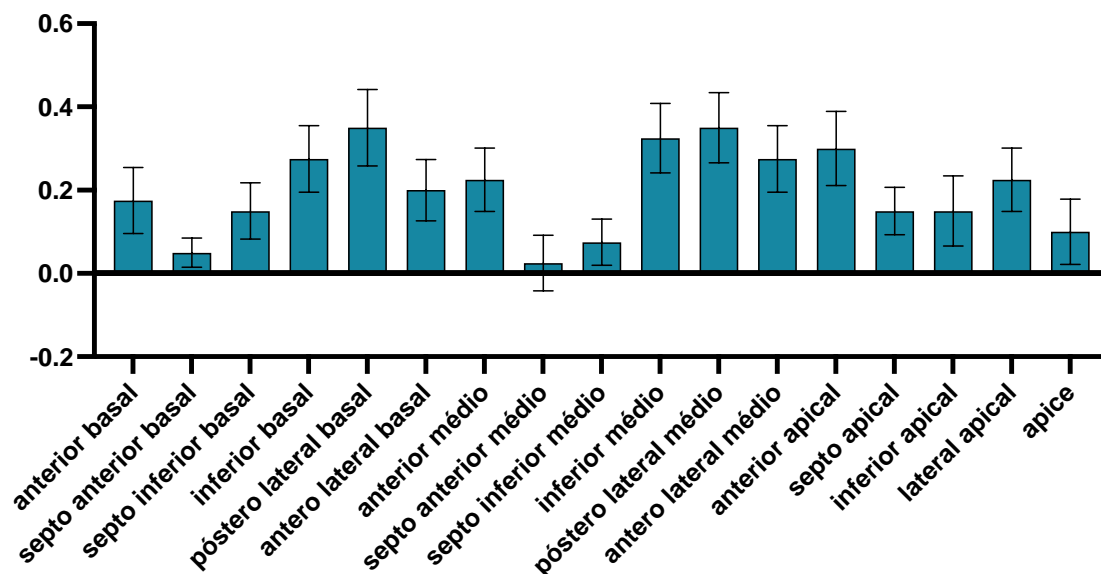
Gráfico 3 - Prevalência dos defeitos reversíveis de captação por segmento.



Observa-se maior prevalência de defeitos reversíveis nos segmentos póstero-lateral médio (10,4%), póstero-lateral basal (9,7%), inferior médio (9,7%), ântero-lateral médio (8,3%) e anterior apical (8,3%).

O gráfico 4 representa os valores de escore médio dos defeitos reversíveis de captação para cada um dos segmentos. Observa-se maiores valores de defeito reversível nos segmentos póstero-lateral basal, póstero-lateral médio, inferior basal, inferior médio, ântero-lateral médio e ântero-apical.

Gráfico 4 - Valores de escore médio dos defeitos reversíveis de captação em cada um dos 17 segmentos da parede ventricular esquerda nos 40 pacientes estudados.

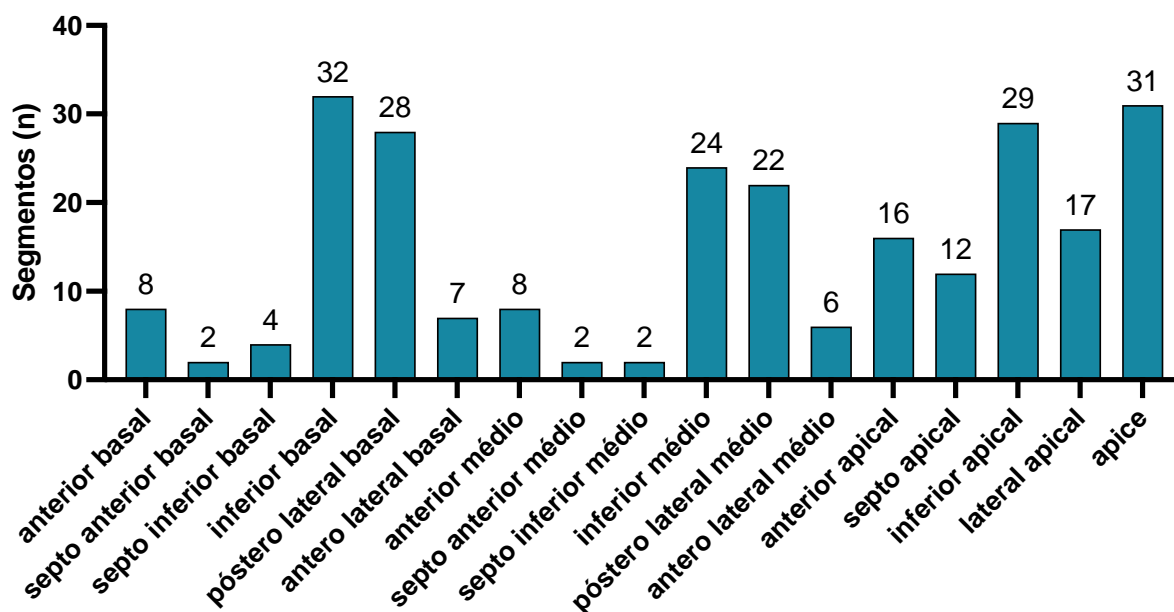


Valores apresentados como média \pm erro padrão.

Em relação a análise dos defeitos de captação fixos, todos os 40 pacientes (100%) tiveram algum grau de defeito não reversível identificado no método. Dos 680 segmentos estudados, 250 apresentaram algum grau de defeito, o que corresponde a 36,8% dos segmentos.

O gráfico abaixo (gráfico 5) representa o número de segmentos com defeito fixo de captação nos 40 pacientes chagásicos.

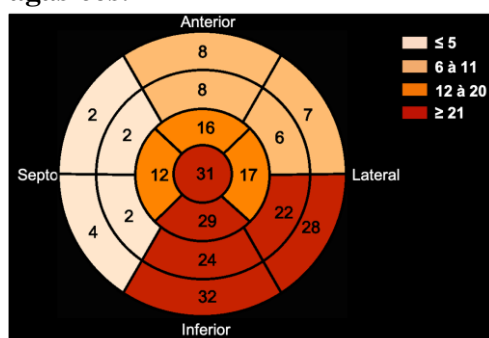
Gráfico 5 - Número de segmentos com defeitos fixos de captação versus a topografia desses segmentos.



Número de segmentos com defeitos fixos de captação considerando os 40 pacientes. Observa-se maior incidência de defeitos fixos nos segmentos inferior basal (32), ápice (31), inferior apical (29), póstero-lateral basal (28) e inferior médio (24).

Abaixo o mapa polar (figura 9) ilustra a incidência dos segmentos com defeitos fixos de captação nos 40 pacientes.

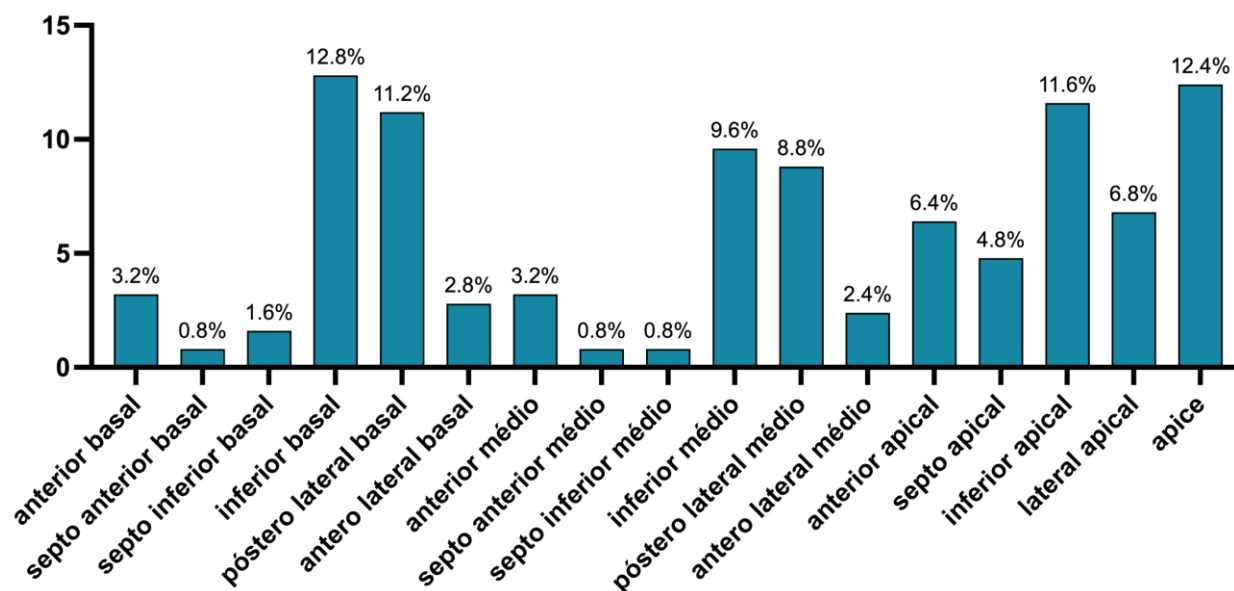
Figura 9 - Representação em mapa polar, em código de cores, ilustrando a incidência relativa dos defeitos de captação fixos em cada segmento parietal do ventrículo esquerdo, nos pacientes chagásicos.



Mapa polar representando a incidência dos segmentos com defeitos fixos de captação nos 40 pacientes, em que quanto mais escura a cor, mais prevalente foram os defeitos de captação fixos nesses segmentos. Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

O gráfico 6 representa a prevalência dos defeitos fixos por segmento avaliado. Observa-se maior prevalência de defeito fixo nos segmentos inferior basal (12,8%), ápice (12,4%), inferior apical (11,6%), póstero-lateral basal (11,2%) e inferior médio (9,6%).

