

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

**HUGO BIZETTO ZAMPA**

**Evolução comparativa de carga fibrótica em estudo de ressonância  
magnética do coração em pacientes com sorologia positiva para  
Doença de Chagas**

São Paulo  
2020

**HUGO BIZETTO ZAMPA**

**Evolução comparativa de carga fibrótica em estudo de ressonância magnética do coração em pacientes com sorologia positiva para Doença de Chagas**

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto.

São Paulo  
2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Zampa, Hugo Bizetto

Evolução comparativa de carga fibrótica em estudo de ressonância magnética do coração em pacientes com sorologia positiva para Doença de Chagas / Hugo Bizetto Zampa. – São Paulo, 2020.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia  
Universidade de São Paulo  
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em  
Cardiologia

Orientador: Dr. Ibraim Maschiarelli Francisco Pinto

Descritores: 1. Doença de Chagas. 2. Miocardiopatia Chagásica /  
Diagnóstico por Imagem. 3. Progressão da Doença.

USP/IDPC/Biblioteca/102/19

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, fonte inesgotável de amor e misericórdia. Deu-me a vida e possibilitou a criação de minha trajetória;

Ao meu pai, Valentin, que, mesmo não o conhecendo, está presente;

À minha mãe, Isabel, meu exemplo e minha guerreira, berço da minha alma, quem me nutre em Sabedoria, quem sempre enxuga minhas lágrimas e a quem dedico todas as minhas vitórias;

À minha irmã, Angélica, mulher sábia e forte, suporte dos meus anseios;

Ao meu sobrinho, João Gabriel, tão jovem, mas que se revela o ser humano mais lindo que existe, com quem aprendo diariamente o que é o amor;

À minha família como um todo, minha ancestralidade, que me dá força e faz com que eu siga;

Ao Samir, meu companheiro de todas as horas, que me incentiva a ser uma pessoa melhor;

Ao Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, referência de conhecimento, meu orientador;

Ao Dr. Tiago Senra Garcia dos Santos, pesquisador nato, que também muito contribuiu à minha formação como médico especialista em Imagem Cardiovascular;

À minha amiga, também pesquisadora, Karla Fabiana Goessler, que sempre me ajuda, mesmo nas horas mais complicadas, e segue comigo, jamais desistindo;

À Deise Miyake, biomédica e amiga, profissional de competência ímpar, que me auxiliou de veras na conclusão desta tese.

*“Jamais desistir”*

*Goessler KF & Zampa HB*

## RESUMO

ZAMPA HB. Evolução comparativa de carga fibrótica em estudo de ressonância magnética do coração em pacientes com sorologia positiva para Doença de Chagas [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2020.

**Introdução.** A Doença de Chagas (DC) é condição clínica com amplo espectro de apresentação, com incidência e prevalência consideráveis em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Sabe-se que a fibrose miocárdica (FM) identificada pela sequência de realce tardio (RT) à ressonância magnética cardíaca (RMC), é fator de risco para pior prognóstico em diversas cardiomiopatias, inclusive na DC. Porém, ainda não se tem dados se há ou não evolução da fibrose miocárdica em pacientes com sorologia positiva para DC e se esta evolução está relacionada a desfechos clínicos. **Objetivos.** Avaliar a extensão e progressão da fibrose miocárdica em exames seriados de RMC em pacientes com duas sorologias positivas para DC. **Métodos.** Selecionados pacientes que já haviam previamente realizado um exame RMC, sendo repetido novo exame de RMC em intervalo mínimo de 01 ano. A análise das características clínicas, monitorização *Holter* – 24 horas, eletrocardiograma ao repouso e radiografia de tórax foi realizada a partir dos prontuários dos pacientes incluídos. **Resultados.** Incluídos 30 pacientes, a maioria mulher (60%), com mediana de idade de 62 anos. Os exames foram realizados com um intervalo de 29 meses (13 a 49 meses). Os pacientes apresentavam-se clinicamente estáveis, sem sinais de insuficiência cardíaca descompensada, sob tratamento clínico otimizado, sem alteração na incidência para arritmias ao *Holter* – 24 horas ou alterações eletrocardiográficas ao repouso entre o primeiro e segundo exames ( $p>0,05$ ). Das variáveis analisadas à RMC, houve aumento da massa ventricular esquerda (de 72g para 82g,  $p=0,01$ ) e do RT (de 3,0g para 3,8g,  $p<0,01$ ) entre os dois exames. Em relação a subgrupos, observou-se progressão do RT de forma significativa nos pacientes com DC nas formas arritmogênica (3,0g para 5,7g,  $p<0,05$ ) e pacientes com fração de ejeção (FE) reduzida (9,0g para 17g,  $p<0,05$ ). A evolução do RT em pacientes com a forma indeterminada da DC apresentou-se com tendência à relevância estatística (1,0g para 2,4g,  $p=0,05$ ). **Conclusão.** Houve progressão da FM em pacientes com sorologia positiva para DC, em especial naqueles com forma

arritmogênica da doença e com FE reduzida. Tal observação pode auxiliar no melhor acompanhamento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas. Ressonância Magnética Cardíaca. Fibrose Miocárdica.

## ABSTRACT

ZAMPA HB. Comparative evolution of fibrotic load in a cardiac magnetic resonance study in patients with positive serology for Chagas disease [thesis]. São Paulo: University of São Paulo, Dante Pazzanese Institute of Cardiology; 2020.

**Introduction.** Chagas' disease (CD) is a clinical condition with a wide spectrum of presentation, with considerable incidence and prevalence in developed and developing countries. It is known that myocardial fibrosis (MF) identified by the delayed enhancement (DE) sequence on cardiac magnetic resonance imaging (CMR), is a risk factor for a worse prognosis in several cardiomyopathies, including CD. However, there is still no data on whether or not there is an evolution of MF in patients with positive serology for CD and if this evolution is related to clinical outcomes. **Objective.** To evaluate the extension and progression of MF in serial CMR exams in patients with two positive CD serologies. **Methods.** Patients who had previously undergone a CMR exam were selected, and a new CMR exam was repeated at least 1 year after the first exam. Included patients had their clinical characteristics, *Holter* monitoring - 24 hours, electrocardiogram at rest and chest radiography extracted from the medical records. **Results.** Thirty patients were included, mostly were women (60%), with a median age of 62 years. The exams were carried out with an interval of 29 months (13 to 49 months). The patients were clinically stable, with no signs of heart failure, under optimized clinical treatment, with no change in incidence for *Holter* arrhythmias - 24 hours or electrocardiographic changes at rest between the first and second examinations ( $p > 0.05$ ). Among the variables analyzed at CMR, there was an increase in left ventricular mass (from 72g to 82g,  $p = 0.01$ ) and DE (from 3.0g to 3.8g,  $p < 0.01$ ) between the two exams. Regarding subgroups, DH progression was significantly observed in patients with CD in arrhythmogenic forms (3.0g to 5.7g,  $p < 0.05$ ) and patients with reduced ejection fraction (EF) (9.0g for 17g,  $p < 0.05$ ). The evolution of DH in patients with the indeterminate form of CD presented a tendency towards statistical relevance (1.0g to 2.4g,  $p = 0.05$ ). **Conclusion.** There was progression of MF in patients with positive serology for CD, especially in those with arrhythmogenic form of the disease and with reduced EF. Such observation can assist in better monitoring of these patients.



**Key words:** Chagas disease. Cardiac Magnetic Resonance. Myocardial fibrosis.

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figuras 1 e 2 - Sequência de realce tardio de uma mesma paciente no primeiro e segundo exames de RMC
- Figura 3 - Valores da variação (resultados primeiro exame – resultados segundo exame de RMC) para as variáveis massa do ventrículo esquerdo e realce tardio do ventrículo esquerdo.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Caracterização geral da amostra.
- Tabela 2 - Dados clínicos e medicações para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.
- Tabela 3 - Apresentação clínica, avaliação eletrocardiográfica ao repouso e escore Rassi para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.
- Tabela 4 - Avaliação *Holter* – 24 horas para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.
- Tabela 5 - Comparação das variáveis qualitativas encontradas nas ressonâncias magnéticas cardíacas.
- Tabela 6 - Comparação para as variáveis quantitativas encontradas nas ressonâncias magnéticas cardíacas.
- Tabela 7 - Dados apresentados em mediana (mínimo – máximo) para a comparação dos valores de RT para as variáveis entre os exames de RMC
- Tabela 8 - Mediana (mínimo – máximo) para o RT do primeiro e segundo exame de RMC.

## LISTA DE SIGLAS

AE	átrio esquerdo
ATC	angioplastia transluminal coronária.
BCC	bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico.
BDASE	bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
BRA	bloqueadores de receptores de angiotensina
CCC	Cardiomiopatia chagásica crônica
DC	Doença de Chagas
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FNT	Fator de necrose tumoral
IC	insuficiência cardíaca
iECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
INF	Interferon
ME-VE	massa do ventrículo esquerdo
NADH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RMC1	Primeiro exame de ressonância magnética
RMC2	Segundo exame de ressonância magnética
RT	Realce tardio
Rx Tx	Raio X de tórax
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF	<i>transforming growth factor</i>
Th	<i>T-helper</i>
TSV-NS	taquicardia supraventricular não-sustentada.
TVNS	taquicardia ventricular não-sustentada
VD	ventrículo direito
VD-FE	fração de ejeção do ventrículo direito.

VD-IVDF	índice do volume diastólico final do ventrículo direito
VD-IVSF	índice do volume sistólico final do ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VE-AS	espessura miocárdica - segmento anterossuperior do ventrículo esquerdo
VE-IL	espessura miocárdica – segmento inferolateral do ventrículo esquerdo
VE-IVDF	índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo;
VE-IVSF	índice do volume sistólico final do ventrículo esquerdo;

## LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual
<	menor que
>	maior que
%	porcentagem
cm	centímetros
g	gramas
g/cm <sup>3</sup>	gramas por centímetro cúbico
Kg	quilograma
m <sup>2</sup>	metros quadrados
min	minutos
ml	mililitros
ml/kg	mililitros por quilograma
mm	milímetros
mmol/Kg	milimoles por quilograma
mmol/ml	milimoles por mililitros
n	número
T	tesla

## **Normalização Adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 Epidemiologia e Mecanismos de Transmissão .....	17
1.2 Fisiopatologia .....	19
1.3 Aspectos Clínicos.....	21
1.3.1 Fase Aguda .....	21
1.3.2 Fase Crônica .....	22
1.3.2.1 Forma Crônica Indeterminada.....	23
1.3.2.2 Cardiomiopatia Chagásica Crônica .....	23
1.3.2.3 Forma Crônica – Acometimento Digestório .....	25
1.4 Diagnóstico.....	25
1.5 Tratamento .....	26
1.6 Prognóstico.....	27
1.7 A Ressonância Magnética Cardíaca .....	27
1.7.1 Protocolos de Aquisição.....	28
1.7.2 Papel Prognóstico da Fibrose Miocárdica.....	29
1.7.3 Doença de Chagas e Ressonância Magnética Cardíaca .....	30
<b>2 HIPÓTESE</b> .....	<b>31</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
3.1 Objetivo Primário .....	32
3.2 Objetivo Secundário .....	32
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
4.1 Ética .....	33
4.2 Delineamento do Estudo.....	33
4.3 População-Alvo .....	33
4.3.1 Critérios de Inclusão .....	34
4.3.2 Critérios de Exclusão .....	34
4.4 Ressonância Magnética Cardíaca.....	35
4.5 Análise das Características Clínicas e dos Exames Complementares.....	36
<b>5 ESTATÍSTICA</b> .....	<b>37</b>
5.1 Análise Estatística .....	37
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>



<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) foi primeiramente descrita em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, tendo como fator causal o parasita flagelado *Trypanosoma cruzi*, uma homenagem a seu mentor, doutor Oswaldo Cruz. É doença que acomete cerca de oito a dez milhões de indivíduos na América Latina<sup>1, 2</sup>, onde permanece endêmica e é também denominada tripanosomíase americana. Com a mobilidade cada vez mais frequente entre os continentes, a DC amplia sua prevalência e desloca sua importância para além Hemisfério Sul; deixa de ser, dessa forma, preocupação apenas em países considerados em desenvolvimento<sup>3</sup>.

