

**RODRIGO DE JESUS LOUZEIRO MELO**

**Fibrose miocárdica intersticial na  
miocardiopatia chagásica – avaliação do T1  
nativo e do volume extracelular do miocárdio  
pela ressonância magnética**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

**São Paulo**

**2019**

**FICHA CATALOGRÁFICA ORIGINAL EM PDF**

*A Deus, pois sem Ele, nada disso teria sentido.*

*À minha mãe, Marlene, exemplo de força e dedicação,  
protagonista de todas as minhas conquistas.*

*À memória do meu pai, Claudionor, que me incentivou  
desde pequeno a ser curioso e perseverante.*

*À minha esposa, Daniela, pelo companheirismo,  
paciência e aprendizado diário.*

*Ao meu filho, Gabriel, que me fez aprender o  
verdadeiro significado da palavra amor.*

## AGRADECIMENTOS

---

---

A meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, uma das mentes mais incríveis com a qual tive o prazer de trabalhar. Cientista impecável, é a definição perfeita de pessoa que abraça o mundo, porém o faz sempre com muito esmero. Agradeço pela confiança e paciência.

Aos Drs. Charles Mady, Felix Ramires, Barbara Ianni e Fábio Fernandes pela imensa colaboração neste estudo.

A Lenira Cipriano, pela inestimável colaboração e dedicação, sem as quais esta pesquisa nunca teria saído do papel.

Ao Dr. César Nomura, pelo fundamental apoio a esta pesquisa.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Edimar Bocchi e Marly Uellendahl, pelas preciosas sugestões.

Aos Drs. José Rodrigues Parga, Francisco Ávila, Walther Ishikawa e Valéria Moreira, por tornarem cada dia mais forte minha paixão pela Imagem Cardiovascular.

A meu amigo Antonildes Assunção, companheiro de cerveja e peça fundamental na estatística deste estudo.

A Tamara Morais, pela contribuição na execução deste projeto.

Ao demais companheiros de InCor, Bernardo Lopes, Liliane Gomes, Breno Soares, Alejandra Villanueva, Ricardo Oguro, Solange Ayala, Jacob Sessim, Gabriela Liberato, Ariane Pacheco, Debora Nakamura, Ana Carolina Proença, Elissa Ishie, Bruna Andrade, Marcelo Castro, Maíra Furlan e

Leandro Manaças, pelo companheirismo e por tornarem o aprendizado em Imagem Cardiovascular mais leve.

Às equipes de enfermagem, biomédicos e tecnólogos do InCor, pela disposição e dedicação (mesmo aos domingos e feriados).

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por tornar maior ainda minha paixão pela Cardiologia.

Ao Hospital Santa Marcelina, por me ensinar que é possível exercer Medicina de qualidade mesmo nas situações mais insalubres.

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## NORMATIZAÇÃO

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

---

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Etiologia, transmissão e epidemiologia.....	2
1.2	Fisiopatogenia da doença cardíaca .....	4
1.3	Classificação da cardiopatia chagásica .....	5
1.4	Fatores preditores de mortalidade cardiovascular .....	6
1.5	Diagnóstico da doença cardíaca.....	7
1.6	O papel da ressonância magnética cardíaca.....	8
1.7	Análise do volume extracelular pela técnica do mapa T1 .....	10
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Primário .....	15
2.2	Secundários.....	15
3	MÉTODOS.....	17
3.1	Aquisição das imagens .....	18
3.2	Análise das imagens.....	20
3.3	Análise estatística.....	21
4	RESULTADOS .....	23
4.1	Características clínicas e demográficas.....	23
4.2	Avaliação anatômica e funcional .....	23
4.3	Avaliação do realce tardio miocárdico .....	25
4.4	Avaliação do mapa T1 global (fibrose miocárdica difusa).....	28
4.5	Avaliação do mapa T1 remoto (miocárdio sem realce tardio focal) .....	31
4.6	Relação dos achados da ressonância com desfechos clínicos .....	33
5	DISCUSSÃO.....	39
6	CONCLUSÃO .....	45
7	REFERÊNCIAS .....	48
8	ANEXOS.....	63

# LISTAS

---

## ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
ANOVA	Análise de variância
BAV	Bloqueio atrioventricular
BDASE	Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
BRD	Bloqueio do ramo direito
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDI	Cardioversor-desfibrilador implantável
DICOM	<i>Digital Imaging Communications in Medicine</i>
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EV	Endovenosa
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
InCor	Instituto do Coração
IVAE	Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea
IVDFVD	Volume diastólico final do ventrículo direito indexado pela superfície corpórea
IVDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
NS	Não significativo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa



PSIR	<i>Phase-sensitive inversion recovery</i>
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROI	Região de interesse
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
SSFP	<i>Steady state free precession</i>
TI	Tempo de inversão
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VEC	Volume extracelular

## TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados .....	24
<b>Tabela 2</b>	Parâmetros de avaliação anatômica, funcional, do realce tardio e do mapa T1 pela ressonância .....	29
<b>Tabela 3</b>	Incidência de desfecho combinado (implante de CDI, transplante cardíaco e morte) e TVNS no Holter .....	37
<b>Tabela 4</b>	Regressão logística dos preditores do desfecho combinado (implante de CDI, transplante cardíaco e morte).....	38

## FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Exemplos de imagens de mapa T1 pré e pós-contraste, volume extracelular e realce tardio de todos os grupos estudados .....	26
<b>Figura 2</b>	Correlação entre realce tardio e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	27
<b>Figura 3</b>	Distribuição dos valores de T1 nativo global entre os grupos ...	30
<b>Figura 4</b>	Distribuição dos valores de VEC global entre os grupos .....	30
<b>Figura 5</b>	Distribuição dos valores de T1 nativo remoto entre os grupos .....	32
<b>Figura 6</b>	Distribuição dos valores de VEC remoto entre os grupos.....	32
<b>Figura 7</b>	Correlação entre VEC global e FEVE .....	34
<b>Figura 8</b>	Correlação entre T1 nativo global e FEVE .....	35
<b>Figura 9</b>	Correlação entre VEC remoto e FEVE.....	36

## RESUMO

---

Melo RJL. *Fibrose miocárdica intersticial na miocardiopatia chagásica – avaliação do T1 nativo e do volume extracelular do miocárdio pela ressonância magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Na doença de Chagas, a presença de realce tardio (RT) miocárdico detectado pela ressonância magnética cardíaca (RMC) estabeleceu papel fundamental no prognóstico da gravidade da doença e ocorrência de eventos cardiovasculares e morte. Por meio das técnicas de mapa T1, é possível detectar a expansão precoce e difusa da matriz extracelular nos estágios iniciais de miocardiopatia de diversas etiologias. Apesar disso, o T1 nativo miocárdico e o volume extracelular (VEC) ainda não foram avaliados no espectro da doença de Chagas. **Objetivos:** Avaliar as alterações de VEC pela técnica de mapa T1 nos diferentes estágios da doença de Chagas e correlacionar com a função ventricular esquerda, arritmias ventriculares e ocorrência de desfechos combinados (implante de cardioversor-desfibrilador, transplante cardíaco e morte). **Métodos:** Neste estudo prospectivo observacional, foram comparados quatro grupos de gravidade da miocardiopatia chagásica: forma indeterminada, miocardiopatia com FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), intermediária (40-49%) e reduzida ( $< 40\%$ ). Tais pacientes também foram comparados com um grupo controle de voluntários saudáveis. Todos os participantes foram submetidos a RMC em aparelho de 1,5T, incluindo avaliação da função de VE e VD, RT para pesquisa de fibrose miocárdica e sequência de mapa T1 (MOLLI) pré-contraste (nativo) e 15-20 minutos após a administração EV de 0,2 mmol/kg de contraste a base de gadolínio. **Resultados:** Noventa pacientes e 17 controles foram avaliados. FEVE, fibrose miocárdica focal e VEC global correlacionaram-se com a gravidade da doença. O T1 nativo e o VEC miocárdicos tanto globais quanto remotos (excluindo áreas com RT) foram similares entre os grupos controle, indeterminado e FEVE preservada (996 $\pm$ 46 ms, 1.010 $\pm$ 41 ms, 1.005 $\pm$ 69 ms, respectivamente,  $p = \text{NS}$ ). Os grupos miocardiopatia com FEVE intermediária e reduzida apresentaram valores significativamente maiores de T1 nativo e VEC globais e, principalmente, remotos comparados a pacientes com FEVE preservada. VEC remoto também foi maior em indivíduos com RT positivo. Aproximadamente 12% dos pacientes com a forma indeterminada apresentaram VEC  $> 30\%$  e esta proporção foi progressivamente mais elevada quanto maior a gravidade da doença. Diferentemente da presença de RT, os valores de T1 nativo e VEC não foram preditores independentes do desfecho combinado. **Conclusões:** Os valores de T1 nativo e VEC miocárdicos aumentaram nos pacientes com doença de Chagas com disfunção ventricular (mesmo naqueles com FEVE intermediária) comparados com pacientes com função normal e controles. Os valores de T1 nativo e VEC miocárdicos se apresentaram progressivamente mais elevados quanto maior a gravidade da doença e se mostraram alterados mesmo em pacientes com a forma indeterminada da doença. Apesar de T1 nativo e VEC miocárdicos não terem sido capazes de prever desfechos

cardiovasculares maiores neste grupo de pacientes, espera-se que o poder de estratificação de risco destas técnicas na doença de Chagas seja demonstrado em análises futuras.

**Descritores:** miocardiopatia chagásica; realce tardio; fibrose miocárdica difusa; fibrose miocárdica intersticial; ressonância magnética cardíaca; prognóstico.

## ABSTRACT

---

---

Melo RJL. *Interstitial myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy – assessment of T1 mapping and myocardial extracellular volume by cardiovascular magnetic resonance* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Background:** In Chagas disease, late gadolinium enhancement (LGE) by cardiac magnetic resonance (CMR) has established prognostic value and is a surrogate for disease severity and risk of major cardiovascular events and death. T1 mapping techniques are able to detect initial and diffuse extracellular matrix expansion in early stages of several cardiomyopathies. Myocardial native T1 and extracellular volume (ECV) have not yet been systematic evaluated in a spectrum of Chagas disease severity. **Objectives:** We aimed to evaluate the changes in myocardial extracellular volume by T1 mapping technique in different stages of Chagas disease and correlate with left ventricular function, ventricular arrhythmias and occurrence of hard combined outcomes (implantable cardioverter defibrillator, cardiac transplantation or death). **Methods:** In this prospective observational study, we compared four subgroups of Chagas cardiomyopathy severity: indeterminate form, cardiomyopathy with preserved LV function, mid-range (LVEF 40-49%) and reduced ejection fraction (LVEF < 40%). We also compared Chagas cardiomyopathy patients with a control group of healthy volunteers. All participants underwent CMR at 1.5T that included LV and RV function evaluation, LGE for myocardial fibrosis and modified Lock-Looker sequence (MOLLI) pre-contrast (native T1) and 15-20 minutes after IV injection of 0.2 mmol/Kg gadolinium-based contrast. **Results:** Ninety patients and 17 controls were evaluated. Left ventricle ejection fraction (LVEF), focal myocardial fibrosis and global ECV correlated with severity of disease. Both global and remote (excluding LGE areas) native T1 and ECV were similar among control group, indeterminate form and preserved LVEF Chagas patients (996±46ms, 1010±41ms, 1005±69ms, respectively, p = NS). Mid-range and reduced LVEF Chagas patients showed significantly higher global and, most importantly, remote native T1 and ECV compared to patients with preserved LVEF. Remote ECV was also higher in patients with LGE. About 12% of patients in indeterminate phase had ECV > 30%, and this rate progressively and significantly increased along with the severity of the disease. Differently from LGE, native T1 and ECV values were not independent predictors of outcomes. **Conclusions:** Both global and remote native myocardial T1 and ECV values are increased in patients with Chagas disease with LV dysfunction (even in mid-range LVEF) compared to patients with normal LV function and controls. Abnormal native T1 and ECV paralleled disease severity and was present in indeterminate phase of Chagas disease. Although native T1 and ECV did not predict hard cardiovascular events in this group of patients, further assessment of the risk-stratification power of these techniques in Chagas disease is granted.

**Descriptors:** Chagas cardiomyopathy; late gadolinium enhancement; diffuse myocardial fibrosis; focal myocardial fibrosis; cardiac magnetic resonance; prognosis.

# 1 INTRODUÇÃO

---

---



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Etiologia, transmissão e epidemiologia

Em 1907, durante a campanha antimalárica nos serviços da Estrada de Ferro Central do Brasil, em Minas Gerais, chegou ao conhecimento de Carlos Chagas que naquela região havia uma infestação domiciliar por um inseto conhecido popularmente como barbeiro. Ocupava as paredes das casas, sobretudo as mais pobres, não rebocadas e cobertas de capim. De hábito noturno, saíam de seus esconderijos para picar os humanos, em especial, na face, daí sua alcunha <sup>1</sup>.