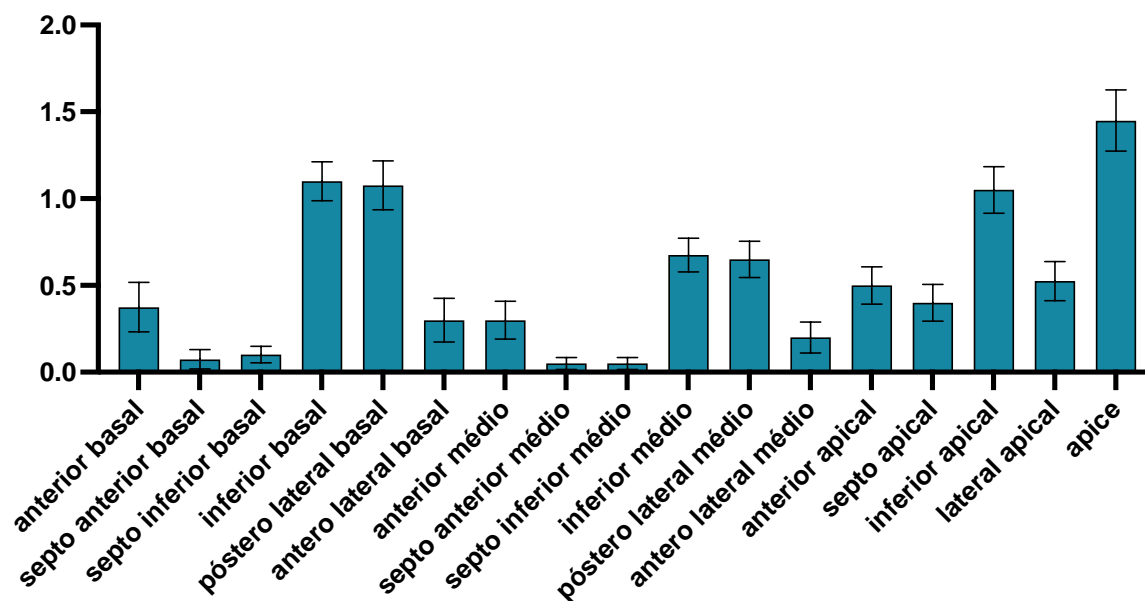
Gráfico 6 - Prevalência dos defeitos fixos de captação por segmento.



Observa-se maior prevalência de defeito fixo nos segmentos inferior basal (12,8%), ápice (12,4%), inferior apical (11,6%), póstero-lateral basal (11,2%) e inferior médio (9,6%).

O gráfico abaixo (gráfico 7) representa os valores de escore médio dos defeitos fixos de captação nos 17 segmentos avaliados. Observa-se maiores valores de defeitos fixos nos segmentos apical, inferior basal, póstero-lateral basal e inferior apical.

Gráfico 7 – Valores de escore médio dos defeitos fixos de captação versus a topografia desses segmentos nos 40 pacientes estudados.



Valores apresentados como média ± erro padrão.

4.4. Avaliação do washout miocárdico planar (WP)

A relação das contagens absolutas do coração e do mediastino nas imagens de repouso precoce e tardia, o cálculo da relação coração/mediastino e o valor calculado do WP em percentual dos indivíduos do grupo controle e dos pacientes chagásicos estão descritas na tabela 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 - Relação das contagens absolutas do coração e do mediastino nas imagens de repouso precoce e tardia dos 10 indivíduos do grupo controle, além do cálculo da relação coração/mediastino nas imagens e o valor calculado do WP.

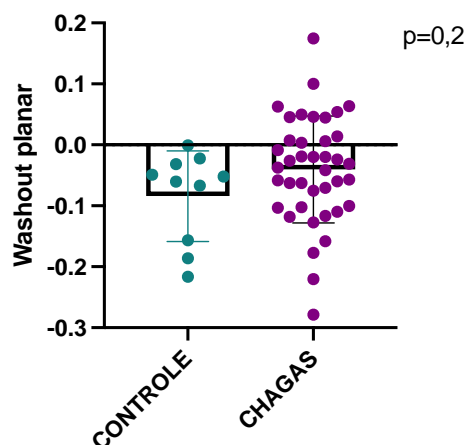
Paciente	Coração precoce	Mediastino Precoce	Coração tardia	Mediastino tardia	Relação C/M precoce	Relação C/M tardia	Washout planar (WP)
1	316,0	113,7	184,8	64,5	2,8	2,9	-3 %
2	284,0	108,5	163,7	52,7	2,6	3,1	-18 %
3	322,4	122,7	188,4	71,7	2,6	2,6	-0 %
4	264,6	111,5	147,2	51,0	2,4	2,9	-21 %
5	403,7	148,7	242,4	84,2	2,7	2,9	-6 %
6	386,7	120,2	210,0	62,2	3,2	3,4	-4 %
7	394,0	137,7	222,7	76,2	2,9	2,9	-2 %
8	444,5	158,3	233,4	71,9	2,8	3,2	-15 %
9	463,2	179,0	203,4	74,7	2,6	2,7	-5 %
10	719,3	307,8	397,1	159,2	2,3	2,5	-6 %
Média ± DP	399,8±130,4	150,8±59,7	219,3 ± 69,2	76,8 ±30,7	2,7 ±0,2	2,9 ±0,3	-8 % ± 7,2%
Mediana (25% - 75%)	390,4 (308,0 - 449,2)	130,2 (113,2 - 163,5)	206,7 (179,5 - 235,7)	71,8 (59,8-78,2)	2,6 (2,5 - 2,8)	2,9 (2,7 - 3,1)	-5,5% (-15,7% - -2,7%)

Tabela 6 - Relação das contagens absolutas do coração e do mediastino nas imagens de repouso precoce e tardia dos 40 pacientes com CCC, além do cálculo da relação coração/mediastino nas imagens e o valor calculado do WP.

Pacientes	Coração precoce	Mediastino Precoce	Coração tardia	Mediastino tardia	Relação C/M precoce	Relação C/M tardia	Washout planar (WP)
1	316,2	111,7	174,4	58,0	2,8	3,0	-6 %
2	322,1	113,5	164,6	49,2	2,8	3,3	-18 %
3	394,4	117,0	205,1	73,7	3,4	2,8	17 %
4	196,4	77,0	117,2	46,2	2,5	2,5	1 %
5	321,1	111,7	166,2	55,7	2,9	3,0	-4 %
6	311,6	104,2	166,9	50,3	3,0	3,3	-10 %
7	198,0	96,7	117,9	49,7	2,0	2,4	-16 %
8	254,2	122,7	162,2	69,5	2,1	2,3	-13 %
9	166,4	75,4	98,8	42,3	2,2	2,3	-6 %
10	177,7	55,5	100,9	31,2	3,2	3,2	-1 %
11	342,9	134,7	24,3	10,0	2,5	2,4	5 %
12	452,5	115,2	351,4	83,2	3,9	4,2	-7 %
13	225,4	76,7	126,7	33,7	2,9	3,8	-28 %
14	277,0	98,2	147,9	49,0	2,8	3,0	-7 %
15	236,9	75,2	122,1	41,0	3,1	3,0	5 %
16	260,9	94,7	135,3	44,0	2,7	3,1	-12 %
17	303,1	101,5	144,7	51,0	3,0	2,8	5 %
18	326,1	127,5	152,9	63,7	2,6	2,4	6 %
19	222,0	81,2	125,3	43,2	2,7	2,9	-6 %
20	179,9	66,4	87,4	31,0	2,7	2,8	-4 %
21	157,5	52,0	83,0	27,5	3,0	3,0	0 %
22	215,7	89,5	111,9	45,2	2,4	2,5	-3 %
23	238,7	91,7	122,0	46,0	2,6	2,6	-2 %
24	260,5	102,2	139,7	49,7	2,5	2,8	-10 %
25	247,6	72,5	134,7	38,2	3,4	3,5	-3 %
26	173,5	52,5	94,4	28,0	3,3	3,4	-2 %
27	181,5	83,5	100,1	37,7	2,2	2,6	-22 %
28	228,8	88,7	133,0	46,4	2,6	2,9	-11 %
29	224,3	77,2	125,5	40,7	2,9	3,1	-6 %
30	205,3	82,7	328,2	141,2	2,5	2,3	6 %
31	193,1	73,7	100,0	38,5	2,6	2,6	1 %
32	303,7	100,2	149,9	44,2	3,0	3,4	-12 %
33	465,8	130,2	245,1	67,2	3,6	3,6	-2 %
34	201,2	94,0	113,1	48,0	2,1	2,4	-10 %
35	234,4	66,0	127,0	39,7	3,5	3,2	10 %
36	227,9	97,7	132,4	53,7	2,3	2,5	-6 %
37	285,7	94,2	151,8	52,5	3,0	2,9	5 %
38	187,5	51,7	104,5	29,2	3,6	3,8	1 %
39	241,9	132,7	119,9	64,2	1,8	1,9	-2 %
40	174,5	62,5	84,7	31,7	2,8	2,7	4 %
Média ± DP	253,3± 73,8	91,3± 23,0	139,8 ± 59,1	48,6 ± 20,5	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,5	-4 % ± 8,7%
Mediana (25% - 75%)	235,7 (196,8 – 303,6)	92,8 (75,2 – 109,8)	126,9 (106,4 – 152,6)	46,1 (38,3 – 53,4)	2,8 (2,5 – 3,0)	2,9 (2,5 – 3,2)	-3,5% (-10% - 1%)

Na análise comparativa dos valores de washout planar entre os pacientes chagásicos ($-0,04 \pm 0,08$) e os indivíduos controles ($-0,08 \pm 0,07$), não foi evidenciada diferença significativa entre os grupos ($p=0,2$), Mann-Whitney test.