O parasito pode acometer diversos órgãos, sendo que a forma cardíaca é a que mais incapacita os infectados e é a principal causa de óbito entre eles. Dr. Chagas destacou alterações cardiovasculares ainda com o polígrafo de Jacquet, em um momento em que o eletrocardiograma ainda não se encontrava disponível em nosso país<sup>4</sup>. Os indivíduos podem permanecer anos em uma fase praticamente sem sintomas e podem evoluir para quadros exuberantes, desenvolvendo dilatação das câmaras cardíacas, arritmias, tromboembolismo e insuficiência cardíaca grave; não obstante, são pacientes que carecem de atenção específica por parte das instituições privadas e governamentais pelo alto custo empregado em seu tratamento, com uma chance 7,5 vezes maior de incapacitação quando comparada à malária<sup>5</sup> e com um custo anual estimado de U\$ 1 bilhão<sup>6</sup>.

### 1.1 Epidemiologia e Mecanismos de Transmissão

Dr. Carlos Chagas é um dos únicos pesquisadores do mundo que descobriu uma doença e descreveu todo o ciclo a partir dela envolvido: o parasita responsável, seu vetor e reservatórios naturais e, como resultado final, a própria infecção no homem<sup>7</sup>. Não obstante, detalhou todo o comportamento da enfermidade no homem, incluindo a patogênese das fases por qual o infectado passa<sup>8</sup>.

A história natural da DC se inicia há milhões de anos, como doença enzoótica de animais selvagens<sup>9</sup>. À medida que a ação humana predatória avança, no momento em que se invade a biosfera natural do parasito, a DC transformou-se em antropozoonose, transmitida vetorialmente por triatomídeos hematófagos (*Triatoma infestans*, *Triatoma sordida*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma tibiamaculata*,

*Triatoma arthurneivai*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma dimidiata*, *Panstrongylus megistus*, *Panstrongylus geniculatus*, *Panstrongylus diasi*, *Rhodnius neglectus*, *Rhodnius prolixus*, *Rhodnius megistus* e *Rhodnius domesticus*), bem adaptados em serem os reservatórios do parasita *T. cruzi*<sup>10</sup>. Os primeiros tripanosomas eram parasitas monogenéticos de insetos que não eram hematófagos. Quando os triatomídeos se adaptaram ao hábito de se alimentarem de sangue, os tripanosomas passaram por modificações tais que permitiram o desenvolvimento de membranas e flagelos para sua livre circulação no sangue dos hospedeiros infestados. Ao habitarem o ambiente peridomiciliar humano, estabeleceu-se a comunicação entre meio natural e doméstico e esta ainda se confirma como a forma de transmissão de maior impacto na propagação da doença, com inúmeros infectados e, aproximadamente, 75 a 90 milhões de expostos à doença ao redor do mundo, em especial na América Latina<sup>9</sup>.

Por meio da picada do inseto, fezes infestadas de parasitas ali depositadas são inoculadas na corrente sanguínea e invadem o sistema monofagocítico do novo hospedeiro. O intervalo entre a picada do inseto e quantidade de fezes depositadas ali próximas, número de parasitas eliminados, porcentagem de formas infectantes eliminadas, capacidade de penetração do parasita na circulação sanguínea e intensidade do prurido gerado pela picada do vetor são fatores que precisam ser considerados neste contexto<sup>9</sup>. Os triatomídeos, em média, depositam 40 parasitas por evacuação enquanto, por exemplo, os insetos *P. megistus*, 232<sup>2</sup>.

Hoje, no entanto, pode-se afirmar que a transmissão por via oral é a principal via de infecção entre humanos. Com a urbanização do vetor, triatomídeos são triturados durante o processamento artesanal de alimentos, sólidos ou líquidos, como é o caso de contaminações de cana de açúcar ou de açai<sup>11</sup>.

Como outras formas de transmissão, há também a transmissão vertical ou infecção congênita, ao cruzar a barreira placentária de mães infectadas pelo parasita<sup>2</sup>. Antes do parto, a grande quantidade de parasitos circulantes no sangue materno e a redução produção de interferon-gama durante a gestação são apontadas como responsáveis às maiores taxas de contaminação dos neonatos<sup>12</sup>; mães que apresentam maior ativação monocítica do seu sistema de defesa não transmitem a doença a seus filhos<sup>13</sup>. Em países cujo controle vetorial é mantido com sucesso, a transmissão vertical é foco de atenção, ainda mais com o aumento do fluxo migratório de mulheres latinoamericanas para regiões não endêmicas ao redor do mundo, como Europa e América do Norte. Ademais, o diagnóstico da transmissão congênita da DC

é extremamente importante como política de saúde pública, uma vez que gestantes cronicamente infectadas podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas, e seus filhos, assim que desenvolverem a forma aguda sintomática da doença, podem ser tratados e curados de forma definitiva<sup>14</sup>. Outras formas de transmissão menos frequentes são transplante de órgãos, transfusões sanguíneas, intercuro sexual, acidentes laboratoriais e picada de outros insetos vetores infectados<sup>15</sup>.

## 1.2 Fisiopatologia

O processo fisiopatológico da DC envolve resposta inflamatória do hospedeiro, dano e fibrose celulares.

Os parasitas depositados na pele ou mucosas geram uma reação local - sinal de Romaña ou chagoma - em virtude de resposta linfomonocitária do organismo infectado. Formas tripomastigotas são envolvidas pelos macrófagos nesse processo e são carregadas até fígado, baço, linfonodos, trato digestório, miocárdio e músculo esquelético na forma de pseudocistos de amastigotas. A natureza e o padrão inflamatório ainda permanecem não totalmente esclarecidos, mas parecem estar relacionados à expressão, pelo paciente, de citocinas específicas, sejam elas relacionadas a células Th1, endotelinas, eicosanoides, além de envolver células dendríticas, macrófagos, linfócitos T e B. Com a ruptura destes pseudocistos no músculo cardíaco ou nos plexos mioentéricos, ocorrem novos processos inflamatórios mediados por células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup><sup>16</sup> e por interleucinas, principalmente IL-2, IL-4 e IL-17<sup>17</sup>, com consequente destruição celular, dilatação da microcirculação e fibrose. Durante infecção aguda, células mononucleares produzem elevadas quantidades IFN-gama, FNT-alfa e IL-6. Além do que foi exposto, outros mediadores inflamatórios, incluindo IL-8 e FNT-alfa, podem estar envolvidos a induzir fibrose e hipertrofia miocárdica a partir da estimulação de síntese de *TGF-beta*, por este estimular a diferenciação celular de miofibroblastos e induzir a síntese de fatores de crescimento tissular<sup>18</sup>. *TGF-beta* demonstrou ser fator independente associado a mortalidade, taxas de hospitalização por IC ou arritmias<sup>19</sup>. Induzem-se, portanto, cardiomiopatia dilatada, arritmias e alterações na peristalse do trato gastrointestinal. O período de incubação varia de 1 a 2 semanas após a transmissão vetorial e o que evidencia a fase aguda da doença é a parasitemia detectável microscopicamente. A forma oral de

transmissão do parasito não deve ser negligenciada na investigação clínica, ainda mais em quadros agudos de febre de origem desconhecida<sup>20</sup>.

Também foram identificadas a síntese e a participação de espécies reativas de oxigenação mitocondrial, contribuindo para formação de metabólitos oxidativos nos cardiomiócitos<sup>21</sup>. A inadequada atividade mitocondrial impede a eliminação destes metabólitos produzidos durante a fase crônica na doença - pacientes chagásicos sintomáticos exibem maiores níveis de espécies oxidativas e fatores inflamatórios, com disfunção mitocondrial mais pronunciada, quando em comparação a indivíduos infectados clinicamente assintomáticos. Não está devidamente elucidado o que dispara tais defeitos celulares e julga-se que as manifestações clínicas também possam ser subtipo parasitário-hospedeiro dependentes<sup>18</sup>.

A infecção resulta da quantidade e formas do parasito inoculadas, de taxas de reinfeção se presentes, receptores moleculares específicos no hospedeiro e da resposta imunológica do indivíduo. É importante salientar que, geograficamente, o espectro de desfechos para pacientes infectados é muito variável, até por estar sob o escopo da influência de diversas linhagens de parasitas conhecidas; na América, por exemplo, há seis delas, nomeadas de TcI-VI, identificadas por meio de técnicas que utilizam reações de cadeia em polimerase (*PCR*)<sup>22</sup>. As variedades I e II são reconhecidas como principais, pois participam na infecção humana. A TcII está associada a maior parasitemia e a manifestações clínicas mais graves. TcI é mais prevalente ao norte da América do Sul e América Central, em participação de ciclos silvestres. Apenas esporadicamente TcIII e TcIV causam doença nos seres humanos. Estudos envolvendo *PCR* mostram uma proporção significativa de TcI entre argentinos com acometimento cardíaco crônico<sup>22</sup>. Já as variedades TcV e TcVI foram encontradas em pacientes com reativação de miocardites<sup>23</sup>.

À medida que o parasita se hospeda e leva à infecção do miocárdio, o organismo procura controlar sua proliferação - a inflamação assim resultante promove fibrose miocárdica e consequente remodelamento cardíaco<sup>17</sup>. Aos sobreviventes da fase aguda, uma resposta imunocelular procura controlar a replicação dos parasitas, sendo que, em 4 a 8 semanas, há resolução dos sintomas, se houver, e estabiliza-se a parasitemia. Assim, inicia-se uma fase crônica, na maioria das vezes assintomática, e estima-se que 20 a 30 % dos infectados evoluam para o acometimento cardíaco da doença<sup>5</sup>.

Histologicamente, achados microscópicos revelam fibrose, vacuolização celular, com infiltração inflamatório difuso, predominantemente linfocítico<sup>24</sup>, linfomononuclear<sup>25</sup>, com abundante eosinofilia, degeneração hialina, edema intracelular e desorganização de miofibrilas<sup>26</sup>. Espessamento, edema e hipertrofia da camada íntima e média da vasculatura arterial, congestão venosa e dilatação dos capilares são achados frequentes. Em sua avaliação macroscópica, os principais achados na DC incluem dilatação das câmaras cardíacas e hipertrofia miocárdica. Também são encontrados aneurismas, pseudoaneurismas e trombos murais em diferentes estágios de organização. A fibrose miocárdica pode ser focal ou difusa e é encontrada praticamente em todos casos, com intensidade variável; acomete, em maior ordem de frequência, ventrículo esquerdo, ventrículo direito, átrio direito e átrio esquerdo. Na cardiomiopatia dilatada, tais lesões vasculares, associadas a fatores dinâmicos da doença, como hipotensão, contrações ectópicas ou ineficientes, contribuem para a presença de isquemia miocárdica e, dessa forma, perpetuam a evolução da doença<sup>27</sup>.

