

JORGE ANDION TORREÃO

**Avaliação da inflamação miocárdica na doença de
Chagas por ressonância magnética cardiovascular**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Torreão, Jorge Andion

Avaliação da inflamação miocárdica na doença de Chagas por ressonância magnética cardiovascular / Jorge Andion Torreão. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Imagem por ressonância magnética
3.Miocarditis 4.Fibrose 5.Edema cardíaco 6.Hiperemia 7.Cardiomiopatia
chagásica

USP/FM/DBD-013/15

Dedicatória

Às minhas lindas filhas Rafaela e Julia, que juntas representam o maior orgulho da minha vida e me ensinaram o significado do amor incondicional e eterno.

À Letícia, minha esposa amada, com quem partilho uma família linda e feliz, companheira para a vida toda, amante, amiga, parceira, conselheira e, acima de tudo, o amor da minha vida.

A meu pai (*i.m.*), que sempre amarei e terei comigo, meu maior exemplo de homem e de médico, muito dedicado à família e de quem os valores e o caráter sempre seguirei.

À minha mãe, pelo amor e dedicação com os quais sempre cuidou de nossa família, pelo exemplo de honestidade e bondade.

À minha irmã, Marina, minha primeira amiga.

Ao meu tio Tinô, meu padrinho, a quem amo como um pai.

Ao meu sogro, Roberto, um homem extraordinário, de inteligência privilegiada e coração imenso.

À minha sogra, Carmen, por me receber como um filho e estar sempre pronta para ajudar.

Aos meus cunhados Roberto e Renato, amigos para toda vida.

Ao meu cunhado e amigo Ricardo, que sempre me ajudou muito com seus conhecimentos ilimitados em medicina.

Agradecimientos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, gostaria de agradecer pela oportunidade de realizar esta pesquisa e pela honra de tê-la feito sob sua orientação. Foi um grande privilégio ter sido aluno de um pioneiro e uma das maiores referências em imagem cardiovascular, além de um grande pesquisador. Os muitos ensinamentos que absorvi nesses anos de interação seguirão comigo.

Aos pacientes do ambulatório de doença de Chagas do InCor-HCFMUSP que vivem a vida com muita coragem e demonstram muita generosidade para que possamos ampliar nossos conhecimentos sobre esta doença.

À Dra. Barbara Ianni pela sua colaboração e pelo seu conhecimento único sobre a doença de Chagas.

Aos Drs. Luís Francisco Ávila e José Rodrigues Parga, que estão entre as maiores referências em imagem cardiovascular do Brasil e que além de terem sido valiosos professores se tornaram grandes amigos.

À Sra. Lenira Cipriano, do setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor-HCFMUSP, uma amiga indispensável no andamento desta pesquisa.

A todos os meus colegas de estágio em imagem cardiovascular do InCor-HCFMUSP, em especial a Evandro Naia, que iniciou esta pesquisa comigo e que muito contribuiu para o sucesso desta empreitada.

A todos os funcionários do setor de imagem cardiovascular no InCor-HCFMUSP, que me ajudaram nesta pesquisa.

À Fapesp, pelo grande apoio à pesquisa no estado de São Paulo e em especial a esta.

Ao Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), representado pela Diretoria de Imagem Cardiovascular e pelo Departamento de Pós-Graduação.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

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

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

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

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia da doença de Chagas.....	2
1.2	Miocardite Chagásica.....	3
1.3	Inflamação Miocárdica.....	6
1.4	Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) na avaliação do envolvimento miocárdico.....	7
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	17
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
4.1	População do estudo.....	20
4.2	Critérios de exclusão.....	21
4.3	Métodos de imagens da RMC.....	22
4.4	Análise das imagens da RMC.....	24
4.4.1	Análise dos volumes e da fração de ejeção.....	24
4.4.2	Análise da presença e quantificação da massa de fibrose miocárdica.....	24
4.4.3	Análise da presença e quantificação do edema miocárdico.....	25
4.4.4	Análise da presença da hiperemia miocárdica.....	26
4.5	Análise estatística.....	27
5	RESULTADOS.....	29
5.1	Características demográficas, clínicas, avaliação morfológica e funcional pela ressonância magnética cardíaca.....	30
5.2	Presença de fibrose e edema entre características clínicas e avaliação morfofuncional pela RMC.....	33
5.3	Critérios de inflamação miocárdica relacionados às formas de classificação clínica da cardiopatia chagásica.....	34
5.3.1	Presença e quantificação de fibrose miocárdica.....	34
5.3.2	Presença e quantificação do edema miocárdico.....	35
5.4	Critérios de inflamação miocárdica relacionados à tercis de fração de ejeção e do volume indexado diastólico final do VE.....	42

5.5	Crêterios de inflama�o miocárdica relacionados � classe funcional do NYHA	46
5.6	Análise dos segmentos com fibrose miocárdica e edema miocárdico	48
5.7	Avalia�o da hiperemia miocárdica	53
6	DISCUSSÃO	57
6.1	Fibrose miocárdica	59
6.2	Inflama�o miocárdica	61
6.3	Limita�es	66
7	CONCLUSÕES	68
8	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICES	80

Listas

ABREVIATURAS

CCC	Cardiopatia chagásica crônica
CC-CD	Cardiopatia chagásica com disfunção sistólica
CC-SD	Cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica
CF	Classe funcional
DC	Doença de Chagas
ECG	Eletrocardiograma
EM	Edema miocárdico
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FM	Fibrose miocárdica
HM	Hiperemia miocárdica
IR	Inversão - Recuperação
NEX	Número de excitações
NS	Não significativa
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C reativa
RMC	Ressonância magnética cardiovascular
RTM	Realce tardio miocárdico
SSFP	Steady State Free Precession gradient-echo
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
TV	Taquicardia ventricular
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final
WHO	World Health Organization

FIGURAS

Figura 1 -	Cortes longitudinais 4 câmaras com aneurisma apical em dedo de luva em uma sequência SSFP.	32
Figura 2 -	Cortes do eixo curto transversal com fibrose miocárdica septal e lateral em uma sequência de realce tardio no paciente número 15.	36
Figura 3 -	Cortes do eixo curto transversal com edema miocárdico septal e lateral em uma sequência spin echo ponderada em T2, no paciente número 15.	36
Figura 4 -	Fibrose miocárdica em uma sequência de realce tardio. Fibrose lateral (A). Aneurisma apical com fibrose (B).	37
Figura 5 -	Edema do miocárdio em sequência ponderada em T2. Edema anterior e lateral (A). Edema inferolateral e inferior (B). Edema anterolateral (C).	37
Figura 6 -	Distribuição dos pacientes com edema entre as formas de classificação clínica.	38
Figura 7 -	Distribuição dos pacientes com fibrose entre as formas de classificação clínica.	38
Figura 8 -	Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre as formas de classificação clínica.	39
Figura 9 -	Média de segmentos com edema entre as formas de classificação clínica.	39
Figura 10 -	Correlação de Pearson entre a massa de fibrose miocárdica e número de segmentos com edema.	40
Figura 11 -	Correlação de Pearson entre a massa de fibrose miocárdica e número de segmentos com fibrose.	40
Figura 12 -	Cortes do eixo curto transversal com fibrose miocárdica difusa em uma sequência de realce tardio no paciente número 22.	41
Figura 13 -	Cortes do eixo curto transversal com edema miocárdico em uma sequência spin echo ponderada em T2, no paciente número 22.	41

Figura 14 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) e os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo	44
Figura 15 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre os tercís do índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo ...	44
Figura 16 - Média de segmentos com edema e os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo	45
Figura 17 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre os estágios de classe funcional (NYHA)	47
Figura 18 - Média de segmentos com edema miocárdico entre os estágios de classe funcional (NYHA).....	47
Figura 19 - Modelo de segmentação miocárdica de 17 segmentos, segundo orientação da American Heart Association.	49
Figura 20 - Análise dos segmentos com fibrose miocárdica e edema miocárdico	50
Figura 21 - Cortes de eixo transversal com edema miocárdico em uma sequência spin echo ponderada em T2, no paciente 33, sem realce tardio.....	51
Figura 22 - Correlação de Pearson entre o número de segmentos com edema e o número de segmentos com fibrose	51
Figura 23 - Cortes de eixo transversal com edema e fibrose miocárdicas nas paredes inferior e anterior, no paciente 24.....	52
Figura 24 - Presença de hiperemia entre os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	54
Figura 25 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia negativa, pré contraste (A) e pós contraste (B). Hiperemia positiva, pré contraste (C) e pós contraste (D)	55
Figura 26 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia positiva, pré contraste (A) e pós contraste (B). Paciente 22	55
Figura 27 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia negativa, pré contraste (A) e pós contraste (B). Paciente 33	56

TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas e avaliação morfofuncional pela RMC.....	32
Tabela 2 -	Presença de fibrose e edema entre características clínicas e avaliação morfofuncional pela RMC.....	33
Tabela 3 -	Presença de fibrose e edema entre as formas de classificação clínica	37
Tabela 4 -	Presença de fibrose e edema entre os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo	43
Tabela 5 -	Presença de fibrose e edema entre os tercís índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo.....	43
Tabela 6 -	Presença de fibrose e edema entre os estágios de classe funcional (NYHA)	46
Tabela 7 -	Presença de hiperemia entre as formas de classificação clínica.....	53

Resumo

Torreão JA. *Avaliação da inflamação miocárdica na doença de Chagas por ressonância magnética cardiovascular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: A cardiopatia chagásica (CC) é um importante problema de saúde pública na América do Sul e a patogênese desta doença ainda não é totalmente compreendida, mas a inflamação e a fibrose miocárdica participam de forma central no processo crônico e progressivo de dano miocárdico. Trabalho prévio de nosso grupo demonstrou a capacidade da Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) de identificar precisamente a fibrose miocárdica em pacientes com Doença de Chagas. A RMC demonstrou ser eficaz para avaliar edema miocárdico, como marcador de inflamação, e ser altamente sensível para a detecção de trombos intracavitários, especialmente no ventrículo esquerdo, e em outras patologias, como miocardites e infartos. A avaliação de edema miocárdio pela RMC em pacientes com CC não foi ainda avaliada na literatura. Nosso objetivo foi investigar a presença de edema e fibrose miocárdica nas três formas clínicas da CC, o que julgamos ser de potencial valor diagnóstico e prognóstico. **MÉTODOS:** Cinquenta e quatro pacientes com doença de chagas foram analisados: 16 pacientes com a forma indeterminada (FI), 17 pacientes com CC-SD e 21 pacientes com CC-CD. Todos os pacientes foram submetidos a exame de RMC em equipamento de 1,5 T, utilizando a sequência de realce tardio do miocárdio (RTM), a sequência de edema miocárdico (Spin-eco ponderado em T2) e a sequência de realce global precoce ponderado T1 pós-contraste, para identificar fibrose, edema e hiperemia miocárdicos, respectivamente. **RESULTADOS:** A fibrose miocárdica foi encontrada em 39 indivíduos, 72,2% de toda a amostra. A fibrose miocárdica foi detectada em 2 pacientes (12,5%) na forma indeterminada, com uma massa de fibrose média de $0,85 \pm 2,47$ g. Os pacientes da forma CC-SD em sua quase totalidade - 16 pacientes (94,1%) - apresentaram fibrose, com uma massa média de $13,0 \pm 10,8$ g. Todos os pacientes com a forma CC-CD apresentaram fibrose miocárdica (21 pacientes) e adicionalmente detinham a maior massa de fibrose média, $25 \pm 11,9$ g. O edema miocárdico foi encontrado em 40 indivíduos, 74,0% de toda a amostra. A extensão do edema miocárdico foi analisada pelo número de segmentos comprometidos. Foram identificados 3 pacientes (18,8%) da forma indeterminada com critérios positivos para edema miocárdio, determinando uma média de $0,31 \pm 0,87$ segmentos. A forma CC-SD obteve a presença de edema em 16 indivíduos (94,1%) distribuídos em uma média de $3,24 \pm 2,3$ segmentos. Todos os pacientes da forma CC-CD apresentaram edema miocárdico pela RMC, em uma média $3,67 \pm 1,82$ segmentos ($p < 0,001$). Houve correlação significativa entre a quantidade de fibrose miocárdica e edema miocárdico com a gravidade das formas clínicas ($p < 0,001$), classe funcional ($p < 0,001$), fração de ejeção do VE ($p < 0,001$) e volume diastólico do VE ($p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** Fibrose e inflamação miocárdica foram detectadas pela ressonância magnética cardíaca em pacientes portadores de cardiopatia chagásica em todas as fases crônicas da doença, inclusive naqueles pacientes sem cardiopatia ou com cardiopatia

sem disfunção ventricular. A quantidade de fibrose e edema miocárdico apresenta correlação com a gravidade da forma clínica, classe funcional, fração de ejeção do VE e dilatação do VE.

Descritores: 1. Doença de Chagas; 2. Imagem por ressonância magnética; 3. Miocardite; 4. Fibrose; 5. Edema cardíaco; 6. Hiperemia; 7. Cardiomiopatia chagásica.

Abstract

Torreão JA. *Detection of Myocardial Inflammation in Chagas' Heart Disease by Cardiac Magnetic Resonance* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

BACKGROUND AND PURPOSE: Chagas' heart disease (CHD) is a major public health problem in South America, and the pathogenesis of this disease is not yet fully understood, but inflammation and myocardial fibrosis seem to play a central role in the process of chronic and progressive myocardial damage. Previous descriptions from our group demonstrated the ability of Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) accurately identify myocardial fibrosis in patients with CHD. CMR shown to be effective for assessing myocardial edema, a marker of inflammation, and is highly sensitive for the detection of thrombi, especially in the left ventricle in other pathologies such as myocarditis and myocardial infarct. The assessment of myocardial edema by CMR in patients with CHD has not been evaluated. We believe to be of potential diagnostic and prognostic value to investigate the presence of myocardial edema and fibrosis in patients in the three clinical forms of this disease. **METHODS:** Fifty-four patients with Chagas' disease were analyzed: 16 patients with the indeterminate phase (IF), 17 patients with the cardiac form without left ventricular systolic dysfunction (CFWO), and 21 patients with the cardiac form with left ventricular systolic dysfunction (CFSD). All patients underwent 1.5-T cardiac magnetic resonance (CMR) using the myocardial delayed enhancement sequence (MDE), T2-weighted sequence and the T1 weighted global enhancement after contrast sequence, to identify fibrosis, edema and hyperemia, respectively. **RESULTS:** Myocardial fibrosis was found in 39 subjects, 72.2% of the entire sample. Myocardial fibrosis was detected in 2 patients (12.5%) with the indeterminate form, representing an average mass of fibrosis of 0.85 ± 2.47 g. Patients with the CFWO almost entirely, 16 patients (94.1%) showed fibrosis, representing an average mass of fibrosis of 13.0 ± 10.8 g. All patients with the CFSD had myocardial fibrosis (21 patients) additionally had greater average mass of fibrosis 11.9 ± 25 g. The myocardial edema was found in 40 subjects, 74.0% of the entire sample. The extent of myocardial edema was determined by the number of segments affected. We identified three patients (18.8%) from the indeterminate form with myocardial edema, an average of 0.31 ± 0.87 . The CFWO presented a high presence of edema in 16 individuals (94.1%) distributed in an average of 3.24 ± 2.3 segments. All patients with the CFSD presented myocardial edema, an average of 3.67 ± 1.82 segments. ($p < 0.001$). There was significant correlation between the amount of myocardial fibrosis and myocardial edema with the severity of the clinical forms ($p < 0.001$), functional class ($p < 0.001$), LV ejection fraction ($p < 0.001$) and left ventricular diastolic volume ($p < 0.001$). **CONCLUSION:** Myocardial fibrosis and inflammation were detected by cardiac magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease in all stages of chronic disease, including those patients without heart disease or cardiomyopathy without ventricular dysfunction. The amount of fibrosis and myocardial edema correlates with the severity of the clinical, functional class, LV ejection fraction and LV dilation.

Descriptors: 1. Chagas disease; 2. Magnetic resonance imaging; 3. Myocarditis; 4. Fibrosis; 5. Edema, cardiac; 6. Hyperemia; 7. Chagas cardiomyopathy.

1 Introdução

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC) resulta da infecção pelo protozoário flagelado *Tripanosoma cruzi*. Enviado em 1907 por Oswaldo Cruz a uma pequena cidade de Minas Gerais para controlar um surto de malária que afligia os trabalhadores de uma estrada de ferro, Carlos Chagas iniciou uma investigação que culminou com a descrição original de um caso humano da doença em uma menina de 2 anos de idade ⁽¹⁾. Chagas descobriu todo o ciclo da doença, identificando o vetor e o agente causador.

Na América do Sul, a infecção por *T. Cruzi* é um problema de saúde pública. Estima-se que aproximadamente 8% da população dessa região seja soropositiva para o *T. Cruzi*. Entre 40 e 100 milhões de pessoas vivem em áreas de risco para a infecção e em torno de 20 milhões de pessoas apresentam infecção crônica. Anualmente, ocorrem cerca de 50.000 mortes devido à doença ⁽²⁾.

A evolução da doença devido ao *T. Cruzi* é insidiosa. Exceto por uma pequena porcentagem de pessoas em que uma meningoencefalite ou uma miocardite fulminante se desenvolvem, a maioria os pacientes sobrevive ao estágio agudo da infecção.

Após o contato inicial, uma resposta imune vigorosa reduz o número de parasitas para níveis quase indetectáveis, situação que permanece pelo

resto da vida, a menos que a infecção seja reativada por terapia imunossupressora ou doença que leve à imunossupressão.