Gráfico 8 - Valores individuais e os valores de média do washout planar nos pacientes chagásicos e nos indivíduos controle.



Dos 40 pacientes chagásicos estudados, 13 pacientes tiveram WP presente, correspondendo a 32,5% da amostra. Nenhum indivíduo do grupo controle apresentou WP presente. Comparando os valores do washout planar entre os indivíduos com ($0,05 \pm 0,05$) e sem washout positivo ($-0,08 \pm 0,07$), foi encontrado um valor de $p<0,0001$, considerado extremamente significativo (Mann-Whitney test).

Foi realizada ainda, a comparação dos valores de citocinas, FEVE, isquemia, fibrose e mobilidade parietal segmentar nos pacientes chagásicos com e sem washout planar, tabela 7. Não foi evidenciada diferença significativa na comparação dos valores dessas variáveis entre os grupos.

Tabela 7 - Tabela comparados as variáveis de idade, FEVE, SDS, SRS, MPS e dos marcadores inflamatórios entre os grupos de pacientes com e sem washout planar.

Variáveis	Ausência de WP (n=27)	Presença de WP (n=13)
Idade	60,0 ± 12,9	59,1 ± 12,2
FEVE (%)	48,0 ± 9,5	45,9 ± 5,5
SDS	2,6 ± 4,1	4,8 ± 5,8
SRS	8,8 ± 5,6	9,3 ± 4,1
MPS	10,1 ± 9,0	10,1 ± 6,8
IFN- γ	2,8 ± 2,6	2,1 ± 1,6
IL-10	5,7 ± 10,6	3,6 ± 2,0
IL-6	5,3 ± 11,9	2,8 ± 5,6
TNF- α	9,0 ± 5,0	9,0 ± 4,9
TGF- β	13986,0 ± 7991,0	11931,0 ± 6146,0

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SDS = summed difference score - escore somado da diferença; SRS = summed rest score – escore somado do repouso; MPS = mobilidade parietal segmentar.

4.5. Avaliação do washout segmentar miocárdico (WS - imagens tomográficas)

Os valores de SRS1 (summed rest score 1– escore somado do 1º repouso), SRS2 (summed rest score 2– escore somado do 2º repouso) e EGW (escore global do washout) foram demonstrados a seguir (tabela 8).

Tabela 8 - Valores de escore somado de defeitos de captação nas imagens de repouso precoce e tardia, e o correspondente escore global washout (EGW).

Paciente	SRS 1	SRS 2	EGW (SRS2-SRS1)
1	9	5	-4
2	13	12	-1
3	6	6	0
4	11	9	-2
5	11	8	-3
6	3	7	4
7	11	13	2
8	16	18	2
9	4	6	2
10	3	3	0
11	7	12	5
12	11	10	-1
13	7	10	3
14	4	8	4
15	7	6	-1
16	2	4	2
17	17	17	0
18	8	8	0
19	14	14	0
20	7	8	1
21	9	5	-4
22	23	15	-8
23	4	4	0
24	3	4	1
25	5	9	4
26	1	5	4
27	21	21	0
28	4	3	-1
29	10	10	0
30	9	9	0
31	18	16	-2
32	14	16	2
33	4	5	1
34	11	13	2
35	3	0	-3
36	9	7	-2
37	7	8	1
38	9	3	-3
39	11	11	0
40	10	11	1
Média ± DP	8,9 ± 5,2	9,0 ± 4,7	0,1 ± 2,7

SRS1 (summed rest score 1– escore somado do 1º repouso); SRS2 (summed stress score – escore somado do 2º repouso); EGW (escore global do washout).

O washout presente foi considerado em todos os pacientes com $EGW \geq 1$.

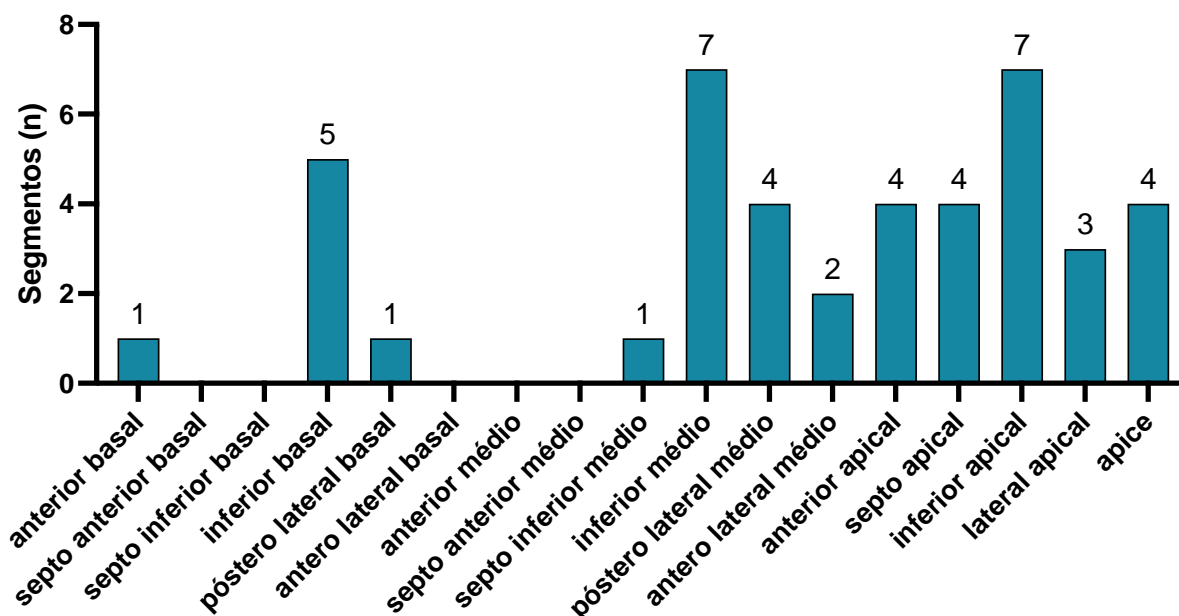
Dos 40 pacientes analisados, 17 pacientes apresentaram WS presente, correspondendo a 42,5% dos pacientes. Na comparação das médias dos valores de EGW entre os pacientes com washout presente ($2,4 \pm 1,3$) e washout ausente ($-1,6 \pm 2,2$) foi encontrado um valor de $p < 0,0001$, considerado extremamente significativo (Mann-Whitney test).

Dos 680 segmentos estudados, 43 segmentos apresentaram washout presente, correspondendo a 6,3% dos segmentos.

Nota-se maior frequência de WS nos segmentos inferior médio (16,3%) e ínfero-apical (16,3%), inferior basal (11,6%), posterior lateral médio (9,3%), anterior apical (9,3%), septo apical (9,3%) e ápice (9,3%) (gráfico 7).

Todos os 10 indivíduos do grupo controle apresentaram captação homogênea do radiotraçador nas imagens de repouso precoce e tardia, ou seja, os valores de SRS1, SRS2 e EGW foram zero.

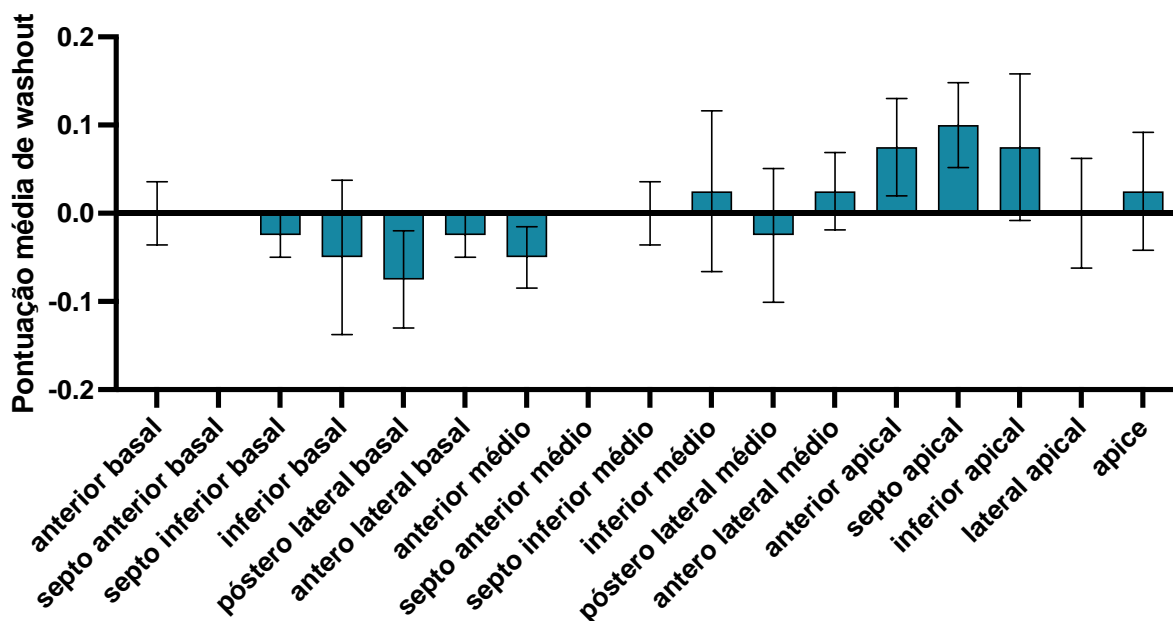
Gráfico 9 – Número de segmentos com washout segmentar presente na cintilografia miocárdica, considerando os 40 pacientes portadores de CCC.