Ainda que a patogênese da DC permaneça incompletamente compreendida, é consenso que a constância e virulência do parasita, elencados aos mecanismos autoimunes desencadeados pelo hospedeiro, bem como às disfunções neurogênicas e microvasculares resultantes do insulto parasitário, sejam elementos centrais para o entendimento da progressão da doença<sup>5, 28</sup>.

### **1.3 Aspectos Clínicos**

O curso clínico da DC divide-se em fases aguda e crônica<sup>29</sup>.

#### **1.3.1 Fase Aguda**

A fase aguda da doença é menos frequente e está relacionada ao intenso parasitismo no organismo, podendo se manifestar de maneira branda ou exuberante. As formas tissulares do *T.cruzi* se multiplicam nos cardiomiócitos e, ao causar a ruptura dessas células, mediadores inflamatórios são liberados na circulação sanguínea, dentre eles imunoglobulinas e fatores do complemento. Inicialmente, reações focais envolvem a participação de linfócitos, células NK e macrófagos na destruição da membrana celular das células acometidas, e, posteriormente, aos

componentes celulares em si. A fusão após o contato entre essas três linhagens de células leva à pinocitose, tumefação, vacuolização e destruição celular, associadas ou não à agregação plaquetária e formação de microtrombos de fibrina, induzindo miocardite e isquemia miocárdica. Destruição neuronal miocárdica e dos plexos neurais de órgãos do trato gastrointestinal também podem ocorrer<sup>30</sup>.

Essa fase dura de 4 a 16 semanas e, geralmente, é assintomática ou oligossintomática, quando a maioria dos pacientes apresenta apenas febrícula ou outros sintomas autolimitados. Se o paciente evolui de forma sintomática, febre prolongada, mal-estar, hepatoesplenomegalia, linfonomegalias, edema e sinais de inoculação do parasito - chagoma ou sinal de Romana - são sinais clínicos da doença<sup>9</sup>. Alterações neurológicas e cardíacas são raras; a mortalidade da fase aguda varia de 5 a 10%, principalmente em crianças, sendo miocardite ou meningoencefalite as causas mais frequentes<sup>31</sup>.

A fase aguda geralmente é autolimitada, sendo que, logo após, o paciente permanece cronicamente infectado se não for tratado. Entre 60 e 70% dos pacientes nunca desenvolverão sintomas, mas ao redor de 40% terão acometimento visceral crônico após 20 a 30 anos da infecção aguda. Reativação da doença é rara, exceto em pacientes imunossuprimidos<sup>8</sup>.

### **1.3.2 Fase Crônica**

A maioria dos pacientes, porém, evoluem para a forma crônica da DC com expressão clínica, sejam por manifestações radiológicas e / ou ecoeletrocardiográficas, associadas a sintomas. Tal processo ocorre, aproximadamente, duas décadas após a primoinfecção, possuindo uma fase indeterminada quanto aos aspectos clínicos, mas também fases com acometimento cardíaco, extracardíaco ou ambos<sup>9</sup>. As formas crônicas da DC com acometimento sistêmico incapacitam a maioria dos pacientes em suas épocas produtivas, além de se associarem a aumento de morbimortalidade, constituindo importante problema de saúde pública atualmente<sup>22</sup>.

### 1.3.2.1 Forma Crônica Indeterminada

A forma crônica indeterminada da DC é geralmente prolongada, assintomática ou oligossintomática, que segue a infecção primária do *T.cruzi*, com mais de 70% dos pacientes permanecendo nesta fase. Apresentam melhor prognóstico, pois, apesar de sorologia positiva para DC, não há envolvimento cardíaco ou extracardíaco<sup>2</sup>.

Observa-se, microscopicamente, miocardite focal leve, envolvendo linfócitos, células plasmáticas, macrófagos e mastócitos, acumulados no espaço intersticial do miocárdio, mas que não estabelecem contato célula-a-célula do hospedeiro, sem invasão ou destruição celular, como ocorre na fase aguda da doença. Ao se avaliar a fase em seu interim, concebe-se que a fase indeterminada representa mais um estado de equilíbrio entre parasita e hospedeiro que propriamente uma fase de danos. O grande desafio para equipe médica que acompanha os pacientes é a incerteza de como a doença evolui, uma vez que não há, atualmente, marcadores confiáveis que identifiquem essa progressão<sup>30</sup>. Parece haver uma intensificação do processo inflamatório por meio dos linfócitos T CD8+, estimulados à síntese e expressão de fatores citotóxicos, células essas reativadas a partir de macrófagos que contenham partículas de *T.cruzi*<sup>32</sup>.

### 1.3.2.2 Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Aproximadamente, 30 a 50% dos pacientes em forma indeterminada evoluirão para o acometimento crônico do coração, denominada Cardiomiopatia Chagásica Crônica<sup>22</sup>. Embora não muito bem compreendido, pensa-se que variedades de parasitas, carga de parasitas inoculados, resposta imune do hospedeiro, presença ou ausência de reinfecção sejam os fatores para que isso ocorra. A cardiomiopatia dilatada é a forma mais grave da DC crônica, acompanhada de elevada mortalidade. A disfunção ventricular leva à IC, arritmias, bloqueios cardíacos, eventos tromboembólicos e, por vezes, à morte súbita<sup>1</sup>, com uma taxa de mortalidade acumulada para cinco anos superior a 50%<sup>22</sup>.

A CCC traz elementos de insuficiência cardíaca progressiva, hipertrofia miocárdica e degeneração dos cardiomiócitos, com resultante fibrose intersticial e destruição de células do sistema condutor, a partir de um longo e incessante processo de destruição e reparação celulares, ocasionados por miocardite permanente. Embora



raros, parasitas podem ser encontrados em outros órgãos, acompanhados de reação inflamatória local, fenômenos tromboembólicos e congestão microvascular. Não há, na fase crônica em relação à fase indeterminada, grandes alterações quanto ao parasitismo ou a mudanças nos anticorpos séricos. Parecem existir, no entanto, diferentes formas de resposta linfocitária a partir da presença de epítomos miocárdicos específicos<sup>33</sup>. Sugere-se um mecanismo autoimune em virtude da queda do parasitismo no hospedeiro e persistência e progressão das lesões, porém, tal hipótese ainda não pode ser plenamente corroborada haja vista a grande variação de manifestações clínicas, períodos de exacerbação e remissão da doença e a ausência de anticorpos específicos que possam ser dosados.<sup>30</sup>

As primeiras manifestações do acometimento cardíaco na DC são alterações eletrocardiográficas inespecíficas, que podem manifestar-se em distúrbios de condução; a mais frequente é o bloqueio de ramo direito associada a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Ocorrem, no entanto, as mais variadas anormalidades arritmogênicas, desde extrassístoles isoladas, em pares e a taquicardias, supraventriculares ou ventriculares, sendo estas últimas marcadores de pior prognóstico e preditoras independentes de mortalidade. Disautonomia pela disfunção vagal leva à redução da frequência cardíaca nesses pacientes, independente de estímulos fisiológicos ou farmacológicos; parece ocorrer uma destruição de células ganglionares vagais e de ramos nervosos após constantemente expostos a processos inflamatórios e a anticorpos anti-receptores muscarínicos. O bloqueio atrioventricular total pode ser evolução final da doença, com necessidade de implante de marcapasso. À radiografia, há aumento da silhueta cardíaca, sem necessariamente se fazer presente congestão pulmonar. Alterações da contratilidade ventricular, direita ou esquerda, sistólica ou diastólica, segmentar (inferolateral esquerda ou formação de aneurismas apicais) ou difusa também fazem parte deste espectro clínico. Eventos tromboembólicos, decorrentes de disfunção ventricular esquerda, trombos murais, aneurismas apicais e arritmias cardíacas, apontam como terceira causa de óbito. O exame físico mostra irregularidades do ritmo cardíaco, bradicardia, abafamento, ritmo em galope, alterações do exame clínico valvar, congestão hepática e hipotensão. Nas fases iniciais da CCC, os pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos, com nenhuma ou poucas alterações no exame físico ou complementar. Com o desenvolver da doença, mesmo em casos severos, aumento da silhueta cardíaca e alterações eletrocardiográficas podem passar

desapercebidos pelo paciente, pois nem sempre são acompanhadas de sintomas. Se estes aparecerem, o paciente queixa-se de dispneia, edema de membros inferiores, dor torácica, tontura, alterações visuais, palpitações ou síncope<sup>4, 27, 31, 34, 35</sup>.

Pacientes com CCC apresentam pior prognóstico atribuído à instabilidade elétrica causada pela severidade das arritmias ventriculares, disautonomia e anormalidades na perfusão miocárdica. Uma vez estabelecido, persiste o remodelamento miocárdico pela ativação neuro-hormonal *per se*, e, assim, um ciclo vicioso de progressão se instala. É demonstrado que dimensões das câmaras cardíacas esquerdas e fração de ejeção ventricular esquerda são preditores de eventos clínicos fatais e não fatais<sup>1</sup>.

### **1.3.2.3 Forma Crônica – Acometimento Digestório**

Problemas digestórios são observados em um terço dos pacientes chagásicos e, usualmente, resultam em dilatação do trato gastrintestinal - megaesôfago e megacólon - pela destruição nos neurônios ganglionares do plexo mioentérico. Há perda da motilidade esofágica, perda da peristalse colônica, com piora do trânsito alimentar, o que exacerba um ciclo vicioso de hipertrofia muscular desses órgãos e, conseqüentemente, piora da dilatação pela disperistalse já vigente. As manifestações clínicas esofágicas vão desde tosse, disfagia, odinofagia, refluxo gastroesofágico a perda de peso e pneumonias de repetição por broncoaspirações. Megacólon é caracterizado por constipação prolongada e pode envolver fecalomas, volvo e isquemia colônica. A forma gastrintestinal da DC é menos frequente que a CCC<sup>36, 37</sup>.

## **1.4 Diagnóstico**

Na fase aguda, o diagnóstico clínico da DC é um composto de sintomas gerais, inespecíficos, mal estar, febre, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia, e, em alguns pacientes, há a presença do chagoma ou sinal de Romana<sup>2</sup>. Parasitas podem ser detectados por meio de visualização direta no sangue, pelo método de avaliação em gota espessa, análise direta de outros fluidos biológicos, como o líquido cerebrospinal, ou pelo método de PCR, meio diagnóstico mais sensível na fase aguda e também teste de eleição na detecção precoce em pacientes receptores de

orgãos transplantados, em casos de exposição acidental ou em casos de doença congênita aguda<sup>38</sup>.

Já fase crônica da DC é caracterizada por baixa parasitemia<sup>39</sup>, sendo indicados testes parasitológicos indiretos como o *ELISA*, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta - para diagnóstico e confirmação dos casos<sup>5</sup>. É importante utilizar dois métodos diferentes, uma vez que, isolados, não são suficientemente sensíveis ou específicos<sup>40</sup>.

## 1.5 Tratamento

A DC é extremamente negligenciada quando se fala em importância das doenças tropicais conhecidas<sup>2</sup>. As medicações tripanocidas atuais reduzem a parasitemia, porém não parecem impedir a progressão da forma cardíaca da doença<sup>41</sup>. O tratamento da DC é mandatório para todas as infecções agudas causadas por transmissão vetorial, oral, congênita, acidentes laboratoriais ou em transplantados com reativação da doença em indivíduos sob terapia imunossupressora<sup>18</sup>.