Por razões ainda pouco compreendidas, apenas entre 10% a 30% das pessoas infectadas apresentam manifestações clínicas da doença. O coração e o trato gastrointestinal são os principais alvos, e os sintomas podem não aparecer por 15 a 30 anos.

1.2 MIOCARDITE CHAGÁSICA

A doença cardíaca é a manifestação mais comum e severa. Clinicamente pode se apresentar como disfunção ventricular e insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios da condução intraventricular, bloqueio atrioventricular, arritmia atrial e ventricular, tromboembolismo e morte súbita ⁽³⁾. Existe controvérsia sobre a patogênese da miocardiopatia chagásica. Microscopicamente consiste em um infiltrado inflamatório crônico, fibrose focal e difusa e perda de células miocárdicas. Evidências atuais sugerem que parasitas que persistem no miocárdio e a reação inflamatória e imunológica a estes são primariamente responsáveis pela patologia. O DNA de *T. Cruzi* pode ser detectado por PCR (polimerase chain reaction) durante a fase crônica da doença ^(4, 5, 6). A presença do *T. Cruzi* pôde ser demonstrada, em um estudo realizado no Brasil pela técnica de imunohistoquímica em associação com inflamação moderada a importante ⁽⁷⁾. Outros estudos demonstraram antígenos comuns entre o *T. Cruzi* e as fibras

miocárdicas humanas, e que servem de sustentação da teoria autoimune ^{(8,}
⁹⁾. Essa hipótese advoga que o processo inflamatório crônico se perpetua independentemente da presença do parasita, como foi demonstrado em algumas publicações que utilizaram confirmação por necropsia ⁽¹⁰⁾, especialmente em paciente imunocompetentes, e que se explica pela presença de reação cruzada entre esses antígenos e o sistema imune do hospedeiro. Adicionalmente, alguns autores consideram outra hipótese para o comprometimento cardíaco, pela qual atribuem alterações microvasculares para a presença de fibrose e afilamento parietal acentuado ⁽¹¹⁾, seja por micro-espasmos, trombos, ativação plaquetária e disfunção endotelial ^{(12, 13,}
¹⁴⁾, especialmente em áreas de transição entre as artérias epicárdicas do coração, como a descendente anterior e a descendente posterior, e a coronária direita e a artéria circunflexa, correspondendo respectivamente ao ápice e a parede inferolateral, onde se presume que a circulação é terminal. Partindo deste entendimento, Higuchi descreve que a circulação terminal de pacientes chagásicos apresenta baixa pressão de fluxo por consequência de uma dilatação mediada por óxido nítrico das arteríolas e capilares, como consequência da recirculação do parasita, o que favorece o fenômeno de roubo de fluxo, caracterizando a lesão microvascular isquêmica ⁽¹⁵⁾. Portanto, a patogênese da miocardiopatia chagásica deve ser entendida como uma complexa interação entre o hospedeiro e o parasita e, acima de tudo, como uma doença multifatorial.

O diagnóstico da miocardiopatia chagásica é realizado por meio da detecção de alterações morfofuncionais (RX tórax e ecocardiograma) ou

elétricas (ECG) em um indivíduo com sorologia positiva. No entanto, essas anomalias representam um fenômeno tardio e muitas vezes irreversível da miocardite crônica. Até recentemente não havia ferramentas não invasivas que permitissem o diagnóstico do dano miocárdico causado pela miocardite crônica, como a ressonância magnética cardiovascular, e ainda hoje, o papel desta ferramenta no diagnóstico precoce não foi bem definido.

Apesar de pouco empregada no diagnóstico de miocardite chagásica, a biópsia endomiocárdica seria o método diagnóstico padrão-ouro por permitir a avaliação histológica definitiva. Entretanto, apresenta inúmeros inconvenientes. Isso porque a sensibilidade diagnóstica depende da qualidade da amostra adquirida e resultados falsos negativos são observados quando a amostra é obtida de uma área não acometida. Além disso, como se trata de um procedimento invasivo, a biópsia endomiocárdica está associada a complicações e a relação risco-benefício torna-se questionável quando realizada para determinar a presença de uma doença que não tenha tratamento específico na sua fase crônica.

A ressonância magnética cardíaca tem se mostrado uma ferramenta útil no diagnóstico de miocardite, fundamentalmente com duas técnicas de imagem: o realce tardio para detecção de fibrose e dano miocárdico definitivo (necrose / miocitólise) e a técnica de imagem ponderada em T2 para a detecção de edema miocárdico (aumento de água livre tecidual, inclusive intracelular) associado à inflamação aguda miocárdica. Na doença de Chagas, Rochitte et al, demonstraram que a RMC com técnica de realce tardio é capaz de detectar áreas de fibrose miocárdica, mesmo em pacientes

na fase indeterminada da doença, e que há relação direta entre a quantidade de fibrose e função ventricular nos pacientes com Doença de Chagas ⁽¹⁶⁾. Porém, ainda não existem trabalhos demonstrando a utilidade da técnica de edema miocárdico (Imagem ponderada em T2) na avaliação da miocardite chagásica. Avaliação do envolvimento miocárdico pela ressonância magnética será tema de uma seção logo a seguir.

1.3 INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA

A resposta inflamatória tecidual se segue à agressão inicial de diversas causas, inicialmente com a invasão de células natural killer, macrófagos e linfócitos T. Após este processo inicial, deve-se seguir uma resposta imune linfócitos B mediada desencadeando a liberação de citocinas, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, e o subsequente estabelecimento de edema. A palavra grega “oidema” deu origem ao termo “edema”, que significa inchaço, tumefação, e representa uma resposta natural dos tecidos vivos a danos de qualquer natureza, seja isquêmica, mecânica ou tóxica ⁽¹⁷⁾. O termo edema miocárdico se refere tanto ao inchaço celular, edema citogênico, quanto ao acúmulo extracelular de líquido no compartimento intersticial, que representa o edema vasogênico.

Aproximadamente 80% do miocárdico é constituído por água, 77% da qual se encontra no espaço intracelular e aproximadamente 23% no espaço intravascular, enquanto que uma pequena quantidade habita o

compartimento intersticial ⁽¹⁷⁾. Este equilíbrio intracelular e extracelular é mantido fundamentalmente pela bomba de sódio e potássio, entre outros fatores. Quando este balanço é ameaçado por injúrias diversas, uma série de fatores determina o aumento da permeabilidade da membrana celular e o subsequente aumento do fluxo de água para o espaço intracelular, culminando no edema citogênico, ao que se segue a disfunção celular. Persistindo a injúria, as membranas capilares perdem sua integridade e apresentam vazamento de água para o compartimento intersticial (edema vasogênico) e conseqüente hiperemia ⁽¹⁸⁾.

Apesar da existência de diferentes fisiopatologias, seja de origem molecular ou celular para as várias formas de agressão tecidual, algumas características permanecem comuns, como a infiltração celular, edema, necrose e cicatriz fibrótica.

1.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (RMC) NA AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO MIOCÁRDICO

Devido à sua inerente sensibilidade para identificar mudanças na composição tecidual, a ressonância magnética cardíaca se apresenta como uma técnica promissora para o diagnóstico de inflamação miocárdica e injúria miocitária ⁽¹⁹⁾.

Pela estimulação dos núcleos de hidrogênio (prótons) e mapeamento de sinais de radiofrequência emitidos e absorvidos pelos tecidos em um forte

campo magnético, imagens com alto contraste tecidual e resolução espacial podem ser geradas. Além disso, a sua capacidade de visualizar todo o miocárdio, cobrindo todo o coração, facilita o reconhecimento de uma doença de acometimento focal.

A RMC tem sido avaliada como uma ferramenta útil para o diagnóstico de miocardite viral com base em pequenos estudos clínicos. Friedrich e cols realizaram o primeiro estudo relevante sugerindo um papel promissor da RMC no diagnóstico de miocardite. Avaliaram 19 pacientes com diagnóstico clínico e cintilográfico (anticorpo antimiosina) de miocardite viral. Todos apresentavam angiografia coronária dentro da normalidade. Compararam a intensidade de sinal miocárdico em imagens pesadas em T1 antes e após infusão de 0,1 mmol/kg de Gd-DTPA (meio de contraste gadopentato dimeglumine) em pacientes nos dias 2, 7, 14, 28 e 84 após o início dos sintomas e em controles saudáveis. Observou-se intensidade de sinal miocárdico significativamente maior nos sintomáticos em comparação com os assintomáticos, bem como uma hiperintensidade de sinal inicialmente focal no ventrículo esquerdo (dia 2) que evoluía para uma hiperintensidade difusa subsequentemente (dias 7, 14 e 28). Como limitação, apenas 7 pacientes foram submetidos a biópsia cardíaca, sendo 3 destas interpretadas como negativas para miocardite ⁽²⁰⁾.

Posteriormente, Roditi e cols associaram a análise da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo ao estudo da hiperintensidade de sinal em T1 após injeção de contraste em 12 pacientes com diagnóstico de miocardite viral (4 deles com biópsia). Foram confirmadas a presença de

hiperintensidade focal de sinal pós-contraste, sendo constatado, adicionalmente, que as regiões envolvidas apresentavam anormalidade contrátil à cine RMC ⁽²¹⁾.

Laissy e cols., utilizando imagens pesadas em T1 pós-contraste e subtração das imagens pré-contraste na análise de 12 pacientes, demonstraram que miocardite é, em grande parte, ao menos nas fases iniciais um processo focal no miocárdio ⁽²²⁾.

No início da década passada, Kim e cols. descreveram a validação e utilização de uma nova técnica de RMC denominada Realce Tardio Miocárdico (RTM) ⁽²³⁾, inicialmente utilizada para a detecção precisa do infarto do miocárdio agudo ou prévio ⁽²⁴⁾ e posteriormente para detecção de fibrose em uma série de cardiopatias não isquêmicas.

Trata-se de uma sequência de pulso gradiente eco com um pré-pulso de inversão/recuperação (IR-GRE) utilizada para adquirir imagens do miocárdio após 10-20 minutos da injeção do contraste baseado em gadolínio, posteriormente descrita em detalhes por Simonetti e cols. Essa técnica permite um aumento de contraste entre o miocárdio normal e o doente em mais de 500% quando comparado ao protocolo inicialmente utilizado ⁽²⁵⁾, permitindo a visualização de pequenas áreas de injúria miocárdica, não detectada por nenhuma outra técnica não invasiva ^(26, 27). Esta técnica de realce tardio ficou consagrada como a de melhor resolução espacial e contraste tecidual para a detecção de aumento de espaço extracelular, o que, na maioria das patologias não isquêmicas, traduziu-se como fibrose miocárdica.

Mahrholdt, utilizando essa técnica, avaliou 32 pacientes com diagnóstico clínico de miocardite. Observou áreas de realce tardio em 28 pacientes (88%). Estas eram usualmente vistas em uma distribuição multifocal, originando-se da região epicárdica, com um ou vários focos dentro do miocárdio. Eram localizadas mais frequentemente na parede lateral do VE e ocasionalmente vistas no septo, mas na maioria dos casos não envolviam a região subendocárdica, localização típica de lesão isquêmica. Todos os pacientes foram subsequentemente submetidos à biópsia endomiocárdica, e, quando presente, preferencialmente na área de realce tardio. Em 21 dos 28 pacientes em que o realce tardio estava presente, as biópsias puderam ser obtidas da área de realce tardio. Nos 7 pacientes remanescentes em que a região de realce não podia ser acessada pelo biótomo, bem como nos 4 pacientes sem áreas de realce tardio, a biópsia foi realizada na face ventricular direita do septo interventricular. Em 19 dos 21 pacientes em que a biópsia foi realizada na área de realce tardio, a análise histopatológica revelou miocardite ativa aguda ou crônica. Os 2 pacientes remanescentes apresentavam evidência histológica de miocardiopatia hipertrófica. Em 7 pacientes em que a biópsia não pôde ser realizada na região de realce tardio, a histopatologia revelou miocardite ativa em apenas um caso e sinais de miocardite antiga em 4. Nos 4 pacientes sem realce tardio a histopatologia revelou apenas sinais de miocardite antiga (28).

Utilizando a mesma técnica de realce tardio miocárdico, Rochitte e cols. avaliaram 51 pacientes com doença de Chagas. Distribuídos em 3

grupos, os pacientes eram caracterizados como fase indeterminada, ou seja, sem sinais de envolvimento cardíaco por ECG, RX de tórax; pacientes com envolvimento cardíaco definido pela presença de alteração eletrocardiográfica ou disfunção ventricular e um terceiro grupo com história de taquicardia ventricular. Encontrou-se fibrose miocárdica em 68% de todos os pacientes e uma correlação positiva entre a intensidade de fibrose e parâmetros como severidade da doença, função ventricular e classe funcional, além de se observar um acometimento mais frequente dos segmentos inferolateral basal e apical do VE ⁽¹⁶⁾.

Histologicamente, a miocardite e a rejeição a transplante cardíaco apresentam muitos aspectos em comum. Alguns estudos demonstraram a capacidade da RMC em realizar o diagnóstico não invasivo de rejeição ao enxerto cardíaco ^(29, 30, 31). Gagliardi e cols, utilizando a mesma técnica empregada na avaliação de rejeição, testaram a sensibilidade e a especificidade da RMC em diagnosticar miocardite em 11 crianças com suspeita clínica desta patologia, submetidas a biópsia endomiocárdica. Trata-se de sequências spin-echo pesadas em T1, T2 e DP (densidade de prótons). Com base nos resultados histológicos da biópsia, os pacientes foram divididos em 2 grupos: com e sem miocardite. Observou-se que as sequências pesadas em T2, diferentemente das pesadas em T1 e DP, apresentavam uma elevada relação de intensidade de sinal miocárdio/músculo esquelético nos pacientes com miocardite utilizando um TE (tempo de eco) de 90 e 110 ms. Não se observou falsos positivos ou negativos (100% de sensibilidade e especificidade) ⁽³²⁾.

Num estudo mais recente, Abdel-Aty e cols compararam a performance do realce tardio, do realce precoce (imagem obtida menos de 10 minutos pós injeção de contraste) e da intensidade de sinal focal e global em T2 (T2 SI) para o diagnóstico de miocardite. Enquanto o realce precoce provavelmente reflete a hiperemia miocárdica e um aumento da permeabilidade capilar como resultado de um processo inflamatório, o realce tardio indica principalmente uma injúria miocárdica irreversível. Diferentemente das anteriores, as imagens pesadas em T2 não dependem de contraste e revelam a presença de edema miocárdico. Analisou-se 25 pacientes com suspeita de miocardite e 23 controles saudáveis. Encontrou-se T2 (global) e realce precoce significativamente maiores nos pacientes do que nos controles. A sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica para a sequência ponderada em T2 foram de, respectivamente, 84%, 74% e 79%; para realce precoce 80%, 68% e 74,5% e para realce tardio: 44%, 100% e 71%. Concluiu-se que a melhor performance diagnóstica era obtida quando qualquer uma das 3 sequências era positiva em um paciente ⁽³³⁾.

Estes promissores avanços no diagnóstico por RMC do processo inflamatório na miocardite viral ainda não foram testadas na miocardite chagásica, não existindo relatos de nosso conhecimento na literatura médica da utilização conjunta dessas técnicas na avaliação de pacientes com miocardiopatia chagásica.

Outro importante aspecto do realce tardio nas miocardiopatias é a identificação de padrões de realce tardio que são encontrados mais frequentemente em etiologias específicas.

Os achados da amiloidose cardíaca foram descritos em dois trabalhos de impacto. O primeiro trazia trinta pacientes com diagnóstico clínico de amiloidose cardíaca submetidos a RMC, com estudo de RTM e mapa de T1, dos quais 69% apresentavam realce com padrão subendocárdico global. Outro achado foi um T1 mais curto nos pacientes portadores de amiloidose que os controles ⁽³⁴⁾. Em 2008, outro estudo com 33 indivíduos com suspeita clínica de amiloidose cardíaca realizaram RMC e biópsia endomiocárdica. Em 15 indivíduos houve confirmação pela histologia, dentre os quais 12 apresentavam padrão subendocárdico típico de RTM pela RMC ⁽³⁵⁾.

Dois padrões de apresentação do RTM foram descritos em portadores de sarcoidose cardíaca e foram apresentados em dois artigos publicados no ano de 2005. Tamadura e cols mostraram fibrose na face ventricular direita do septo em 90% dos indivíduos. Adicionalmente, metade destes pacientes apresentava disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ⁽³⁶⁾. Smedema e cols mostraram que um terço dos pacientes apresentava RTM na porção subepicárdica da parede lateral e que metade destes apresentava disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ⁽³⁷⁾. Em ambos os estudos a cintilografia do miocárdico com Tálzio foi normal em 50% daqueles que apresentava RTM.

O sinal de realce tardio em “duplo V” (que representa o contraste entre a hiperintensidade de sinal do realce tardio e a hipointensidade de sinal do trombo e/ou calcificação) foi relacionado à endomiocardiofibrose em um estudo recente, que realizou RMC em 36 pacientes. Este estudo mostrou, na análise multivariada, que pacientes com a relação fibrose/

superfície corpórea superior a 19 ml/m^2 apresentavam maior mortalidade, com um risco relativo de 10,8 ⁽³⁸⁾.

A miocardiopatia hipertrófica foi amplamente pesquisada e a presença RTM foi relacionada com taquicardia ventricular não sustentada, configurando pior prognóstico a este grupo ^(39, 40, 41, 42, 43).

Assim, a caracterização do realce tardio miocárdico e do edema miocárdico têm se mostrado úteis nas avaliações prognóstica e diagnóstica de diversas cardiomiopatias, porém notificamos relatos na literatura médica da utilização conjunta dessas técnicas na avaliação de pacientes com miocardiopatia chagásica.