Nota-se maior incidência de WS presente nos segmentos inferior médio (7), ínfero-apical (7), inferior basal (5), postero-lateral médio (4), anterior apical (4), septo apical (4) e ápice (4).

O gráfico abaixo representa os valores de escore médio do WS nos segmentos do ventrículo esquerdo. Os maiores valores de WS foram encontrados nos segmentos inferior médio, ântero-lateral médio e em toda região apical.

Gráfico 11 - Valores de escore médio do washout segmentar em cada um dos 17 segmentos da parede ventricular esquerda nos 40 pacientes estudados.



Valores apresentados como média \pm erro padrão.

4.6. Avaliação da mobilidade parietal segmentar

A avaliação da mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo foi calculada através da pontuação atribuída em cada segmento nas imagens gateadas do estresse, sendo somadas para gerar o escore somado de déficit de mobilidade do ventrículo esquerdo de cada paciente (tabela 9).

Todos os 10 indivíduos do grupo controle apresentam mobilidade preservada do ventrículo esquerdo nas imagens de repouso precoce.

Dos 39 pacientes estudados, 35 apresentaram pelo menos um segmento com alteração de mobilidade segmentar, que corresponde a 89,7% da amostra.

Dos 663 segmentos analisados, 338 apresentaram alteração de mobilidade segmentar, que corresponde a 51,0% dos segmentos.

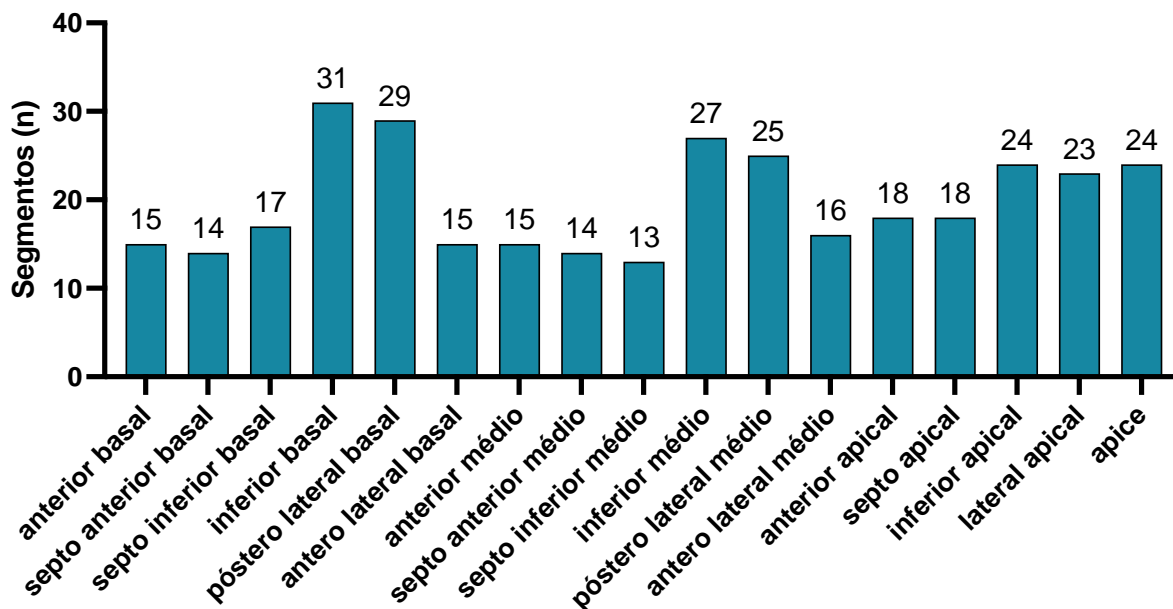
Tabela 9 - Prevalência de alteração de mobilidade dos segmentos e escore somado dos defeitos de mobilidade dos segmentos da parede do ventrículo esquerdo dos 39 pacientes.

Paciente	Número de segmentos com alteração de mobilidade	Escore somado do déficit de mobilidade
1	3	3
2	17	18
3	17	27
4	17	17
5	-	-*
6	1	1
7	17	27
8	11	13
9	4	4
10	0	0
11	4	9
12	12	12
13	5	5
14	0	0
15	7	9
16	2	2
17	10	12
18	4	4
19	17	17
20	17	18
21	7	7
22	7	10
23	2	2
24	2	2
25	4	4
26	0	0
27	17	27
28	0	0
29	17	17
30	8	8
31	5	6
32	17	19
33	3	3
34	17	23
35	2	2
36	17	17
37	17	18
38	6	6
39	17	18
40	6	7
Média ± DP	7 ± 6,7	8 ± 8,3

*não foi possível a sincronização com ECG devido irregularidade do ritmo - ritmo de marcapasso).

O gráfico abaixo representa o número de segmentos com alteração de mobilidade parietal segmentar nos 39 pacientes chagásicos.

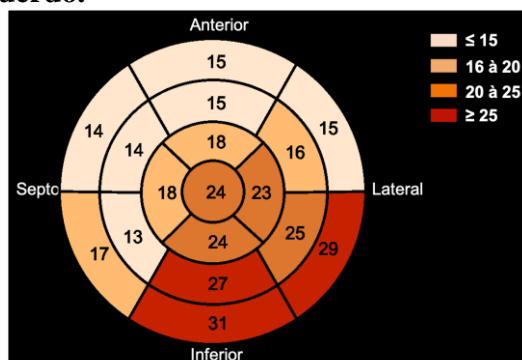
Gráfico 12 - Representação do número de segmentos com alteração de mobilidade versus a topografia desses segmentos.



Observa-se maior incidência nos segmentos inferior basal (31), póstero-lateral basal (29), inferior médio (27), póstero-lateral médio (25), inferior apical (24) e ápice (24).

Abaixo o mapa polar ilustra a incidência dos segmentos com defeito de mobilidade (n = 39).

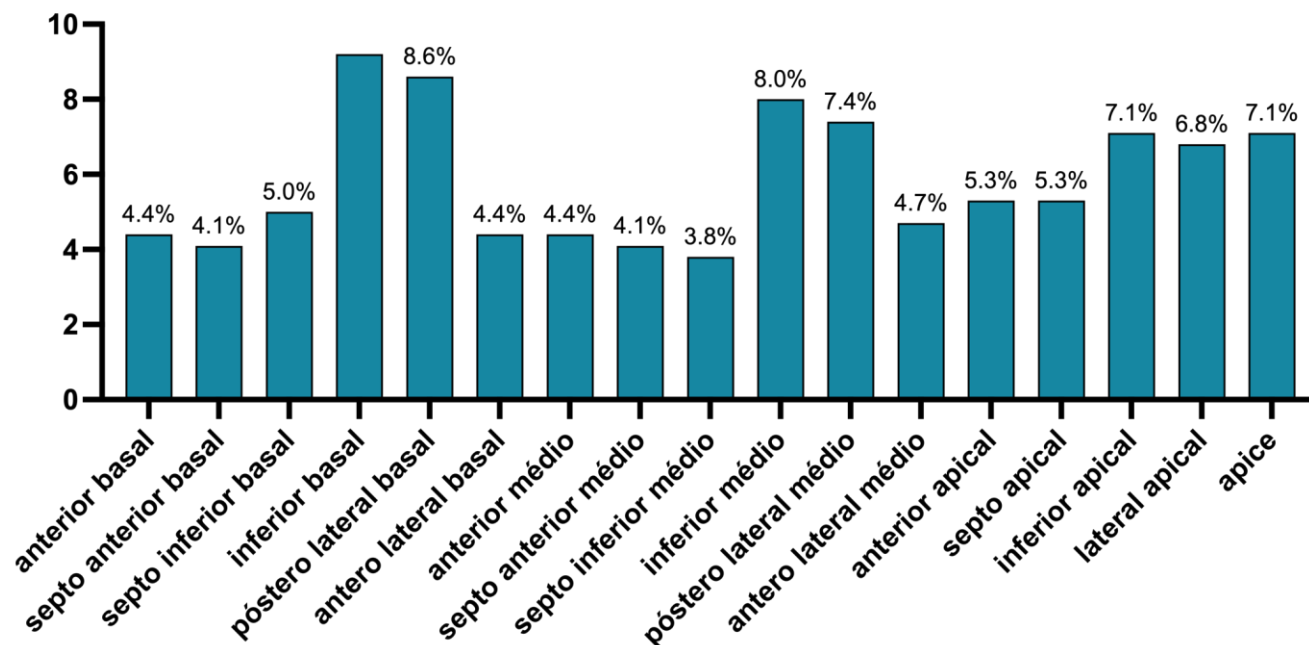
Figura 11 – Mapal polar ilustrando a incidência dos defeitos de mobilidade nos 17 segmentos do ventrículo esquerdo.



Incidência dos defeitos de mobilidade nas paredes do ventrículo esquerdo nos 39 pacientes. Fonte: Cosenza, N.N. (2021).

O gráfico 13 demonstra a prevalência de defeito de mobilidade por segmento avaliado (39 pacientes).