Identificado como um hematófago da ordem *Hemiptera* e família *Reduviidae*, apresentava, no interior de seu intestino, numerosos flagelados com características morfológicas de critídias. Foram então enviados exemplares de hematófagos ao Instituto, aos cuidados de Oswaldo Cruz, para a devida análise. Este os manteve junto a macacos e observou, após 20 a 30 dias, que os animais exibiam grande quantidade de parasitas tripanossomos, em sangue periférico, de morfologia inteiramente diferente qualquer espécie já descrita de *Trypanosoma* <sup>1</sup>.

À época da primeira publicação sobre a doença, causada pelo denominado *Trypanosoma cruzi*, em 1909, pouco se sabia sobre a fisiopatologia e prognóstico da moléstia. O que se observava, sobretudo em crianças, eram achados tais como febre, anemia, edema generalizado, linfoadenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, distúrbios neurológicos e cognitivos. Em casos fatais, a causa era frequentemente por edema generalizado <sup>1</sup>.

Posteriormente, Carlos Chagas também identificou tripanossomos idênticos em animais domésticos. Continuando as pesquisas e realizando estudos histopatológicos, ele conseguiu criar um novo capítulo da patologia

humana, tendo sido responsável por identificar o parasita, o agente transmissor e os diferentes processos patogênicos da nova doença, bem como sua apresentação sintomática <sup>2</sup>.

A doença de Chagas é uma doença infecciosa crônica causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* <sup>1,3</sup>. Como uma típica doença tropical, é uma importante causa de morbimortalidade nos países em desenvolvimento, há milhares de anos <sup>4</sup> e ainda muito negligenciada <sup>5</sup>. É um importante problema de saúde pública na América Latina, afetando, aproximadamente, 8 milhões de pessoas em 21 países e, em razão aos processos migratórios para regiões não endêmicas, como Estados Unidos da América, Canadá e Europa, vem sendo considerada uma doença de distribuição mundial <sup>6,7</sup>.

É transmitida, sobretudo, pela picada do inseto hematófago do gênero *Triatoma*, mais comumente a espécie *Triatoma infestans* <sup>8,9</sup>, porém pode ocorrer após transfusões sanguíneas <sup>10,11</sup> ou ingestão de alimento contaminado com o vetor macerado <sup>12,13</sup>.

Em humanos, a doença tem uma fase aguda, de apresentação sintomática ou não, que, quando diagnosticada, é mandatória sua notificação epidemiológica, no Brasil <sup>14</sup>. A esta fase, segue-se a doença crônica, que pode ser classificada em indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista <sup>5,15,16</sup>.

A doença digestiva é caracterizada pelo acometimento dos plexos de Auerbach e Meissner, além de lesões pré-gangliônicas e redução no número das células dorsais do núcleo motor do vago, levando à redução de capacidade peristáltica e dilatação. Acredita-se que, grande parte da gênese da doença digestiva, ocorra na fase aguda, porém a perda neuronal persiste por longo período <sup>17</sup>. Em estudos de autópsia, 35% dos pacientes apresentam megacólon ou megaesôfago <sup>18</sup>. Doença sintomática do estômago e intestino delgado é incomum, a despeito do frequente acometimento das células ganglionares deste órgãos <sup>19,20</sup>.

## 1.2 Fisiopatogenia da doença cardíaca

A cardiopatia chagásica crônica é a manifestação mais grave da doença, ocorrendo entre 20% e 40% dos indivíduos infectados, tipicamente décadas após o contágio <sup>21</sup>, e é a principal causa de morte por insuficiência cardíaca nas regiões endêmicas <sup>22-24</sup>. O espectro clínico abrange três grandes manifestações, que podem coexistir no mesmo paciente: arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e tromboembolismo sistêmico ou pulmonar. A apresentação clínica pode ser bastante variável, de acordo com a duração, extensão e localização das lesões cardíacas <sup>22, 25</sup>.

A miocardiopatia chagásica pode ser considerada como uma miocardite crônica, usualmente de baixa intensidade, porém, perene que provoca destruição tissular e fibrose progressivas. Diversos mecanismos foram investigados e considerados contributivos para a patogenia das lesões cardíacas e seus consequentes achados fisiopatológicos, dentre os quais podem ser destacados <sup>26</sup>:

- disautonomia cardíaca, provocada pela depopulação neuronal, sobretudo do sistema nervoso parassimpático <sup>17</sup>;
- distúrbios microcirculatórios gerados pela formação de microtrombos associados a espasmo microcirculatório, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária <sup>27</sup>;
- mecanismos imunopatológicos por meio de mimetismo molecular e ativação policlonal <sup>28-31</sup>; e
- inflamação e agressão tissular dependente da presença parasitária evidenciadas por imuno-histoquímica ou PCR <sup>32</sup>.

Desta forma, o dano miocárdico pode ser considerado como resultante do tripé inflamação, necrose e fibrose, que o parasita provoca no tecido especializado de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso intramural. O comprometimento do nó sinusal, nó atrioventricular e do sistema His-Purkinje pode dar origem a doença sinusal e bloqueios

atrioventriculares e intraventriculares, sendo o ramo direito e o fascículo anterossuperior esquerdo os mais acometidos <sup>26</sup>.

Fibrose e focos inflamatórios miocárdicos podem ser a gênese de taquiarritmias ventriculares malignas, por serem promotores de fenômenos de reentrada. Estes achados elevam sobremaneira a morbimortalidade da doença, mesmo em indivíduos sem disfunção ventricular esquerda <sup>26</sup>.

Naqueles pacientes, que desenvolvem insuficiência cardíaca o comprometimento pode ser inicialmente regional, semelhante à lesão encontrada na miocardiopatia isquêmica, e, gradualmente, evolui para disfunção global, culminando com o espectro clínico da miocardiopatia dilatada <sup>26</sup>.

Adicionalmente, o déficit contrátil, seja regional nas fases mais precoces ou global nas mais avançadas, caracterizado por aumento de pressões de enchimento intracavitárias e potencialmente associado à fibrilação atrial, frequente nestes pacientes, podem explicar a incidência aumentada de fenômenos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares <sup>26</sup>.

### **1.3 Classificação da cardiopatia chagásica**

O curso clínico da doença cardíaca consiste em uma fase aguda, geralmente, oligossintomática (febre, taquicardia desproporcional, esplenomegalia e edema), e uma fase crônica, de espectro variável que pode ser classificada de acordo com achados clínicos e de exames complementares. Esta última fase pode ser ainda classificada em estágios, conforme recomendações de diretriz internacional <sup>26</sup>.

No estágio A, encontram-se os pacientes da forma indeterminada, sem sintomas ou alterações em exames. O estrato seguinte, também de assintomáticos, é subdividido em B1, que contempla os pacientes com alterações eletrocardiográficas (distúrbios de condução ou arritmias) ou ecocardiográficas (déficit de contratilidade segmentar), porém com função

ventricular normal; e o estágio B2, incluindo aqueles indivíduos com disfunção contrátil e fração de ejeção reduzida (< 50%). No estágio C, estão aqueles que já desenvolveram sinais ou sintomas, prévios ou atuais, de insuficiência cardíaca e que possuem redução da função ventricular aos exames de imagem. E, por fim, no estágio D, encontram-se os pacientes refratários à terapia otimizada, necessitando de intervenções especializadas e intensivas <sup>26</sup>.

#### **1.4 Fatores preditores de mortalidade cardiovascular**

Por ser a doença de Chagas uma das principais causas de mortalidade, por insuficiência cardíaca e morte súbita, nas áreas endêmicas, o entendimento dos fatores preditores de mau prognóstico é de fundamental importância para sua identificação e intervenção precoces. A maioria das variáveis é semelhante às aquelas relacionadas a miocardiopatias de outras etiologias, sendo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo a de maior poder preditivo <sup>26,33,34</sup>.

Uma revisão sistemática de estudos observacionais e uma coorte retrospectiva, com resultados semelhantes, evidenciaram que déficit contrátil ventricular, classes funcionais III/IV, cardiomegalia, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), baixa voltagem do complexo QRS e sexo masculino mostraram-se fatores preditores independentes de mortalidade. Estes dados tornaram-se substrato para a proposição de um algoritmo de estratificação de risco de morte e guia terapêutico nos pacientes portadores de miocardiopatia chagásica, o Escore de Rassi. Cada uma das seis variáveis adiciona entre 2 e 5 pontos, totalizando 20 como escore máximo. Os pacientes foram estratificados em risco baixo (0 a 6 pontos), intermediário (7 a 11 pontos) e alto (12 a 20 pontos), com mortalidade estimada em 10%, 44% e 84%, respectivamente, em 10 anos de seguimento <sup>16, 26, 35</sup>.

Na ausência de disfunção ventricular, os papéis prognósticos dos demais achados eletrocardiográficos típicos, como bloqueio do ramo direito

e extrassístoles ventriculares isoladas ainda se demonstram conflitantes<sup>16, 36–38</sup>.

A presença de realce tardio identificado pela ressonância magnética cardíaca também apresenta relação prognóstica direta com a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, como morte cardiovascular e ocorrência de taquiarritmias ventriculares, mesmo após ajuste para a função ventricular e o Escore de Rassi<sup>39, 40</sup>.

### 1.5 Diagnóstico da doença cardíaca

O diagnóstico da miocardiopatia chagásica baseia-se em epidemiologia positiva, anamnese, exame físico, testes sorológicos, alterações eletrocardiográficas e radiológicas<sup>41–43</sup>.

A sintomatologia predominante é de insuficiência cardíaca esquerda e todos os seus comemorativos, porém achados sugestivos de disfunção ventricular direita podem emergir precocemente. Ademais, eventos arrítmicos, como bradiarritmias ou taquiarritmias, manifestos por palpitações, síncope ou pré-síncope são frequentes<sup>16,35,44</sup>. Eventos tromboembólicos, sobretudo acidente vascular encefálico, podem ser a manifestação inicial e são originários mais frequentemente a partir de trombos intracavitários<sup>44</sup>. Angina típica também pode estar presente, mesmo na ausência de doença coronária associada, e é decorrente de isquemia gerada por alterações inflamatórias, trombozes e outros distúrbios microcirculatórios<sup>45–47</sup>.

O diagnóstico etiológico é feito por meio de testes sorológicos, em virtude da reduzida parasitemia na fase crônica da doença, o que inviabiliza a detecção do patógeno pelos testes parasitológicos. Os exames mais utilizados são os convencionais: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta e hemaglutinação indireta<sup>41</sup>. A confirmação é feita com dois testes de princípios diferentes<sup>26</sup>.

A avaliação diagnóstica e prognóstica tradicional da miocardiopatia baseia-se em especial, em eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e eletrocardiografia dinâmica (Holter) <sup>26</sup>. As alterações eletrocardiográficas, com frequência, são os sinais incipientes da doença cardíaca. Caracterizam-se por retardos transitórios ou fixos da condução atrioventricular, da condução do ramo direito, alterações da repolarização ventricular e ectopias ventriculares. Após o surgimento do déficit contrátil, segmentar ou global, sinais de sobrecarga ventricular tornam-se aparentes <sup>48-51</sup>.

O ecocardiograma permite a avaliação da contratilidade regional e global ventricular, além de permitir a identificação de aneurismas, trombo intracavitários e alterações da função diastólica <sup>52-54</sup>. Mesmo em pacientes considerados em fase indeterminada, após avaliação clínica e eletrocardiográfica, o ecocardiograma pode demonstrar déficit contrátil segmentar ou aneurisma apical <sup>52-54</sup>.

## **1.6 O papel da ressonância magnética cardíaca**

A ressonância magnética cardíaca (RMC) não faz parte do arsenal diagnóstico inicial da doença de Chagas, porém tem papel fundamental na avaliação prognóstica desses doentes. Na miocardiopatia chagásica, a fibrose miocárdica é um fator relacionado à gravidade da doença e ao aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita <sup>39, 40, 55-58</sup>.

O primeiro relato do uso do método na avaliação desses pacientes data de 1995, quando Kalil et al. usaram a ressonância magnética para identificação do processo inflamatório miocárdico, utilizando técnicas de imagem sensíveis à água, imagens pesadas em T2. Os autores encontraram correlação do aumento da intensidade de sinal no septo interventricular e na parede livre do ventrículo esquerdo e compararam com os achados da biópsia endomiocárdica e da cintilografia miocárdica com Gálio-67 <sup>59</sup>.

Seguindo a mesma linha, Bocchi et al. fizeram a mesma correlação, porém atribuindo valores quantitativos. Os pacientes submetidos à RMC foram pareados com indivíduos portadores de miocardiopatia dilatada idiopática. A avaliação do sinal miocárdico do septo interventricular, após a injeção de contraste, evidenciou elevação de sua intensidade, fato que não ocorreu no grupo controle. Este achado, assim como no relato anterior, também teve correlação direta com os achados de biópsia e cintilografia <sup>60</sup>.

Após as publicações iniciais do método de realce tardio miocárdico como marcador de lesão miocárdica irreversível <sup>61,62</sup>, como necrose e fibrose miocárdicas, Rochitte et al. <sup>58</sup> descreveram pela primeira vez na literatura a presença e localização típica da fibrose miocárdica em pacientes com miocardiopatia chagásica. Este estudo demonstrou que a extensão da fibrose miocárdica é um marcador da gravidade da cardiopatia chagásica. Os autores dividiram os pacientes do estudo em três estratos: forma indeterminada (IND), miocardiopatia chagásica (CHD) e indivíduos com taquiarritmia ventricular (VT). Foi observado que, sequencialmente nestes três grupos, a presença de realce tardio miocárdico era proporcionalmente maior, chegando a atingir 100% no grupo VT.