2 Justificativa

O emprego de novas ferramentas diagnósticas não invasivas que possam identificar atividade inflamatória miocárdica pelo *T Cruzi*, *in vivo*, em uma fase precoce anterior ao desenvolvimento da lesão irreversível pode, futuramente, vir a auxiliar na determinação prognóstica e na decisão terapêutica.

3 Objetivos

- 1- Investigar a presença e extensão de edema miocárdico em pacientes chagásicos utilizando a sequência de spin echo ponderada em T2 pela ressonância magnética cardíaca.
- 2- Investigar a presença de hiperemia miocárdica em pacientes chagásicos utilizando a técnica de realce global ponderado em T1 pela ressonância magnética cardíaca.
- 3- Avaliar a presença e extensão da fibrose miocárdica em pacientes chagásicos utilizando a técnica de realce tardio miocárdico pela ressonância magnética cardíaca e sua relação com o edema miocárdico.

4 Casuística e Métodos

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo de corte transversal com período de inclusão de junho de 2009 até junho de 2011. Foram incluídos 54 pacientes portadores de doença de Chagas em que o diagnóstico foi confirmado com duas sorologias específicas (Hemaglutinação e Imunofluorescência), de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, sem doença arterial coronariana prévia conhecida, oriundos da unidade clínica de miocardiopatias do InCor-HCFMUSP. Incluímos três subgrupos em estágios distintos de progressão da doença baseados na classificação da doença de Chagas. Eles consistiram em: 1) um grupo de 16 pacientes com doença de Chagas sem evidências de acometimento cardíaco pelo ECG, RX de tórax e ecocardiograma denominado de fase indeterminada; 2) um grupo com 17 pacientes que apresentavam a forma cardíaca sem disfunção sistólica ventricular esquerda determinado pelo ecocardiograma, com alteração eletrocardiográfica (tipicamente bloqueio de ramo direito com bloqueio divisional anterossuperior) e 3) um grupo de pacientes com Doença de Chagas na forma cardíaca com disfunção sistólica ventricular esquerda determinado pelo ecocardiograma (21 pacientes). Não foram registradas desistências entre aqueles selecionados para a participação no estudo. As aquisições dos exames foram realizadas sem intercorrências. Os estudos

clínicos dos exames foram realizados e os resultados encaminhados ao ambulatório de origem dos pacientes.

Os pacientes foram orientados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após lerem o documento. Este estudo e o termo de consentimento foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 0054/11 e obteve financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), projeto número 2010/51900-3.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: história de infarto do miocárdio ou doença arterial coronariana, mais de 2 fatores de risco para DAC, diabetes mellitus, doença valvar, miocardite viral prévia, outras formas de miocardiopatia, clearance de creatinina menor que 30 ml/Kg/min e contraindicação à realização de RMC (portadores de marcapasso, desfibriladores implantáveis ou implantes metálicos cerebrais ou outra condição que o pesquisador julgasse de risco para o paciente).

4.3 MÉTODOS DE IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

Todos os pacientes foram submetidos a exame de ressonância magnética cardíaca em equipamento da Philips 1,5 T (Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Foram adquiridas imagens acopladas ao eletrocardiograma e durante pausa respiratória, em quatro câmaras, eixo curto e eixo longo do ventrículo esquerdo, na mesma exata localização em diferentes sequências de pulso. Isso permitiu uma precisa comparação entre a função cardíaca regional e a caracterização miocárdica (edema e fibrose miocárdicas).

Com o intuito de manter uma padronização da metodologia em nosso estudo, usamos como base os protocolos de sequência de pulso sugeridos na mais importante revisão sobre a utilização de RMC em miocardite viral⁽⁴⁴⁾.

Uma sequência gradiente-eco (steady-state free precession) foi utilizada para avaliação da função cardíaca. Os parâmetros utilizados tiveram tempo de repetição de 3,5 ms, tempo de eco de 1,5 ms, ângulo de inclinação de 60°, largura da banda de recepção de ± 125 kHz, campo de visão de 35 x 35 cm, matriz de 256x148, resolução temporal de 35 ms, espessura de corte 8,0 mm e sem espaço entre os cortes de 2 mm.

Para imagens ponderadas em T2, realizamos uma sequência de pulso spin-eco rápido (FSE) (sangue-escuro), FSE com pulso triplo de

inversão-recuperação (TR 2 x RR, TE 100 ms, TI 140 ms, espessura de corte 10 mm, intervalo 4 mm, campo de visão 34 x 38 cm, matriz: 256 x 256), utilizando a bobina de corpo, para atribuir maior homogeneidade ao sinal do miocárdio.

Para a pesquisa do realce global precoce (relativo), aplicamos uma sequência spin-eco sem pausa respiratória, em cortes axiais idênticos, antes e após injeção intravenosa de 0,1 mmol/kg de contraste a base de gadolínio (sem nenhuma mudança nos parâmetros de aquisição). A sequência foi iniciada imediatamente após a injeção do contraste e tem duração de 3 a 4 minutos; as imagens refletem um realce pelo gadolínio de um tempo médio de 2 minutos.

Após a aquisição das imagens spin-eco, uma dose adicional de contraste a base de gadolínio (0,1 mmol/kg) foi injetada para a realização da técnica de realce tardio miocárdico. Uma sequência gradiente-eco com pulso de inversão recuperação (TR 7,1 ms, TE 3,1 ms, flip angle 20°, fases cardíacas 20, linhas por segmento 16-32, espessura de corte 8 mm, intervalo entre cortes 2 mm TI 225 a 375 ms individualizado para anular o sinal miocárdico, matriz 256 x 192, banda 31.25 kHz, NEX 1 e RR 2) foi adquirida após 10-20 minutos da injeção do contraste. Essa sequência permitiu a avaliação do realce tardio miocárdico para investigação de fibrose miocárdica.

4.4 ANÁLISE DAS IMAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

4.4.1 Análise dos volumes e da fração de ejeção

A RMC apresenta uma reconhecida capacidade de quantificar volumes e fração de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito de forma precisa ⁽⁴⁵⁾. O processamento das imagens para avaliação dos volumes ventriculares, da massa e da fração de ejeção foi realizado pelo método de Simpson, em uma estação de trabalho dedicada à análise de imagem cardiovascular.

O método de Simpson consiste da realização de cortes transversais do coração em um eixo oblíquo paralelo ao eixo do ventrículo esquerdo, do ápex até a base, onde são delimitadas as bordas do endocárdio de ambos os ventrículos e do epicárdio do ventrículo esquerdo, feitas de forma automática pelo software, permitindo correções quando for necessário. Estes dados foram indexados para a superfície corpórea, gerando os índices de volumes e de massa dos ventrículos.

4.4.2 Análise da presença e quantificação da massa de fibrose miocárdica

Existem vários padrões de realce tardio miocárdico descritos atualmente para diversas miocardiopatias e miocardite. O achado realce tardio miocárdico mais descrito para a miocardiopatia chagásica é o meso-

epicárdico localizado no segmento ínferolateral médio-basal e nos segmentos da porção apical. A análise da presença de fibrose miocárdica e a consequente quantificação desta, que foi feita pela detecção automática pelo software dedicado à imagem cardiovascular de alta precisão. O software CMR-42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) dispõe de uma metodologia de verificação da fibrose, naquelas regiões em que a intensidade do sinal esteja maior do que 3 desvios padrão acima do valor médio do tecido normal, na sequência inversão de recuperação para pesquisa de realce tardio. Apenas são consideradas relevantes áreas com pelo menos dez pixels adjacentes de alta intensidade de sinal. A quantificação desta área é determinada automaticamente e após a junção com os demais planos de corte é encontrado o volume e posteriormente transformada em massa. Foi determinada a localização da fibrose por meio do modelo de 17 segmentos do AHA.

4.4.3 Análise da presença e quantificação da extensão do edema miocárdico

O edema do miocárdio aparece como uma área de aumento da intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2. Edema regional pode ser identificado pela análise visual subjetiva, entretanto uma avaliação quantitativa complementar do sinal do miocárdio pode ser realizada. O software CMR-42 dispõe de uma metodologia de verificação do edema, naquelas regiões em que a intensidade do sinal esteja maior do que dois desvios padrão acima do valor médio do tecido normal. Apenas são

consideradas relevantes áreas com pelo menos dez pixels adjacentes de alta intensidade de sinal. Foi determinada a localização e quantificação da extensão do edema por meio do modelo de 17 segmentos. Na análise da intensidade do sinal houve muito cuidado em se excluir o aumento de sinal encontrado muito próximo à cavidade, uma vez que este pode representar o fluxo lentificado do sangue em contato com a parede ventricular.

Nas miocardites o edema pode ser global e não identificável de forma visual, portanto é utilizada uma análise quantitativa por meio de uma razão da intensidade do sinal do miocárdio comparada à do músculo esquelético. Estão incluídas na mesma imagem do VE o miocárdio e o músculo esquelético (bíceps e/ou peitoral). O resultado positivo é encontrado quando se observa uma razão da média do sinal do miocárdio e da média do sinal músculo esquelético superior a 1,9⁽⁴⁴⁾. Vale ressaltar que quando em razão da presença de extensas áreas de fibrose os segmentos mais comprometidos que apresentam espessura parietal inferior a 5,0 mm, afinamento importante, não foram incluídos na análise quantitativa para cálculo da razão do miocárdio com músculo esquelético. Foi determinada a localização do edema por meio do modelo de 17 segmentos do AHA.

4.4.4 Análise da presença da hiperemia miocárdica

O realce global relativo representa uma técnica que se presta a analisar a hiperemia miocárdica ou edema vasogênico e dificilmente é identificado pela avaliação visual subjetiva, já que a exata área de hiperemia

é limitada pela capacidade de resolução espacial das presentes sequências, por isso opta-se pela análise objetiva.

São adquiridas sequências na mesma imagem do miocárdio e do músculo esquelético (bíceps e/ou peitoral) antes e após a injeção do contraste a base de gadolínio. O resultado positivo é encontrado quando se observa um aumento do sinal médio do miocárdio, após o contraste, superior a quatro vezes o aumento do sinal médio do músculo esquelético. Embora este cenário não seja provável na miocardiopatia chagásica, e diferentemente do que ocorre em pacientes com miocardite viral, em pacientes com evidência de envolvimento do músculo esquelético, indicado por um aumento da intensidade de sinal do músculo esquelético superior ou igual a 20%, um aumento da intensidade de sinal do miocárdio absoluta após a injeção do contraste, a base de gadolínio superior a 45% deve ser usada como um limiar compatível com hiperemia ⁽⁴⁴⁾.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação de variáveis contínuas normalmente distribuídas foi realizada pelos testes *t* de Student e ANOVA (“one-way analysis”) e o teste pós HOC de Bonferroni para múltiplas comparações. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções. O teste não paramétrico para variáveis discretas e variáveis contínuas anormalmente distribuídas foi o Kruskal-Wallis rank test. A normalidade foi determinada pelo Shapiro-Francia

W' test. Regressão linear simples foi utilizada nas associações entre a massa de fibrose, número de segmentos com edema e número de segmentos com fibrose. Considerando-se o caráter exploratório do estudo, não foram realizadas medidas de cálculo amostral. Baseado em artigo publicado no JACC 2005, que investigou fibrose em 51 pacientes deste mesmo grupo, e considerando o paralelismo entre a fibrose e a inflamação, optamos por incluir 54 pacientes. Análise estatística dos dados foi feita com o auxílio dos programas *Stata*TM/*SE* 8 (StataCorp LP, College Station, TX) e *SPSS for Windows*, versão 10.0.1. Foi considerado com significância estatística o $p < 0,05$.

5 Resultados

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA E FUNCIONAL PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

As características demográficas, clínicas, avaliação morfológica e funcional do coração pela RMC dos 54 pacientes classificados pelas três formas de apresentação clínica estão apresentados na Tabela 1.

Foram analisados 54 pacientes. Destes, 47 apresentam angiografia de coronárias sem lesões obstrutivas (cateterismo coronariano e/ou tomografia coronariana, solicitados por indicação clínica), os sete pacientes restantes apresentavam baixo risco para doença arterial coronariana. A idade média foi de $55,53 \pm 11,11$ anos. A idade mínima foi de 35 anos e a máxima, de 84 anos. Não houve diferença estatística de idade entre as formas da doença. Em relação à distribuição por sexo, nossa amostra não apresentou diferença significativa, entretanto percebe-se uma distribuição desigual referente à gravidade da doença entre os sexos, sendo que os homens se encontram em estágios de doença mais avançados que as mulheres (Tabela 1).

No quesito classe funcional se observam aspectos que merecem considerações. Os pacientes em classe funcional I, aqueles assintomáticos, representaram a totalidade (16 pacientes, 100%) dos pacientes da fase

indeterminada e a maioria da forma CC-SD (14 pacientes, 82,4%), enquanto em apenas um (4,8%) foi encontrado na forma CC-CD.

O volume diastólico final indexado do ventrículo direito apresentou diferença entre as formas clínicas, no entanto, sem significância estatística. O volume sistólico final indexado, assim como a fração de ejeção do ventrículo direito, apresentaram diferenças entre as formas de classificação clínica e apenas diferenças com significância estatísticas entre a formas indeterminada e CC-CD. A fração de ejeção média do VD foi de $54,4 \pm 10,9$, enquanto na forma CC-CD foi de $49,2 \pm 12,8$, valor considerado dentro dos limites da normalidade pela normatização comumente adotada.

A fração de ejeção média do VE de todos os pacientes foi de $50,2 \pm 15,8$, abaixo do valor inferior da normalidade adotado de 55% (Figura 1). A forma cardíaca com disfunção sistólica do VE apresentou uma fração de ejeção média de $35,8\% \pm 10,8$. Os pacientes da forma cardíaca sem disfunção sistólica do VE e a fase indeterminada apresentaram a fração de ejeção média do VE de $54,0\% \pm 12,0$ e $65,0\% \pm 5,7$, respectivamente ($<0,001$). A forma CC-CD apresentou média do IVDFVE superior à dos pacientes da forma CC-SD, que foi maior ante aos da fase indeterminada (Tabela 1).

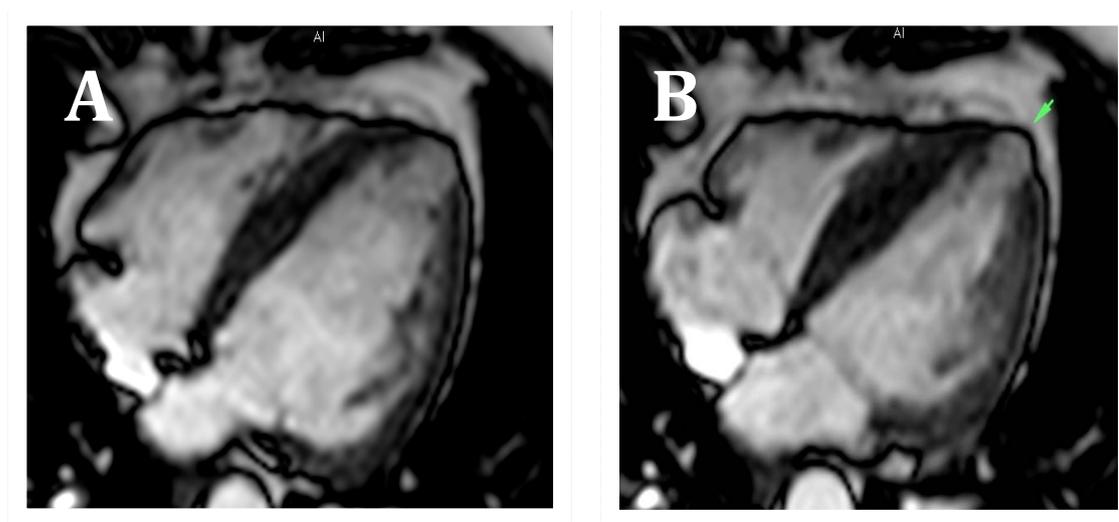


Figura 1- Cortes longitudinais 4 câmaras com aneurisma apical em dedo de luva em uma sequência SSFP. Diástole (A). Sístole (B)

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e avaliação morfofuncional pela RMC

	Forma Clínica			Total (n = 54)	P
	Indeterminada (n = 16)	CC-SD (n = 17)	CC-CD (n = 21)		
Idade	57,8 ± 11,9	54,3 ± 10,3	54,7 ± 11,3	55,5 ± 11,1	0,61
Masculino	3 (18,7%)	7 (41,1%)	16 (76,1%)	26 (48,1%)	0,02
CF NYHA = I	16 (100%)	14 (82,4%)	1 (4,8%)	31 (57,4%)	<0,001
CF NYHA > I	0 (0)	3 (17,6%)	20 (95,2%)	23 (42,6%)	<0,001
IVDFVD (ml/m²)	67,7 ± 14,9	70,4 ± 12,2	78,0 ± 22,7	72,6 ± 18,0	0,19
IVSFVD (ml/m²)	25,9* ± 5,6	32,0 ± 9,1	40,8* ± 21,7	33,6 ± 15,8	0,01
FEVD (%)	60,9* ± 7,1	54,7 ± 7,9	49,2* ± 12,8	54,4 ± 10,9	0,04
IVDFVE (ml/m²)	72,0* ± 15,4	84,6 [#] ± 22,7	137,0* [#] ± 44,0	101,4 ± 42,6	<0,001
IVSFVE (ml/m²)	24,9* ± 6,3	39,7 [#] ± 19,5	90,4* [#] ± 42,3	55,0 ± 40,6	<0,001
FEVE (%)	65,0* ± 5,7	54,0* ± 12,0	35,8* ± 10,8	50,2 ± 15,8	<0,001
IMVE (g/m²)	55,2* ± 10,5	70,9 ± 15,8	82,2* ± 27,6	70,6 ± 22,8	0,01

Os dados estão expressos como média ± DP para variáveis numéricas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas.

CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IVDF= volume diastólico final; VSF= volume sistólico final; VE= ventrículo esquerdo; FEVD= fração de ejeção do ventrículo direito; CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

Médias com diferença estatística pela análise pos hoc *[#].

5.2 PRESENÇA DE FIBROSE E EDEMA ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL PELA RMC

Quando estabelecido como referência à presença de fibrose ou edema, foi observado que a distribuição etária foi homogênea. Porém, no quesito gênero os homens apresentaram doença com maior gravidade, visto que 23, ou 89,5% entre os que têm fibrose miocárdica são do sexo masculino. O mesmo número de indivíduos quando avaliado a presença de edema (Tabela 2).

Observou-se que a presença de fibrose e edema determinaram piora significativa dos fatores de avaliação morfofuncional. A média da FEVE apresentou queda de $66,4 \pm 5,1$ para $43,3 \pm 13,5$ ($p < 0,001$) pela presença da fibrose e valor muito semelhante quando da presença do edema ($66,7 \pm 4,7$ para $44,4 \pm 14,1$, $p < 0,001$, Tabela 2).

Tabela 2 - Presença de fibrose e edema entre características clínicas e avaliação morfofuncional pela RMC

	Fibrose			Edema			Total (n = 54)
	Não (n = 15)	Sim (n = 39)	p	Não (n = 14)	Sim (n = 40)	p	
Idade	57,6 ± 11,9	54,6 ± 10,7	NS	58,1 ± 12,7	54,6 ± 10,5	NS	55,5 ± 11,1
Masculino	3 (20,0%)	23 (58,9%)	0,015	3 (21,4%)	23 (57,5%)	0,015	26 (48,1%)
IVDFVE (ml/m²)	23,9 ± 6,1	68,1 ± 41,9	< 0,001	24,1 ± 6,4	65,9 ± 42,0	< 0,001	55,0 ± 40,6
FEVE (%)	66,4 ± 5,1	43,3 ± 13,5	< 0,001	66,7 ± 4,7	44,4 ± 14,1	< 0,001	50,2 ± 15,8
CF NYHA = I	15 (100%)	16 (41,0%)	NS	14 (100%)	17 (42,5%)	NS	31 (57,4%)
CF NYHA > I	0 (0)	23 (58,9%)	< 0,001	0 (0)	23 (57,5%)	< 0,001	23 (42,5%)

Os dados estão expressos como média ± DP para variáveis numéricas ou em frequência absoluta e relativa (%) para variáveis categóricas.

FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IVDF= volume diastólico final; VE= ventrículo esquerdo; CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

5.3 CRITÉRIOS DE INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA RELACIONADOS ÀS FORMAS DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA

5.3.1 Presença e quantificação de fibrose miocárdica

A fibrose miocárdica foi encontrada em 39 indivíduos, o que equivale a 72,2% de toda a amostra (Figuras 2, 4 e 7). A extensão da fibrose miocárdica foi analisada pela massa estimada de fibrose e pelo número de segmentos comprometidos, que se apresentaram de forma bem relacionadas entre si e com os segmentos com edema (Figuras 10 e 11). A fibrose miocárdica foi detectada em 2 pacientes (12,5%) na fase indeterminada, que representavam uma massa de fibrose média de $0,85\text{g} \pm 2,47$. Os pacientes da forma CC-SD em sua quase totalidade, 16 pacientes (94,1%), apresentaram fibrose, o que representou uma massa de fibrose média de $13,00\text{ g} \pm 10,8$. Todos os pacientes com a forma CC-CD apresentaram fibrose miocárdica (21 pacientes) e adicionalmente detinham a maior massa de fibrose média, $25,0\text{g} \pm 11,9$. A quantificação da massa de fibrose apresentou uma diferença com significado estatístico pela análise pós hoc (Bonferroni) entre todas as formas de classificação clínica ($p < 0,001$) (Tabela 3 e figura 8).

5.3.2 Presença e quantificação do edema miocárdico

O edema miocárdico foi encontrado em 40 indivíduos, o que equivale a 74,0% de toda a amostra (Figuras 3, 5 e 6). A extensão do edema miocárdico foi analisada pelo número de segmentos comprometidos. Foram identificados três pacientes (18,8%) da fase indeterminada com critérios positivos para a presença de edema miocárdio, determinando uma média de $0,31 \pm 0,87$ segmentos, os outros 13 pacientes foram negativos. A forma CC-SD, assim como ocorrido na análise de fibrose, manteve uma alta presença de edema em 16 indivíduos (94,1%) distribuídos em uma média de $3,24 \pm 2,3$ segmentos. Todos os pacientes da forma CC-CD apresentaram edema miocárdico pela RMC, em uma média $3,67 \pm 1,82$ segmentos. ($p < 0,001$). Na análise pós hoc da média de segmentos com edema foi observada diferença entre a fase indeterminada e as outras duas formas de classificação clínica (CC-SD e CC-CD). Entretanto, não houve diferença estatística entre essas duas últimas (Tabela 3 e figura 9).

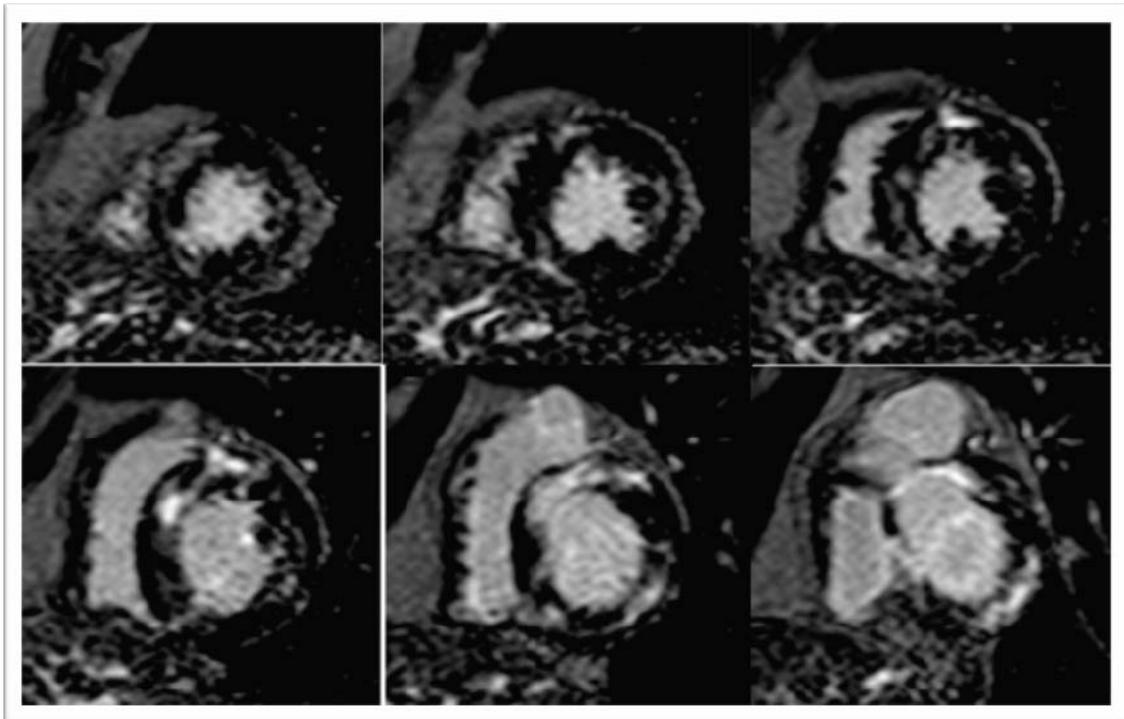


Figura 2 - Cortes do eixo curto transversal com fibrose miocárdica septal e lateral em uma sequência de realce tardio, no paciente número 15

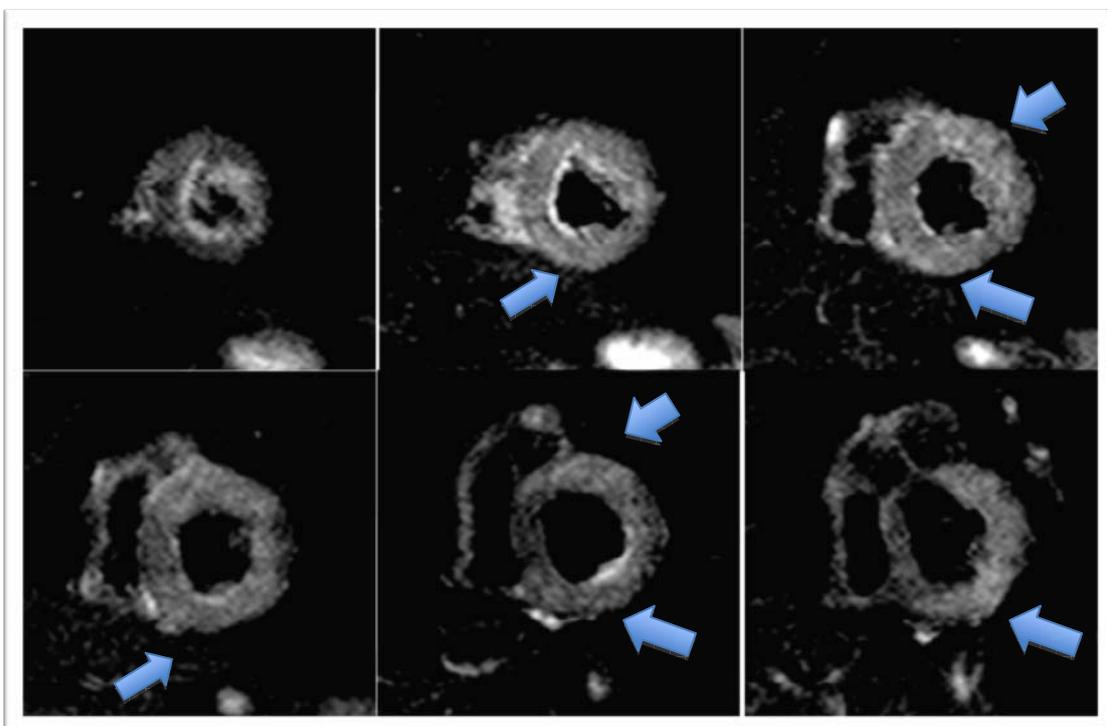


Figura 3 - Cortes do eixo curto transversal com edema miocárdico septal e lateral em uma sequência spin echo ponderada em T2, no paciente número 15

Tabela 3 - Presença de fibrose e edema entre as formas de classificação clínica

	Forma clínica			Total (n = 54)	p
	Indeterminada (n = 16)	CC-SD (n = 17)	CC-CD (n = 21)		
Fibrose	2 (12,5%)	16 (94,1%)	21 (100%)	39 (72,2%)	< 0,0001
Edema	3 (18,8%)	16 (94,1%)	21 (100%)	40 (74,0 %)	< 0,0001

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

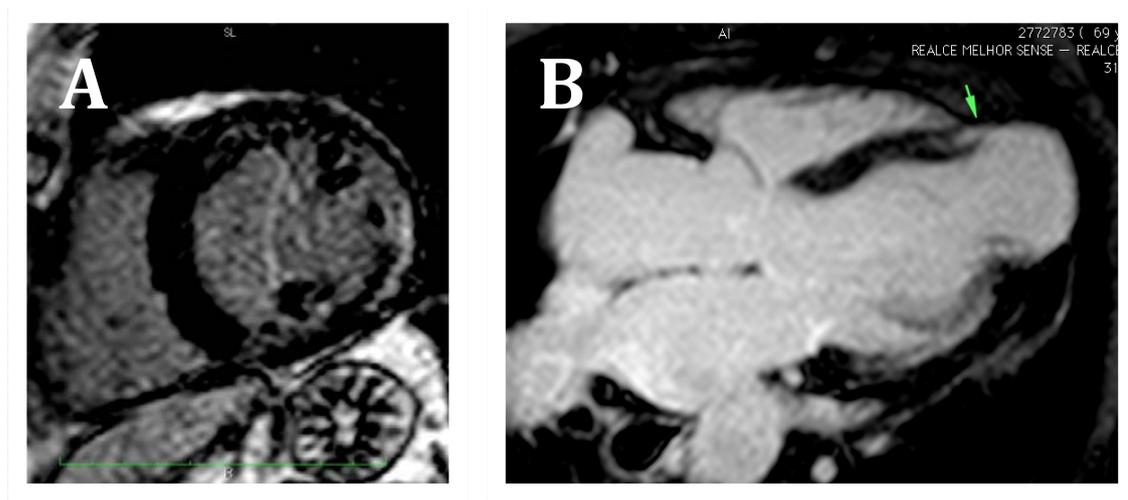


Figura 4 - Fibrose miocárdica em uma sequência de realce tardio. Fibrose lateral (A). Aneurisma apical com fibrose (B)

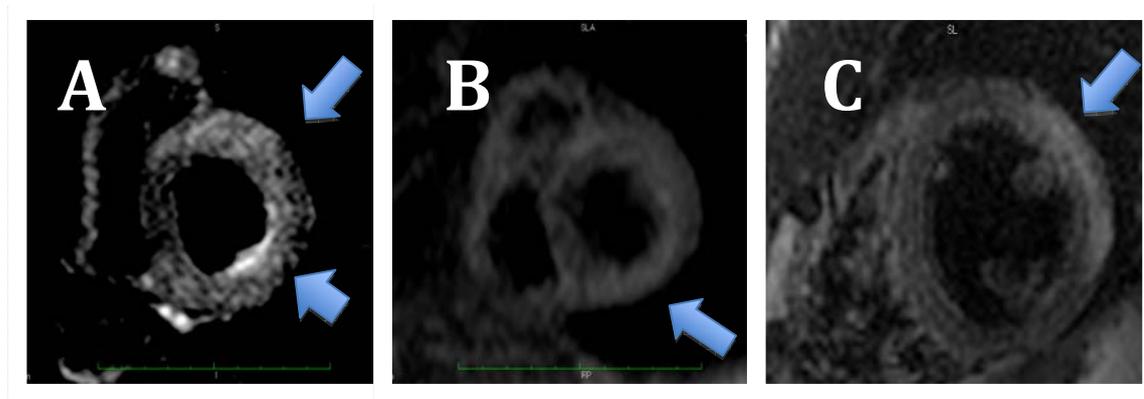


Figura 5 - Edema do miocárdio em sequência ponderada em T2. Edema anterior e lateral (A). Edema inferolateral e inferior (B). Edema anterolateral (C)

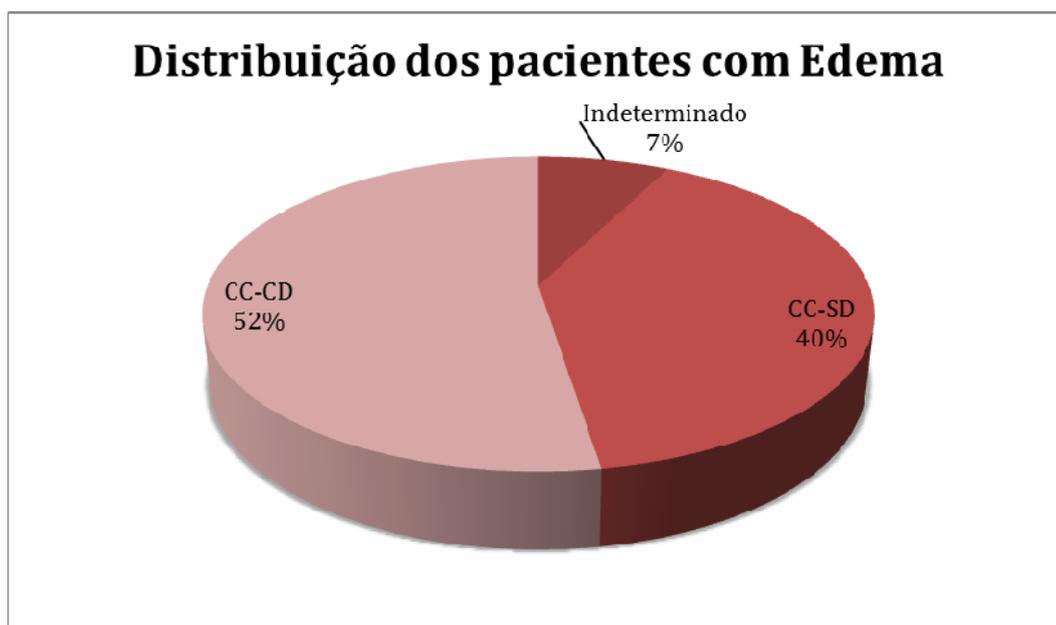


Figura 6 - Distribuição dos pacientes com edema entre as formas de classificação clínica. CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