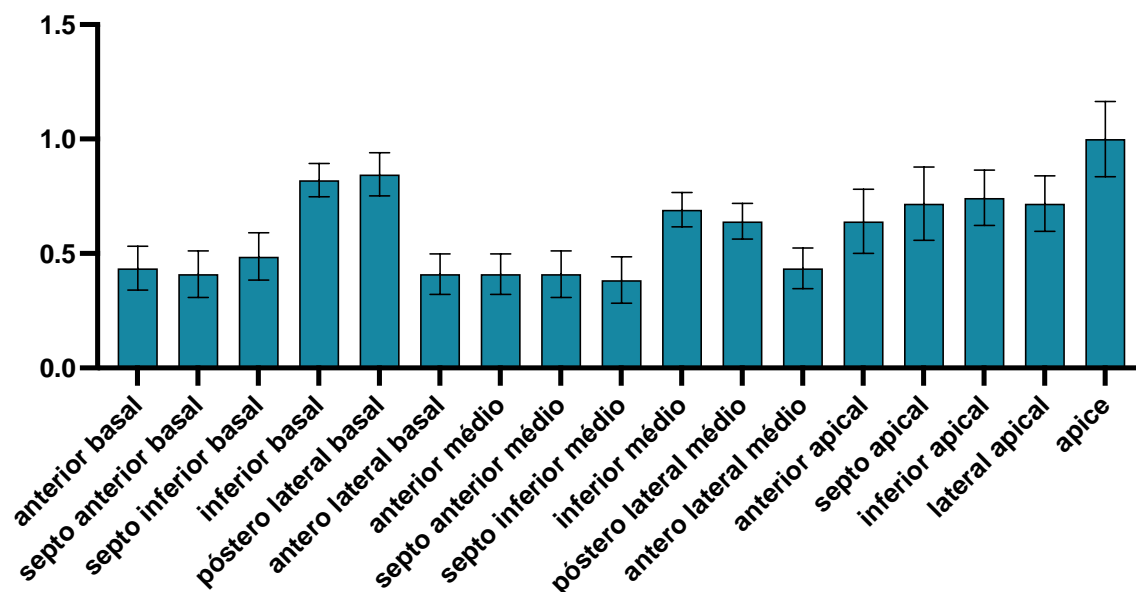
Gráfico 13 -Prevalência dos defeitos de mobilidade por segmento.



Observa-se maior prevalência de defeitos de mobilidade nos segmentos inferior basal (9,2%), póstero-lateral basal (8,6%), inferior médio (8,0%), póstero-lateral médio (7,4%), inferior apical (7,1%) e ápice (7,1%).

O gráfico de barras abaixo representa os valores de escore médio dos defeitos de mobilidade para cada um dos segmentos. Observa-se maiores valores de defeitos de mobilidade nos segmentos apical, póstero lateral basal e inferior basal. O valor médio do escore somado de defeito de mobilidade foi $8 \pm 8,3$.

Gráfico 14 – Valores de escore médio de alteração da mobilidade para cada um dos 17 segmentos.



Valores apresentados como média \pm erro padrão.

4.7. Análise das associações topográficas entre os diferentes defeitos de captação e presença de washout

Como mostrado na tabela 10, dos segmentos com washout (n=43), 15 (35%) apresentaram concomitantemente hipocaptação reversível, enquanto dos segmentos sem washout (n=637) apenas 129 (22,6%) apresentaram hipocaptação reversível. Dos segmentos com hipocaptação reversível (n=144), 15 (10,4%) apresentavam washout, enquanto dos segmentos sem hipocaptação reversível (n=536) apenas 28 (5,2%) apresentavam washout.

A associação topográfica entre os defeitos de captação reversível e a presença de washout tomográfico avaliada pelo Teste exato de Fisher demonstrou um $p = 0,0324$, sendo, portanto, significativa.

Tabela 10 - Tabela de contingência 2x2, correlacionando o defeito perfusional reversível com washout segmentar.

	Presença de hipocaptção reversível	Ausência de hipocaptção reversível	TOTAL
Presença de washout	15	28	43
Ausência de washout	129	508	637
Total	144	536	680

Tabela de contingência 2x2, correlacionando a presença e ausência de defeito perfusional reversível com a presença e ausência de washout nos 680 segmentos estudados.

A associação topográfica entre os defeitos de captação fixos e a presença de washout tomográfico avaliada pelo Teste exato de Fischer demonstrou um $p= 0,0222$, sendo, portanto, significativo (tabela 11).

Dos segmentos com washout ($n=43$), 23 (53%) apresentaram concomitantemente defeito de captação fixo, enquanto dos segmentos sem washout ($n=637$) apenas 227 (36%) apresentavam defeito de captação fixo.

Dos segmentos com hipocaptção fixa ($n=250$), 23 (9%) apresentavam washout, enquanto dos segmentos sem hipocaptção fixa ($n=430$) apenas 20 (4,6%) apresentavam washout.

Tabela 11 - Tabela de contingência 2x2 correlacionando a hipocaptção fixa com o washout segmentar.

	Presença de hipocaptção fixa	Ausência de hipocaptção fixa	TOTAL
Presença de washout	23	20	43
Ausência de washout	227	410	637
Total	250	430	680

Tabela de contingência 2x2 correlacionando a presença e ausência de hipocaptção fixa com a presença e ausência de washout nos 680 segmentos estudados.

A associação topográfica entre a presença de washout e alteração da mobilidade (análise por segmento) avaliada pelo Teste exato de Fischer demonstrou um $p= 0,8749$, sendo, portanto, não significativo (tabela 12).

Dos segmentos com washout ($n=43$), 21 (48,8%) apresentaram concomitantemente alteração de mobilidade, enquanto dos segmentos sem washout ($n=620$), apenas 317 (51,1%) apresentavam alteração de mobilidade.

Dos segmentos com alteração de mobilidade ($n=338$), 21 (6,2%) apresentavam washout, enquanto dos segmentos sem alteração de mobilidade ($n=325$) apenas 22 (6,8%) apresentavam washout.

Tabela 12 - Tabela de contingência 2x2, correlacionando a alteração de mobilidade com o washout segmentar.

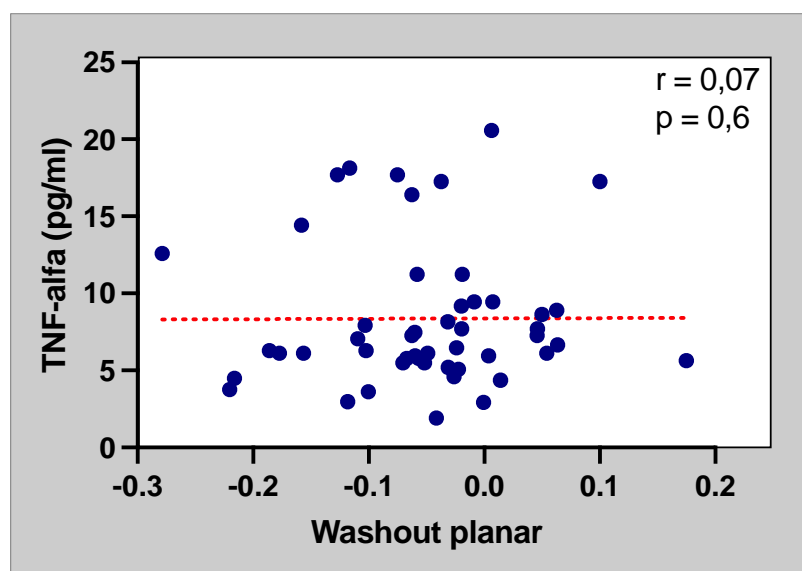
	Alteração de mobilidade presente	Alteração de mobilidade ausente	TOTAL
Presença de washout	21	22	43
Ausência de washout	317	303	620
TOTAL	338	325	663

Tabela de contingência 2x2, correlacionando a presença e ausência de alteração de mobilidade com a presença e ausência de washout nos 663 segmentos estudados.

4.8. Análises de correlação

Foi testada a correlação entre os valores de WP com os níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios e de função endotelial dos indivíduos estudados, incluindo controles e chagásicos num mesmo grupo, através do teste de correlação de Spearman. Não foi evidenciada correlação significativa entre as citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-10, IL-6, TNF- α) e TGF- β com os valores de washout planar dos pacientes chagásicos e do grupo controle ($p > 0,05$), (gráfico 15).

Gráfico 15 - Correlação entre washout planar e os níveis de TNF- α .



Adicionalmente, não foi evidenciada correlação significativa entre o WP com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com os escores de defeitos reversíveis, escores de defeito fixo e ou escores de mobilidade.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, nós avaliamos o comportamento do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes portadores de CCC e correlacionamos esses achados com os resultados de citocinas inflamatórias, com a função ventricular esquerda regional e global e com as alterações de captação miocárdica de ^{99m}Tc -Sestamibi em repouso e estresse.

5.1. Considerações sobre a casuística investigada

Esse estudo investigou pacientes chagásicos sem sintomas de insuficiência cardíaca ou apenas com sintomas leves durante as atividades cotidianas (classe funcional I e II da classificação de NYHA), exibindo alterações típicas da mobilidade parietal segmentar do ventrículo esquerdo evidenciadas pelo ecocardiograma transtorácico, que caracterizem comprometimento miocárdico crônico pela doença, mas sem exibir grave disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo. Esses pacientes podem ser enquadrados nos estágios B e C de evolução da cardiopatia chagásica. Esses pacientes chagásicos podem ser considerados como estando em fase intermediária de evolução da doença e foram escolhidos com intuito de permitir melhor avaliação e identificação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da doença. Dessa forma, foram excluídos os pacientes na fase indeterminada, pois não saberíamos se o paciente iria desenvolver a doença ao longo da vida e além disso, foram excluídos pacientes com doença avançada e sintomas mais graves, para evitar fatores confusionais como lesão tissular por ativação neuro-hormonal reflexa e acentuado processo inflamatório mais associados à IC do que à própria CC. Por outro lado, os pacientes escolhidos para o estudo representam também a maioria da população com o diagnóstico de CCC, pois a maior proporção desses indivíduos tem manifestações de menor gravidade, com insuficiência cardíaca grave acontecendo em apenas 2% desses pacientes (Higushi *et al.*, 2003).