Demonstrou-se também que a presença de fibrose miocárdica, demonstrada pela técnica de realce tardio, possuía relação direta com a classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) e inversa com a função contrátil do ventrículo esquerdo <sup>58</sup>.

O grupo conseguiu evidenciar ainda que achados de realce tardio miocárdico de padrão transmural e déficits de contratilidade segmentar, padrões característicos de miocardiopatia isquêmica, poderiam ser encontrados nos pacientes chagásicos, mesmo na ausência de doença coronária significativa demonstrada por estudo hemodinâmico <sup>58</sup>. Estes dados acabaram sendo ratificados por avaliação posterior que demonstrou que lesões fibróticas miocárdicas na doença de Chagas podem mimetizar alterações isquêmicas na cintilografia miocárdica (SPECT) <sup>63</sup>.



Mello et al. avaliaram os fatores preditores de taquiarritmias ventriculares nesse grupo de pacientes, porém não foi encontrada relação entre o padrão de realce tardio miocárdico (subepicárdico, mesocárdico, subendocárdico ou transmural) ou a espessura da parede ventricular acometida e o desenvolvimento de arritmias <sup>64</sup>, dados posteriormente confirmados por Regueiro et al. <sup>65</sup>. Alguns achados foram preditores de eventos arrítmicos, porém apenas a presença de dois ou mais segmentos transmurais contíguos manteve-se como preditor independente de eventos arrítmicos na análise multivariada <sup>64</sup>.

Recentemente, Senra et al. <sup>39</sup> avaliaram, em uma coorte retrospectiva, a ocorrência de um desfecho combinado de morte, transplante cardíaco, terapia antitaquicardia ou choque apropriado em cardiodesfibrilador implantável. Após um seguimento mediano de 5 anos, a presença de realce tardio foi associada ao desfecho, de maneira independente, tanto como variável contínua como categórica (ponte de corte de 12,3 g de massa de fibrose ventricular). Em uma análise secundária, a ocorrência de realce tardio, analisado como variável contínua, também se associou à ocorrência de morte por todas as causas. Volpe et al. <sup>40</sup> também demonstraram o poder prognóstico de realce tardio na ocorrência de desfechos cardiovasculares (morte cardiovascular e taquicardia ventricular sustentada), após um seguimento mediano de 34 meses.

### **1.7 Análise do volume extracelular pela técnica do mapa T1**

O rápido avanço das técnicas de ressonância magnética cardíaca vem permitindo a análise cada vez mais detalhada do tecido muscular cardíaco, com potencial de ter impacto no diagnóstico e, conseqüentemente, no manejo destes pacientes. Dentre as técnicas mais recentemente desenvolvidas, encontram-se a avaliação dos tempos de relaxamento longitudinal miocárdico, ou T1 miocárdico, pela técnica de mapa T1, a partir da qual, também, se pode calcular o volume extracelular miocárdico <sup>66</sup>.

O mapa T1 consiste na formulação de um mapa paramétrico, no qual é evidenciado o valor do tempo de relaxamento longitudinal (T1) de cada pixel daquela região estudada. O mapa é baseado em uma série de imagens adquiridas em diferentes tempos após um pulso de radiofrequência do tipo inversão-recuperação ou pulso de 180°, que inverte os núcleos do hidrogênio em relação ao campo magnético da ressonância. Por meio dessas imagens, a diferentes tempos depois do pulso de radiofrequência inicial, pode-se medir a mudança da intensidade de sinal das imagens e assim o tempo que os núcleos de hidrogênio do miocárdio levam para recuperar o sinal. Isto é o tempo de relaxamento longitudinal ou T1 do miocárdio. Para sua perfeita execução, são necessárias aquisições em momentos idênticos de diferentes ciclos cardíacos<sup>66</sup>. Diversas técnicas de mapa T1 já foram descritas<sup>67-70</sup>, cada uma com suas vantagens e desvantagens<sup>71</sup>. A técnica mais utilizada na prática clínica e difundida nas investigações científicas é a técnica conhecida como MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion Recovery*), descrita por Messroghli et al. em 2004<sup>67</sup>.

O T1 é o tempo necessário para que o vetor de magnetização recupere 63% do seu valor basal, em um determinado campo magnético. Seu valor, em condições normais, no miocárdio é de aproximadamente, 800-950ms<sup>72, 73</sup>. É chamado de T1 nativo aquele adquirido antes da injeção do contraste a base de gadolínio<sup>66</sup>.

Para a correta aquisição das imagens, alguns cuidados devem ser tomados. Por haver variabilidade entre os diferentes equipamentos, recomenda-se o estabelecimento de um valor normal para cada serviço, a partir de uma amostra-piloto de indivíduos normais. Os pacientes devem ser orientados a manter apneia adequada durante a realização das sequências de pulsos e, se disponível, ferramenta de correção de movimento deve ser utilizada<sup>74</sup>.

Os resultados do uso do T1 nativo miocárdico têm sinalizado que o método pode tornar-se uma importante ferramenta diagnóstica e prognóstica nas mais variadas formas de acometimento miocárdico. Por meio dessa

técnica, é possível a detecção de edema tecidual<sup>75-77</sup>, deposição de proteínas<sup>78, 79</sup>, lipídios<sup>80, 81</sup> ou ferro<sup>82</sup>, não necessitando, entretanto, do uso de contraste à base de gadolínio, fator limitante em pacientes com insuficiência renal em estágios mais avançados, ocorrência frequente em algumas dessas doenças<sup>66</sup>.

O volume extracelular (VEC) miocárdico reflete a fração de volume tecidual que não é composta por células, incluindo o volume plasmático intracapilar. O mesmo pode ser estimado, com grande fidelidade à matriz extracelular ( $r^2$  variando entre 0,685 e 0,893, em diferentes etiologias)<sup>83-85</sup>, por meio dos tempos de recuperação T1 nativo e pós-contraste, ajustados pelo hematócrito<sup>69</sup>. Dados iniciais apontam que o VEC pode ter um papel prognóstico tão importante como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, na avaliação das miocardiopatias<sup>86, 87</sup>. Isso é possível, pois o método permite a detecção precoce da expansão da matriz extracelular, em estágios ainda não visualizados pela técnica de realce tardio miocárdico<sup>83</sup>. Esta alteração implica disfunções mecânicas<sup>88-90</sup>, elétricas<sup>91-94</sup> e vasomotoras<sup>95</sup>, as que constituem o tripé da gênese da disfunção miocárdica<sup>96</sup>.

Entretanto, a despeito da crescente importância destas modalidades de avaliação pela ressonância magnética cardíaca, seu uso na doença de Chagas ainda não foi explorado em estudo controlado.

Embora já tenha sido demonstrada a presença de realce tardio nos estágios iniciais da doença de Chagas<sup>55, 58</sup>, o padrão heterogêneo e multifocal dos achados constitui-se em um desafio para quantificação da fibrose miocárdica pela técnica convencional de realce tardio miocárdico. O mapeamento T1 e, sobretudo, o cálculo do VEC do miocárdio poderiam suplantar estas dificuldades e fornecer uma quantificação mais precisa do grau de agressão miocárdica, que inclua a fibrose intersticial, componente significativo na formação de fibrose miocárdica nesta doença. Ademais, a avaliação da fibrose miocárdica intersticial nos segmentos miocárdicos sem fibrose macroscópica, que não podem ser avaliados pela técnica clássica do

realce tardio miocárdico, poderia indicar a gravidade do acometimento inflamatório, possivelmente, relacionada ao desenvolvimento da disfunção ventricular.

## **2 OBJETIVOS**

---

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

- Avaliar o T1 nativo e o volume extracelular miocárdicos pela técnica de mapa T1 da ressonância magnética nos diferentes estágios da doença de Chagas, incluindo o grau de disfunção ventricular esquerda.

### **2.2 Secundários**

- Avaliar a correlação entre os achados de mapa T1 / VEC com a presença de taquiarritmias ventriculares, e a ocorrência de morte, transplante cardíaco ou implante de cardiodesfibrilador.

## **3 MÉTODOS**

---

---

### 3 MÉTODOS

Este estudo observacional prospectivo recrutou pacientes portadores de doença de Chagas, confirmados por sorologia específica e indivíduos saudáveis controles, pareados por idade e sexo, para realização de ressonância magnética cardiovascular, entre julho de 2013 e setembro de 2016.

Os critérios de exclusão para os pacientes foram: história de infarto do miocárdio, doença arterial coronária ou estimativa de risco cardiovascular elevado pelo escore de Framingham<sup>97</sup>, doença valvar, outras formas de miocardiopatia, clearance de creatinina menor que 30 mL/min e contra-indicação à realização de RMC (portadores de marcapasso, desfibriladores implantáveis ou implantes metálicos cerebrais ou outra condição que o pesquisador julgasse de risco ao paciente).

Os pacientes foram divididos em cinco grupos não pareados, de acordo com o espectro de gravidade da cardiomiopatia chagásica, utilizando a classificação supracitada<sup>26</sup> modificada por atualizações de diretrizes<sup>98</sup>:

- *Grupo 1 (IND)* – forma indeterminada:
  - assintomáticos, sem alterações cardíacas;
- *Grupo 2 (MFEp)* – miocardiopatia com função ventricular preservada:
  - fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 50\%$ ;
  - presença de alteração eletrocardiográfica (bloqueios de ramo, fascicular ou atrioventricular; extrassístoles ventriculares  $> 10$ /hora; taquicardia ventricular sustentada ou não) e/ou ecocardiográfica (déficit contrátil segmentar);
- *Grupo 3 (MFEi)* – miocardiopatia com função ventricular intermediária:
  - fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 40-49%;
- *Grupo 4 (MFEr)* – miocardiopatia com função ventricular reduzida:



- fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%;
- *Grupo controle (CONT)* – sorologia negativa para doença de Chagas e ausência de outras miocardiopatias.

Todos os pacientes foram submetidos à realização de ECG, radiografia de tórax, ecocardiograma e Holter, para estratificação de risco pelo Escore de Rassi <sup>21</sup> e inclusão nos grupos supracitados. Estes exames fizeram parte da rotina clínica ambulatorial do setor de Miocardiopatias. Os exames de ressonância magnética cardíaca foram realizados no setor de Ressonância Magnética do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - FMUSP).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 20/05/2015 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide Anexos).

### 3.1 Aquisição das imagens

As imagens foram adquiridas em aparelho de 1,5 T (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands), com o paciente em posição supina, utilizando-se bobina de corpo, sincronização eletrocardiográfica retrospectiva, por meio de eletrodos aderidos à parede anterior do tórax. As aquisições das imagens foram realizadas durante pausa respiratória, visando a minimizar os artefatos provenientes dos movimentos respiratórios.

Inicialmente, imagens exploratórias nos eixos axial, coronal e sagital foram adquiridas com a finalidade de determinar a posição do coração e planejar as próximas sequências.

Para as análises de anatomia e função, foram realizadas sequências de gradiente-eco, com precessão livre em estado de equilíbrio, (*steady state free precession - SSFP*) <sup>99-101</sup>, nos eixos curto (transversal) e longo (longitudinal), gerando imagens em duas câmaras, quatro câmaras e via de

saída do ventrículo esquerdo (parâmetros: tempo de eco: 1,5 ms; tempo de repetição: 3,1 ms; *flip angle* 60°; resolução espacial: 1,5 x 1,7 x 8,0 mm).

Para a pesquisa de fibrose miocárdica, foram utilizadas imagens de realce tardio miocárdico, geradas a partir de sequências de gradiente-eco, com pulsos preparatórios de inversão-recuperação<sup>61, 62</sup> e reconstruções sensíveis à fase (*phase-sensitive inversion recovery - PSIR*), com a finalidade de ajustar o tempo de inversão, a fim de anular o sinal do miocárdio normal (parâmetros: tempo de eco: 3,0 ms; tempo de repetição: 6,1 ms; *flip angle* 25°; resolução espacial: 1,5 x 2,0 x 8,0 mm). As imagens foram adquiridas após um tempo mínimo de 10 minutos após a injeção do contraste à base de gadolínio (Dotarem, Guerbet Aulnay-Sous-Bois, France) na dose de 0,2 mmol por quilograma de peso do paciente (0,4 mL/kg).

As aquisições de imagens para cálculo do T1 nativo e do T1 após injeção de contraste utilizaram a sequência de pulso conhecida como MOLLI (*modified inversion recovery Look-Locker*)<sup>67</sup> e baseada em método proposto por Look e Locker<sup>102</sup>. É basicamente uma sequência de pulso de gradiente-eco com leitura em SSFP (*Steady State Free Precession*) e não segmentada do K-space (single shot), precedida de pulsos de inversão-recuperação. Este esquema permite a aquisição das imagens em apenas uma pausa respiratória. O padrão de amostragem foi 3(3)3(3)5, ou seja, os pulsos de inversão de magnetização longitudinal foram aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos, seguindo a sequência: três batimentos com imagens adquiridas, três batimentos de pausa (sem imagens), três de imagens, três de pausa e, por fim, cinco batimentos com aquisição de imagens. Assim, este esquema de sequência MOLLI, conhecido como clássico e o mais utilizado na literatura, é adquirido em pausa respiratória de 17 batimentos e gera 11 imagens a diferentes tempos do pulso de inversão-recuperação. Os parâmetros utilizados foram: espessura de 10 mm, campo de visão 300 x 300 mm, matriz 152 x 150, *flip angle* 40°, tempo de inversão (TI) mínimo de 60 ms e incremento de TI 150 ms.