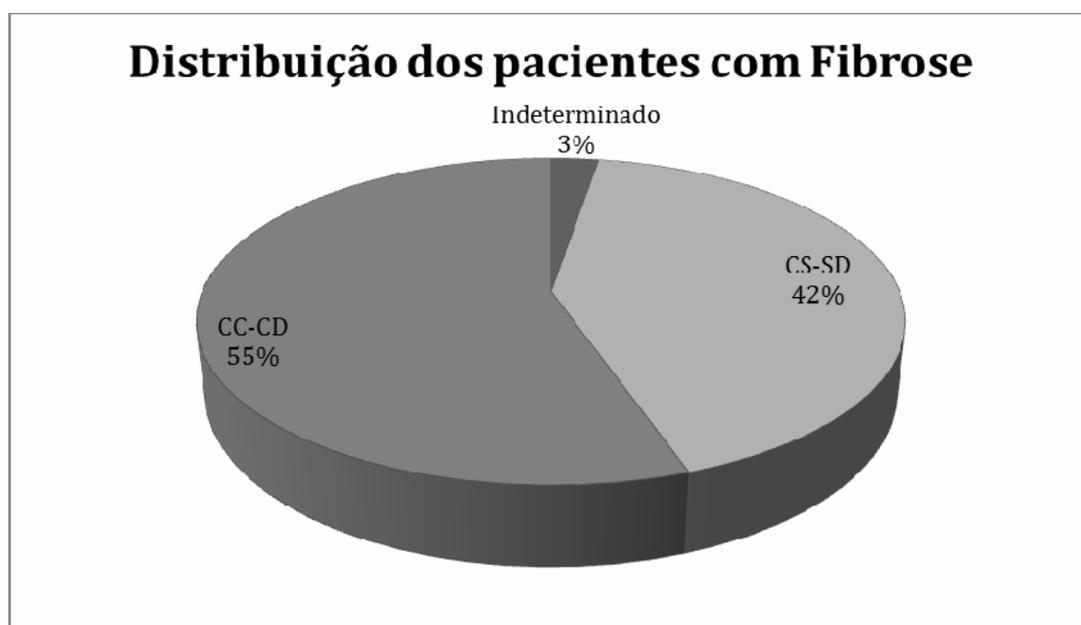


Figura 7 - Distribuição dos pacientes com fibrose entre as formas de classificação clínica. CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

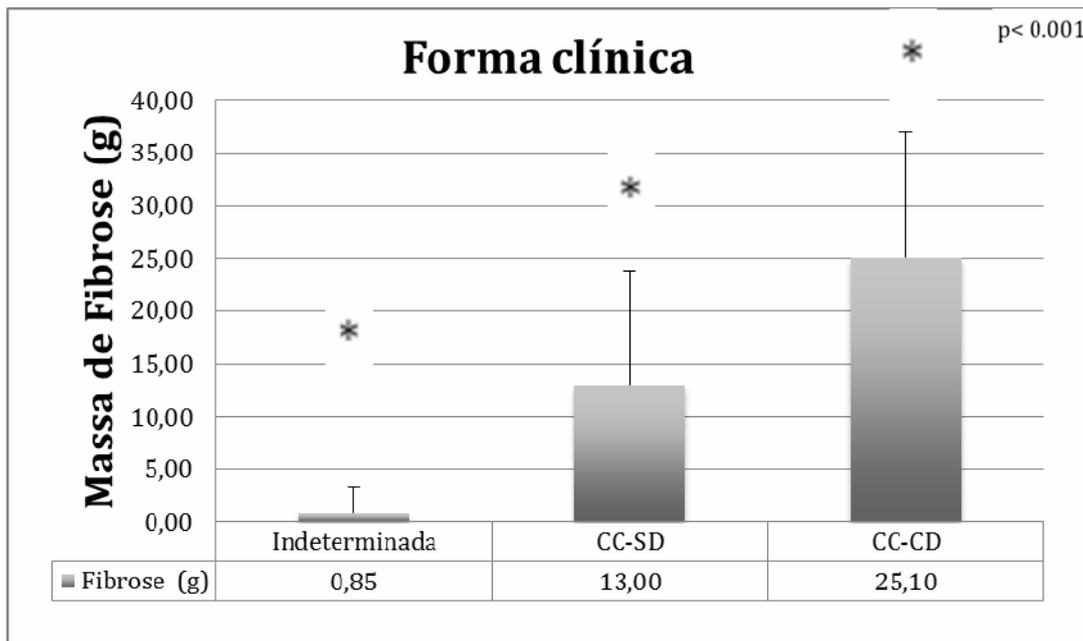


Figura 8 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre as formas de classificação clínica. Médias com diferença estatística pela análise pos hoc (*). CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

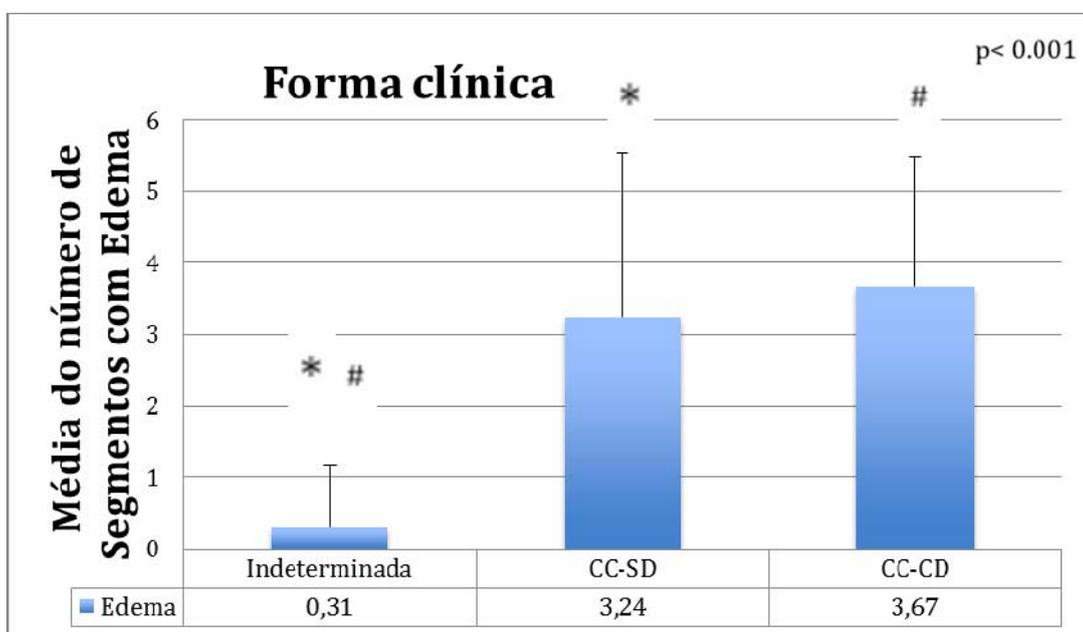


Figura 9 - Média de segmentos com edema entre as formas de classificação clínica. Médias com diferença estatística pela análise pos hoc (*, #). CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

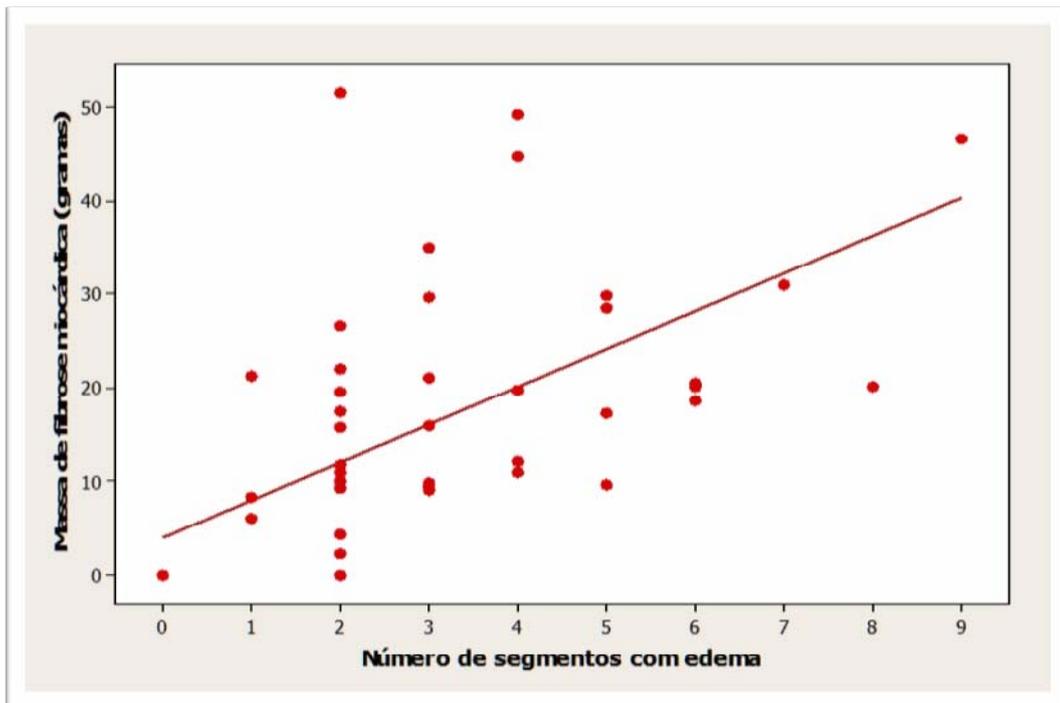


Figura 10 - Correlação de Pearson entre a massa de fibrose miocárdica e número de segmentos com edema. $r = 0,658$. $p < 0,001$

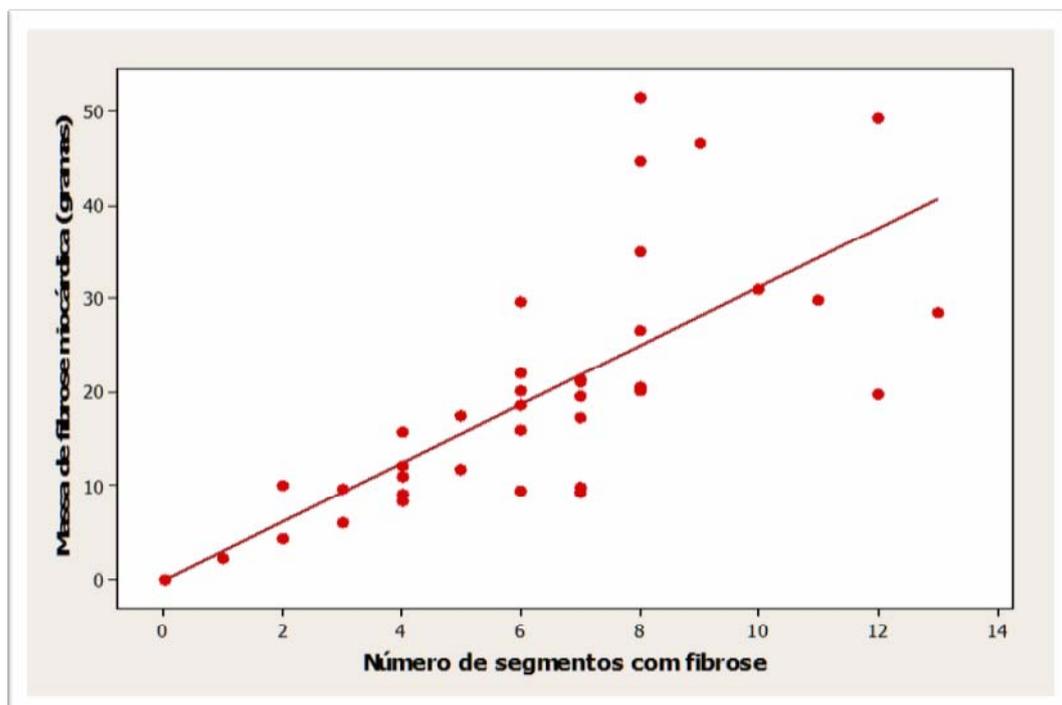


Figura 11 - Correlação de Pearson entre a massa de fibrose miocárdica e número de segmentos com fibrose. $r = 0,85$. $p < 0,001$

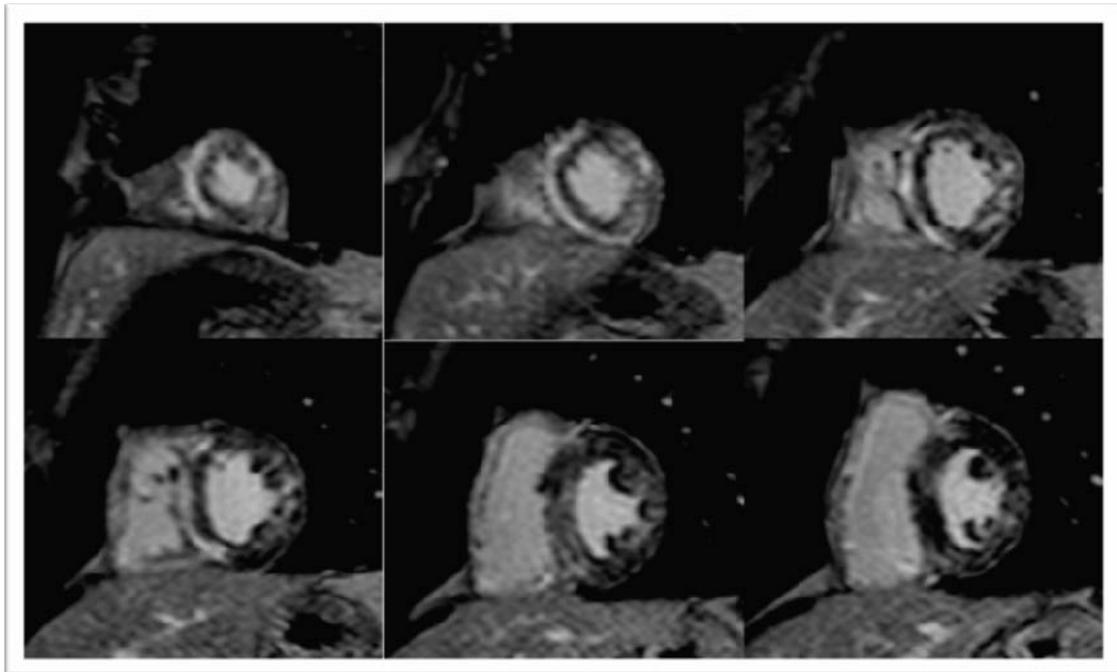


Figura 12 - Cortes do eixo curto transversal com fibrose miocárdica difusa em uma sequência de realce tardio, no paciente número 22

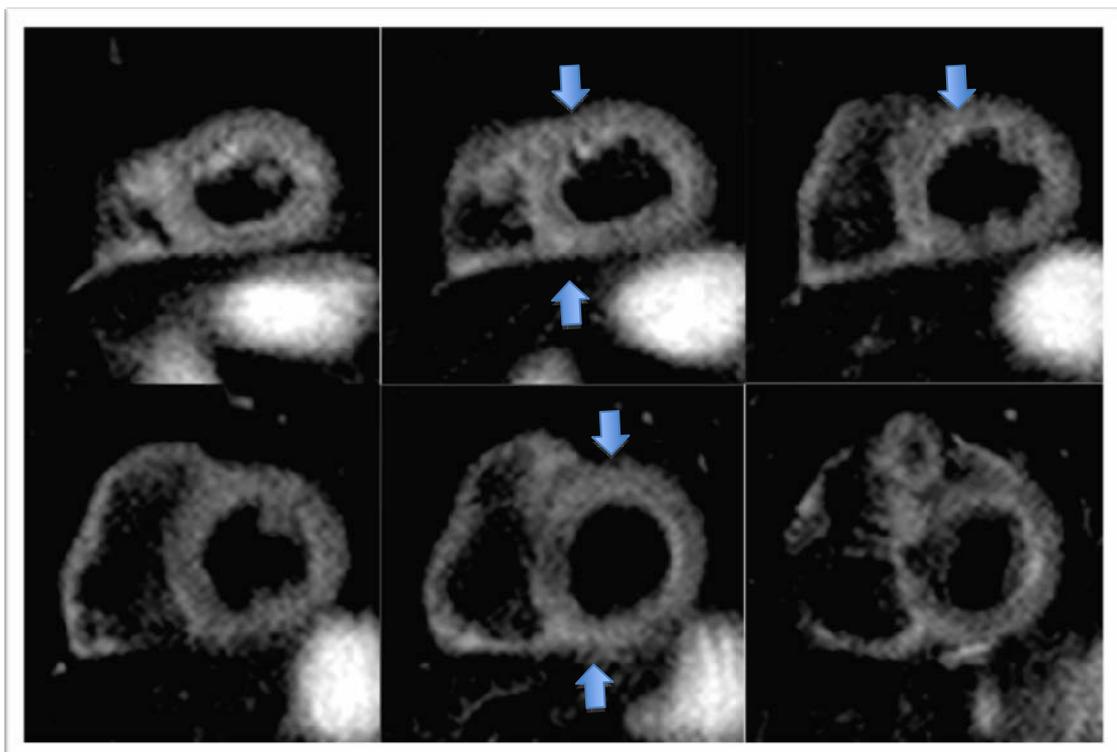


Figura 13 - Cortes do eixo curto transversal com edema miocárdico em uma sequência spin echo ponderada em T2, no paciente número 22

5.4 CRITÉRIOS DE INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA RELACIONADOS À TERCEIRA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO E DO VOLUME INDEXADO DIASTÓLICO FINAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A média da massa de fibrose miocárdica foi $2,6g \pm 4,19$ no grupo de 24 pacientes com fração de ejeção maior que 55% (9 deles com fibrose, 37,5%), $19,6g \pm 11,6$ no grupo de 18 pacientes com a fração de ejeção entre 35% e 54,9%, todos com fibrose, e $29,0g \pm 10,8$ no grupo de 12 pacientes, todos com fibrose, com fração de ejeção menor que 35% ($p < 0,0001$) (Tabela 4 e Figura 14).

O grupo de 24 pacientes com fração de ejeção acima de 55% (10 com edema positivo, 41,7%) apresentava uma média de $0,92 \pm 1,3$ segmento com edema. O grupo de 18 pacientes com fração de ejeção entre 30% e 55%, todos com edema, apresentava uma média de $3,94 \pm 2,2$ segmentos, enquanto o grupo de 12 pacientes com fração de ejeção menor que 35%, todos com edema, apresentava $3,67 \pm 1,8$ segmentos ($p < 0,0001$) (Tabela 4 e Figura 16).