Há apenas duas drogas estão liberadas para o tratamento<sup>42</sup>: Benzonidazol e Nifurtimox. <sup>11</sup>Benzonidazol é a droga é mais comumente empregada no meio brasileiro, com indicação e eficácia observadas apenas quando indicada na fase aguda da doença. Possui ação tripanomicida: aumenta a fagocitose e lise parasitária por mecanismos dependentes de INF-gama, além de inibir a proliferação dos parasitos ao bloquear mecanismos *NADH*-fumaratereductase dependentes<sup>43</sup>. Ambas apresentam sucesso clínico nas fases agudas e fases congênicas da doença, sendo que as doses administradas podem ser maiores nesses últimos casos. É necessária terapêutica prolongada, cujos fármacos utilizados podem apresentar eventos adversos severos em até 40% dos casos. Os efeitos adversos mais frequentes são hipersensibilidade cutânea e desconforto gastrointestinal; neuropatia periférica, febre e leucopenia raramente são descritos<sup>44</sup>. O uso concomitante de corticoesteroides com o intuito de se evitar efeitos colaterais não tem mostrado benefícios<sup>45</sup>.

As taxas de cura, medidas pela negatificação de *PCR* quantitativo ou métodos sorológicos, chegam a mais de 90% nas formas agudas em neonatos infectados e a 75-85% em pacientes adultos. Já em pacientes com a forma crônica da doença, não há, até o momento, dados suficientemente fortes que corroborem a negatificação dos

marcadores existentes após a administração da terapêutica farmacológica. O emprego das medicações é desestimulado durante a gestação<sup>8</sup>.

## 1.6 Prognóstico

O prognóstico da DC é muito variável, conforme a apresentação de suas diversas formas e das complicações provenientes durante sua evolução. A maioria dos casos permanece assintomática e em estado indeterminado. Dois terços dos óbitos em pacientes com cardiomiopatia chagásica ocorrem por morte súbita e um terço por complicações decorrentes de insuficiência cardíaca. Os desfechos clínicos clássicos até então conhecidos em pacientes portadores de CCC são piora da classe funcional a partir da classificação da *New York Heart Association*, cardiomegalia à radiografia comum de tórax, sexo masculino, disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma transtorácico ao repouso, presença de taquicardia ventricular não sustentada no monitoramento ambulatorial de 24 horas e complexo QRS de baixa voltagem no eletrocardiograma<sup>46</sup>. Com esses dados, estabeleceu-se o Escore de Rassi, uma ferramenta prognóstica de avaliação de risco de morte em 10 anos<sup>47</sup>, pontuando conforme a gravidade do quadro clínico apresentado em baixo, intermediário e alto risco. As taxas de mortalidade nesse período, para esses três grupos, foram 10%, 44% e 84%, respectivamente<sup>47</sup>.

Já o prognóstico das formas indeterminada e crônica intestinal geralmente é bom - exceto nos casos de complicações graves, como obstrução digestória e megacólon tóxico. Na forma congênita, podem sobrevir alterações neurológicas e pobre desenvolvimento neuropsicomotor.

## 1.7 A Ressonância Magnética Cardíaca

O fenômeno de ressonância magnética foi descrito por Bloch e Purcell em 1946 e tem sua base na excitação de átomos de hidrogênio, abundantemente presentes nos tecidos biológicos. Inclusive no coração. Neste contexto, a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem se colocado como ferramenta de extrema importância no cotidiano da Cardiologia, pois cumpre papel de relevância na avaliação complementar das mais diversas doenças com acometimento do coração<sup>16, 48</sup>, recebendo classificação I-C conforme a *European Society of Cardiology*<sup>49</sup> na avaliação de

pacientes com insuficiência cardíaca. É método de estudo não invasivo com grande desenvolvimento nas últimas décadas<sup>50</sup> e, atualmente, vem sendo utilizado de maneira rotineira em grandes centros<sup>51</sup>, com as mais amplas indicações – estudo de cardiomiopatias, pesquisa de miocardite, estratificação de risco de doença arterial coronariana (pesquisa de isquemia miocárdica sob estresse farmacológico) e avaliação de viabilidade miocárdica, entre outras<sup>52</sup>. Não apresenta limitações de janela acústica<sup>53</sup>, com campo de visão irrestrito<sup>48</sup>. Sua elevada resolução espacial, adequada resolução temporal, acurada reprodutibilidade, baixa variabilidade inter-observadores<sup>54</sup>, ausência de radiação e sua habilidade em caracterizar trombos<sup>55</sup> e tecidos biológicos são características capazes de nortear e refinar diagnósticos e, ainda mais, permitir o acompanhamento de cardiopatias as mais diversas. A RMC, quando bem indicada, otimiza informações acerca da etiologia da doença, auxilia decisões terapêuticas e, por vezes, definem o *status* prognóstico do paciente<sup>56-57-58</sup>.

### 1.7.1 Protocolos de Aquisição

As máquinas de ressonância magnética modernas são *scanners* cuja performance permite a aquisição de diversas sequências de pulso e elaboração de diversos protocolos<sup>56</sup>. A depender do protocolo utilizado, o estudo cardíaco leva ao redor de 30 a 45 minutos, e tipicamente se inicia com sequências chamadas SSFP, sigla para *steady-state free precession*, que são imagens do coração em movimento; elas permitem a avaliação morfofuncional do órgão, definem função biventricular, medidas das câmaras cardíacas, alterações cinéticas segmentares e presença de aneurismas, assim como a descrevem estruturas contíguas, como vasos e o pericárdio. Há, também, sequências que quantificam o fluxo sanguíneo, empregadas em pacientes com valvopatias ou anormalidades anatômicas que redirecionam o fluxo sanguíneo entre as estruturas cardíacas<sup>59</sup>, bem como sequências para definição de edema miocárdico, perfusão e presença de fibrose miocárdicas, estas últimas denominadas sequências para avaliação de realce tardio<sup>60</sup>.

As sequências para realce tardio são adquiridas após a injeção de gadolínio, um contraste extracelular que não atravessa por entre membranas celulares intactas, mas que possui uma eliminação retardada em locais onde há dano celular e acúmulo de fibrose, como acontece após processos inflamatórios agudos ou crônicos<sup>61</sup>. As imagens adquiridas cumprem o intuito de anular o sinal do miocárdio viável<sup>53</sup> ao

diferenciar miocárdio normal de lesão miocárdica. O padrão apresentado, que revela hipersinal em relação ao miocárdio sadio, pode direcionar a etiologia da doença<sup>56</sup> - áreas acometidas por infarto apresentam realce tardio subendocárdico ou transmural; doenças inflamatórias, geralmente, demonstram realce mesocárdico e/ou epicárdico. Além dessas informações, o realce tardio pode sugerir dados prognósticos nas cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas<sup>62, 63</sup>.

A RMC é segura na maioria dos casos, inclusive nos portadores de *stents* coronários, próteses valvares e dispositivos cardíacos mais modernos, desde que tomadas as devidas precauções<sup>64</sup>. Entretanto, o método possui limitações - não podem ser submetidos pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, uma vez que estão sob risco de fibrose nefrogênica sistêmica, condição severa e incurável, caracterizada por fibrose cutânea e de órgãos expostos ao gadolínio<sup>65</sup>. Ademais, claustrofobia ainda é uma das causas mais frequentes de cancelamento do exame<sup>66</sup>. É contra indicado a pacientes com dispositivos auriculares<sup>48</sup>.

### 1.7.2 Papel Prognóstico da Fibrose Miocárdica

Tanto dilatação quanto disfunção do ventrículo esquerdo já são clássicos marcadores prognósticos na insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada<sup>67</sup>, em um cenário em que a identificação da fibrose miocárdica também desponta como fator de relevância como substrato para arritmias e morte súbita; assim, fator para ser acompanhado nas doenças cardíacas.

As funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo correlacionam-se de maneira inversa à quantidade de fibrose<sup>68</sup> e ao grau de degeneração dos miócitos<sup>69</sup>, sendo que a presença de realce tardio, vista pela ressonância magnética, relaciona-se diretamente a eventos cardíacos adversos, hospitalizações, indução de arritmias<sup>70</sup> e ao aumento da mortalidade de todas as causas<sup>71, 72</sup>, em cardiomiopatias isquêmicas<sup>70</sup> e não isquêmicas<sup>72-74</sup>. Pacientes com doença valvar aórtica grave com fibrose miocárdica também apresentam pior prognóstico<sup>75</sup> e já se observa, na literatura atual, a descrição de fibrose em progressão em algumas cardiomiopatias, como na cardiomiopatia hipertrófica<sup>76</sup>.

### 1.7.3 Doença de Chagas e Ressonância Magnética Cardíaca

A detecção precoce do envolvimento cardíaco em pacientes com sorologia positiva para a DC ainda permanece desafiadora. Nesse contexto, a RMC tem se destacado como importante modalidade não invasiva de descrição cardíaca, em particular fibrose miocárdica por meio de sequências de realce tardio (RT)<sup>77</sup>. O método pode evidenciar mínimas alterações em pacientes em fase indeterminada da doença que os métodos tradicionais, como ecocardiografia transtorácica ao repouso, não identificam, colocando em discussão o conceito original da fase indeterminada da doença em face aos avanços da imagiologia cardiovascular<sup>78</sup>.

Quando avaliada à luz da ressonância magnética, a DC pode apresentar as mais diversas alterações, como dilatação das câmaras cardíacas, disfunção sistólica ventricular, presença de trombos ou aneurismas, bem como fibrose miocárdica. Do ponto de vista de acompanhamento clínico ambulatorial, a RMC é mais sensível no detalhamento da função ventricular direita e, dessa forma, é possível assinalar o acometimento de câmaras cardíacas direitas muito mais facilmente por este método que pela ecocardiografia transtorácica de rotina<sup>79</sup>.

Nesse contexto, a técnica de RT oferece uma excelente correlação com a fibrose<sup>80</sup>, inclusive via biópsia endocárdica<sup>81</sup>. A prevalência da fibrose é próxima de 50% na DC e, apesar de se distribuir de modo heterogêneo<sup>77</sup>, geralmente, apresenta-se pelo padrão mesocárdico e epicárdico<sup>82</sup>, com sítios preferenciais de acometimento nas regiões inferolateral e ápice do ventrículo esquerdo<sup>83</sup>, sendo relatada como importante fator de gravidade clínica em pacientes com CCC<sup>83</sup> e estabelecendo relação com índices do score prognóstico clínico de Rassi. A fibrose é mais comum em homens<sup>35</sup> e, se apresentar padrão transmural, evolui com prognóstico mais desfavorável, correlacionado com maior remodelamento cardíaco, disfunção ventricular, e, conseqüentemente, pior classe funcional segundo a classificação *New York Heart Association* e maior chance de aparecimento de taquicardia ventricular à monitorização ambulatorial de 24h<sup>84</sup>, alterações essas mais prevalentes em homens. Uma possível explicação é que se verifica, em modelos animais experimentais, que há mais intensa resposta inflamatória em machos, com maior dano miocárdico, provavelmente relacionado a hormônios gonadais<sup>85</sup>.

## **2 HIPÓTESE**

A hipótese deste trabalho é a de que a ressonância magnética cardíaca é meio de eleição para o acompanhamento de fibrose miocárdica em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, afim de se avaliar extensão e progressão da fibrose se assim houver.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Primário**

Avaliar a extensão e progressão da fibrose miocárdica em exame seriado **único** de ressonância magnética cardíaca em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, de intervalo mínimo de um ano contado a partir de exame já realizado no banco de dados do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

#### **3.2 Objetivo Secundário**

Procurar correlacionar a presença de realce tardio com desfechos clínicos de presença ou não de arritmias ventriculares, evolução da disfunção ventricular e sinais de remodelamento ventricular.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Ética**

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), sob o número 4779. Todos os pacientes selecionados só participarão do estudo com prévia autorização por meio da assinatura do TCLE. Os pesquisadores garantem aos participantes o direito à livre participação e a possibilidade de desistir em qualquer momento do estudo. Todos os dados serão confidenciais e será garantida a privacidade dos voluntários.