Para o mapeamento T1, as imagens foram adquiridas no eixo curto do ventrículo esquerdo nos segmentos basal e médio. O cálculo do volume extracelular foi realizado a partir dos valores de T1 nativo e pós-contraste (15-20 min após injeção do contraste), corrigidos pelo valor do hematócrito.

### 3.2 Análise das imagens

As imagens geradas foram armazenadas em disco rígido, no formato DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*) e analisadas utilizando o software CVi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Canada), comercialmente disponível.

Para a análise volumétrica, foi utilizado o método de Simpson, a partir das áreas de todos os cortes de eixo curto dos ventrículos direito e esquerdo, delimitadas na sístole e diástole máximas, excluindo-se os músculos papilares da área de interesse. As dimensões sistólicas e diastólicas finais foram adquiridas no eixo longo, via de saída do ventrículo esquerdo, imediatamente abaixo do plano mitral, paralelo ao mesmo. Para avaliação da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, as imagens de eixo curto foram divididas, de acordo com a segmentação proposta pela *American Heart Association (AHA)* <sup>103</sup>.

A análise do realce tardio miocárdico foi realizada por método quantitativo e semiautomático, por meio da técnica de limiar (*threshold*), utilizando valores acima de cinco desvios-padrão da média do sinal do miocárdio normal. A área de fibrose foi então calculada e multiplicada pela espessura do corte, fornecendo a volume em centímetros cúbicos. A massa de fibrose foi derivada a partir do volume e da densidade do tecido miocárdico, considerada 1,05 g/mL. As imagens atribuídas, pelo software, como realce tardio, foram confirmadas em outros cortes perpendiculares e, caso houvesse questionamento sobre à sua existência, as mesmas eram excluídas por meio de ferramenta específica, disponível no software.

A avaliação de T1 foi executada a partir da delimitação de uma região de interesse no miocárdio, a partir dos contornos endocárdico e epicárdico, procurando-se evitar contaminação da análise por elementos externos ao coração e pelo sangue intracavitário. As medidas foram executadas nos segmentos basais e médios e os valores utilizados para análise provieram da média dos dois segmentos (T1 miocárdico global). Foram ainda realizadas aferições de T1 em regiões onde, visualmente, não havia realce tardio (T1 miocárdico remoto). Os valores de T1 foram calculados a partir de um modelo exponencial, corrigidos pelo ruído e pela frequência cardíaca. Derivam destes achados o coeficiente de partição miocárdica ( $\lambda$ ), um marcador do acúmulo intersticial de contraste, e o volume extracelular (VEC), de acordo com as seguintes fórmulas:  $\lambda = \Delta R1_{miocárdio} / \Delta R1_{sangue}$ , onde  $R1 = 1/T1$  medido e  $\Delta R1$  é a diferença entre  $R1$  pós-menos  $R1$  pré-injeção do contraste;  $VEC = \lambda (1 - hematócrito)^{104}$  (Figura 1).

### 3.3 Análise estatística

As análises descritivas foram expressas como frequências (porcentagem) e como médias ( $\pm$  desvio-padrão) para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Normalidade foi avaliada graficamente por QQ-plots e confirmada por teste de Shapiro-Wilk e/ou Kurtosis. Comparações das variáveis contínuas foram realizadas por análise de variância (ANOVA) (ou teste de Kruskal-Wallis), com correção de Bonferroni (ou teste de Dunn), para evitar múltiplas comparações. Correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas por teste de Spearman. Variáveis categóricas foram comparadas com teste Qui-quadrado (ou exato de Fischer). Na correlação de variáveis com distribuição não normal de resíduos, utilizou-se análise logarítmica, a fim de evitar a heterocedastidade.

As análises foram realizadas com o auxílio do programa de análises estatísticas R, versão 3.4.1 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Todos os valores de p são bicaudais e foram considerados estatisticamente significativos quando  $< 0,05$ .

## **4 RESULTADOS**

---

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características clínicas e demográficas

Foram analisados 107 indivíduos, sendo 90 casos e 17 controles pareados por idade. A idade média foi  $55 \pm 11$  anos nos pacientes e  $51 \pm 9$  no grupo controle ( $p = \text{NS}$ ), não havendo diferença nas distribuições por sexo e entre os estágios da doença (Tabela 1). A média do escore de risco de Framingham foi  $13,8 \pm 13,2$  e do escore de Rassi  $6,0 \pm 5,6$ , entre os pacientes avaliados.

### 4.2 Avaliação anatômica e funcional

Os indivíduos com a forma indeterminada da doença exibiram parâmetros morfo-funcionais semelhantes àqueles do grupo controle. Os pacientes dos grupos com miocardiopatia (MFEp, MFEi, MFEr) apresentaram achados progressivamente piores, de acordo com a gravidade da doença.

A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi  $71 \pm 7\%$  no grupo controle e  $71 \pm 7\%$ ,  $61 \pm 8\%$ ,  $45 \pm 2\%$ ,  $28 \pm 7\%$  nos grupos IND, MFEp, MFEi, MFEr, respectivamente ( $p < 0,001$ ). O volume diastólico final indexado do VE (IVDFVE) foi progressivamente mais elevado quanto mais severa a doença, exibindo média de  $61,8 \pm 8,5 \text{ mL/m}^2$  no grupo controle,  $64,1 \pm 13,2 \text{ mL/m}^2$  no grupo IND,  $78,8 \pm 19,1 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEp,  $114,0 \pm 28,2 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEi e  $154,4 \pm 43,4 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEr ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

Em relação ao ventrículo direito também observou-se com o aumento da gravidade da doença, piora da fração de ejeção (FEVD), com o grupo

controle apresentando média de  $65 \pm 7\%$ , e os pacientes exibindo valores de  $64 \pm 9\%$ ,  $61 \pm 8\%$ ,  $52 \pm 16\%$ ,  $48 \pm 16\%$ , respectivamente, nos grupos IND, MFEP, MFEi, MFEr ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

Outro parâmetro anatômico que apresentou elevação concomitante à gravidade da doença foi o volume indexado do átrio esquerdo (IVAE), que exibiu média de  $34,2 \pm 7,3 \text{ mL/m}^2$  no grupo controle,  $40,3 \pm 10,8 \text{ mL/m}^2$  no grupo IND,  $41,4 \pm 11,6 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEP,  $54,1 \pm 18,1 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEi e  $61,8 \pm 18,3 \text{ mL/m}^2$  no grupo MFEr ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos indivíduos

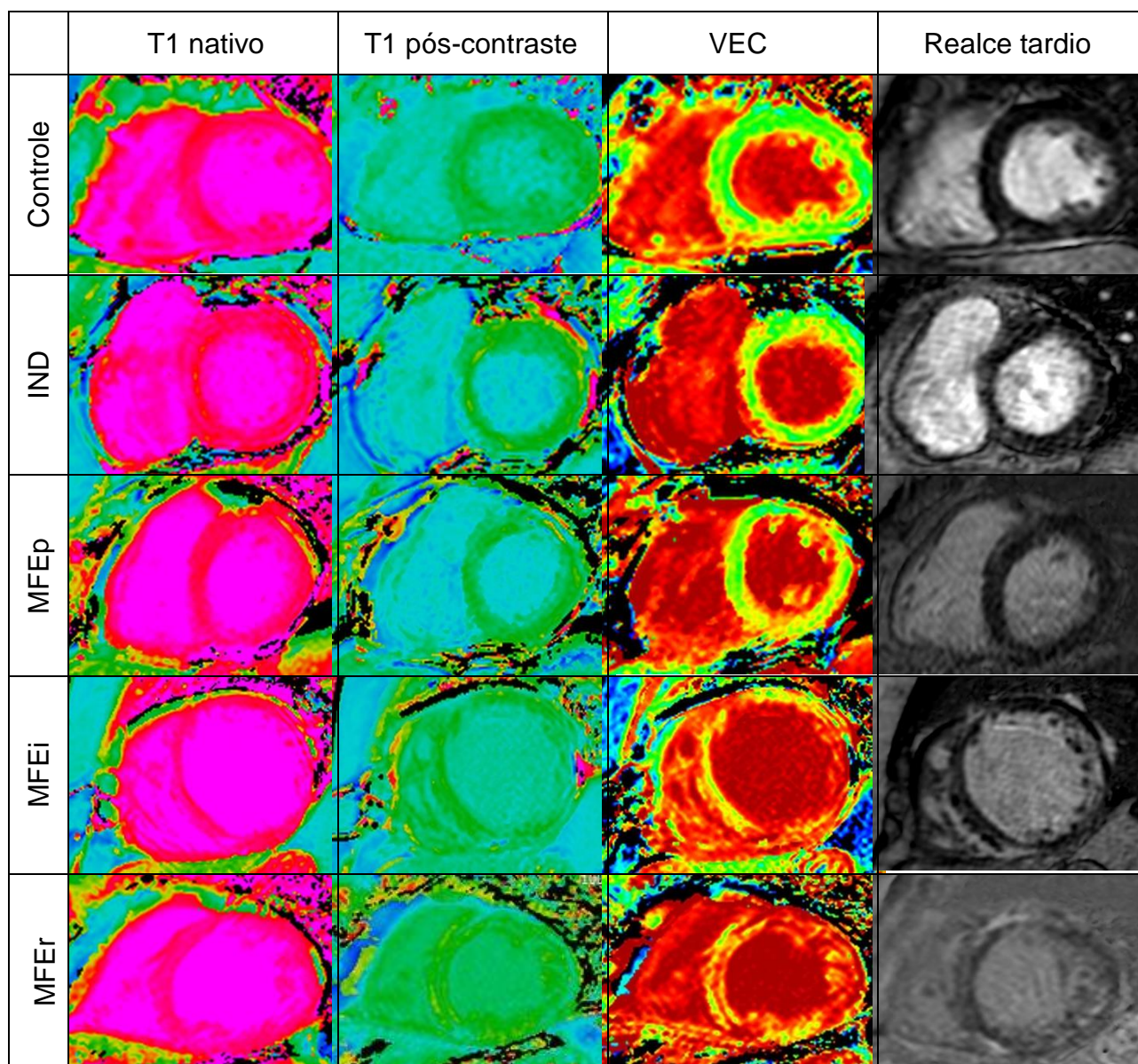
	<b>CONTROLES</b> (n = 17)	<b>CASOS</b> (n = 90)	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	50,9 ± 9,3	55,5 ± 11,2	0,120
<b>Sexo (masculino)</b>	7 (41,2)	49 (54,4)	0,315
<b>Hipertensão</b>	0	33 (36,7)	0,003
<b>Diabetes</b>	0	10 (11,1)	0,149
<b>Dislipidemia</b>	1 (5,9)	27 (30,0)	0,038
<b>Tabagismo</b>	0	17 (18,9)	0,051
<b>Escore Rassi</b>	NA	6,0 ± 5,6	NA
<b>Classe funcional NYHA</b>			0,029
<b>1</b>	17 (100)	57 (63,3)	
<b>2</b>	0	26 (28,9)	
<b>3</b>	0	6 (6,7)	
<b>4</b>	0	1 (1,1)	
<b>Síncope</b>	0	4 (4,4)	0,376
<b>TVS</b>	0	7 (7,8)	0,234
<b>TVNS Holter</b>	0	34 (37,8)	0,002
<b>BRD</b>	0	29 (32,2)	0,006
<b>BDASE</b>	0	23 (25,6)	0,019
<b>BAV</b>	0	13 (14,4)	0,095
<b>Medicações</b>			
<b>Betabloqueador</b>	0	42 (46,7)	< 0,001
<b>IECA/BRA</b>	0	56 (62,2)	< 0,001
<b>Antagonista aldosterona</b>	0	28 (31,1)	0,007

Os dados são expressos em média ± desvio padrão para variáveis numéricas e em valores absolutos e porcentagem para variáveis categóricas.