Os dados obtidos com os volumes indexados do ventrículo esquerdo em muito se assemelham aos registrados na fração de ejeção e estão dispostos na Tabela 5 e na Figura 15.

Tabela 4 - Presença de fibrose e edema entre os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo

	FEVE			p
	> 55 (n = 24)	30-55 (n = 18)	< 30 (n = 12)	
Fibrose (39)	9 (37,5%)	18 (100%)	12 (100%)	< 0,0001
Edema (40)	10 (41,7%)	18 (100%)	12 (100%)	< 0,0001

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 5 - Presença de fibrose e edema entre os tercís do índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo

	IVDFVE			p
	< 85 (n = 22)	85 – 135 (n = 20)	> 135 (n = 12)	
Fibrose (39)	10 (45,5%)	17 (85,0%)	12 (100%)	< 0,0001
Edema (40)	12 (54,5%)	16 (80,0%)	12 (100%)	< 0,0001

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

IVDFVE = Índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

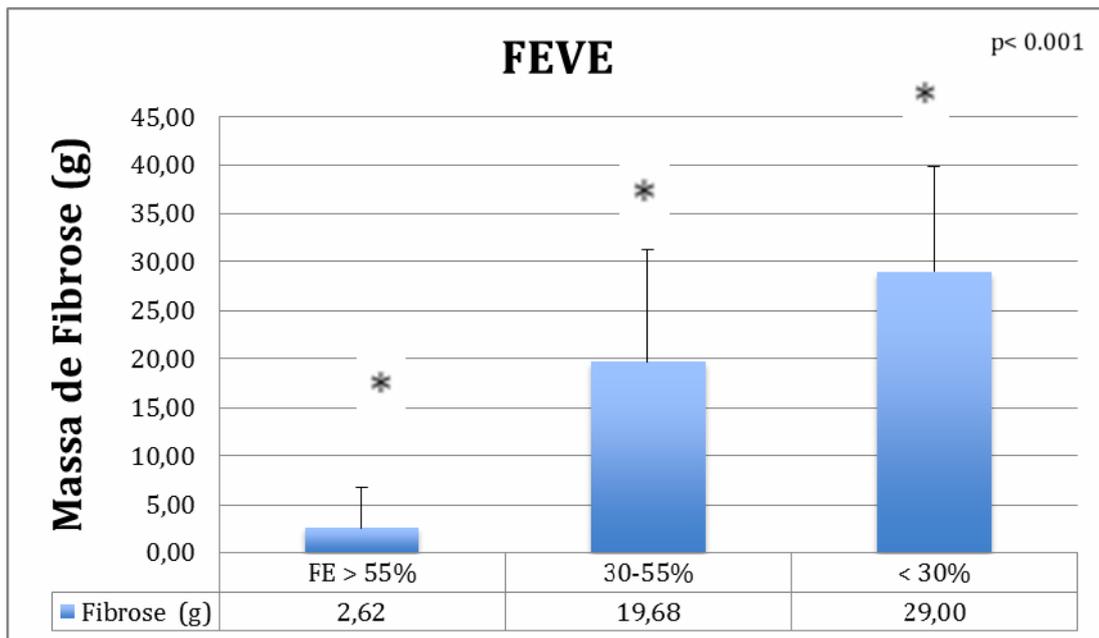


Figura 14 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) e os tercís de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Médias com diferença estatística pela análise pos hoc (*)
FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

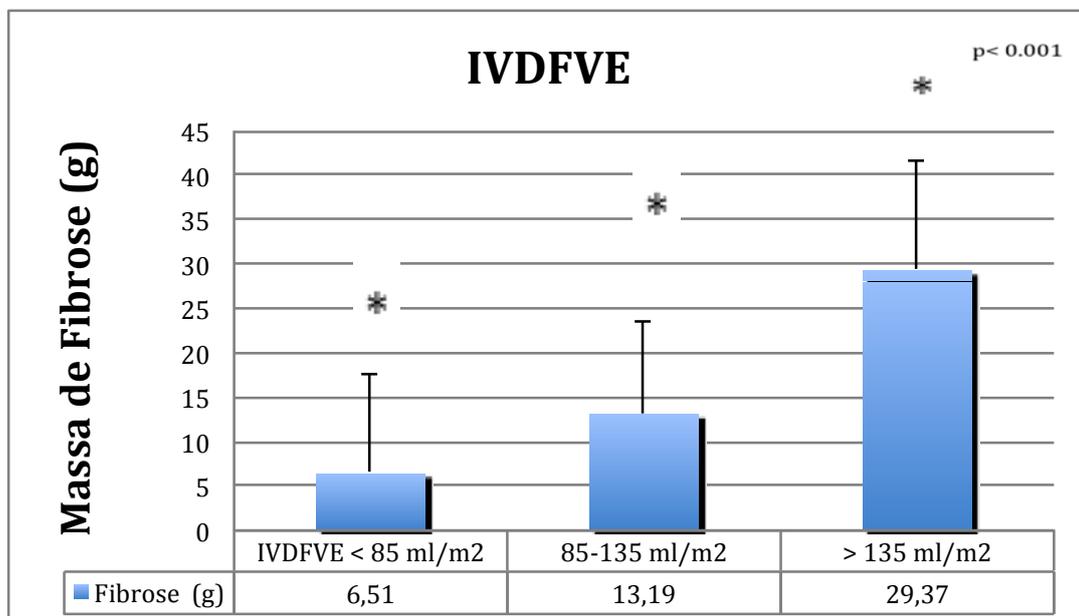


Figura 15 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre os tercís do índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Médias com diferença estatística pela análise pos hoc (*)
IVDFVE = Índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

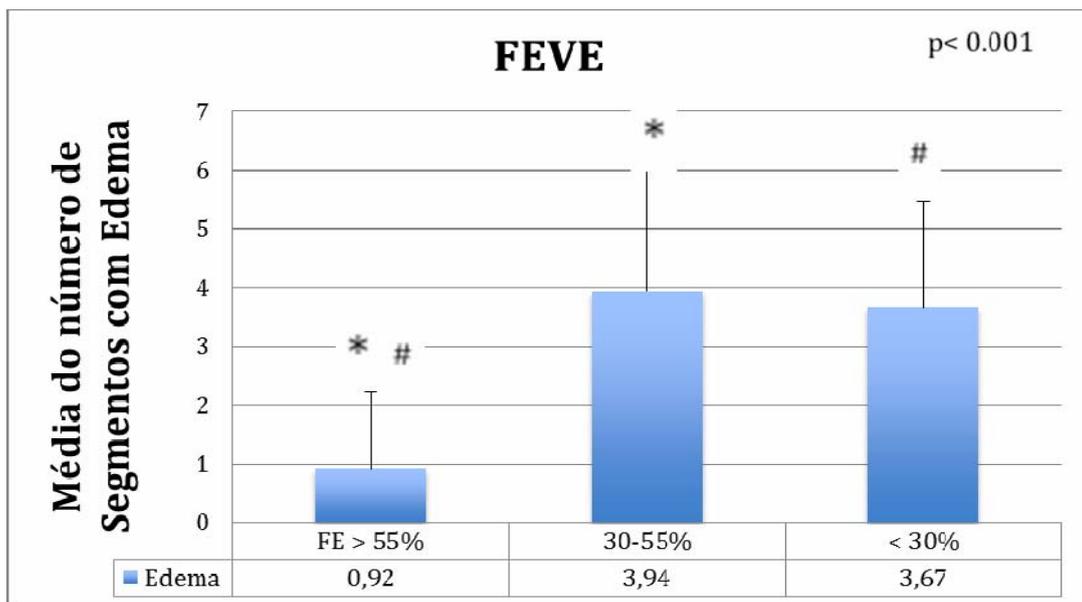


Figura 16 - Média de segmentos com edema e os tercis de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Médias com diferença estatística pela análise pos hoc (*.#)
FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.5 CRITÉRIOS DE INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA RELACIONADOS À CLASSE FUNCIONAL DO NYHA

Observou-se que aproximadamente metade dos 31 pacientes com CF = I apresentavam fibrose e edema (51,6% e 54,8%, respectivamente), enquanto todos os 23 restantes, com CF > I, apresentavam fibrose e edema (Tabela 6). Quando avaliada a extensão dos critérios de inflamação notou-se que a massa de fibrose média dos pacientes em CF = I foi de $6,42g \pm 9,9$ contra $23,2 \pm 10,7$ dos pacientes com CF > I, e que a média dos segmentos com edema dos pacientes em CF = I foi de $1,71 \pm 2,2$ contra $3,57 \pm 1,9$ dos demais pacientes (Figuras 17 e 18).

Tabela 6 - Presença de fibrose e edema entre os estágios de classe funcional (NYHA)

	CF NYHA		p
	CF = I (n = 31)	CF > I (n = 23)	
Fibrose (39)	16 (51,6%)	23 (100%)	< 0,0001
Edema (40)	17 (54,8%)	23 (100%)	< 0,0001

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

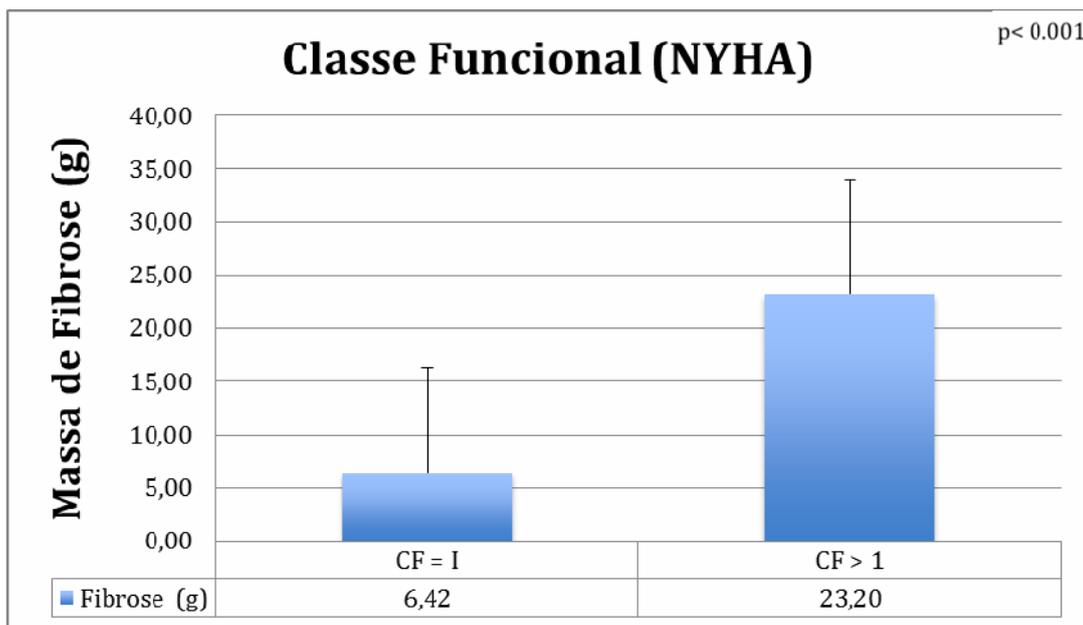


Figura 17 - Massa de fibrose miocárdica (em gramas) entre os estágios de classe funcional (NYHA)
CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

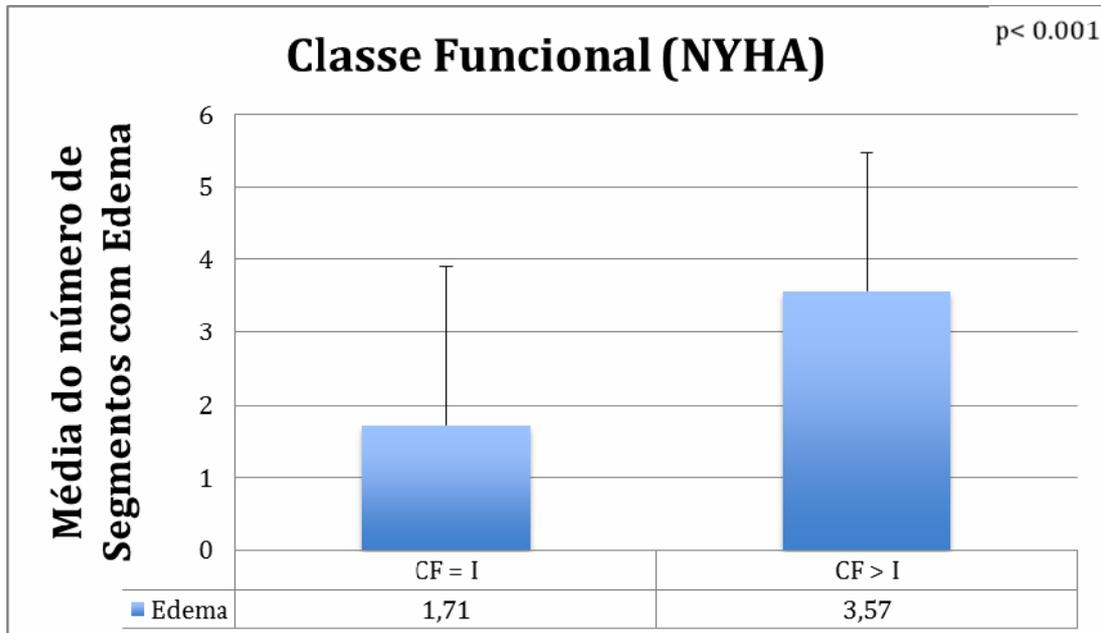


Figura 18 - Média de segmentos com edema miocárdico entre os estágios de classe funcional (NYHA)
CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association.

5.6 ANÁLISE DOS SEGMENTOS COM FIBROSE MIOCÁRDICA E EDEMA MIOCÁRDICO

No total, foram identificados 244 (26,5%) segmentos com fibrose miocárdica e 131 (14,2%) segmentos com edema miocárdico, demonstrando-se uma coincidência em 100 segmentos (Figuras 2, 3, 12 e 13). Em 31 segmentos houve edema sem fibrose. Todos os segmentos foram comprometidos em pelo menos um paciente, demonstrando a natureza difusa da lesão chagásica, apesar de se observar alguns segmentos com comprometimento mais frequente. Em apenas um caso houve edema sem fibrose (Figura 21). A análise individualizada dos segmentos com injúria demonstrou uma boa correlação entre fibrose e edema, evidenciada por um “r” de 0,716, correlação com significância estatística. $p < 0,001$. (Figura 22). Notou-se que a maior prevalência de fibrose ocorreu nos segmentos 5 (30), 6 (19), 11 (29), 12 (19) equivalentes a parede lateral e os segmentos 15 (14), 16 (15) e 17 (18), equivalentes da porção apical. Quando identificados os segmentos com edema, percebeu-se um padrão semelhante apenas nos segmentos da parede lateral, havendo uma significativa diferença nos registros de edema nos segmentos da porção apical (Figuras 19, 20 e 23).