### **4.2 Delineamento do Estudo**

Estudo prospectivo, unicêntrico, comparativo, para a análise quantitativa da presença de fibrose miocárdica identificada em ressonância magnética cardíaca em pacientes com sorologia positiva para Doença de Chagas – forma crônica indeterminada, forma arritmogênica e cardiomiopatia com fração de ejeção reduzida.

### **4.3 População-Alvo**

Pacientes previamente diagnosticados com sorologia positiva para Doença de Chagas, acompanhados nos ambulatórios do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, que aceitem participar do estudo após assinarem TCLE.

O cálculo amostral foi realizado considerando-se que nossa hipótese é de que a RMC revelaria progressão de, ao menos, 5% entre os exames, com nível de significância de 5% e poder estatístico de 95%. Assim chegou-se ao número de 33 pacientes.

#### 4.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes acima de 18 anos, independentemente do sexo, com dois métodos sorológicos positivos para Doença de Chagas (*ELISA* e/ou imunofluorescência indireta e/ou hemaglutinação indireta), em suas formas crônica indeterminada e cardiomiopatia chagásica crônica (forma arritmogênica ou pacientes com fração de ejeção reduzida) que já tinham se submetido a exame de ressonância magnética cardíaca anteriormente e que concordaram em realizar exame de modo comparativo em intervalo mínimo de 1 ano em relação ao prévio.

#### 4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- em fase aguda da DC;
- com contraindicação ao contraste paramagnético de quelato de gadolínio;
- incapazes em manter-se em posição supina por, aproximadamente, 40 minutos;
- gestantes ou em amamentação
- possuem creatinina > 1,5mg/dl ou *clearance* de creatinina < 45ml/min;
- menores de 18 anos;
- submetidos a transplante cardíaco prévio;
- com dispositivos de estimulação cardíaca artificial;
- submetidos à aneurismectomia ou à revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica);
- com claustrofobia;
- com aneurisma cerebral tratado com clip metálico;
- com peso acima de 150 kg.

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão do estudo, 30 pacientes aptos se submeteram ao estudo de ressonância magnética

cardíaca.

#### **4.4 Ressonância Magnética Cardíaca**

Os pacientes foram orientados a fazer jejum de pelo 4 horas no dia do exame e foram puncionados em veia periférica para a infusão do contraste (gadolínio). Foi feita monitorização do ritmo e frequência cardíaca por meio de monitor cardíaco e monitorização da oximetria com oxímetro de pulso, utilizando monitor Veris ® RM Sinais Vitais (Medrad, Inc, Indianola, EUA).

Os pacientes foram colocados em posição supina em um aparelho de ressonância magnética de 3T com 70cm de diâmetro interno (Ingenia, 3T, Philips®, Holanda) e uma bobina para realização de imagens cardíacas sobre o tórax do paciente foi utilizada. A aquisição de imagens foi em apneia expiratória.

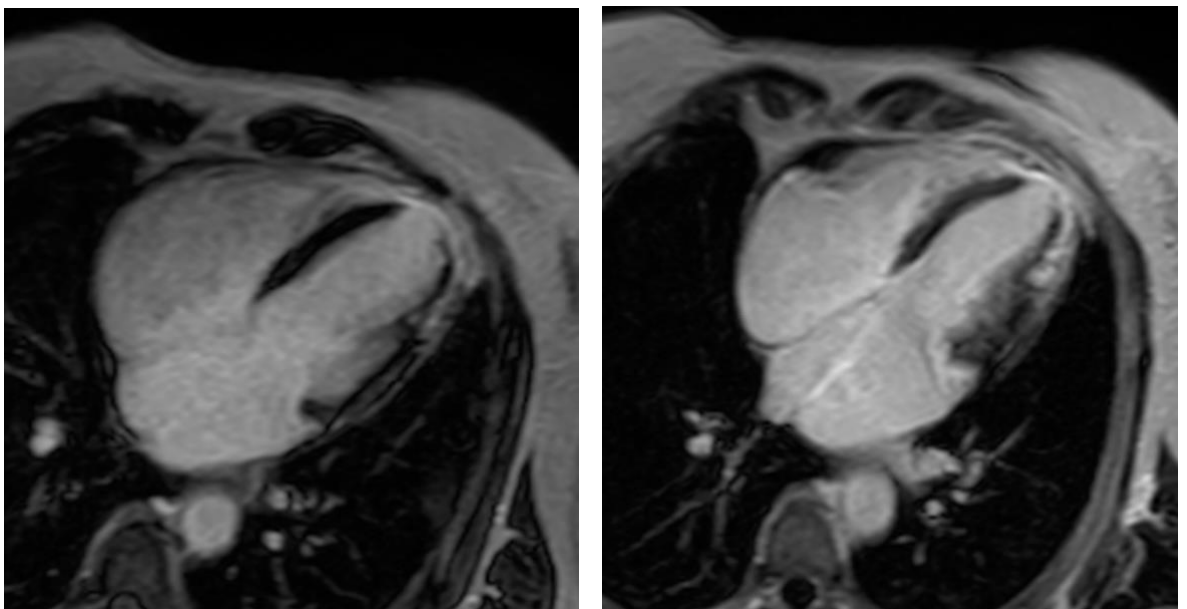
As imagens de cine ressonância compreenderam tantos cortes quanto necessários para avaliar as cavidades cardíacas ao longo do eixo curto do coração, ao eixo longo quatro câmaras, ao eixo longo duas câmaras e ao eixo longo três câmaras, que inclui a via de saída do ventrículo esquerdo. As funções ventriculares direita e esquerda foram quantificadas ao repouso, pelo método de Simpson.

Foram injetados 0,3ml/kg do contraste paramagnético de quelato de gadolínio disponível comercialmente na dose de 0,5mmol/ml e, após 5 minutos, foram feitas imagens de realce tardio, utilizando os mesmos planos das imagens de cine ressonância para avaliação de fibrose de substituição.

Já para a quantificação da fibrose miocárdica de substituição, foi feita a quantificação de seu volume (área obtida pela planimetria, multiplicada à espessura do corte e pela densidade - 1,05g/cm<sup>3</sup>). Esse valor foi dividido pela estimativa de massa miocárdica total para a determinação de um valor percentual da fibrose. Foram definidos padrões de acometimento miocárdico pela fibrose: epicárdico, mesocárdico, subendocárdico e transmural (quando acomete em mais de 50% a extensão do segmento afetado).

Os exames de RMC foram conduzidos por biomédicas capacitadas, acompanhadas por um médico especialista em ressonância magnética cardíaca. Os laudos foram emitidos por dois avaliadores independentes, de modo cego. O investigador principal do estudo avaliou se havia discordância entre os laudos e, caso houvesse discordância superior a 5%, um terceiro médico especialista em Imaginologia Cardíaca seria solicitado, ficando definido como correto aquele laudo mais concordante com os demais.

Figuras 1 e 2 – Sequência de realce tardio de uma mesma paciente no primeiro e segundo exames de RMC



#### **4.5 Análise das Características Clínicas e de Exames Complementares**

A análise das características clínicas, monitorização *Holter* – 24 horas, eletrocardiograma ao repouso e radiografia de tórax foi realizada a partir dos dados presentes nos prontuários em papel e arquivo eletrônico de imagens do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Foram colhidas as informações em períodos correlatos à execução dos exames de ressonância magnética cardíaca.

## 5 ESTATÍSTICA

### 5.1 Análise Estatística

As variáveis categóricas estão apresentadas em valores absolutos (n) e relativos (%). As variáveis contínuas, por apresentarem uma distribuição não-paramétrica, estão apresentadas em mediana (mínimo – máximo). Considerando a característica dos dados contínuos, foram aplicados os testes de Wilcoxon para comparações entre os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca. O teste de Mann-Whitney foi empregado para a comparação da variação de realce tardio (delta-RT) entre os pacientes que tomaram ou não benzonidazol. Para a comparação dos deltas de variáveis com mais de duas categorias, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido do *post-hoc* de Dunn quando necessário. Por fim, a correlação entre as variáveis de interesse foi verificada a partir do teste de correlação de Spearman. Os dados categóricos foram analisados a partir do teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado de Pearson, quando apropriado. Os dados foram processados e analisados no software estatístico R. O nível de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$  para todas as inferências.

## 6 RESULTADOS

Foram listados 30 pacientes conforme critérios de inclusão e exclusão desta tese, sendo submetidos a seu segundo exame de ressonância magnética cardíaca no período de outubro de 2017 a outubro de 2019. Tanto o primeiro, quanto o segundo exame foram realizados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra estudada. Foram avaliados os pacientes com formas crônicas indeterminada e cardíaca da doença (esta dividida em forma arritmogênica e forma com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, menor que 50%). Não foi avaliado se os pacientes apresentavam ou não a forma intestinal da DC. A maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (60,0%), não utilizaram benzonidazol (70,0%) após o diagnóstico da doença, sendo a forma arritmogênica a mais prevalente. A mediana de idade dos pacientes foi de 62 anos e o tempo de diagnóstico da doença, 19 anos. Quanto ao intervalo de tempo entre o primeiro (RMC1) e o segundo (RMC2) exames de ressonância magnética cardíaca, a mediana encontrada foi de 29 meses, sendo que o mínimo de tempo encontrado foi de 13 meses e o máximo, 49 meses.

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra.

<b>Variáveis Categóricas</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	12 (40,0)
Feminino	18 (60,0)
<b>Forma da Doença</b>	
Arritmogênica	13 (43,3)
FEVE reduzida	6 (20,0)
Indeterminada	11 (36,7)
<b>Benzonidazol</b>	
Sim	9 (30,0)
Não	21 (70,0)
<b>Variáveis Contínuas</b>	<b>Mediana (min – máx)</b>
Idade (anos)	62 (41 – 79)
Tempo da doença (anos)	19 (2 – 49)
Intervalo de tempo (entre as ressonâncias) (meses)	29 (13 – 49)

*FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; min: mínimo; máx: máximo.*

A tabela 2 demonstra os dados descritivos relacionados ao estilo de vida, presença de comorbidades e utilização de medicamentos. Mais de 50% dos pacientes era hipertensa e dislipidêmica e as medicações mais frequentemente utilizadas foram iECA/BRA, estatina e betabloqueador. Não foram encontradas associações significativas para a presença de hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes nos exames RMC 1 e 2 ( $p>0,05$ ).

Tabela 2 - Dados clínicos e medicações para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.

Variáveis	RMC 1 n (%)	RMC 2 n (%)	p
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	19 (63,3)	20 (66,7)	1,00
<b>Dislipidemia</b>	18 (60,0)	22 (73,3)	0,41
<b>Diabetes Melito</b>	7 (23,3)	11 (36,7)	0,39
<b>Tabagismo</b>	4 (13,3)	4 (13,3)	1,00
<b>Obesidade</b>	3 (10,0)	3 (10,0)	0,34
	22 (73,3)	23 (76,7)	1,00
<b>Medicações</b>			
<i>iECA/BRA</i>			
<i>Betabloqueador</i>	15 (50,0)	17 (56,7)	0,79
<i>BCC</i>	2 (6,7)	2 (6,7)	1,00
<i>Espironolactona</i>	8 (26,7)	7 (23,3)	1,00
<i>Amiodarona</i>	9 (30,0)	9 (30,0)	1,00
<i>Estatina</i>	20 (66,7)	23 (76,7)	0,56
<i>Hipoglicemiantes</i>	6 (20,0)	10 (33,3)	0,38
<i>Diurético de alça</i>	6 (20,0)	6 (20,0)	1,00
<i>Outros anti-hipertensivos</i>	7 (23,3)	7 (23,3)	1,00
<i>Digoxina</i>	1 (3,3)	1 (3,3)	1,00

*RMC: ressonância magnética cardíaca; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina; BCC: bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico.*

Avaliação clínica, descritivos qualitativos do eletrocardiograma de repouso, bem como pontuação do escore de Rassi, estão postas à tabela 3. Em ambos os momentos, a maior parte da amostra apresentou com classe funcional NYHA - I e não teve síncope. Não houve relato, em prontuário, de dor torácica ou eventos tromboembólicos. Quanto às características eletrocardiográficas, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, bloqueio



do ramo direito, bloqueio de primeiro grau e baixa voltagem do complexo QRS foram semelhantes, sendo o ritmo sinusal o mais frequente. Não houve diferença na frequência de arritmias para ambos os momentos.