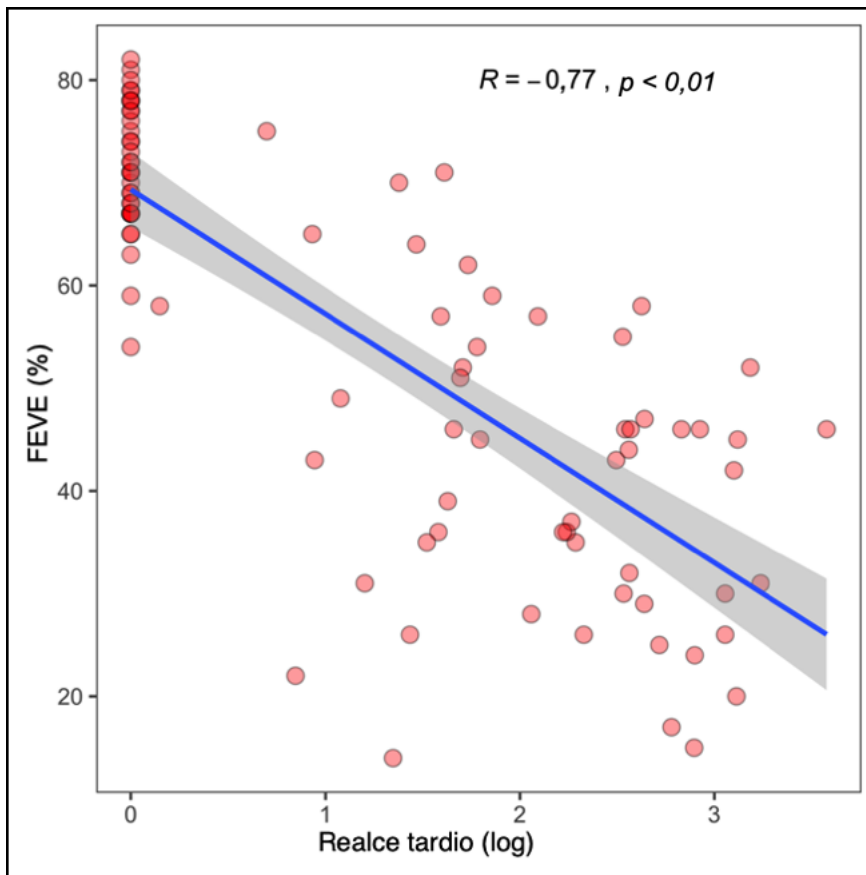
### 4.3 Avaliação do realce tardio miocárdico

A fibrose miocárdica regional esteve presente em 54 (60%) pacientes, e apenas um destes apresentava a forma indeterminada da doença. Observou-se também que a massa de fibrose apresentou correlação com a gravidade da doença ( $R = -0,77$ ; Figuras 1 e 2). A massa de fibrose e seu respectivo valor percentual em relação à massa ventricular esquerda foi  $0,1 \pm 0,6\text{g}$  ( $0 \pm 1\%$ ) no grupo IND,  $6,4 \pm 6,8\text{g}$  ( $5 \pm 6\%$ ) no grupo MFEp,  $19,3 \pm 12,1\text{g}$  ( $13 \pm 9\%$ ) no grupo MFEi e  $20,1 \pm 13,1\text{g}$  ( $11 \pm 7\%$ ) no grupo MFEr ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).





**Figura 1** – Imagens de mapa T1, VEC e realce tardio de todos os grupos estudados



**Figura 2 -** Correlação entre realce tardio e FEVE

#### 4.4 Avaliação do mapa T1 global (fibrose miocárdica difusa)

As médias de T1 nativo global também se apresentaram progressivamente maiores com o aumento da gravidade da doença. O grupo controle exibiu valores de  $999 \pm 46$  ms e os grupos com a doença, respectivamente IND, MFEp, MFEi, MFEr, apresentaram valores de  $1.010 \pm 41$  ms,  $1.005 \pm 69$  ms,  $1.072 \pm 34$  ms e  $1.073 \pm 63$  ms ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2 e Figuras 1 e 3).

Os dados de volume extracelular acompanharam os valores de T1 nativo e foram:  $25,2 \pm 2,2\%$  no grupo controle,  $25,3 \pm 3,5\%$  no grupo IND,  $28,2 \pm 4,9\%$  no grupo MFEp,  $35,5 \pm 3,6\%$  no grupo MFEi e  $35,0 \pm 5,4\%$  no grupo MFEr ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2 e Figuras 1 e 4).

Pacientes com presença de realce tardio apresentaram valores maiores de VEC ( $33,74 \pm 5,35$  vs.  $24,99 \pm 3,53$ ;  $p < 0,001$ ) que aqueles onde tal alteração não foi identificada.

Aumento do volume extracelular, considerando-se VEC  $> 30\%$  como valor de referência, foi identificado em 4 (11,8%), 5 (27,8%), 13 (92,9%) e 20 (83,3%) pacientes nos grupos IND, MFEp, MFEi e MFEr, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2 -** Avaliação anatômica, funcional, do realce tardio e do mapa T1 pela ressonância

	CONT (n=17)	IND (n=34)	MFEp (n=18)	MFEi (n=14)	MFEr (n=24)	p
<b>Função e anatomia</b>						
<b>IVDFVE (mL/m<sup>2</sup>)</b>	61,8 ± 8,5	64,1 ± 13,2 <sup>¶</sup>	78,8 ± 19,1 <sup>¶</sup>	114,0 ± 28,2 <sup>§</sup>	154,4 ± 43,4 <sup>Σ</sup>	< 0,001
<b>FEVE (%)</b>	71 ± 7	71 ± 7 <sup>¶</sup>	61 ± 8 <sup>Σ</sup>	45 ± 2 <sup>Σ</sup>	28 ± 7 <sup>Σ</sup>	< 0,001
<b>Massa VE (g/m<sup>2</sup>)</b>	58,3 ± 8,0	58,6 ± 9,3 <sup>¶</sup>	66,5 ± 12,7 <sup>¶</sup>	89,8 ± 21,7 <sup>§</sup>	105,2 ± 19,9 <sup>Σ</sup>	< 0,001
<b>IVDFVD (mL/m<sup>2</sup>)</b>	64,0 ± 11,5	66,3 ± 19,4 <sup>¶</sup>	74,4 ± 14,2 <sup>¶</sup>	99,0 ± 58,1 <sup>#</sup>	88,1 ± 33,3 <sup>#</sup>	0,001
<b>FEVD (%)</b>	65 ± 7	64 ± 9 <sup>¶</sup>	61 ± 8 <sup>¶</sup>	52 ± 16 <sup>#</sup>	48 ± 16 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>IAVE (mL/m<sup>2</sup>)</b>	34,2 ± 7,3	40,3 ± 10,8 <sup>¶</sup>	41,4 ± 11,6 <sup>¶</sup>	54,1 ± 18,1 <sup>#</sup>	61,8 ± 18,3 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>Realce tardio</b>						
<b>Massa fibrose (g)</b>	0	0,1 ± 0,6 <sup>¶</sup>	6,4 ± 6,8 <sup>¶</sup>	19,3 ± 12,1 <sup>§</sup>	20,1 ± 13,1 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>Massa fibrose (%)</b>	0	0,1 ± 0,8 <sup>¶</sup>	5,1 ± 5,8 <sup>¶</sup>	13,1 ± 9,0 <sup>§</sup>	10,8 ± 6,8 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>Avaliação do T1</b>						
<b>T1 global nativo (ms)</b>	999 ± 46	1010 ± 41 <sup>¶</sup>	1005 ± 69 <sup>¶</sup>	1072 ± 34 <sup>§</sup>	1073 ± 63 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>T1 remoto nativo (ms)</b>	995 ± 46	1008 ± 41 <sup>¶</sup>	989 ± 96 <sup>¶</sup>	1056 ± 32 <sup>§</sup>	1071 ± 55 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>VEC global (%)</b>	25,2 ± 2,2	25,3 ± 3,5 <sup>¶</sup>	28,2 ± 4,9 <sup>¶</sup>	35,5 ± 3,6 <sup>§</sup>	35,0 ± 5,4 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>VEC remoto (%)</b>	25,0 ± 2,2	25,1 ± 3,5 <sup>¶</sup>	25,1 ± 3,7 <sup>¶</sup>	30,2 ± 4,7 <sup>§</sup>	30,8 ± 7,4 <sup>§</sup>	< 0,001
<b>VEC global &gt; 30% (n; %)</b>	0	4 (11,8)	5 (27,8)	13 (92,9)	20 (83,3)	< 0,001

Os dados são expressos em média ± desvio padrão para variáveis numéricas e em valores absolutos e porcentagem para variáveis categóricas.

<sup>¶</sup>p = NS em relação ao grupo controle; <sup>Σ</sup>p < 0,05 em relação aos demais grupos; <sup>§</sup>p < 0,05 em relação ao grupo controle, IND e MFEp; <sup>#</sup>p < 0,05 em relação ao grupo controle e IND.

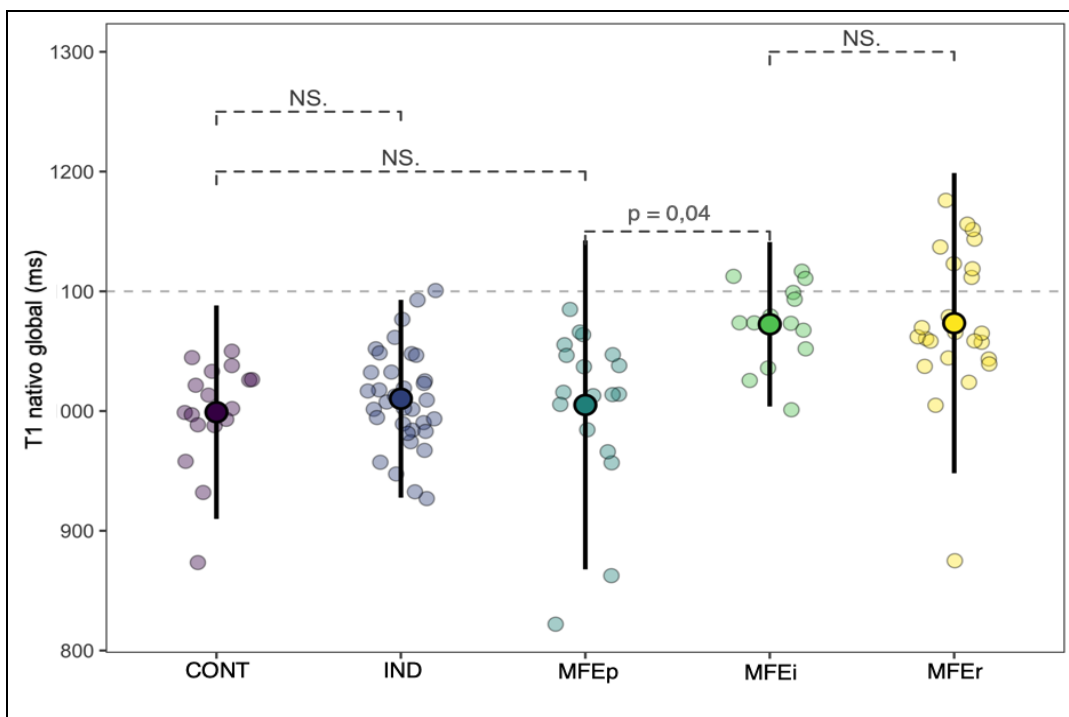


Figura 3 - Distribuição dos valores de T1 nativo global entre os grupos

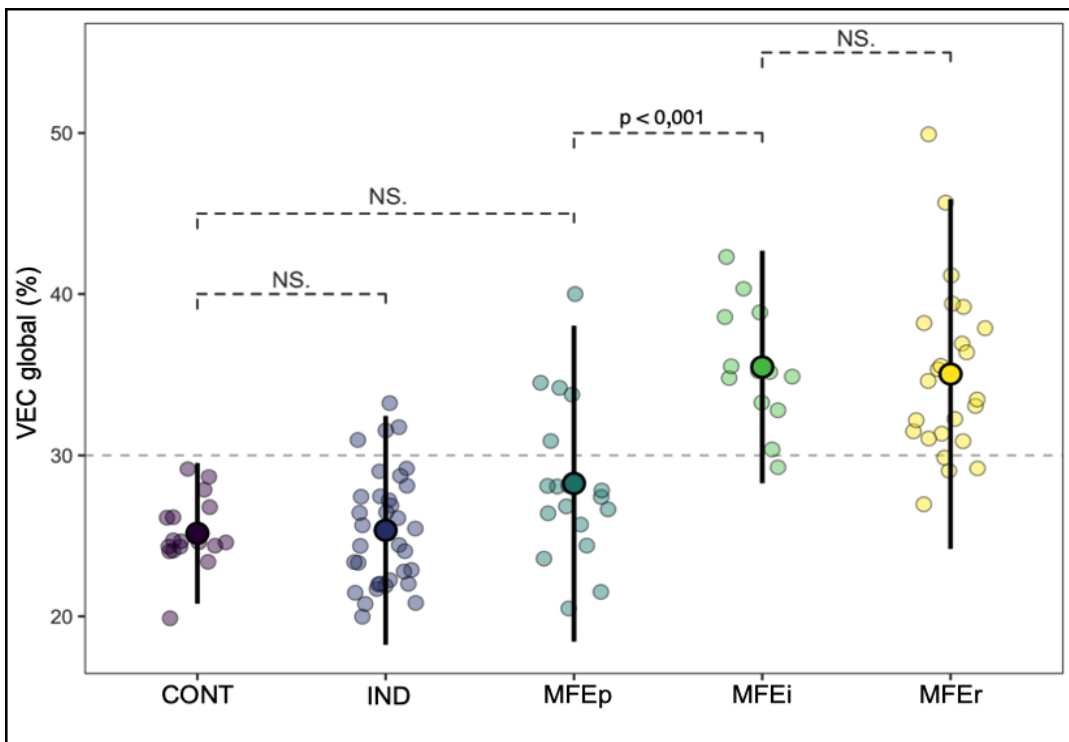


Figura 4 - Distribuição dos valores de VEC global entre os grupos

#### 4.5 Avaliação do mapa T1 remoto (miocárdio sem realce tardio focal)

Em razão do impacto que as áreas de fibrose miocárdica macroscópicas e regionais têm no valor do T1 global, foi feita a avaliação de áreas que, visualmente, não apresentavam realce tardio. Os valores de T1 nativo nestas áreas remotas foi de  $995 \pm 46$  ms no grupo controle e de  $1.008 \pm 41$  ms,  $989 \pm 96$  ms,  $1.056 \pm 32$  ms e  $1.071 \pm 55$  ms nos grupos IND, MFEP, MFEi, MFEr, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos controle, forma indeterminada e nos pacientes sem disfunção ventricular (MFEP). Os pacientes com disfunção ventricular (MFEi e MFEr) não apresentaram valores de T1 nativo remoto com diferença significativa entre si, porém houve diferença estatística se comparados aos grupos controles e pacientes sem disfunção ventricular ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2 e Figura 5).