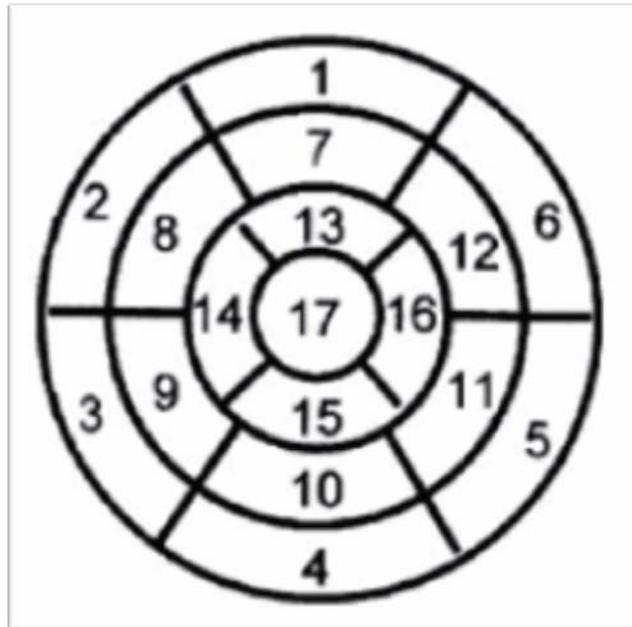


Figura 19 - Modelo de segmentação miocárdica de 17 segmentos, segundo recomendação da American Heart Association

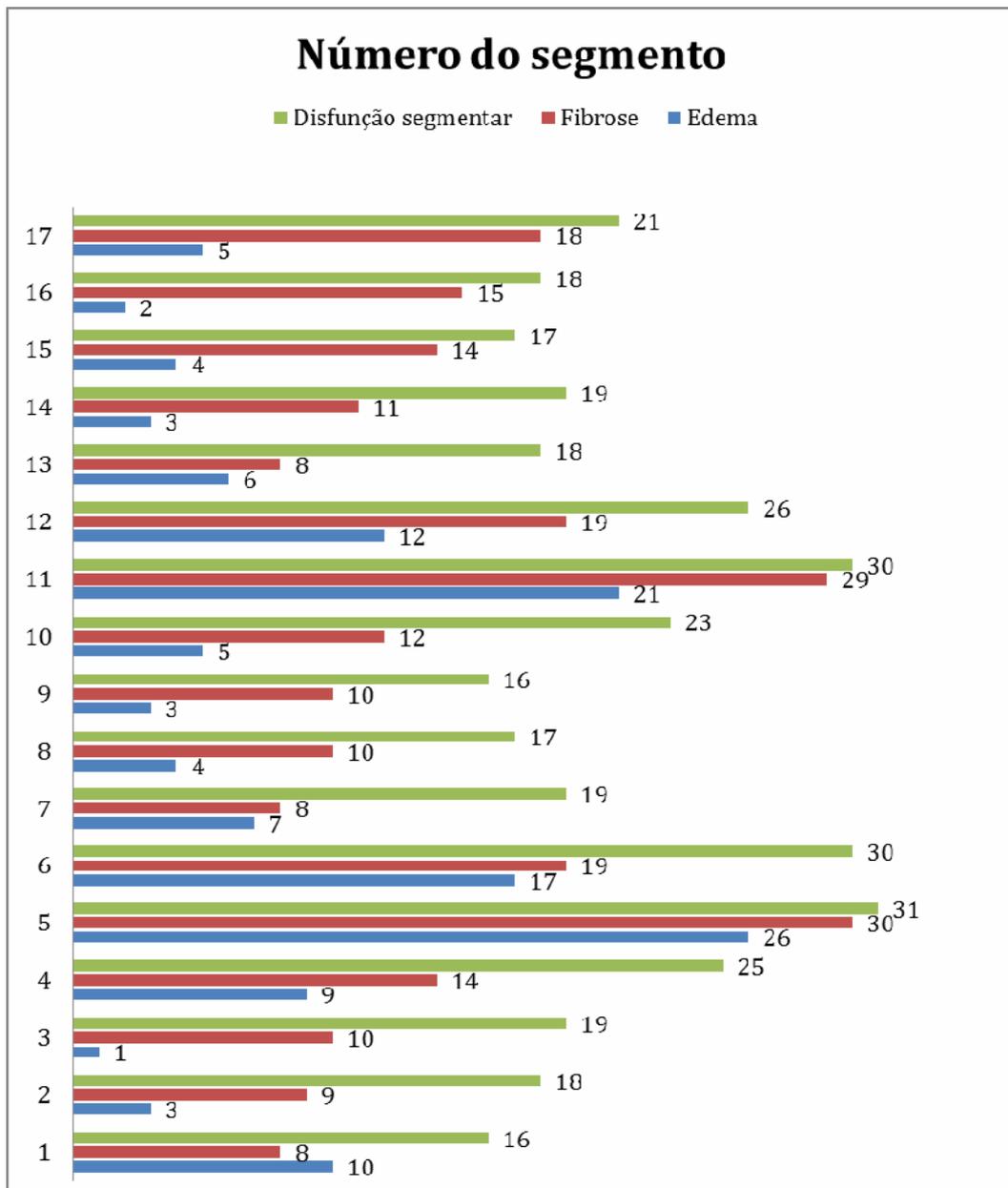


Figura 20 - Análise dos segmentos com fibrose miocárdica e edema miocárdico
Os dados estão expressos em frequência absoluta.

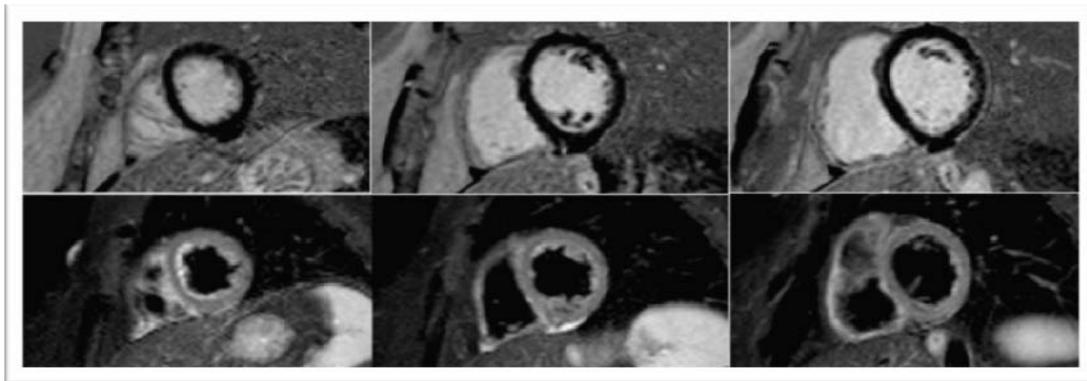


Figura 21 - Cortes de eixo transversal com edema miocárdico em uma sequência spin echo ponderada em T2, sem realce tardio, determinado pelo critério de razão (Sinal do miocárdio/sinal do músculo esquelético) de 2,1. Paciente 33

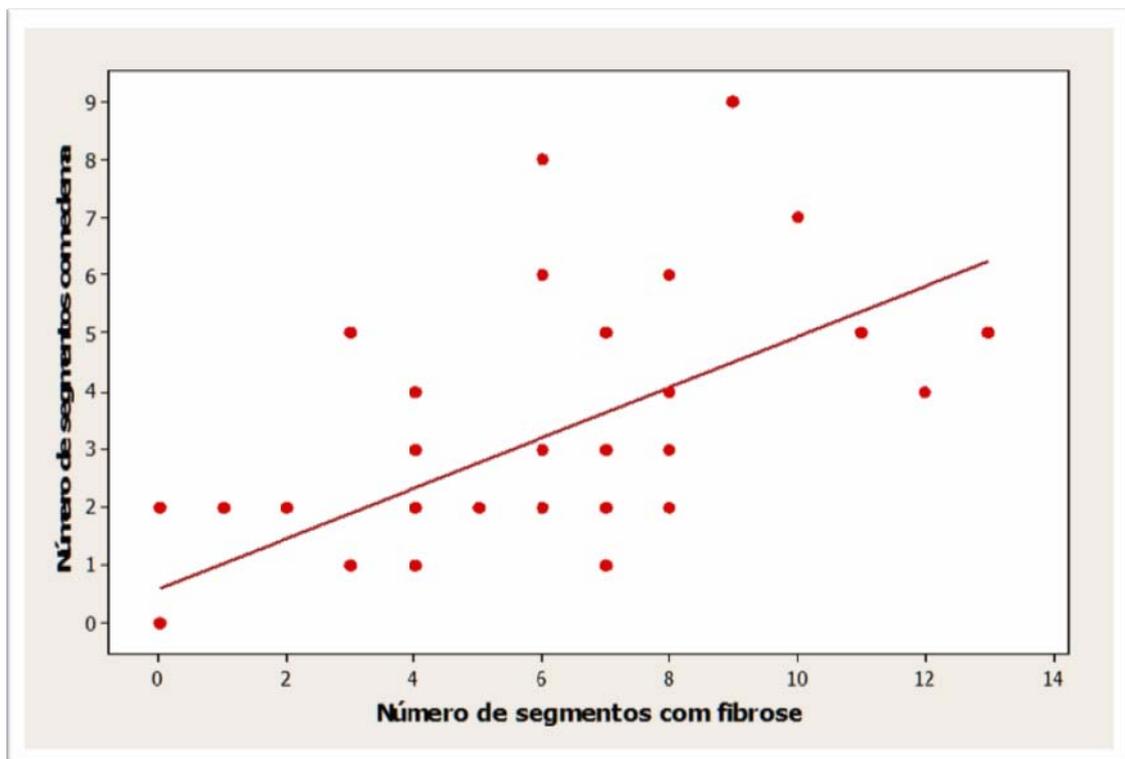


Figura 22 - Correlação de Pearson entre o número de segmentos com edema e o número de segmentos com fibrose. $r = 0,716$. $p < 0,001$

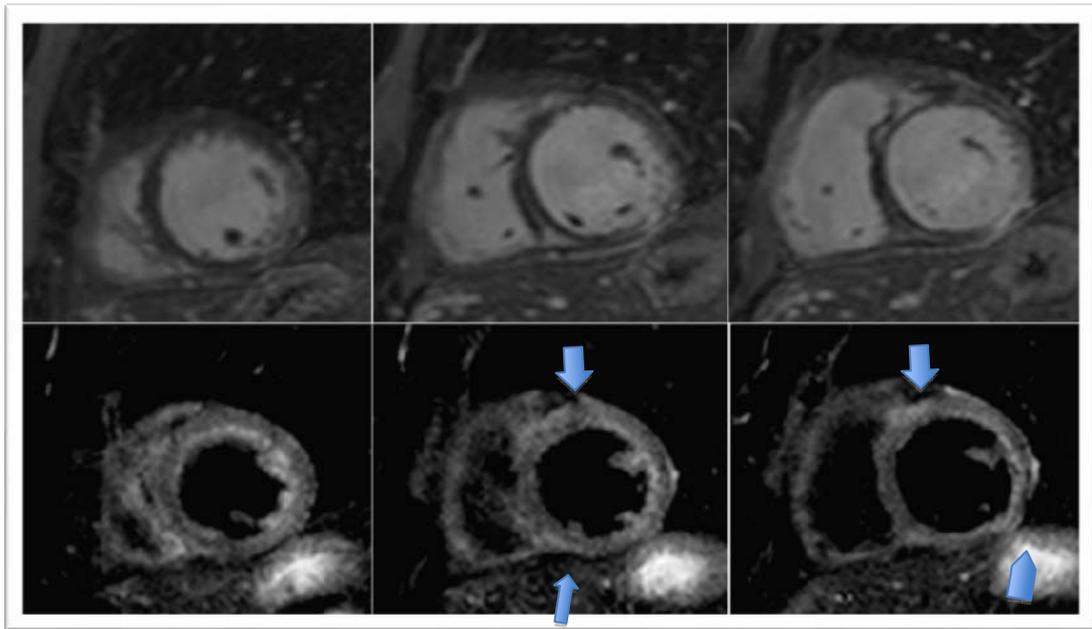


Figura 23 - Cortes de eixo transversal com edema e fibrose miocárdicas nas paredes inferior e anterior, no paciente 24

5.7 AVALIAÇÃO DA HIPEREMIA MIOCÁRDICA

Quarenta e dois pacientes foram submetidos ao teste de hiperemia miocárdica, já que esta sequência de pulso foi disponibilizada de forma clínica, mais amplamente após o início da nossa pesquisa (Figuras 25, 26 e 27). A hiperemia miocárdica apresentou resultados semelhantes aos do edema com apenas 3 pacientes (25%) da fase indeterminada apresentando critérios positivos, 12 pacientes da forma cardíaca sem disfunção sistólica (92,3%) e 16 da forma cardíaca com disfunção sistólica (94,1%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Presença de hiperemia entre as formas de classificação clínica

	Forma clínica			p
	Indeterminada (n = 12)	CC-CD (n = 13)	CC-SD (n = 17)	
Hiperemia	3 (25,0%)	12 (92,3%)	16 (94,1%)	< 0,0001

Os dados estão expressos em frequência absoluta e relativa (%).

CC-SD = cardiopatia chagásica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; CC-CD = cardiopatia chagásica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

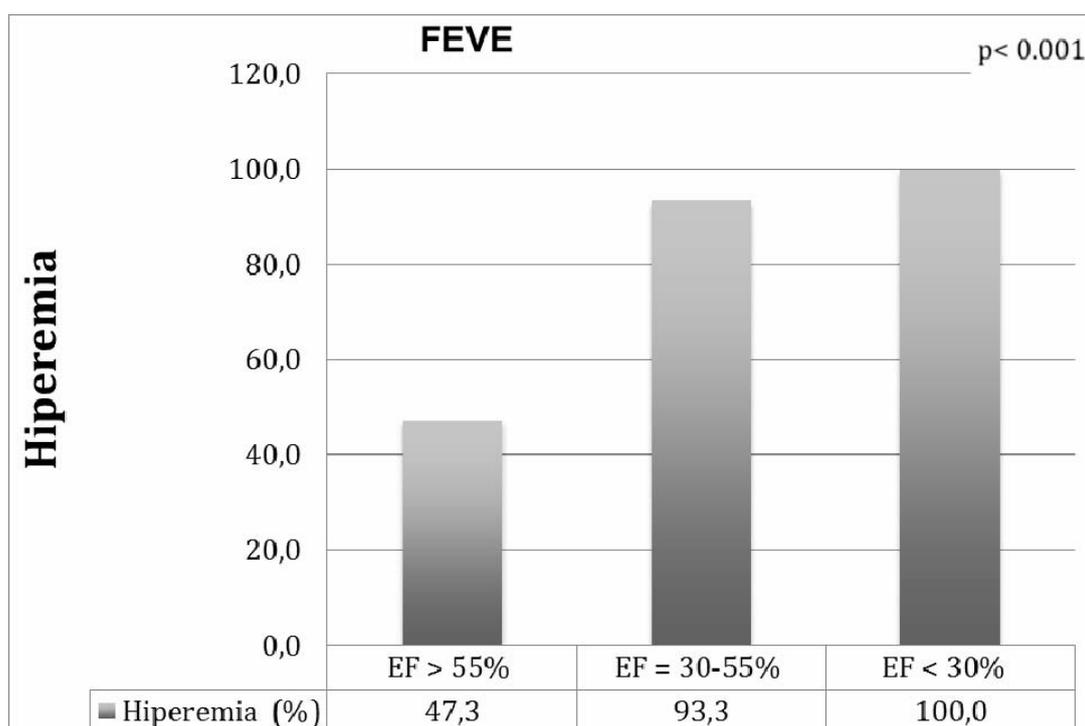


Figura 24 - Presença de hiperemia e os tercios de fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A hiperemia foi observada em 47,3% dos pacientes com fração de ejeção do maior que 55%, em 93,3% dos pacientes com a fração de ejeção entre 35% e 55%, e em 100% dos pacientes com fração de ejeção do menor que 30% ($p < 0,001$) (Figura 24). Na tentativa de se obter uma análise quantitativa do grau de hiperemia, foi realizada a análise da média do aumento da intensidade do sinal após o contraste, nessa sequência, e posteriormente correlacionando-a com alguns dos clássicos fatores de risco para a doença de Chagas, o que não revelou achados com diferença estatística (FEVE, $p = 0,55$; IVDFVE, $p = 0,69$; Forma clínica, $p = 0,34$; e classe funcional, $p = 0,99$).

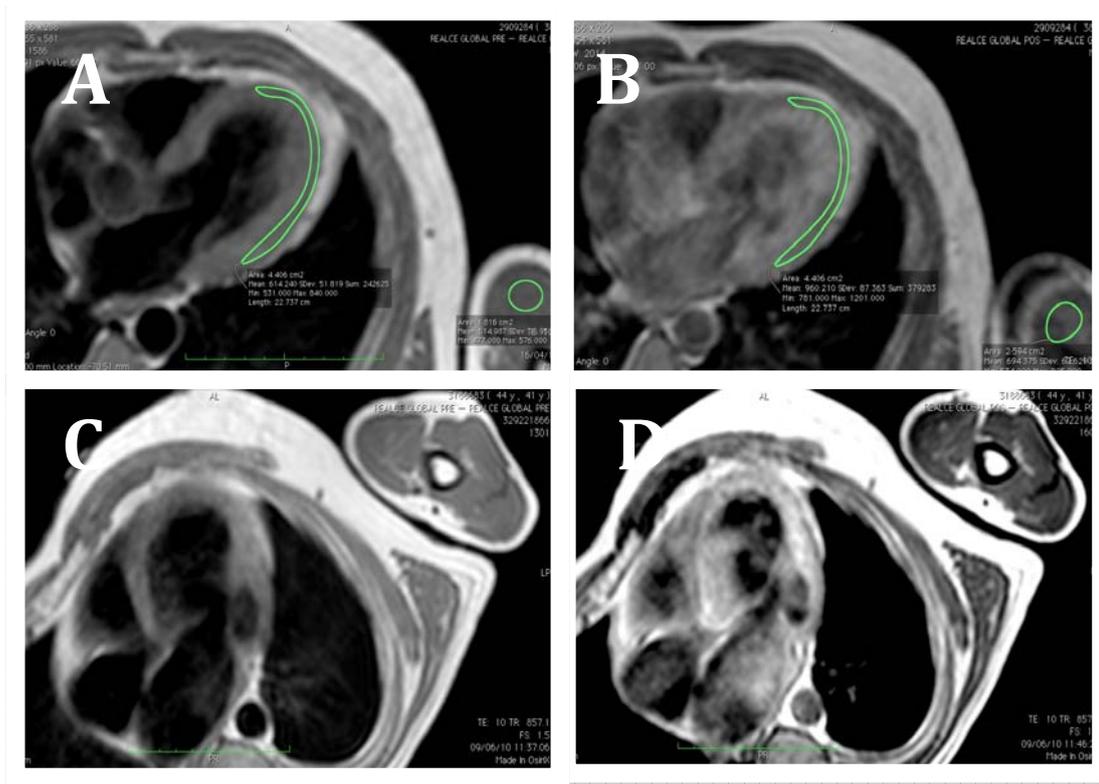


Figura 25 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia negativa, pré contraste (A) e pós contraste (B). Hiperemia positiva, pré contraste (C) e pós contraste (D)