Os 10 pacientes do grupo controle não apresentaram qualquer histórico de doença cardíaca, uso de cardiotoxícos ou drogas ilícitas ou presença de comorbidades. Todos os indivíduos apresentaram mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo preservada e captação homogênea do radiotraçador no repouso, tanto nas imagens precoces como nas imagens tardias, portanto, com EGW de zero.

Além disso, nenhum indivíduo do grupo controle apresentou WP presente. Vale lembrar que a constituição de um grupo controle foi fundamental para análise dos resultados,

já que os valores normais de citocinas e do próprio washout de ^{99m}Tc -Sestamibi não estão definidos.

5.2. Citocinas inflamatórias

Os principais resultados do presente estudo mostraram um aumento significativo na dosagem de TNF- α nos pacientes chagásicos em comparação com o grupo controle, confirmando a presença de aumento de atividade inflamatória na fase crônica da doença de Chagas. Os demais marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-10, IL-6, TGF- β não apresentarem diferença significativa entre os grupos analisados.

Sabe-se que durante a fase crônica da infecção pelo *T. cruzi*, pacientes com CCC apresentam exacerbação da resposta imune, comparada aos pacientes com a forma indeterminada (Ferreira *et al.*, 2014). Sendo assim, a CCC é um resultado do parasitismo das fibras miocárdicas pelo *T. cruzi* e dos efeitos inflamatórios decorrentes de uma reação auto-imune que acarreta uma disfunção endotelial, lise de miócitos e fibrose miocárdica (Hiss *et al.*, 2009; Marin-Neto *et al.*, 2007). A característica patológica essencial da cardiopatia chagásica é a miocardite focal de baixa intensidade, clinicamente silenciosa, mas incessante nas formas indeterminada e crônica da doença (Marin-Neto *et al.*, 2007). Além disso, tem-se demonstrado que mesmo indivíduos na fase indeterminada da doença apresentam níveis aumentados de TNF- α , que aumentam conforme a progressão da disfunção ventricular, sugerindo que a produção crônica de TNF- α , presente antes mesmo do desenvolvimento da IC, pode ser um mecanismo atuante na CCC (Ferreira *et al.*, 2003).

Na infecção crônica pelo *T. cruzi* foi evidenciada a manutenção da resposta Th1 imediata, com aumento das citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e TNF- α , com supressão da resposta Th2 imediata, com redução da citocina IL-4. Adicionalmente, foi evidenciado que pacientes com CCC apresentam um aumento da produção IFN- γ e redução de IL-10 em comparação com os pacientes assintomáticos, com a forma indeterminada na doença. Além disso, os níveis plasmáticos de TNF- α são diretamente proporcionais com a severidade do envolvimento cardíaco, e notou-se correlação entre a sua produção aumentada com pior função cardíaca e menor sobrevida. Estudos demonstraram ainda um aumento da expressão local das citocinas IFN- γ , TNF- α , IL-6 e IL-4 nesses pacientes. Foi observado que além do aumento significativo do IFN- γ nos corações de pacientes com cardiomiopatia chagásica, existe também um aumento da expressão do fator natriurético atrial, um marcador de

hipertrofia miocárdica e insuficiência cardíaca. Todos esses dados sugerem que um processo inflamatório crônico imunomediado pelo IFN- γ e outras citocinas pró-inflamatórias podem contribuir para a patogênese do CCC (Marin Neto, 2007; Reis *et al.*, 1993).

Estudos *in vitro* de células endoteliais da veia umbilical de pacientes infectados pelo *T. cruzi* demonstraram um aumento da produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor associado a espasmo arteriolar, e uma redução do AMP cíclico, que atua como um fator protetor contra a adesão plaquetária na parede vascular (Marin-Neto *et al.*, 2007). Em resposta a elevação da endotelina-1, nota-se um aumento da produção de óxido nítrico pelos miócitos, causando uma inibição da respiração mitocondrial, depleção energética, disfunções eletrofisiológicas e importante inibição da contratilidade miocárdica (Tatsumi, 2000).

Na nossa casuística, apesar dos marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-10, IL-6, TGF- β não apresentarem diferença significativa entre os grupos analisados, houve um aumento significativo na dosagem de TNF- α nos pacientes chagásicos em comparação com o grupo controle, apesar de se tratar de um grupo assintomático ou com sintomas leves nas atividades cotidianas. Esses achados corroboram com a hipótese da presença de um processo inflamatório contínuo e silencioso dessas células, mesmo em caso assintomáticos ou oligosintomáticos.

Acreditamos que a ausência do aumento significativo dos demais marcadores inflamatórios, com exceção do TNF- α , tenha ocorrido pois avaliamos pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos, em estágios precoces de evolução da CCC. É válido considerar que os resultados poderiam ter sido diferentes caso a amostra dos pacientes com CCC fosse de pacientes com quadros mais avançados de IC. Sendo assim, nosso achado não deve ser extrapolado para todos os casos de pacientes com CCC. Como perspectiva futura, seria interessante avaliar os mesmos parâmetros em pacientes com cardiopatia mais grave, porém suas alterações tissulares e inflamatórias poderiam ser decorrentes da própria doença de Chagas ou secundária as alterações da IC grave.

5.3. Taxa de washout global

Nossos resultados não mostraram diferença significativa dos valores de washout planar entre os pacientes chagásicos em comparação com os indivíduos controles.

Tendo em vista a marcante heterogeneidade dos resultados individuais da taxa de washout entre os pacientes com CCC, nós adicionalmente analisamos comparativamente esses pacientes dividindo-os em 2 grupos conforme a presença ou ausência de washout e não encontramos diferenças entre níveis séricos de marcadores inflamatórios, da FEVE, e escores de defeitos de captação miocárdica de ^{99m}Tc -Sestamibi ou alterações de mobilidade do ventrículo esquerdo.

Adicionalmente, não observamos correlação entre os valores de washout e os níveis séricos de $\text{TNF-}\alpha$.

No conjunto, nossos resultados, colhidos em pacientes com CCC em fase intermediária de evolução da doença, não confirmaram a hipótese inicial de que o washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi estaria aumentado e se correlacionaria com o grau de inflamação.

Esses resultados podem indicar que a miocardite na CCC tem intensidade muito reduzida, sendo um processo difuso, mas envolvendo discreta extensão de massa miocárdica, não atingindo a magnitude necessária para induzir anormalidades significativas da cinética global de captação de ^{99m}Tc -Sestamibi. De fato, quando analisadas em modelos experimentais de CCC no hamster, foi possível detectar significativo aumento da taxa de washout que se correlacionou com inflamação. Contudo, a atividade inflamatória detectada nos modelos experimentais murinos de CCC é bastante mais acentuada do que a observada na miocardite chagásica crônica em humanos, difusa e baixa intensidade (Oliveira *et al.*, 2019).

Nossos achados encontram-se em desacordo com resultados e outros estudos investigando outras cardiopatias, que demonstraram um maior washout em pacientes com IC, incluindo em casos de cardiomiopatia dilatada, cardiopatia hipertensiva, cardiomiopatia hipertrófica, sarcoidose, entre outras (Kumita *et al.*, 2002; Matsuo *et al.*, 2007; Hayashi *et al.*, 2013; Matsuo, 2013; Masuda, 2016; Unno, 2009). Estudos que avaliaram o washout miocárdico com imagens planares em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica observaram um aumento do washout miocárdico de Sestamibi- ^{99m}Tc nos pacientes com IC em comparação com os pacientes sem IC (Matsuo, 2013; Kumita, 2002; Matsuo, 2007, Unno, 2009, Masuda, 2016). Além disso, o washout de ^{99m}Tc -Sestamibi mostrou-se aumentado em

pacientes com IC e apresentou correlação com o volume cardíaco, função contrátil e mortalidade (Unno, 2009).

Um estudo avaliou o washout miocárdico planar após 1 hora e 4 horas da injeção do ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes com diversas causas de IC, onde o grupo com IC apresentou significativamente um maior valor de washout quando comparado ao grupo controle ($39,6 \pm 5,2\%$ e $31,2 \pm 5,5\%$, respectivamente). Além disso, a taxa de washout desses pacientes foi inversamente proporcional a FEVE, sugerindo que o washout miocárdico aumentado poderia refletir o dano miocárdico e a disfunção do ventrículo esquerdo. Esse mesmo estudo, demonstrou que no grupo de pacientes com IC, o washout miocárdico não demonstrou diferença estatística entre pacientes com e sem áreas hipoperfundidas, sugerindo que o washout das áreas hipoperfundidas não necessariamente contribui para o washout acelerado nos pacientes com IC, ou seja, que miocárdios normoperfundidos podem estar envolvidos em um maior washout nos pacientes com IC (Kumita, 2002).

É possível também supor que a discordância de nossos resultados com aqueles obtidos em outros estudos realizados em pacientes com IC ou miocardiopatia dilatada de outras etiologias possam dever-se às características da nossa população de pacientes que não exibiam disfunção sistólica grave. Dessa forma, é plausível supor que nossos resultados negativos, indiretamente, possam indicar que anormalidades do washout de ^{99m}Tc -Sestamibi, indicando disfunção mitocondrial, sejam mais relacionados à disfunção e lesão miocárdicas graves e secundárias à ativação neurohormonal e remodelamento do que ao processo lesivo inflamatório *per se*. Confirmar essa hipótese demandaria investigar o comportamento do washout de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes chagásicos com disfunção ventricular esquerda grave.