Tabela 3 - Apresentação clínica, avaliação eletrocardiográfica ao repouso e escore de Rassi para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.

<b>Variáveis</b>	<b>RMC 1 n (%)</b>	<b>RMC 2 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Classe Funcional NYHA</b>			
I	21 (70,0)	20 (66,7)	
II	8 (26,7)	9 (30,0)	0,08
III	1 (3,3)	1 (3,3)	
IV	0	0	
<b>Síncope</b>	3 (10,0)	1 (3,3)	0,61
<b>Ritmo</b>			
Sinusal	26 (86,7)	27 (90,0)	
Fibrilação atrial	2 (6,7)	2 (6,7)	0,35
Flutter atrial	2 (6,7)	1 (3,3)	
<b>BDASE</b>	9 (30,0)	10 (33,3)	1,00
<b>BRD</b>	10 (33,3)	11 (36,7)	1,00
<b>BAV de 1º grau</b>	4 (13,3)	6 (20,0)	0,73
<b>Bx Voltagem QRS</b>	2 (6,7)	2 (6,7)	1,00
<b>Cardiomegalia ao Rx Tx</b>	10 (33,3)	12 (40,0)	0,79
<b>Escore de Rassi</b>	3,0 (0,0 – 15,0)	4,0 (0,0 – 13,0)	0,71

*RMC: ressonância magnética cardíaca; NYHA: New York Heart Association; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BAV: bloqueio de primeiro grau; Bx Voltagem QRS: baixa voltagem do complexo QRS ao eletrocardiograma; Rx Tx: raio X de tórax.*

A tabela 4 traz informações relativas à monitorização *Holter* – 24h entre os momentos de execução dos exames de RMC. As variáveis não apresentaram diferenças significativas ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4 - Avaliação *Holter* – 24 horas para os momentos do primeiro e segundo exames de ressonância magnética cardíaca.

<b>Variáveis</b>	<b>RMC 1 n (%)</b>	<b>RMC 2 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Arritmia*</b>			
Rara	6 (27,3)	7 (31,8)	0,14
Infrequente	8 (36,4)	8 (36,4)	
Frequente	8 (36,4)	7 (31,8)	
<b>Pausas</b>	3 (13,6)	1 (4,5)	0,60
<b>TVNS</b>	10 (45,5)	5 (22,7)	0,20
<b>TSV-NS</b>	9 (40,9)	6 (27,3)	0,52

*Rara: 01 a 10 arritmias por hora; Infrequente: 11 a 30 arritmias por hora; Frequente: acima de 30 arritmias por hora; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada; TSV-NS: taquicardia supraventricular não-sustentada.*

A tabela 5 mostra as informações obtidas a partir do exame de ressonância magnética cardíaca. Todas apresentaram associação significativa em ambos os momentos ( $p < 0,02$ ), demonstrando uma estabilidade da condição clínica entre o intervalo da realização dos exames para essas variáveis.

Tabela 5 - Comparação das variáveis qualitativas encontradas nas ressonâncias magnéticas cardíacas.

<b>Variáveis</b>	<b>RMC 1 n (%)</b>	<b>RMC 2 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Alteração segmentar</b>	10 (33,3)	12 (40,0)	0,78
<b>Hipocinesia difusa</b>	3 (10,0)	3 (10,0)	1,00
<b>Discinesia - ápice VE</b>	2 (6,7)	4 (13,3)	0,67
<b>Aneurisma do VE</b>	5 (16,7)	7 (23,3)	0,74
<b>Realce Tardio - VD</b>	0 (0,0)	1 (3,3)	1,00

*RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.*

Na tabela 6, a maior parte das variáveis quantitativas não apresentou diferença significativa quando comparadas entre si, a não ser massa ventricular esquerda e a quantificação de realce tardio em ventrículo esquerdo (seja de forma absoluta, em gramas, quanto na forma relativa, em porcentagem relativa à massa ventricular esquerda).

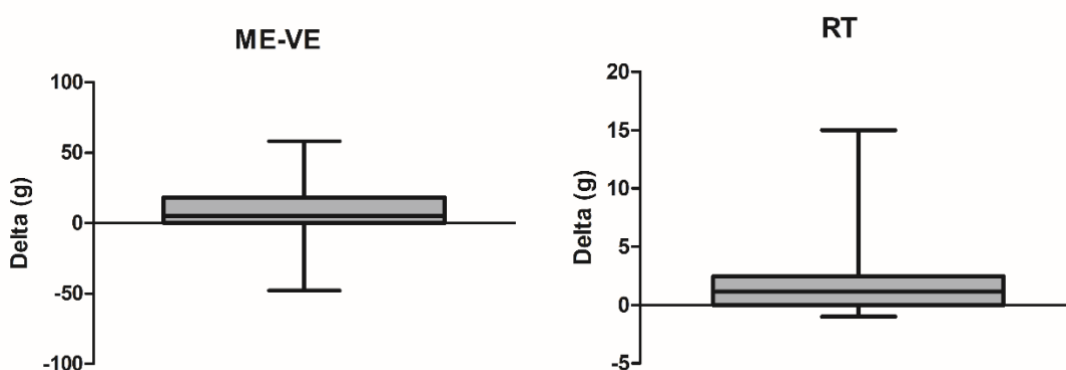
Tabela 6 - Comparação para as variáveis quantitativas encontradas nas ressonâncias magnéticas cardíacas.

Variáveis	RMC 1 n (%)	RMC 2 n (%)	p
Superfície Corpórea (m <sup>2</sup> )	1,72 (1,48 – 1,95)	1,72 (1,45 – 2,13)	0,82
Átrio Esquerdo (mm)	35,5 (25,0 – 57,0)	36,0 (26,0 – 54,0)	0,95
VE-AS (mm)	7,0 (5,0 – 11,0)	7,0 (5,0- 11,0)	0,52
VE-IL (mm)	6,0 (2,0 – 10,0)	6,0 (3,0 – 9,0)	0,90
FEVE (%)	54,5 (13,0 – 75,0)	50,5 (13,0 – 71,0)	0,47
VE-IVDF (mL/m <sup>2</sup> )	82,0 (43,0 – 216,0)	89,8 (43,0 – 273,0)	0,70
VD-IVDF (mL/m <sup>2</sup> )	67,0 (32,0 – 129,0)	60,5 (38,0 – 105,0)	0,90
VE-IVSF (mL/m <sup>2</sup> )	37,0 (15,0 – 185,0)	37,0 (238,0 – 221,0)	0,36
VD-IVSF (mL/m <sup>2</sup> )	30,0 (7,0 – 113,0)	30,5 (12,0 – 81,0)	0,26
ME-VE (g)	72,0 (45,0 – 233,0)	82,0 (49,0 – 185,0)	<b>0,01</b>
RT (g)	3,0 (0,0 – 50,0)	3,8 (0,0 – 57,0)	<b>&lt;0,01</b>
RT (%)	4,5 (0,0 – 36,2)	6,1 (0,0 – 47,1)	<b>0,01</b>
VD-FE (%)	50,0 (12,0 – 77,0)	53,5 (23,0 – 69,0)	0,13

RMC: ressonância magnética cardíaca; VE-AS: espessura miocárdica - segmento anterossuperior do ventrículo esquerdo; VE-IL: espessura miocárdica – segmento inferolateral do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE-IVDF: índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VD-IVDF: índice do volume diastólico final do ventrículo direito; VE-IVSF: índice do volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VD-IVSF: índice do volume sistólico final do ventrículo direito; ME-VE: massa do ventrículo esquerdo; RT: realce tardio – ventrículo esquerdo; VD-FE: fração de ejeção do ventrículo direito.

A figura 3 mostra, em gráfico, as variações da massa miocárdica ventricular esquerda e a variação do realce tardio nos exames de ressonância magnética executados.

Figura 3 - Valores da variação entre RMC1 e RMC2 para as variáveis massa do ventrículo esquerdo e realce tardio do ventrículo esquerdo.



Ainda sobre o realce tardio em VE, este só não esteve presente em 02 pacientes em ambos os exames (01 paciente na forma indeterminada e 01 paciente na forma arritmogênica da doença); dois pacientes (01 na forma indeterminada e 01 com FEVE reduzida) não o apresentavam no primeiro exame, mas, sim, no segundo, e 26 pacientes apresentavam RT tanto no RMC1, quanto no RMC2; esses dados revelam a presença de RT em 90% dos exames realizados. Quanto ao padrão do RT (epicárdico, mesocárdico, subendocárdico e transmural), todos estavam presentes em ambos os exames, sendo que 06 pacientes tiveram dois padrões de RT em sua RMC1 (05 pacientes com padrão transmural e mesocárdico; 01 paciente com padrão mesocárdico e epicárdico) e 09 pacientes apresentaram dois padrões de RT em sua RMC2 (04 pacientes com padrão transmural e mesocárdico; 04 pacientes com padrão mesocárdico e epicárdico, 01 paciente com padrão transmural e subendocárdico). Não se observou a presença de três ou quatro padrões em um mesmo paciente. Não houve diferença estatística quanto ao acometimento de diferentes padrões entre os exames RMC1 e RMC2 ( $p=0,65$ ). Quanto aos segmentos acometidos, observou-se a presença de RT com maior frequência no segmento 17 (ápice do VE) no primeiro exame de RMC (em 11 pacientes) e maior frequência de RT no segmento 5 (segmento inferolateral do VE) no segundo exame de RMC (20 pacientes).

Quanto as variações no RT, ao comparar os pacientes que receberam benzonidazol [2,4g (0,0 g – 15,0 g)] com aqueles que não receberam [0,6 g (-1,0 g – 8,6 g)], não foi observada diferença significativa entre eles ( $p=0,08$ ). Também não houve diferença significativa para a M-VE entre aqueles que utilizaram e os que não utilizaram o medicamento em ambos os exames ( $p=0,50$  e  $p=0,96$ , respectivamente). Não foram encontradas diferenças significativas entre as classes de medicamentos prescritas e o RT (exame inicial, exame final e delta) ( $p>0,05$  para todas as comparações). Não foram encontradas associação entre a evolução do RT e a utilização de benzonidazol e disfunção segmentar ( $p>0,05$  para ambas).

A Tabela 7 apresenta os dados obtidos a partir dos dados eletrocardiográficos, radiografia de tórax e monitorização *Holter* – 24 horas

nos momentos de execução dos exames de RMC, comparando esses com os valores de RT obtidos pela análise das ressonâncias. Para a maior parte das variáveis, não houve diferença significativa entre as diferentes categorias ( $p > 0,05$  para todas as comparações). No entanto, foram observados maiores valores de RT para os pacientes que apresentaram cardiomegalia à radiografia de tórax ( $p < 0,01$  para ambas as comparações). Para a arritmia, foram encontradas diferenças significativas no momento do segundo exames de RMC, sendo que o RT foi menor para os pacientes com arritmia rara em relação aos pacientes com arritmia infrequente ( $p = 0,03$ ). Por fim, maiores índices de RT foram encontrados para os pacientes que apresentaram TSV-NS comparado aos que não apresentaram apenas no momento do primeiro exame ( $p = 0,01$ ).