As médias de volume extracelular nas áreas miocárdicas sem fibrose foram:  $25,0 \pm 2,2\%$  no grupo controle,  $25,1 \pm 3,5\%$  no grupo IND,  $25,1 \pm 3,7\%$  no grupo MFEP,  $30,2 \pm 4,7\%$  no grupo MFEi e  $30,8 \pm 7,4\%$  no grupo MFEr. Não houve diferença entre os grupos CONT, IND e MFEP, nem entre os grupos MFEi e MFEr, porém os três primeiros foram estatisticamente diferentes em relação aos dois últimos ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2 e Figura 6).

Pacientes com e sem realce tardio exibiram diferenças significativas no VEC remoto ( $29,27 \pm 6,26$  vs.  $24,81 \pm 3,50$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ).

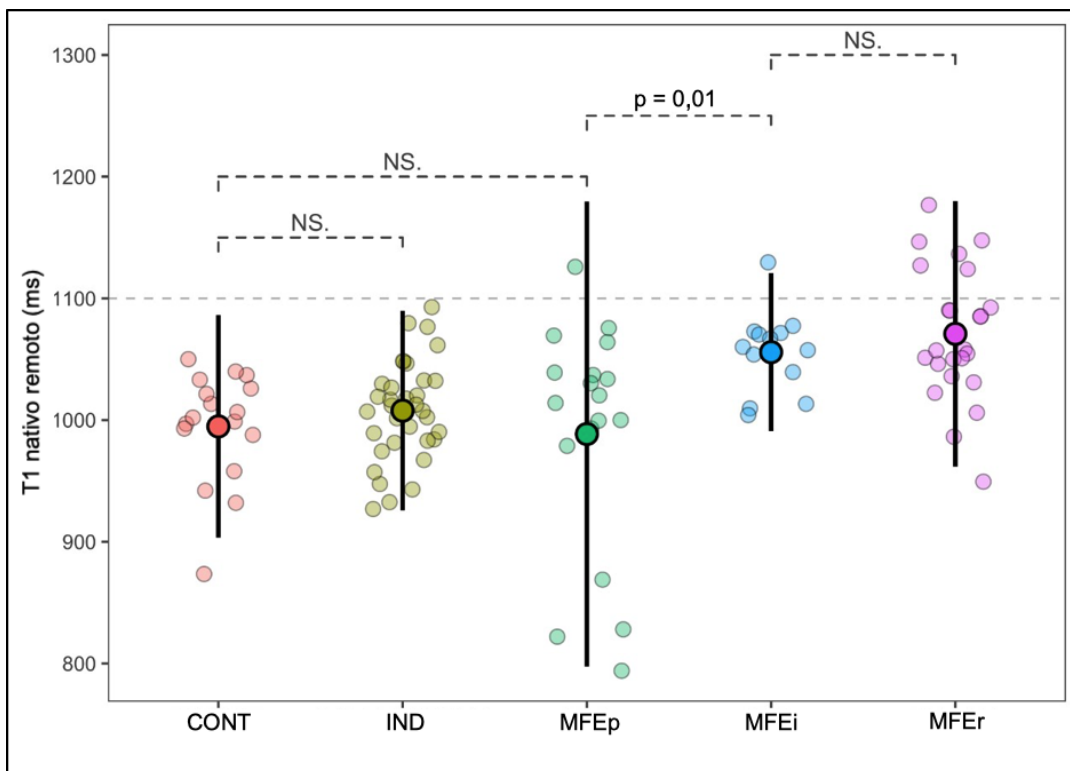


Figura 5 - Distribuição dos valores de T1 nativo remoto entre os grupos

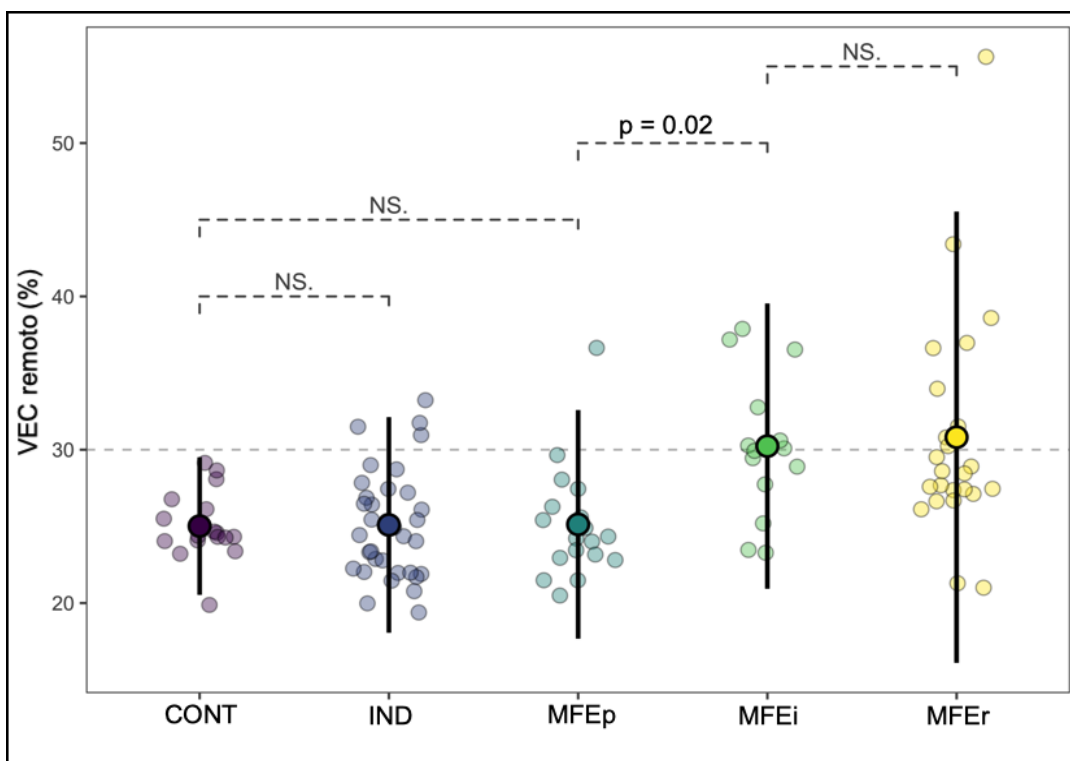


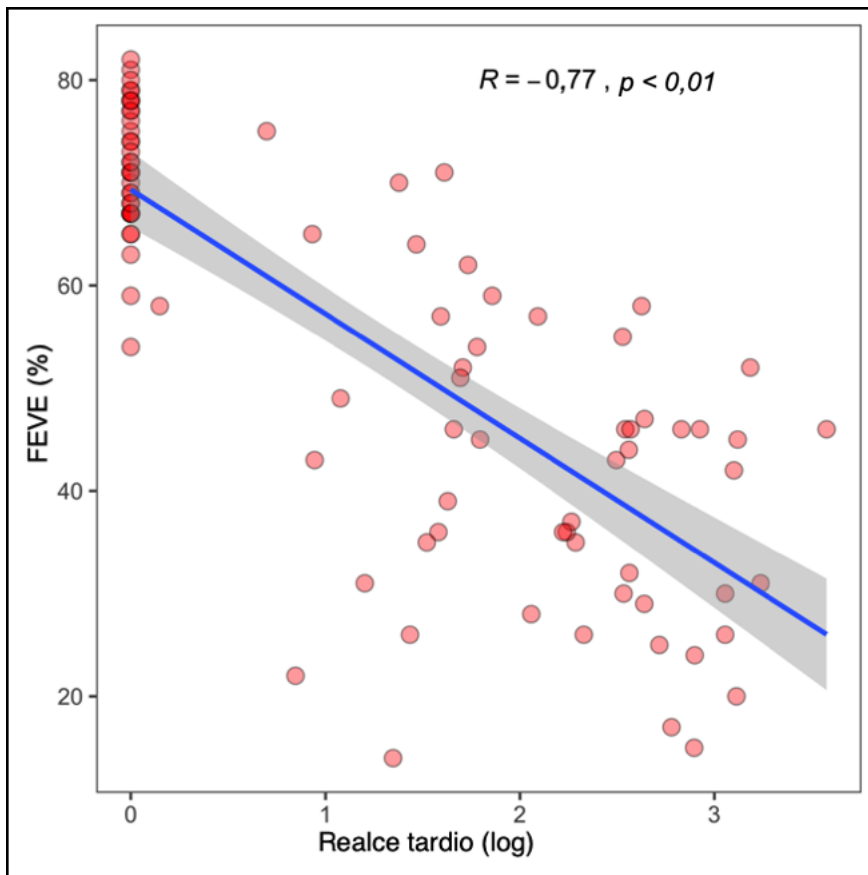
Figura 6 - Distribuição dos valores de VEC remoto entre os grupos

#### 4.6 Relação dos achados da ressonância com desfechos clínicos

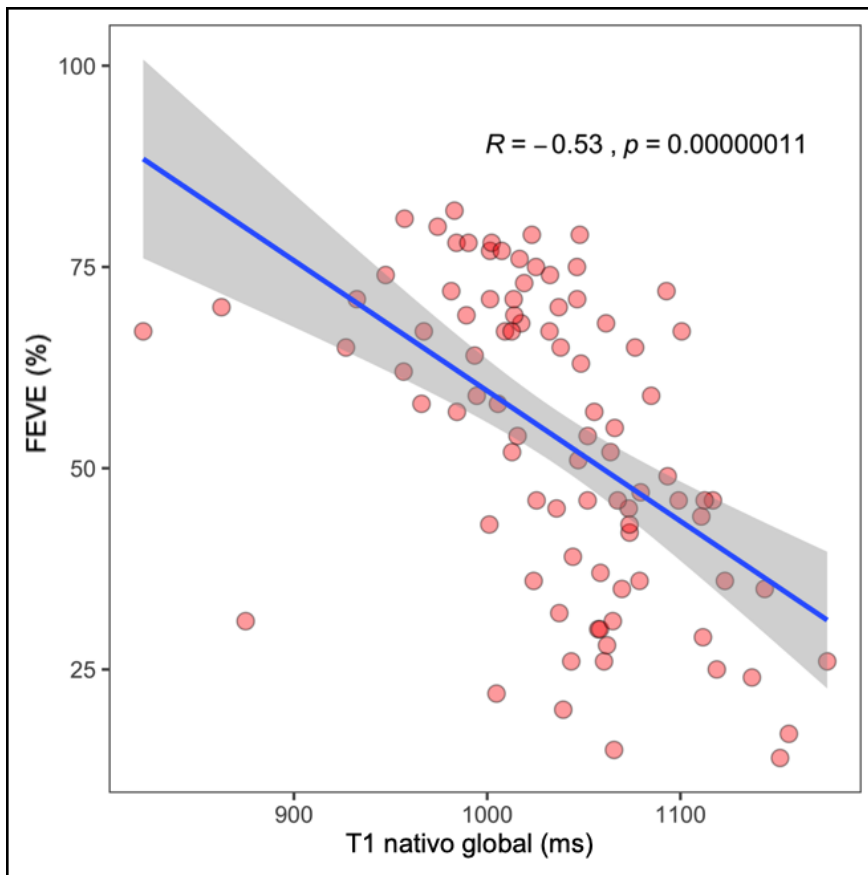
Presença de realce tardio e VEC global apresentaram forte correlação negativa com FEVE ( $R = -0,77$  e  $R = -0,72$ , respectivamente, Figuras 1 e 7). T1 global nativo exibiu moderada ( $R = -0,53$ ) e VEC remoto apenas fraca correlação ( $r = -0,49$ ) (Figuras 8 e 9).

O tempo médio de seguimento foi 43,1 meses. Vinte (22,2%) pacientes apresentaram desfechos pré-especificados (implante de CDI, transplante cardíaco ou morte) – a sobrevida livre mediana de desfecho foi 12,1 meses. Estes pacientes eram de alto risco pelo escore de Rassi (mediana = 12), todos exibiam realce tardio e 80% apresentaram VEC global acima do limite da normalidade. Em um modelo de regressão logística, escore de Rassi, FEVE < 40%, massa de fibrose > 12g e VEC global > 30% foram preditores do desfecho combinado, com *odds ratios* (OR) 1,28 ( $p < 0,001$ ), 7,25 ( $p < 0,001$ ), 9,96 ( $p < 0,001$ ) e 6,77 ( $p = 0,002$ ), respectivamente. Entretanto, após análise multivariada, apenas o escore de Rassi (OR 1,20;  $p = 0,03$ ) e a massa de fibrose (OR 4,62;  $p = 0,027$ ) permaneceram estatisticamente significantes (Tabelas 3 e 4).