5.4. Washout regional nas imagens de SPECT

Um dos aspectos mais marcantes da CCC é o pronunciado envolvimento miocárdico regional que acomete preferencialmente as porções basais da parede inferior, região pósterolateral e a região apical. Esse padrão de acometimento foi evidenciado por diferentes métodos de imagem em estudos independentes e demonstrado para alterações da perfusão miocárdica, fibrose, alterações da mobilidade parietal e desnervação miocárdica. (Hiss et al., 2009, Simões, 2018). Resultados recentes de nossos estudos mostram que, no modelo experimental de hamsters cronicamente infectados por *T. cruzi*, essas alterações regionais de perfusão e

contratilidade estão associadas às alterações inflamatórias no estudo histopatológico (Oliveira, 2018). Não é claro, contudo, o mecanismo pelo qual ocorre esse acometimento regional típico na CCC.

Tendo em vista esses aspectos, e levando em consideração que a população de pacientes deste presente estudo exibe fundamentalmente disfunção miocárdica regional, nós realizamos a análise de correlação topográfica entre a presença de washout segmentar nas imagens tomográficas (SPECT) e outras alterações regionais de perfusão e mobilidade segmentar. O intuito desta análise foi buscar indícios do significado fisiopatológico do washout como um fenômeno regional e portanto de distribuição heterogênea nos corações dos pacientes com CCC, que podem eventualmente não se expressar em índices globais como aquele obtido nas imagens planas.

Desta forma, observamos significância estatística na associação topográfica entre os defeitos de captação reversíveis e defeitos fixos com a presença de washout tomográfico. Esses resultados reforçam a noção de que os defeitos de washout não sejam puramente artefactuais, já que incidem coincidentemente em regiões que mostram outras alterações da captação de ^{99m}Tc -Sestamibi e ocorrem em regiões do ventrículo esquerdo onde classicamente se observam anormalidades na CCC.

Entretanto, não observamos significância estatística na associação topográfica entre a presença de washout tomográfico com as alterações regionais de mobilidade. Vale ressaltar que as alterações de mobilidade parietal segmentar no nosso estudo tiveram distribuição mais difusa do que as alterações de perfusão. Na avaliação segmentar, 89,7% dos pacientes apresentaram pelo menos uma alteração de mobilidade segmentar, sendo mais prevalente na parede inferior (17,2%), segmentos póstero-lateral (16%) e ápice (7,1%).

No nosso estudo, 24 pacientes (60%) apresentaram pelo menos um defeito de perfusão reversível na cintilografia miocárdica, e além disso, todos os pacientes avaliados apresentaram algum grau de defeito não reversível identificado no método.

Apesar dessas correlações topográficas positivas, os valores de washout derivados das imagens de SPECT não exibiram correlação com os valores de FEVE ou com níveis séricos de citocinas.

Novamente, é plausível supor que a extensão do washout regional nesta população não tenha atingido a magnitude necessária para mostrar correlação com índices globais de

desempenho sistólico ou inflamação, o que poderia ser atingido ao estudarmos, eventualmente, uma população de pacientes com doença miocárdica mais grave e mais extensa. Nesse sentido, vale lembrar que estudos anteriores indicam que a extensão dos defeitos de captação de ^{99m}Tc -Sestamibi se correlacionam positivamente com o grau da disfunção sistólica do VE.

5.5. Defeitos de captação do ^{99m}Tc -Sestamibi

5.5.1. Defeitos reversíveis de captação

Vários aspectos clínicos da CCC sugerem a participação da isquemia miocárdica na sua fisiopatogênese, como dor torácica potencialmente anginosa, alterações eletrocardiográficas do segmento ST e disfunção ventricular esquerda, até naqueles pacientes com coração dilatados (Marin-Neto, 2007; Marin-Neto, 1995). Além disso, estudos demonstram uma correlação positiva entre a extensão dos defeitos de perfusão com a severidade da disfunção ventricular esquerda, onde defeitos de perfusão reversíveis foram detectados em uma proporção significativa de pacientes em estágios iniciais da doença de Chagas mesmo com a função sistólica do ventrículo esquerdo preservada. Essa informação sugere que as mudanças da perfusão miocárdicas podem preceder a disfunção ventricular e participar diretamente da patogênese da cardiomiopatia chagásica (Hiss *et al.*, 2009). No nosso estudo, 24 pacientes (60%) apresentaram pelo menos um defeito de perfusão reversível na cintilografia miocárdica, sendo mais prevalente nos segmentos póstero-lateral (20,1%), inferior médio (9,7%), ântero-lateral médio (8,3%) e anterior apical (8,3%).

Esse achado é corroborado por estudos que demonstram a alta prevalência de defeitos reversíveis em pacientes chagásicos com cineangiocoronariografia sem obstruções subepicárdicas (Hiss *et al.*, 2009, Marin-Neto, 1995, Simões, 2018). Na literatura, um estudo demonstrou uma prevalência de 56% de defeitos reversíveis na avaliação inicial de pacientes com CCC em estágios iniciais, sendo mais comuns na região ínfero-lateral, na parede inferior e na região apical. Além disso, notou-se que em uma avaliação subsequente, essas áreas inicialmente isquêmicas, evoluíram para novas áreas de fibrose, demonstrando a importância da avaliação da microvasculatura na gênese da cardiomiopatia chagásica (Hiss *et al.* 2009). Outro estudo perfusional que realizou cintilografia com Tálzio-201 identificou defeitos reversíveis em 35% dos seus pacientes e redistribuição reversa em 61% da amostra, sendo

todos eles sem anormalidades coronárias significativas na angiocoronariografia. A causa da redistribuição reversa nesses pacientes é desconhecida (Marin-Neto, 1992).

Na ausência de alterações obstrutivas das artérias coronária epicárdicas, uma possível causa para esses defeitos de perfusão seria um desarranjo da microcirculação (Marin-Neto, 1992). Essa hipótese é corroborada por autópsias que identificaram anormalidades da microvasculatura como colapso difuso das arteríolas intramiocárdicas com constrição do lúmen devido uma proliferação intimal que se correlacionam topograficamente com a extensão da fibrose miocárdica (Hiss *et al.* 2009; Marin-Neto, 2007). Estudos sugerem que o desarranjo estrutural relacionado a rarefação da microvasculatura e a falta de contração arteriolar ocorra pela presença de substâncias vasodilatadoras produzidas pelo processo inflamatório e/ou pelo paratismo (Higuchi, 2003). Sabe-se também que padrões anormais de vasodilatação e vasoconstricção a nível microvascular, com áreas de microespasmos e dilatação, presença de microtrombos, disfunção das células endoteliais, com necrose dos miócitos relacionada a isquemia miocárdica, além de um aumento da atividade plaquetária são associadas ao dano miocárdico em pacientes chagásicos (Hiss *et al.* 2009; Marin-Neto, 2013; Sun, 2003).

5.5.2. Defeitos fixos de captação e da mobilidade parietal segmentar

Defeitos fixos são altamente frequentes em pacientes com CCC, como demonstrado em um estudo prévio que apresentou uma prevalência de 65% dos pacientes estudados com defeitos fixos, sendo mais prevalente na região apical (88%) (Marin-Neto, 1992). Outro estudo ainda demonstrou uma prevalência de 75% dos pacientes estudados com defeitos fixos na avaliação inicial, sendo mais comum nos segmentos ínfero-lateral, inferior e da região apical (Hiss *et al.*, 2009). Vale ressaltar ainda, que um estudo realizado em hamsters que foram inoculados com *T. cruzi*, as alterações perfusionais fixas ocorreram em 50% da amostra, e essas áreas não se associaram a fibrose transmural, tratando-se portanto de tecidos viáveis (Oliveira, 2018).

No presente estudo, os dados obtidos encontram-se em concordância com estudos prévios, pois todos os pacientes (100%) tiveram algum grau de defeito não reversível. A topografia das alterações de perfusão miocárdica encontradas em nosso estudo também está em concordância com a literatura, que demonstra que as alterações são preferencialmente nas regiões distais das áreas de irrigação das artérias do coração e na transição entre essas áreas.

Em nosso estudo, as áreas com maior prevalência de defeitos fixos foram na região apical (24%), na parede inferior (22,4%) e no segmento póstero-lateral basal (11,2%).

Um estudo que avaliou a perfusão miocárdica de hamsters com CCC demonstrou que os animais infectados com defeitos de perfusão miocárdica exibiram uma menor FEVE em comparação com os animais sem alterações de perfusão e com o grupo controle, e que além disso, essa alteração ainda se correlacionou com maior inflamação na avaliação histopatológica (Oliveira, 2018). Todos esses resultados corroboram estudos patológicos em humanos que demonstram que a fibrose miocárdica é uma alteração proeminente em pacientes com CCC e que estão relacionados com os níveis de depressão da função cardíaca (Hiss et al., 2009). Apesar de significativa, sabe-se que há outros fatores determinantes na progressão da disfunção ventricular esquerda, como a miocardite focal.

Em relação a alteração de mobilidade segmentar, 89,7% dos pacientes apresentaram pelo menos uma alteração de mobilidade segmentar, sendo mais prevalente na parede inferior (17,2%), segmentos póstero-lateral (16%) e ápice (7,1%). Esse achado encontra-se em concordância com outros métodos, como no ecocardiograma, que apresenta comumente anormalidades de mobilidade em duas principais áreas do ventrículo esquerdo, sendo elas, o ápice e a parede posterior-inferior. Os achados mais encontrados são aneurisma de ápice (com ou sem trombo) e acinesia ou hipocinesia da parede inferior e posterior do ventrículo esquerdo (Rassi, 2010; Oliveira, 2018; Marin-Neto, 1992; Marin-Neto, 1995).

6.0 CONCLUSÃO

Não observamos aumento significativo da taxa de washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi em pacientes portadores de CCC em comparação aos controles sadios e não obtivemos correlação entre os valores de washout e os resultados de citocinas inflamatórias e de lesão endotelial, da função ventricular esquerda e dos defeitos de captação de ^{99m}Tc -Sestamibi reversíveis ou fixos.