Tabela 7 - Dados apresentados em mediana (mínimo – máximo) para a comparação dos valores de RT para as variáveis entre os exames de RMC.

Variáveis	RMC 1 n (%)	p	RMC 2 n (%)	p
<b>Ritmo</b>				
Sinusal	3,3 (0,0 – 25,0)	0,55	4,9 (0,0 – 26,7)	0,16
FA	0,9 (0,9 – 1,0)		0,9 (0,9 – 1,0)	
<b>BDASE</b>				
Sim	5,0 (0,0 – 8,7)	0,32	8,4 (0,0 – 20,0)	0,39
Não	1,0 (0,0 – 25,0)		2,3 (0,0 – 26,7)	
<b>BRD</b>				
Sim	5,0 (1,0 – 14,4)	0,09	8,6 (1,0 – 20,0)	0,14
Não	1,0 (0,0 – 25,0)		2,3 (0,0 – 26,7)	
<b>BAV de 1º grau</b>				
Sim	0,9 (0,0 – 5,0)	0,08	0,9 (0,0 – 8,6)	0,6
Não	3,0 (0,0 – 25,0)		4,0 (0,0 – 26,7)	
<b>Duração QRS</b>				
< 120ms	1,0 (0,0 – 25,0)	0,09	2,3 (0,0 – 26,7)	0,14
> 120ms	5,0 (1,0 – 14,4)		8,6 (1,0 – 20,0)	
<b>Cardiomegalia ao Rx</b>				
<b>Tx</b>				
Sim	5,0 (1,0 – 14,4)	<b>&lt;0,01</b>	8,6 (2,0 – 20,0)	<b>&lt;0,01</b>
Não	1,0 (0,0 – 25,0)		2,3 (0,0 – 26,7)	
<b>Arritmia</b>				
Rara	0,9 (0,0 – 4,3)	0,06	1,6 (0,0 – 4,0)*	<b>0,03</b>
Infrequente	8,4 (0,0 – 25,0)		8,5 (0,0 – 26,7)	
Frequente	3,3 (1,0 – 8,6)		6,2 (1,0 – 20,0)	
<b>Pausas</b>				
Sim	3,6 (1,0 – 4,3)	0,92	4,0 (1,0 – 6,6)	0,26
Não	3,0 (0,0 – 25,0)		2,6 (0,0 – 26,7)	
<b>TVNS</b>				
Sim	4,3 (1,0 – 14,4)	0,06	7,6 (1,0 – 20,0)	0,78
Não	0,9 (0,0 – 25,0)		1,6 (0,0 – 26,7)	
<b>TSV-NS</b>				
Sim	8,1 (1,0 – 14,4)	<b>0,01</b>	8,7 (1,0 – 20,0)	0,37
Não	0,9 (0,0 – 25,0)		2,3 (0,0 – 26,7)	

\* $p < 0,05$  vs. Infrequente.

RMC: ressonância magnética cardíaca; FA: fibrilação atrial; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BAV: bloqueio atrioventricular; QRS: complexo QRS ao eletrocardiograma; Rx Tx: raio X de tórax;

Também foram testadas as possíveis relações entre os valores de RT e escore de Rassi, sendo encontradas relações moderadamente positivas ( $\rho=0,63$  e  $0,53$ , respectivamente) e significativas ( $p < 0,01$ ) para os momentos do primeiro e do segundo exames de RMC. Quando se procurou correlacionar massa ventricular esquerda e RT, encontram-se os valores

$\rho=0,25$  e  $p=0,17$  para primeiro exame de RMC e  $\rho=0,30$  e  $p=0,10$  para o segundo exame de RMC, o que demonstra fraca e não significativa correlação nesta amostra para essas duas variáveis.

Por fim, a tabela 8 apresenta os valores de RT de acordo com a forma da doença. Houve diferença significativa apenas para o RT no segundo exame, sendo que os pacientes com forma FE reduzida apresentaram maiores índices de RT no segundo exame em comparação aos pacientes diagnosticados com a forma indeterminada ( $p=0,01$ ). Ao comparar os diferentes momentos de realização do exame (RMC1 x RMC2) de acordo com a forma da doença, foi possível observar aumento significativo do RT para a forma arritmogênica ( $p=0,01$ ) e FE reduzida ( $p=0,02$ ), não sendo observada diferença estatística entre os momentos para a forma indeterminada ( $p=0,05$ ).

Tabela 8 - Mediana (mínimo – máximo) para o RT (em gramas) do primeiro e segundo exame de RMC.

	<b>RMC 1 RT (g)</b>	<b>RMC 2 RT (g)</b>	<b>Delta.RT (g)</b>
<b>Forma arritmogênica</b>	3,0 (0,0 – 14,4)	5,7 (0,0 – 17,7) <sup>b</sup>	1,4 (-1,0 – 8,6)
<b>FEVE reduzida</b>	9,0 (0,0 – 50,0)	17,0 (1,0 – 57,0) <sup>a,b</sup>	2,6 (1,0 – 15,0)
<b>Indeterminada</b>	1,0 (0,0 – 8,7)	2,4 (0,0 – 8,7)	0,0 (-0,3 – 2,4)

<sup>a</sup> $p<0,05$  vs. Forma indeterminada. <sup>b</sup> $p<0,05$  vs. 1ºExame RMC

RMC: ressonância magnética cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## 7 DISCUSSÃO

O nosso estudo procura correlacionar a evolução da fibrose miocárdica em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas. A DC, em virtude de seu amplo espectro de apresentação clínica e antes reduzida a países em desenvolvimento, tem tido grande interesse por parte das nações desenvolvidas, pelo fato do aumento da incidência desta doença nesses locais, acompanhada pelo influxo migratório de um mundo globalizado.

A fibrose miocárdica, detectada pela sequência de realce tardio à RMC, esteve presente em todos os espectros da DC deste estudo, mesmo a maioria sendo assintomática ou oligossintomática. Rochitte *et al.* já havia descrito tal configuração<sup>83</sup>, no entanto, em frequência menor do que a aqui observada.

Sabendo-se que a fibrose miocárdica, detectada pela sequência de realce tardio à RMC, mostra-se como fator de risco independente em diversas cardiomiopatias, no caso da DC não seria diferente. Apesar de número restrito da amostra analisada, observou-se moderada correlação entre escore prognóstico de Rassi e a presença de realce tardio à ressonância magnética cardíaca. Isso levanta a hipótese de a fibrose miocárdica, mesmo não extensa (que variou de 4,5% a 6,1% relativa à massa ventricular esquerda) ser potencial fator prognóstico em pacientes com DC. Os dados presentes neste estudo estão em consonância com os achados descritos por Uellendahl *et al.* Neste artigo<sup>79</sup>, dois grupos de pacientes com DC (assintomáticos, em forma indeterminada, *versus* sintomáticos, em forma cardíaca da doença) foram submetidos à ressonância magnética cardíaca. Observou-se presença de fibrose miocárdica em 89% dos pacientes e houve forte correlação entre fibrose miocárdica, classe funcional conforme *New York Heart Association* e fração de ejeção ventricular esquerda, itens prognósticos incluídos no escore de Rassi. Senra *et. al.*, em análise retrospectiva, também descreveu que fibrose miocárdica extensa se mostrou preditora de pior prognóstico em pacientes com dilatação miocárdica e disfunção sistólica ventricular esquerda para o desfecho combinado de óbito, transplante cardíaco, terapia



antitacuardia por cardiodesfibriladores e morte súbita revertida, de forma independente do escore de Rassi.

Não há, na literatura médica, muitos estudos sobre progressão de fibrose em outras cardiomiopatias. Todiere *et al.* descreveram que o incremento de fibrose miocárdica em homens com cardiomiopatia hipertrófica ocorre de maneira acelerada, em especial naqueles em que há predomínio de fibrose apical<sup>86</sup>. Choi *et al.* também estudaram um grupo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, predominantemente de homens, e puderam observar que houve progressão de fibrose, só que de forma mais rápida quanto maior a fibrose no exame inicial em fenótipos de fibrose não-apical<sup>76</sup>. Nossa amostra foi predominantemente feminina, quase todos os pacientes apresentavam fibrose miocárdica tanto no primeiro quanto no segundo exame de ressonância magnética cardíaca. Não foi possível correlacionar velocidade de progressão com padrão de realce tardio, já que, em nossa amostra, várias formas de acometimento foram observadas (endocárdio, epicárdico, mesocárdico, transmural ou em associações), em vários segmentos miocárdicos. Tampouco se observou queda na fração de ejeção ventricular esquerda ou dilatação ventricular com significância estatística no período observado. Nosso estudo não teve o objetivo de avaliar desfechos duros, mas pode observar que houve progressão da fibrose miocárdica em pacientes chagásicos, em especial naqueles com forma crônica arritmogênica e naqueles com disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo compensados clinicamente e sob tratamento medicamentoso otimizado. Apesar de não se ter observado tal progressão em pacientes com a forma indeterminada da doença, os valores encontrados muito se aproximam da relevância estatística. É interessante discorrer aqui que a doença de Chagas também se apresenta de diferentes formas e que cada uma delas pode apresentar um padrão de progressão, motivo pelo qual pode ser o objetivo de futuras análises.

Outro grupo de estudos, guiado por Silva *et al.*, randomizou adolescentes meninos com distrofia muscular de Duchenne e Becker para avaliações por ressonância magnética com intervalo de dois anos<sup>87</sup>. Pacientes com fibrose miocárdica e fração de ejeção preservada foram

divididos em dois grupos, sendo administrado em um deles o inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e outro, não. Ambos os grupos apresentaram progressão da fibrose miocárdica, porém, no grupo de intervenção, em velocidade significativamente menor. Aqui, em nossa amostra, não houve intervenção e todos receberam terapia medicamentosa, sendo o betabloqueador em mais de 50% dos casos, o iECA/BRA em mais de 70% e a espironolactona em quase 25%. Mesmo com o tratamento otimizado e direcionado para sua condição, houve progressão da fibrose da miocárdica. Por não ser estudo clínico randomizado, esta pesquisa não tinha por objetivo suspender ou associar medicações e avaliar os possíveis efeitos dessas ações.

Pouco se tem relatado sobre o comportamento do ventrículo direito na DC. Moreira *et.al* estudaram 158 pacientes com DC em sua forma crônica e identificaram disfunção sistólica em 37% dos seus pacientes e fibrose miocárdica em apenas 7% de sua amostra. Entre estes que apresentavam RT em VD, todos os pacientes também apresentavam RT em VE<sup>88</sup>. Em nosso estudo, apenas um paciente apresentava RT no VD em seu segundo exame de RMC, anteriormente ausente em seu RMC1. Em virtude de ser caso único, não se pode fazer inferências estatísticas sobre evolução fibrótica dessa câmara cardíaca.

Também, no presente estudo, verificou-se aumento da massa ventricular esquerda da amostra analisada, o que é compatível com possível remodelamento ventricular, a despeito do tratamento clínico que esses pacientes receberam. Não houve, porém, correlação deste fato com a presença de realce tardio. Não há literatura específica que mostre aumento dessa variável e este achado pode auxiliar o clínico no acompanhamento de seus pacientes.