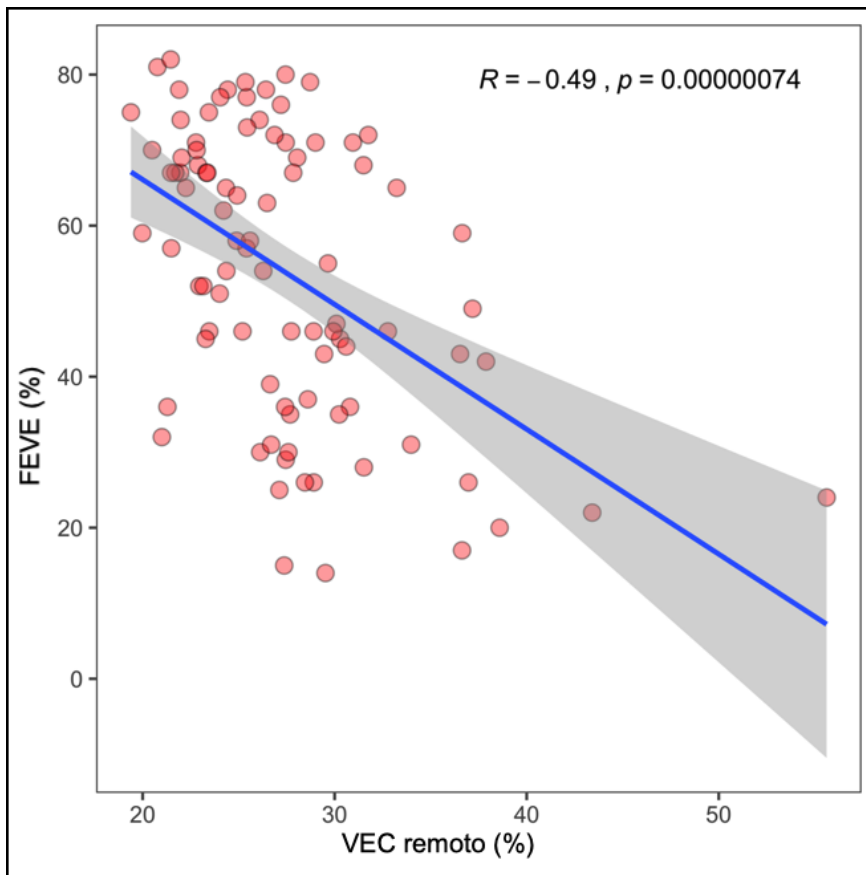




**Figura 7** - Correlação entre VEC global e FEVE



**Figura 8** - Correlação entre T1 nativo global e FEVE



**Figura 9** - Correlação entre VEC remoto e FEVE

**Tabela 3** - Incidência de desfecho combinado (implante de CDI, transplante cardíaco e morte) e TVNS no Holter

	CONT (n=17)	IND (n=34)	MFEp (n=18)	MFEi (n=14)	MFEr (n=24)	P
<b>Desfecho combinado</b>	0	0	3 (16,7)	5 (35,7)	12 (50,0)	< 0,001
<b>Morte</b>	0	0	0	1 (7,1)	4 (16,7)	0,023
<b>Transplante cardíaco</b>	0	0	0	1 (7,1)	2 (8,3)	0,227
<b>Implante de CDI</b>	0	0	3 (16,7)	5 (35,7)	11 (45,8)	< 0,001
<b>TVNS</b>	0	0	9 (50,0)	7 (50,0)	18 (75,0)	< 0,001

**Tabela 4** - Regressão logística dos preditores do desfecho combinado (implante de CDI, transplante cardíaco e morte)

	<b>Desfecho combinado</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b>OR (univariada)</b>	<b>OR (multivariada)</b>
Escore Rassi	Mean (SD)	4,5 (5,2)	11,2 (3,8)	1,28 (1,15-1,46, p < 0,001)	1,20 (1,02-1,43, p = 0,03)
FEVE < 40%	Não	58 (82,9)	8 (40,0)		
	Sim	12 (17,1)	12 (60,0)	7,25 (2,49-22,46, p < 0,001)	1,63 (0,33-8,27, p = 0,544)
Realce tardio > 12g	Não	59 (84,3)	7 (35,0)		
	Sim	11 (15,7)	13 (65,0)	9,96 (3,36-32,31, p < 0,001)	4,62 (1,23-19,15, p = 0,027)
VEC global > 30%	Não	44 (62,9)	4 (20,0)		
	Sim	26 (37,1)	16 (80,0)	6,77 (2,21-25,63, p = 0,002)	0,87 (0,14-5,26, p = 0,874)
VEC remoto > 30%	Não	53 (75,7)	16 (80,0)		
	Sim	17 (24,3)	4 (20,0)	0,78 (0,20-2,48, p = 0,690)	

## **5 DISCUSSÃO**

---

---

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, foram demonstradas as alterações miocárdicas difusas, por meio da técnica de mapa T1 nativo e pós-contraste, em pacientes com doença de Chagas, incluindo alterações do volume extracelular do miocárdio (VEC), nas regiões sem fibrose macroscopicamente evidente (áreas sem realce tardio ou áreas remotas), visto que a presença de alterações de T1 nestas regiões pode estar relacionada à ocorrência de desfechos cardiovasculares maiores <sup>105</sup>.

Os principais achados incluem:

- os valores de T1 remoto e VEC foram diferentes entre pacientes com FEVE normal ou não normal;
- os valores de T1 remoto e VEC foram similares entre pacientes com a forma indeterminada e com FEVE preservada em relação ao grupo controle e entre si;
- tais diferenças permaneceram estatisticamente significativas mesmo após pareamento por idade;
- os valores de VEC remoto foram diferentes entre pacientes com e sem realce tardio miocárdico;
- VEC global teve forte correlação com FEVE e VEC remoto apenas fraca; e
- T1 nativo e VEC não foram fatores preditores dos desfechos pré-especificados.

Também se demonstrou que a presença de realce tardio teve forte correlação negativa com FEVE; a massa de fibrose foi maior em paciente com disfunção ventricular que naqueles com FEVE normal; e somente massa de fibrose > 12 g e escore de Rassi foram fatores preditores independentes do desfecho composto. Esta correlação entre fibrose e

disfunção ventricular está de acordo com os achados previamente publicados por Rochitte et al.<sup>58</sup>, Uellendahl et al.<sup>55</sup> e Torreão et al.<sup>106</sup>, demonstrando que o volume de realce tardio é um marcador de gravidade da doença. Avaliando semelhante ponto de corte de massa de fibrose e desfecho combinado, os achados do presente estudo vão ao encontro daqueles descritos por Senra et al.<sup>39</sup>. Por fim, pacientes categorizados como de alto risco pelo escore de Rassi<sup>35</sup> (12 a 20 pontos) apresentaram correlação estatística com a ocorrência do desfecho combinado, assim como no trabalho original.

Os achados demonstram diferenças nos valores de T1 nativo e pós-contraste e de VEC entre os controles e indivíduos com miocardiopatia, refletindo um aumento do espaço extracelular nestes últimos. Devido à influência da idade, com possível redução nos valores de T1<sup>107</sup>, foi realizado o pareamento do grupo controle baseado em tal critério. Os resultados observados permaneceram significativos mesmo após o pareamento, sugerindo que os achados não são explicados apenas pelas alterações histológicas ocorridas em indivíduos com maior idade.

Os achados de mapa T1 e VEC parecem ter correlação com o grau de disfunção ventricular e de fibrose miocárdica, mesmo após exclusão das áreas de fibrose. Portanto, não foi possível diferenciar, por meio do VEC remoto, os pacientes com a forma indeterminada e aqueles sem disfunção ventricular em relação aos indivíduos do grupo controle. Não obstante, ambos os grupos de pacientes com FEVE não normal (MFEi e MFEr) exibiram VEC remoto maior que os demais grupos e similar entre si. Este resultado reforça que a agressão miocárdica na doença de Chagas pode estar presente em regiões sem sinais de agressão focal pelo realce tardio.

A despeito de apresentarem valores de VEC global semelhantes ao grupo controle, 11,8% dos pacientes com a forma indeterminada apresentaram VEC > 30%. Tal fato pode ter papel importante, particularmente, em grandes amostras de pacientes, podendo ser o VEC global uma ferramenta fundamental para detectar indivíduos em fases



iniciais da doença e já com acometimento miocárdico difuso, porém antes de exibirem disfunção ventricular ou apresentarem focos de realce tardio. Caso demonstre-se que a alteração do T1 nativo ou VEC global esteja relacionada à ocorrência de desfechos maiores, em indivíduos com a forma indeterminada da doença, e estes possam ser prevenidos precocemente com tratamento clínico otimizado, é possível minimizar a morbimortalidade da miocardiopatia chagásica.

VEC global demonstrou predição significativa em análise multivariada, porém não após ajuste às demais variáveis. O escore de Rassi e a massa de fibrose permaneceram significativos mesmo após análise multivariada. Entretanto, é importante ressaltar que o volume de fibrose pode correlacionar-se diretamente ao volume extracelular, especialmente, quando medido por técnicas de limiar (neste estudo, pixéis com intensidade maior que 5 desvios-padrões que a do miocárdio), e podem ter interferido na significância estatística do VEC, após a análise multivariada.

A diferença observada nos grupos MFEi e MFEr com os demais grupos, em relação ao T1 nativo remoto e VEC remoto, pode gerar várias hipóteses fisiopatológicas, que não podem ser comprovadas pelo estudo atual, porém podem ser objetivo de análise futura:

- o processo inflamatório, definido pelo aumento do T1 remoto nativo, pode dever-se à agressão do parasita ou reação imunológica, já presente em áreas de miocárdio aparentemente normal;
- a fibrose miocárdica difusa, definida pelo aumento do VEC no miocárdio remoto, pode ocasionar disfunção ventricular e remodelamento cardíaco independentemente da fibrose focal (realce tardio);
- a fisiopatogenia da doença de Chagas e sua progressão de gravidade pode seguir estágios, sequenciais ou simultâneos: aumento do T1 nativo miocárdico (inflamação), aumento do VEC remoto (fibrose difusa), presença de realce tardio (fibrose focal) e disfunção ventricular.

O fenótipo final da miocardiopatia chagásica pode ser dependente desses fatores e de como eles interagem, fato que pode ser investigado em estudos futuros. Tais características conferem um padrão único à miocardiopatia chagásica com o uso do mapa T1 e VEC desponha como uma ferramenta de diagnóstico precoce de agressão miocárdica global<sup>75-79, 108</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações: é unicêntrico; tem uma coorte relativamente pequena, apesar de não haver dados na literatura com o número de pacientes que foram analisados; não foi realizada correlação histológica, o que, porém, reflete o manejo clínico habitual do paciente com miocardiopatia chagásica, onde o uso da biópsia miocárdica é raro e os riscos de complicações associados a este procedimento invasivo, que não justifiquem seu uso em pesquisa clínica.

Outro ponto limitante é que a sequência MOLLI é baseada em leitura SSFP e, desta forma, sensível a alguns artefatos, sobretudo de movimento, e à variabilidade da frequência cardíaca. Isso pode ser mais relevante em pacientes com espessura miocárdica reduzida, o que aumenta a probabilidade de efeito de volume parcial nas medidas. Entretanto, tais artefatos podem ser corrigidos após uma análise visual mais cuidadosa e reajuste das regiões de interesse (ROI's).

## **6 CONCLUSÃO**

---

---

## 6 CONCLUSÃO

Os dados gerados no presente estudo permitem concluir em relação ao objetivo primário que:

- O T1 nativo e o volume extracelular do miocárdico (VEC), tanto global como remoto (medido apenas no miocárdio sem realce tardio) estão significativamente aumentados em pacientes com miocardiopatia chagásica nos estágios com disfunção ventricular esquerda, mesmo que esta disfunção seja apenas intermediária.
- Os estágios indeterminados e com função ventricular esquerda preservada não apresentaram T1 nativo e VEC significativamente diferentes dos controles.
- O número de pacientes com VEC alterado (>30%) é progressivo e significativamente maior quanto maior for o estágio de gravidade da miocardiopatia chagásica e esteve presente em 11,8% dos pacientes em estágio indeterminado.
- O VEC do miocárdio remoto é significativamente maior em pacientes com realce tardio miocárdico comparado aos pacientes sem realce tardio focal detectável.
- O VEC global do miocárdio tem forte correlação com a fração de ejeção do VE.

Em relação aos objetivos secundários deste estudo, pode-se concluir que:

- O T1 nativo e o volume extracelular do miocárdico (VEC), tanto global como remoto não foram preditores independentes dos eventos cardiovasculares pré-especificados (TVNS, morte, transplante cardíaco ou implante de CDI) neste grupo de pacientes.