Dessa forma, nossos resultados não apoiam o uso do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi como ferramenta útil para avaliação dos pacientes com CCC em fases intermediárias de evolução da doença.

É possível que nossos resultados se devam às características da nossa população de pacientes, que se encontravam em estágios intermediários da doença, que provavelmente não apresentem a magnitude necessária para induzir anormalidades significativas na cinética global de captação de ^{99m}Tc -Sestamibi e nas demais variáveis analisadas nesse estudo.

Mais estudos são necessários para esclarecer o papel do washout miocárdico de ^{99m}Tc -Sestamibi na avaliação dos diferentes estágios de cardiomiopatia chagásica crônica.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L. O. et al. *Trypanosoma cruzi*: role of host genetic background in the differential tissue distribution of parasite clonal populations. *Exp Parasitol*, v. 100, n. 4, p. 269-75, Apr 2002. ISSN 0014-4894 (Print) 0014-4894 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128054> >
- ANDRADE, J. P. et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*, v. 96, n. 6, p. 434-42, Jun 2011. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789345>>.
- ANDRADE, Z. A. et al. The indeterminate phase of Chagas' disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. *Am J Trop Med Hyg*, v. 57, n. 3, p. 328-36, Sep 1997. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311645> >.
- ANEZ, N. et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg*, v. 60, n. 5, p. 726-32, May 1999. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10344642 >.
- BELLOTTI, G. et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J*, v. 131, n. 2, p. 301-7, Feb 1996. ISSN 0002-8703 (Print) 0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8579025> >.
- BENVENUTI, L. A. et al. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasitol*, v. 102, n. 6, p. 481-7, Sep 2008. ISSN 0003-4983 (Print) 0003-4983 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782487> >.
- BERN, C.; MONTGOMERY, S. P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*, v. 49, n. 5, p. e52-4, Sep 1 2009. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640226> >
- BESTETTI, R. B.; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, v. 60, n. 2, p. 187-93, Jul 25 1997. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226290> >.
- BONNEY, K. M.; ENGMAN, D. M. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med*, v. 8, n. 6, p. 510-8, Sep 2008. ISSN 1566-5240 (Print) 1566-5240 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781958> >.
- BOCCHI, E. A. et al. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*, v. 70, n. 12, p. 1510-1524, Sep 19 2017. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911515> >.
- BOCCHI, E. A. et al. Magnetic Resonance Imaging in Chronic Chagas' Disease: Correlation with Endomyocardial Biopsy Findings and Gallium-67 Cardiac Uptake. **Echocardiography**,

v. 15, n. 3, p. 279-288, Apr 1998. ISSN 1540-8175 (Electronic) 0742-2822 (Linking).
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175041> >.

DIAS, E. et al. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*, v. 14, n. 6, p. 1035-60, Dec 1956. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13383798> >.

DUTRA, W. O. et al. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol*, v. 36, n. 8, p. 377-87, Aug 2014. ISSN 1365-3024 (Electronic) 0141-9838 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611805> >.

FERREIRA, L. R. et al. Interferon-gamma and other inflammatory mediators in cardiomyocyte signaling during Chagas disease cardiomyopathy. *World J Cardiol*, v. 6, n. 8, p. 782-90, Aug 26 2014. ISSN 1949-8462 (Print). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228957> >.

FERREIRA, A. V. et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect*, v. 13, n. 12-13, p. 1002-5, Nov 2011. ISSN 1769-714X (Electronic) 1286-4579 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726660> >.

FREITAS, H. F. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*, v. 102, n. 2, p. 239-47, Jul 10 2005. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982491> >

FERREIRA, R. C. et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 3, p. 407-11, Apr 2003. ISSN 0074-0276 (Print) 0074-0276 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886425> >.

HAYASHI, D. et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*, v. 61, n. 19, p. 2007-17, May 14 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23501381> >.

HIGUCHI, M. D. et al. Correlation between *Trypanosoma-cruzi* Parasitism and Myocardial Inflammatory Infiltrate in Human Chronic Chagasic Myocarditis - Light-Microscopy and Immunohistochemical Findings. *Cardiovascular Pathology*, v. 2, n. 2, p. 101-106, Apr-Jun 1993. ISSN 1054-8807. Disponível em: < [://A1993LL96000001](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11933331) >.

HIGUCHI, M. L. et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*, v. 10, n. 11, p. 665-70, Nov 1987. ISSN 0160-9289 (Print) 0160-9289 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3677499> >.

HIGUCHI, M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovascular Research**, v. 60, n. 1, p. 96-107, 2003. ISSN 00086363.

HIGUCHI, M. L. et al. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study.

Heart, v. 82, n. 3, p. 279-85, Sep 1999. ISSN 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10455076> >.

HISS, F. C. et al. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 2, n. 2, p. 164-72, Feb 2009. ISSN 1876-7591 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356551> >.

KUMITA, S. et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control. **Ann Nucl Med**, v. 16, n. 4, p. 237-42, Jun 2002. ISSN 0914-7187 (Print) 0914-7187 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126092> >.

LAGANA, B. et al. Lupus carditis: evaluation with technetium-99m MIBI myocardial SPECT and heart rate variability. **Angiology**, v. 50, n. 2, p. 143-8, Feb 1999. ISSN 0003-3197 (Print) 0003-3197 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10063945> >.

LEWIS, M. D. et al. Host and parasite genetics shape a link between *Trypanosoma cruzi* infection dynamics and chronic cardiomyopathy. **Cell Microbiol**, v. 18, n. 10, p. 1429-43, Oct 2016. ISSN 1462-5822 (Electronic) 1462-5814 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918803> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 6 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339569> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. **Am J Cardiol**, v. 69, n. 8, p. 780-4, Mar 15 1992. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1546653> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, v. 113, n. 2, p. 826-34, Mar-Apr 1995. ISSN 1516-3180 (Print) 1516-3180 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650483> >.

MASUDA, A. et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. **EJNMMI Res**, v. 6, n. 1, p. 41, Dec 2016. ISSN 2191-219X (Print). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169534> >

MATSUO, S. et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. **J Nucl Cardiol**, v. 14, n. 2, p. 215-20, Apr 2007. ISSN 1532-6551 (Electronic) 1071-3581 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386384> >.

MATSUO, S.; NAKAJIMA, K.; KINUYA, S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. **Asia Ocean J Nucl Med Biol**, v. 1, n. 1, p. 39-43, Spring 2013. ISSN 2322-5718 (Print) 2322-5718 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27408841> >.

NUNES, M. C. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*, v. 62, n. 9, p. 767-76, Aug 27 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770163> >.

OLIVEIRA, L.F.L. et al. Regional Myocardial Perfusion Disturbance in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Nucl Med*, v. 59, n. 9, p. 1430-1436, Sep 2018. ISSN 1535-5667 (Electronic) 0161-5505 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700129> >.

OLIVEIRA, L.F.L. et al. Rest myocardial perfusion defects are related to increased 99mTc-sestamibi washout and inflammation in CCC. In: *Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure, 2019, Athens - Greece. European Journal of Heart Failure Supplements*, 2019. v. 21. p. 357-357.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Washington, DC 2006.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*, v. 1, n. 2, p. 92-100, Sep 2001. ISSN 1473-3099 (Print) 1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871482> >.

PIWNICA-WORMS, D.; KRONAUGE, J. F.; CHIU, M. L. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. **Circulation**, 82, n. 5, p. 1826-1838, Nov 1990. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2225379> >.

REIFENBERG, K. et al. Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. **Am J Pathol**, v. 171, n. 2, p. 463-72, Aug 2007. ISSN 0002-9440 (Print) 0002-9440 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556594> >.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 31, n. 3, p. 301-14, May-Jun 1998. ISSN 0037-8682 (Print) 0037-8682 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612022> >

ROSSI, M. A. et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 4, n. 8, 2010. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824217> >.

SCHWARTZ, R. G.; WEXLER, O. Early identification and monitoring progression of Chagas' cardiomyopathy with SPECT myocardial perfusion imaging. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 2, n. 2, p. 173-5, Feb 2009. ISSN 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356552> >.

SIMÕES, M.V. et al. Cardiomiopatia da doença de Chagas. In: MAGALHÃES, C. C.; JÚNIOR, C. V. S., et al (Ed.). *Tratado de Cardiologia - SOCESP*. 3. Barueri: Manole, 2015. cap. 4, p.705-720.

SIMÕES, M. V. et al. Chagas Disease Cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2018. ISSN 2359-4802.

SUGIURA, T. et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart failure. **J Nucl Cardiol**, v. 13, n. 1, p. 64-8, Jan-Feb 2006. ISSN 1071-3581 (Print) 1071-3581 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464718>>.

SUN, Y. et al. 99mTc-MIBI myocardial perfusion imaging in myocarditis. **Nucl Med Commun**, v. 24, n. 7, p. 779-83, Jul 2003. ISSN 0143-3636 (Print) 0143-3636 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813196>>.

TATSUMI, T. et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 35, n. 5, p. 1338-1346, 2000. ISSN 07351097.

UNNO, K. et al. Relation of functional and morphological changes in mitochondria to myocardial contractile and relaxation reserves in asymptomatic to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Eur Heart J**, v. 30, n. 15, p. 1853-62, Aug 2009. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468012>>.

World Health Organization. (WHO). Control of Chagas' disease: second report of the WHO expert committee. Geneva; 2002. (WHO technical report series, 905).

WORLD HEALTH ORGANIZATION.; UNICEF/UNDP/WORLD BANK/WHO SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES.; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas : 17-20 de abril de 2005, actualizado en julio de 2007, Buenos Aires, Argentina. Geneva: World Health Organization, 2007. 96 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/TDR_SWG_09_spa.pdf>.