Quanto ao tratamento, ao procurar comparar realce tardio e uso de benzonidazol, este estudo não demonstrou diferença estatística entre os grupos. Isso ocorre pelo pequeno número de pacientes que recebeu a medicação. Não há, na literatura, estudos que fazem essa correlação do uso de benzonidazol e presença de fibrose miocárdica, manutenção da função ou

massa ventriculares, bem como não há dados que demonstrem desaceleração da progressão de fibrose em grupos de pacientes que receberam ou não o antiparasitário.

Neste estudo, não foi possível estabelecer correlação com desfechos de gravidade, como mortalidade de causa cardiovascular ou mortalidade de todas as causas. Dos pacientes que foram incluídos, apenas uma pessoa evoluiu para óbito, de origem neoplásica.

Tamanho da amostra, tempo de seguimento e análise retrospectiva de dados clínicos são limitações do presente estudo. Análises de subgrupos também devem ser executadas. Neste contexto, porém, é possível afirmar que a ressonância magnética cardíaca, com a avaliação da fibrose miocárdica por meio do realce tardio, se revela como importante ferramenta para acompanhamento de pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas. É um método que deve ser incluído, em nossa opinião, no acompanhamento dos indivíduos acometidos, para, dessa forma, permitir ao clínico atuar de modo ativo e consciente da evolução que a doença possa causar em seus pacientes. Não conhecemos, até o presente momento, outros estudos que demonstraram a progressão da fibrose em pacientes com doença de Chagas.

## 8 CONCLUSÕES

1. Há evolução da fibrose miocárdica, identificada pela sequência de realce tardio à ressonância magnética cardíaca, em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, em especial em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (formas arritmogênica ou com fração de ejeção reduzida);
2. Ausência de alteração de outros parâmetros avaliados por estudo único seriado de ressonância magnética cardíaca, a não ser massa ventricular esquerda;
3. De acordo com análise de prontuários, não houve alteração clínica quando comparados os momentos de execução de ressonância magnética do coração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of C. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(9): 767-76.
2. Pereira PC, Navarro EC. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2013; **19**(1): 34.
3. Organization WH. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. 2010.
4. Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Carlos Chagas Discoveries as a Drop Back to Scientific Construction of Chronic Chagas Heart Disease. *Arq Bras Cardiol* 2016; **107**(1): 63-70.
5. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(5): 456-66.
6. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**(4): 342-8.
7. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop* 2010; **115**(1-2): 5-13.
8. Perez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**(11): 1347-56.
9. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed--a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; **102 Suppl 1**: 113-22.
10. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; **45**(3): 286-96.
11. Toso MA, Vial UF, Galanti N. [Oral transmission of Chagas' disease]. *Rev Med Chil* 2011; **139**(2): 258-66.
12. Fretes RE, Kemmerling U. Mechanism of *Trypanosoma cruzi* Placenta Invasion and Infection: The Use of Human Chorionic Villi Explants. *J Trop Med* 2012; **2012**: 614820.

13. González-Tomé MI, Rojo P. Enfermedad de Chagas. Prevención de la infección en el recién nacido. *Anales de Pediatría Continuada* 2008; **6**(6): 369-374.
14. Brutus L, Castillo H, Bernal C, Salas NA, Schneider D, Santalla JA *et al.* Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 2010; **83**(5): 1044-7.
15. Massad E. The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol Infect* 2008; **136**(9): 1153-64.
16. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M *et al.* Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs* 2007; **31**(4): 259-67.
17. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators Inflamm* 2014; **2014**: 683230.
18. Tanowitz HB, Machado FS, Spray DC, Friedman JM, Weiss OS, Lora JN *et al.* Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; **13**(12): 1393-409.
19. Saraiva RM, Waghbi MC, Vilela MF, Madeira FS, Sperandio da Silva GM, Xavier SS *et al.* Predictive value of transforming growth factor-beta1 in Chagas disease: towards a biomarker surrogate of clinical outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; **107**(8): 518-25.
20. Noya BA, Perez-Chacon G, Diaz-Bello Z, Dickson S, Munoz-Calderon A, Hernandez C *et al.* Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; **112**(8): 569-571.
21. Gupta S, Bhatia V, Wen JJ, Wu Y, Huang MH, Garg NJ. *Trypanosoma cruzi* infection disturbs mitochondrial membrane potential and ROS production rate in cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med* 2009; **47**(10): 1414-21.
22. Groom ZC, Protopapas AD, Zochios V. Tropical diseases of the myocardium: a review. *Int J Gen Med* 2017; **10**: 101-111.
23. Burgos JM, Diez M, Vigliano C, Bisio M, Risso M, Duffy T *et al.* Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in end-stage chronic Chagas heart disease and reactivation after heart transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(5): 485-95.

24. Benvenuti LA, Roggerio A, Freitas HF, Mansur AJ, Fiorelli A, Higuchi ML. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasitol* 2008; **102**(6): 481-7.
25. Milei J, Storino R, Fernandez Alonso G, Beigelman R, Vanzulli S, Ferrans VJ. Endomyocardial biopsies in chronic chagasic cardiomyopathy. Immunohistochemical and ultrastructural findings. *Cardiology* 1992; **80**(5-6): 424-37.
26. Kransdorf EP, Fishbein MC, Czer LS, Patel JK, Velleca A, Tazelaar HD *et al.* Pathology of Chronic Chagas Cardiomyopathy in the United States: A Detailed Review of 13 Cardectomy Cases. *Am J Clin Pathol* 2016; **146**(2): 191-8.
27. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956; **14**(6): 1035-60.
28. Dutra WO, Menezes CA, Magalhaes LM, Gollob KJ. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol* 2014; **36**(8): 377-87.
29. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2012; **54**(6): 845-52.
30. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; **94** Suppl 1: 71-80.
31. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; **375**(9723): 1388-402.
32. Maya JD, Orellana M, Ferreira J, Kemmerling U, Lopez-Munoz R, Morello A. Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. *Biol Res* 2010; **43**(3): 323-31.
33. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N *et al.* Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995; **92**(8): 3541-3545.
34. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2005; **102**(2): 239-47.
35. Assuncao AN, Jr., Jerosch-Herold M, Melo RL, Mauricio AV, Rocha L, Torreao JA *et al.* Chagas' heart disease: gender differences in

myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; **18**(1): 88.

36. Pinazo MJ, Canas E, Elizalde JI, Garcia M, Gascon J, Gimeno F *et al.* Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol* 2010; **33**(3): 191-200.
37. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**(6): 884-9.
38. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B *et al.* Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011; **11**(4): 672-80.
39. Brasil PE, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 337.
40. Rassi A, Jr., Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am* 2012; **26**(2): 275-91.
41. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F *et al.* Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; **373**(14): 1295-306.
42. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F *et al.* I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; **96**(6): 434-42.
43. Dias LC, Dessoy MA, Silva JJN, Thiemann OH, Oliva G, Andricopulo AD. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova* 2009.
44. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em S. [Brazilian Consensus on Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; **38 Suppl 3**: 7-29.
45. Gorgolas M, Robles I, Cabello A, Perez-Tanoira R, Peremarch CP, Fernandez-Roblas R *et al.* The use of steroids to prevent cutaneous reactions to benznidazole in patients with Chagas disease. *Pathog Glob Health* 2013; **107**(3): 157-60.



46. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; **115**(9): 1101-8.
47. Rassi A, Jr., 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; **355**(8): 799-808.
48. Peterzan MA, Rider OJ, Anderson LJ. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *Card Fail Rev* 2016; **2**(2): 115-122.
49. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; **18**: 6.
50. van der Wall EE. Crown years for non-invasive cardiovascular imaging (Part III): 30 years cardiovascular magnetic resonance. *Neth Heart J* 2013; **21**(6): 263-5.
51. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G *et al.* European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; **15**: 9.
52. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on MR images of myocardium: past, present, future. *Radiology* 2011; **261**(2): 358-74.
53. Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015; **5**(4): 290-310.
54. Omoumi P, Metais JP, Bertrand P, Alison D. [Left and right ventricular volumetry and ejection fraction with MRI: segmentation criteria and interobserver reproducibility]. *J Radiol* 2010; **91**(7-8): 769-78.
55. Weinsaft JW, Kim RJ, Ross M, Krauser D, Manoushagian S, LaBounty TM *et al.* Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**(8): 969-79.
56. Aljizeeri A, Sulaiman A, Alhulaimi N, Alsaileek A, Al-Mallah MH. Cardiac magnetic resonance imaging in heart failure: where the alphabet begins! *Heart Fail Rev* 2017; **22**(4): 385-399.

57. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(15): 1407-24.
58. Karamitsos TD, Hudsmith LE, Selvanayagam JB, Neubauer S, Francis JM. Operator induced variability in left ventricular measurements with cardiovascular magnetic resonance is improved after training. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; **9**(5): 777-83.
59. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation* 2009; **119**(3): 468-78.
60. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized P. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; **10**: 35.
61. Doltra A, Amundsen BH, Gebker R, Fleck E, Kelle S. Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev* 2013; **9**(3): 185-90.
62. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics* 2009; **29**(1): 89-103.
63. Franco A, Javidi S, Ruehm SG. Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Radiol Case Rep* 2015; **9**(6): 6-18.
64. Moss AJ, Kutuyifa V. Safe MRI in Patients With an Upgraded (Conditional) Implantable Cardioverter-Defibrillator: The Beneficial Tip of a Troublesome Iceberg. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**(24): 2589-2590.
65. Kis E, Ablonczy L, Reusz GS. Cardiac Magnetic Resonance Imaging of the Myocardium in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2018; **43**(1): 134-142.
66. Francis JM, Pennell DJ. Treatment of claustrophobia for cardiovascular magnetic resonance: use and effectiveness of mild sedation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; **2**(2): 139-41.
67. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of

the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation* 2012; **126**(14): 1784-800.

68. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G *et al.* Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1999; **84**(3): 354-6, A9.
69. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V *et al.* Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; **107**(7): 984-91.
70. Fernandes VR, Wu KC, Rosen BD, Schmidt A, Lardo AC, Osman N *et al.* Enhanced infarct border zone function and altered mechanical activation predict inducibility of monomorphic ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Radiology* 2007; **245**(3): 712-9.
71. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S *et al.* Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006; **113**(23): 2733-43.
72. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D *et al.* Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**(25): 2414-21.
73. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL *et al.* Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; **112**(18): 2821-5.
74. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S *et al.* Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; **309**(9): 896-908.
75. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**(4): 278-87.

76. Choi HM, Kim KH, Lee JM, Yoon YE, Lee SP, Park EA *et al.* Myocardial fibrosis progression on cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015; **101**(11): 870-6.
77. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortiz-Perez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ *et al.* Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013; **165**(1): 107-12.
78. Torreao 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**: 97.
79. Uellendahl M, Siqueira ME, 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): 460-466.
80. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995; **92**(5): 1117-25.
81. Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhaes AC *et al.* [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings]. *Arq Bras Cardiol* 1995; **65**(5): 413-6.
82. Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res* 2003; **60**(1): 96-107.
83. 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; **46**(8): 1553-8.
84. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D *et al.* Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012; **98**(5): 421-30.
85. do Prado junior JC, Leal Mde P, Anselmo-Franci JA, de Andrade junior HF, Kloetzel JK. Influence of female gonadal hormones on the parasitemia of female *Calomys callosus* infected with the "Y" strain of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res* 1998; **84**(2): 100-5.

86. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG *et al.* Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**(10): 922-9.
87. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, Rassi CH, Andrade AC, Gutierrez PS *et al.* Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; **2**(2): 190-199.
88. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS *et al.* Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; **10**(3).