A caracterização tecidual por meio da técnica de mapa T1 destaca-se como um método promissor de avaliação da miocardiopatia chagásica. Por meio dela, pode-se estimar o aumento do volume extracelular, permitindo a detecção de alterações que sugiram desarranjo estrutural histológico, mesmo em situações onde ainda não haja evidência de realce tardio miocárdico.

Diante destes resultados, é possível gerar novas hipóteses fisiopatológicas, o que futuramente podem dar suporte a esta técnica, como ferramenta de estratificação prognóstica na doença de Chagas.

## **7 REFERÊNCIAS**

---

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. Chagas E. Summula dos conhecimentos actuaes sobre a Trypanosomiase Americana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1935;30(3):317-416.
3. Moseley V, Miller H. South American trypanosomiasis (Chagas' disease). Arch Intern Med. 1945;76:219-29.
4. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(7):2034-9.
5. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases – Summary. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(13):113-20.
6. Coura JR, Carlos J, Dias P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(Suppl 1):31-40.
7. World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. World Heal Organ Tech Rep Ser. 2012;(975):v-xii, 1-100.
8. Correa R. *Triatoma* in the State of São Paulo; its role in the transmission of Chagas' disease. Rev Paul Med. 1951;39(4):379-80.

9. Piccinali RV, Marcet PL, Noireau F, Kitron U, Gürtler RE, Dotson EM. Molecular population genetics and phylogeography of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in South America. *J Med Entomol*. 2009;46(4):796-809.
10. Pedreira de Freitas J, Amato Neto V, Sonntag R, Bianacalana A, Nussenzveig V, Barreto J. First tests on the accidental transmission of Chagas disease to man by blood transfusion. *Rev Paul Med*. 1952;40(1):36-40.
11. Rosembaum MB, Alvarez AJ, Cerisola JA. The danger of transmission of Chagas' disease by blood transfusion. *Prensa Med Argent*. 1957;44(45):3305-8.
12. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JC, et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(5):351-7.
13. Nóbrega A, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009 Apr;15(4):653-5.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. Portaria Ministerial nº 104 de 25 de janeiro de 2011. *Diário Oficial da União*. 25 jan 2011. *Diário Oficial da União*, n. 16. (Seção 1).
15. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep;1(2):92-100.
16. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1101-8.



17. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116.
18. Chapadeiro E, Lopes E, Mesquita P, Pereira F. Incidência de "Megs" associados a cardiopatia Chagásica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1964;6:287-91.
19. Costa R, Alcantara F. Gastropatia chagásica crônica. *Rev Bras Med.* 1965;22:667-71.
20. Alcantara F, Costa R. Jejunopatia chagásica. *Rev Bras Med.* 1966;23:316-7.
21. Rassi AJ, Rassi A, Marin-neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009 Jul;104(1):152-8.
22. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol.* 2000 Dec;23(12):883-9.
23. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa KDS. Epidemiological, clinical and therapeutic profile of heart failure in a tertiary hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Sep;95(3):392-8.
24. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativol PS, Fernando L, Seguro C, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Jun;90(6):400-6.
25. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da Trypanosomiase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1922;14:5-61.

26. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, Bocchi EA et al. I Diretriz Latino Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 supl.3):1-48.
27. Rossi M. Microvascular cardiomyopathy changes as a cause of chronic in Chagas' disease. *Am Hear J.* 1990 Jul;120(1):233-6.
28. Cunha-Neto E, Bilate A, Hyland K, Fonseca S, Kalil J, Engman D. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity.* 2006 Feb;39(1):41-54.
29. Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Trop.* 2002;81(2):123-32.
30. Leon JS, Engman DM. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. *Front Biosci.* 2003 May;8:e315-22.
31. Sousa GR, Gomes JAS, Fares RCG, Damásio MPDS, Chaves AT, Ferreira KS, et al. Plasma cytokine expression is associated with cardiac morbidity in chagas disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e87082.
32. Higuchi M, Brito T, Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto A, et al. Correlation between T cruzi parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1993;2(2):101-6.
33. Mady C, Helena R, Cardoso A, Carlos A, Barretto P, Lemos P, et al. Current Perspectives Survival and Predictors of Survival in Patients With Congestive Heart Failure Due to Chagas' Cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:3098-102.

34. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510-24.
35. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug;355(8):799-808.
36. Lekieffre J, Libersa C, Kacet S, Caron J, Marchand X. Ventricular extrasystole. Which should be treated and how?. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1986 Apr;35(4):199-203.
37. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM Do, Pereira BDB, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2014 May;102(5):456-64.
38. Rassi Jr A, Rassi S, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Jan;76(1):75-96.
39. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87.
40. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567-76.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(Supl 3):7-29.

42. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CDC, Barretto ACP, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001 Jul;77(1):59-62.
43. Laranja FS. Observações clínicas e experimentais. In: Cançado JR, Chuster M, editors. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 61-78.
44. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faiçal F, Torreão JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke.* 2005 Sep;36(9):2015-7.
45. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda A, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000 Nov;86(9):975-81.
46. Marin-Neto JA, Simoes M V, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo LJ, Amorim DS. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):826-34.
47. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo-Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;69(8):780-4.
48. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(3):158-62.

49. Rosebaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Hear J.* 1955 Oct;50(4):492-527.
50. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1964;17(5):313-46.
51. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, Hoff R, Muniz TM, Guimarães AC, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in Northeast Brazil. *Am Hear J.* 1983 Feb;105(2):287-94.
52. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007 Mar 6;115(9):1124-31.
53. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004 Jun 1;90(6):655-60.
54. Xavier SS, Sousa AS, Brasil PEAA, Gabriel FG, Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Aneurisma apical na fase crônica da doença de Chagas: prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes. *Rev SOCERJ.* 2005;18(4):351-6.
55. Uellendahl M, de Siqueira MEM, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in chagas disease: clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):460-6.
56. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MM, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res.* 2003 Oct;60:96-107.

57. Rassi AJ, Rassi AG, Rassi SG, Rassi LJ, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol.* 1995 Oct;65(4):377-87.
58. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 18;46(8):1553-8.
59. Kalil-Filho R, Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):880-3.
60. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, Higuchi ML, Meneghetti C, Magalhães A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and Gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography.* 1998 Apr;15(3):279-87.
61. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999 Nov;100:1992-2002.
62. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000 Nov;343:1445-53.
63. Alexánder E, Cordova J, Ricalde A, Meave A. SPECT perfusion defects in chronic Chagas' disease: a correlation with cardiovascular magnetic resonance. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(3):437-40.

64. Mello RP De, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Realce tardio miocárdico por ressonância magnética cardíaca pode identificar risco para taquicardia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2012 May;98(5):421-30.
65. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 30;165(1):107-12.
66. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Oct;15:92.
67. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004 Jul;52(1):141-6.
68. Piechnik S, Ferreira V, Dall'Armellina E, Cochlin L, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;19(12):69.
69. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Sep;14:63.

70. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med*. 2014;71(6):2082-95.
71. Fernandes JL, Rochitte CE. T1 Mapping. Technique and Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23(1):25-34.
72. Lee VS. RF Excitation and signal generation. In: Lee VS, editor. *Cardiovascular MR imaging: Physical principles to practical protocols*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 41.
73. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Oct;16(1):69.
74. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular. 2017;19(75):1-24.
75. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 Mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003 Mar 25;5(2):353-9.
76. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu Y, Aletras AH, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 MRI delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;5(6):596-603.



77. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jun;14:42.
78. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):488-97.
79. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013 Jul;99(13):932-7.
80. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):392-8.
81. Scholz TD, Fleagle SR, Parrish FC, Breon T, Skorton DJ. Effect of tissue fat and water content on nuclear magnetic resonance relaxation times of cardiac and skeletal muscle. *Magn Reson Imaging*. 1990;8(5):605-11.
82. Pedersen SF, Thrysøe S a, Robich MP, Paaske WP, Ringgaard S, Bøtker HE, et al. Assessment of intramyocardial hemorrhage by T1-weighted cardiovascular magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Aug;14:59.

83. Fontana M, White SK, Banyersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:88.
84. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):138-44.
85. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):373-83.
86. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi A a, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1206-16.
87. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Hear J*. 2014 Mar;35(10):657-64.
88. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000 Sep;102(12):1388-93.

89. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez-Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002 Apr 29;105(21):2512-7.
90. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005 Nov 8;112(19):2940-5.
91. McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens*. 1990 Oct;3(10):735-40.
92. Kawara T, Derksen R, Groot JR De, Coronel R, Tasseron S, Linnenbank AC, et al. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation*. 2001 Dec;104:3069-75.
93. Anderson KP, Walker R, Urie P, Ershler PR, Lux RL, Karwande S V. Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1993 Jul;92:122-40.
94. Tamarappoo BK, John BT, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Gunson K, et al. Vulnerable myocardial interstitium in patients with isolated left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death: a postmortem histological evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2012 Jun;1(3):e001511.

95. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000 Aug;36(2):220-5.
96. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1664-72.
97. Yang Y, Chen L, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. A Clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):427-34.
98. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
99. Haacke EM, Wielopolski PA, Tkach JA, Modic MT. Steady-state free precession imaging in the presence of motion: application for improved visualization of the cerebrospinal fluid. *Radiology*. 1990;175(2):545-52.
100. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):828-34.
101. Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology*. 2002 Apr;223(1):263-9.
102. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum*. 1970;41:250-1.

103. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan;105(4):539-42.
104. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease - the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Sep;15:78.
105. Reinstadler S, Stiermaier T, Liebetrau J, Fuernau G, Eitel C, de Waha S, et al. Prognostic significance of remote myocardium alterations assessed by quantitative noncontrast T1 mapping in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):411-9.
106. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):97.
107. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):13.
108. Iles L, Pflugler H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1574-80.

## **8 ANEXOS**

---

---

**ANEXOS****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **FIBROSE MIOCÁRDICA DIFUSA NA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR - AVALIAÇÃO DO VOLUME EXTRACELULAR E MAPA T1 DO MIOCÁRDIO**

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

CARGO/FUNÇÃO: Professor Colaborador                      INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 70296

UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor

PESQUISADOR EXECUTANTE: Rodrigo de Jesus Louzeiro Melo

CARGO/FUNÇÃO: Médico Pós-Graduando                      INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 141715

UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 48 meses

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

O senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo, que tem interesse de examinar se o senhor(a) apresenta alguma inflamação ou cicatriz no músculo do coração. Para essa avaliação, será realizado um exame de Ressonância Magnética do coração.

Nesta pesquisa, estudaremos um número mínimo de 88 (oitenta e oito) pacientes, que, igualmente ao senhor(a), apresentam diagnóstico de doença de Chagas e que não apresentam diagnóstico previamente conhecido de doença nas artérias coronárias (artérias do coração) ou infarto prévio. Se o senhor(a) concordar em participar deste estudo, serão realizados os seguintes procedimentos:

- Punção venosa: Será realizada punção periférica de veia do antebraço para infusão de contraste à base de gadolínio, durante a realização do exame;
- Ressonância Magnética do Coração: O senhor(a) ficará deitado de barriga para cima sobre uma mesa por cerca de 60 minutos. Será necessário o senhor encher o peito de ar, soltar todo o ar e prender a respiração por alguns segundos, em alguns momentos durante o exame. O contraste utilizado é um contraste à base de Gadolínio e é bastante seguro. Será necessário o senhor(a) estar em jejum (sem se alimentar) por no mínimo 4 horas antes do exame. O exame de Ressonância não usa radiação para fazer as imagens. Após terminar o exame, o senhor(a) será orientado a aguardar alguns poucos minutos. Após ser liberado, o senhor continuará com seus afazeres profissionais e pessoais, sem a necessidade de ficar internado no hospital ou ter que fazer repouso em casa.

Durante a utilização do contraste, o senhor(a) poderá sentir náuseas e mal estar, sem riscos maiores. O contraste que o senhor(a) receberá é bastante seguro. Existe o risco mínimo de discreta alergia, porém estes efeitos são raros. Alergia mais grave com queda de pressão ou falta de ar, são extremamente raros. O senhor(a) poderá apresentar a sensação de claustrofobia (medo de locais fechados) durante a realização do exame. O aparelho emite sons altos, porém o senhor(a) receberá um protetor auricular para conforto durante o exame. Durante toda a realização do exame, o senhor(a) será acompanhado por profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto ou problema que possa apresentar.



O exame trará informações adicionais sobre sua doença, que o seu médico pode usar para melhorar o seu acompanhamento no consultório, como o encontro de inflamação ou cicatriz no músculo coração, que possibilitará o tratamento específico, se indicado pelo seu médico. Não existem outros procedimentos alternativos que possam ser vantajosos e que nos permita investigar o seu coração dessa forma, pelos quais o senhor(a) possa optar.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o **Dr. Carlos Eduardo Rochitte** e o investigador executante é o **Dr. Rodrigo de Jesus Louzeiro Melo**, que podem ser encontrados no endereço: **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP**, telefones **(11) 2661-5355 / 2661-5207**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Este documento está sendo feito em duas vias de igual teor e uma ficará com o senhor(a). Você terá a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Seus dados serão mantidos em sigilo e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante. O senhor(a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá despesas pessoais para o senhor(a) e os outros participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o senhor(a) e os outros participantes terão direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O Senhor(a) tem o compromisso dos pesquisadores de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.