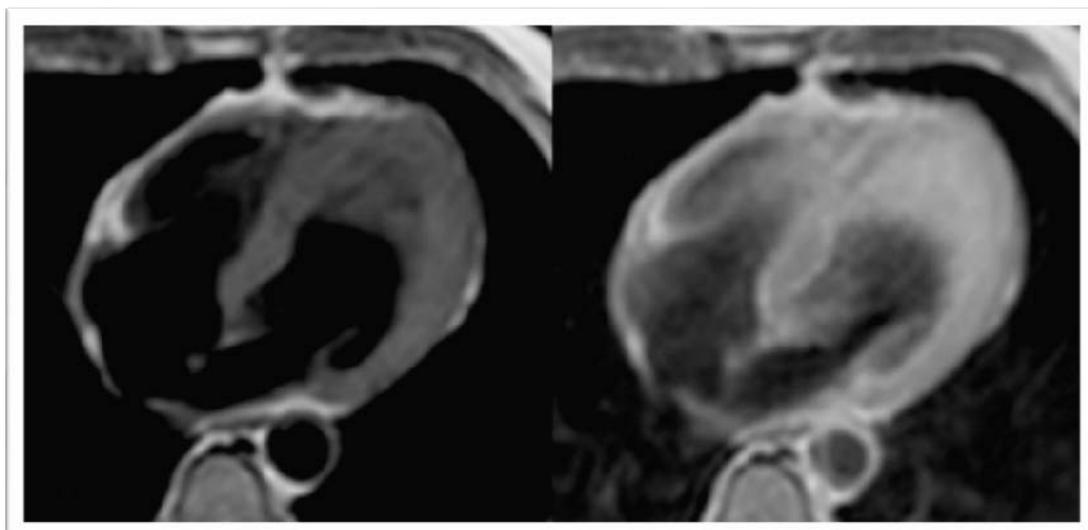


Figura 26 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia positiva, pré contraste (A) e pós contraste (B). Paciente 22

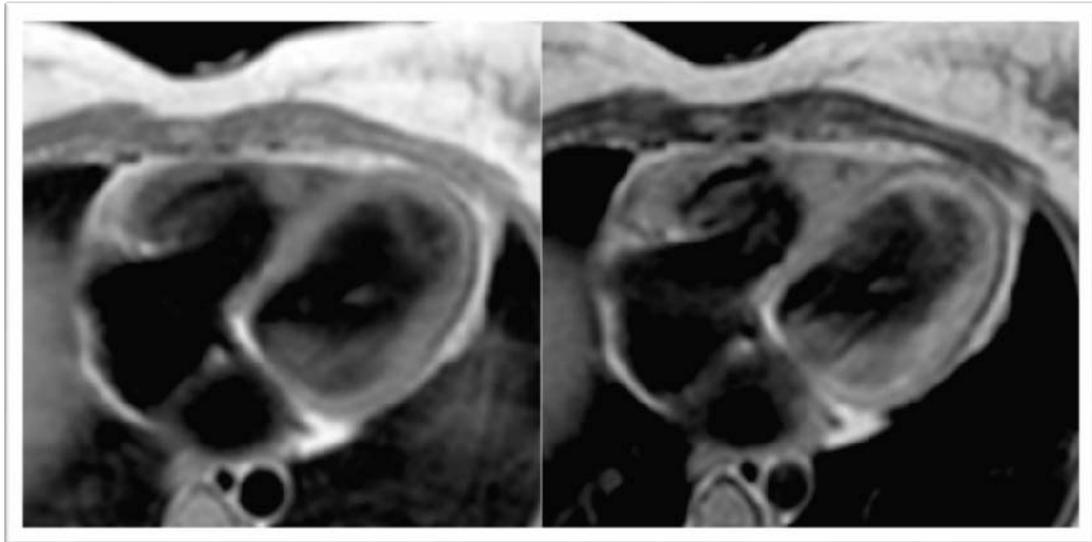


Figura 27 - Hiperemia do miocárdio em uma sequência de spin echo. Hiperemia negativa, pré contraste (A) e pós contraste (B) Paciente 33

6 Discussão

Este é o primeiro estudo que avaliou a presença de inflamação, *in vivo*, em pacientes portadores de doença de Chagas pela ressonância magnética cardíaca, em suas principais formas clínicas. A classificação da forma da doença de Chagas é tema de divergentes opiniões na literatura médica. Estes autores optaram por classificar os pacientes com a forma mais comumente descrita ⁽⁴⁶⁾.

Não houve diferenças significativas dos dados morfológicos e funcionais obtidos pela RMC neste estudo em relação àqueles obtidos em estudos anteriores com populações de chagásicos da região Nordeste e Sudeste do Brasil ^(16, 47, 48). O estadiamento da doença pela classificação da sua forma representou uma ferramenta valiosa na análise da gravidade desses pacientes e se confirma com os dados da Tabela 1, na qual a fração de ejeção do ventrículo esquerdo deteriora a cada mudança da forma de apresentação da clínica da doença. Na avaliação morfofuncional, o ventrículo direito se mostrou menos comprometido quando analisado pela apresentação clínica do que o ventrículo esquerdo. Entretanto, vale ressaltar que a fase indeterminada apresentou resultados estatisticamente superiores à forma CC-CD, tanto na fração de ejeção quanto no volume sistólico final. O comprometimento do VD que historicamente foi relacionado à miocardiopatia chagásica não tem se mostrado tão evidente em publicações recentes com populações diversas dentro do Brasil ^(16, 47, 48).

A fibrose e o edema miocárdicos foram descritos em todas as formas de apresentação clínica, com evidente paralelismo de acometimento entre os pacientes, assim como relações bem definidas quanto aos tradicionais fatores de risco para cardiopatia chagásica.

6.1 FIBROSE MIOCÁRDICA

A RMC se destaca na identificação, localização e quantificação de fibrose miocárdica, como já descrito anteriormente ^(16, 47, 48). A presença de fibrose miocárdica identificada pela RMC foi um importante marcador de gravidade na doença de Chagas. Isso pode ser notado quando foram feitas as associações dos pacientes com fibrose a tradicionais preditores independentes de risco (Classe funcional pela NYHA, forma clínica da doença, fração de ejeção, volume diastólico final do ventrículo esquerdo). A ressonância magnética forneceu evidências do envolvimento miocárdico entre os pacientes da fase indeterminada sem sintomas clínicos ou anormalidade da função ventricular, o que ratifica ainda mais a detecção de fibrose como um marcador de gravidade na doença subclínica. A identificação fibrose miocárdica pela RMC, na fase indeterminada, apresentou concordância com publicações de estudos experimentais com uso de biópsia miocárdica ⁽⁴⁹⁾ e que utilizaram a própria RMC. Esta informação suscita dúvidas, visto que por conceito esta forma pode apresentar alterações miocárdicas focais e muitas vezes não detectáveis

pela biópsia ^(50, 51, 52). Levando em consideração que esta classificação foi feita de forma acurada, podemos inferir que de fato há fibrose em pacientes na fase indeterminada ou então podemos questionar os métodos clínicos que determinam esta classificação.

Alguns estudos sugerem que o prognóstico da fase indeterminada é bom quando comparado aos que se apresentam com outras formas clínicas e continua incerta a causa pela qual boa parcela dos portadores desta está protegida quanto à evolução para complicações cardíacas ^(53, 54). Entretanto, o prognóstico na forma indeterminada não é completamente positivo após 5 a 10 anos, postula-se que um terço dos pacientes evoluirá para a forma cardíaca. A morte súbita, uma complicação rara, pode ser a primeira manifestação da doença ⁽⁵⁵⁾.

Esta observação poderia indicar que o conceito da fase indeterminada deveria ser revisto frente às novas e avançadas tecnologias de imagem cardíaca como a RMC, e que podem existir formas intermediárias àquelas classicamente descritas. Portanto, não seria leviano questionar se a fibrose encontrada não se deve a uma classificação clínica equivocada pelos métodos diagnósticos que antecedem a RMC.

A forma CC-SD representa uma categoria de indivíduos em que já existe um comprometimento cardíaco sem as repercussões, em sua maioria, de uma insuficiência cardíaca clínica. Esta forma tem uma evolução mais imprevisível e pode se tornar o principal foco de interesse na formação do conhecimento sobre a miocardiopatia chagásica, especialmente quando se considera a possibilidade de terapia medicamentosa em pacientes crônicos

⁽⁵⁶⁾. A fibrose miocárdica se correlacionou inversamente com a FEVE e com outros fatores prognósticos e apresentação clínica, em acordo com publicação prévia que envolvia a confirmação histológica ⁽⁵⁷⁾, o que nos faz inferir que este grupo com fração de ejeção preservada deve ter associado ao seu prognóstico a presença de uma quantidade e extensão de fibrose ainda não determinada, principalmente com relação a queda da função ventricular.

A presença de fibrose no grupo de cardiopatia com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo confirma publicações prévias com metodologias semelhantes de classificação. Expõe novamente o potencial debilitante que possui a miocardiopatia chagásica em estágio avançado, com a presença de extensas áreas de fibrose, aneurismas apicais e na parede lateral do ventrículo esquerdo, além de uma apresentação clínica muito desfavorável. Este é exatamente o cenário que devemos prevenir, seja por medidas de saúde pública, seja por medidas clínicas específicas, como o tratamento precoce da miocardiopatia e talvez a maior abrangência da terapia etiológica.

6.2 INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA

A presença de critérios inflamação miocárdica, *in vivo*, por ressonância magnética cardíaca em pacientes portadores de DC foi bem demonstrada nestas descrições. Esta informação até então inexistente na

literatura médica pode representar um avanço no entendimento desta doença, inclusive com importância prognóstica e terapêutica.

A observação de edema miocárdico em alguns pacientes da fase indeterminada não se caracteriza como uma surpresa, já que a fibrose miocárdica foi descrita algumas vezes nesta forma de apresentação clínica da doença de Chagas ^(16, 47, 48). O pouco que se sabe da patogenia na fase indeterminada da DC é a presença de um processo inflamatório microscópico focal pontuado por leucócitos mononucleares, linfócitos, plasmócitos, macrófagos e ocasionais mastócitos e polimorfonucleares ⁽⁴⁶⁾. Em um estudo que realizou biópsia endomiocárdica, 60% dos pacientes apresentaram discreta degeneração miocitária, infiltrado inflamatório e edema intersticial ⁽⁴⁹⁾.

Outros estudos com biópsia endomiocárdica revelaram que portadores da fase indeterminada têm lesões muito discretas e focais que podem não estar representadas nos fragmentos obtidos ou não estar sequer presentes em 40% dos casos ⁽⁵⁰⁾. A maioria dos indivíduos se mantém nesta forma de apresentação, já que aproximadamente 30% dos casos evoluem para outras formas clínicas ⁽⁵⁸⁾.

O edema miocárdico em pacientes portadores das formas cardíacas crônicas se relacionou com a gravidade da doença, assim como a fibrose miocárdica, quando associadas a preditores independentes de risco (Classe funcional pela NYHA, forma clínica da doença, fração de ejeção, volume diastólico final do ventrículo esquerdo). Estes achados devem trazer mais consistência à ideia de que a inflamação da doença de Chagas se perpetua

após a fase aguda e pode ser considerada um marcador de gravidade. Este fato sugere que a inflamação crônica seja o processo fisiopatológico de base e mais precoce, e que este leva a formação de fibrose miocárdica, lesão definitiva e mais tardia. Nesse estudo, um paciente apresentou critério positivo para edema sem a presença de fibrose e em 31 segmentos houve edema sem fibrose. Nesta linha de raciocínio, pacientes com maior diferença na extensão entre o edema e a fibrose miocárdica poderiam ser pacientes em que intervenções no processo inflamatório e/ou etiológico poderiam trazer benefícios pela prevenção da evolução para fibrose miocárdica. Este raciocínio, no momento, pode ser considerado apenas como uma hipótese que deve ser testada em estudo com este objetivo. A decisão sobre o tratamento etiológico de pacientes chagásicos crônicos pode se utilizar da presença de fibrose e/ou inflamação miocárdica, assim como pela extensão destas, para selecionar ativamente e com informação morfológica os candidatos a esta terapia. Estudos neste sentido podem demonstrar qual forma clínica e se a presença de fibrose ou inflamação são preditores de melhores resultados após o tratamento.

Uma vez que o edema miocárdico identificado pela sequência spin echo ponderada em T2 visto na RMC ainda não foi comprovado em pacientes chagásicos com confirmação histológica, se faz necessário uma correlação com a miocardite viral, que apresenta fatores determinantes em comum e teve a descrita sequência confirmada em estudos histológicos. Gutberlet et al demonstraram a presença de inflamação persistente, confirmado por biópsia, em 59% de um grupo de pacientes portadores de

miocardite crônica viral. Este resultado difere discretamente do encontrado em nosso grupo de miocardite crônica chagásica, no qual 74,0% dos indivíduos da amostra apresentaram critérios positivos para inflamação, sendo 98% dentre aqueles com miocardiopatia. Esta diferença pode ser explicada pela maior gravidade encontrada na miocardite chagásica, na qual a FEVE média foi 50,2%, sendo 54,0% e 35,8% das formas CC-SD e CC-CD, respectivamente, considerando apenas as formas cardíacas. Enquanto na miocardite viral crônica a FEVE se encontrou dentro dos limites da normalidade ⁽⁵⁹⁾. Outro aspecto que vale ser mencionado é a presença de formas do agente *Trypanosoma cruzi* no miocárdio após o insulto inicial que já foram confirmadas por biópsia e pela presença de PCR ^(4, 5, 6, 7, 56), razão pela qual devemos crer em uma constante, e talvez intermitente, agressão miocárdica por parte do agente.

O achado de edema apresentou uma correlação muito íntima com a fibrose miocárdica e com a gravidade da miocardiopatia chagásica, na análise por pacientes. Trata-se de uma sequência realizada sem o uso do contraste a base de gadolínio. Portanto, pode-se sugerir que, além das suas funções típicas de detecção de inflamação, presta-se também como um marcador prognóstico e diagnóstico para aqueles que não podem ou não devem usar o contraste. Na análise por segmentos, a correlação entre fibrose miocárdica e edema miocárdico foi significativa. Entretanto, não seguiu a tendência de quase igualdade da análise por pacientes. Este achado pode ser explicado, inicialmente, pela própria metodologia adotada por estes autores, em que segmentos com espessura parietal inferior 0,5 cm

foram excluídos da análise por serem considerados incompatíveis com uma boa detecção, já que a capacidade de identificar visualmente o edema não é tão simples quanto a da fibrose. Ademais, a análise objetiva pela razão do miocárdio com músculo esquelético também fica prejudicada nesses casos. Ressalta-se que esta situação é mais comum nos grupos de maior gravidade e extenso comprometimento miocárdico. Outra hipótese que pode ser cogitada é que, além de permear fibroses menos densas, o edema deve existir também em áreas que circundam o miocárdio comprometido por fibrose mais espessas e talvez sejam marcadores de uma possível evolução desfavorável nestes segmentos. A presença de edema, que foi constatada em quase todos os pacientes com fibrose, tem um significado ainda a ser determinado, já que, apesar de ter sido associado a um marcador de gravidade da miocardiopatia chagásica, pelas associações dos pacientes com edema a tradicionais preditores independentes de risco (Classe funcional pela NYHA, forma clínica da doença, fração de ejeção, volume diastólico final do ventrículo esquerdo) ^(60, 61), não foi possível dissociá-la do efeito da presença da fibrose.

A hiperemia miocárdica apresentou resultados que se assemelham muito aos encontrados no edema. Infelizmente, a quantificação da extensão desta entidade não foi considerada factível por estes autores, devido à difícil delimitação dos segmentos acometidos. Ressalta-se que a finalidade original desta técnica é a caracterização do comprometimento difuso em miocardites crônicas ⁽⁵⁹⁾. O edema citogênico por princípio fisiológico deve preceder o edema vasogênico, por razões previamente descritas. Entretanto, os

resultados aqui apresentados não permitem concluir se houve diferença cronológica entre o início dos citados edemas, mas apenas que eles estão presentes e de forma coincidente.

Novos estudos usando RMC e que detenham comprovação histológica são necessários para que a presença de inflamação miocárdica nestes pacientes chagásicos possa ser definitivamente confirmada.

6.3 LIMITAÇÕES

Constata-se que a amostra do estudo apresenta o viés de seleção, por se tratar de um grupo de pacientes selecionados, mesmo que aleatoriamente, do ambulatório de miocardiopatia chagásica. Além disso, não foi realizado um cálculo formal da amostra devido ao caráter exploratório e inédito da investigação de inflamação pela RMC em pacientes chagásicos. Os valores de nossos resultados devem ser interpretados com cuidado e a noção de que refletem informações de uma população não devem ser extrapolados para análises de outras populações sem a consciência de possíveis especificidades.

Os critérios de inflamação miocárdica identificados por RMC representam metodologias recentes e como quase toda novidade estão susceptíveis a críticas e possíveis melhorias. Recentemente, foi descrita a possibilidade de que os critérios para edema, em sequências ponderadas em T2, podem estar positivos nos segmentos com fibrose e/ou com

alteração de motilidade segmentar ⁽⁶²⁾. Além disso, a análise do edema T2 em pacientes com disfunção segmentar acentuada é dificultada pela presença do aumento de sinal próximo ao subendocárdico causado pela lentificação do fluxo, o que prejudica a análise do edema subendocárdico que é raro em miocardites virais e pode, todavia, ser mais comum na miocardiopatia chagásica.

As análises pela ressonância magnética cardíaca das sequências referentes aos critérios de inflamação (Sequência de spin-echo com triplo pulso de inversão de recuperação ponderado em T2 para identificar edema miocárdico e a sequência de spin-echo com dupla inversão de recuperação ponderada em T1 antes e após o uso de gadolínio para identificação de hiperemia miocárdica) foram realizadas de forma cega para a identificação do paciente, assim como para o restante do exame. Entretanto, a própria sequência demonstrava a anatomia do coração e eventuais alterações da sua estrutura, como espessamento parietal e dilatação das cavidades, o que naturalmente servia para causar algum tipo de exposição da forma clínica.

7 Conclusões

- 1 Foram detectados critérios positivos para edema miocárdico, pela ressonância magnética cardíaca, em pacientes portadores de cardiopatia chagásica nas suas várias formas clínicas. Estes critérios apresentaram correlação com a gravidade da cardiopatia chagásica, classe funcional, fração de ejeção e com a extensão da fibrose miocárdica.
- 2 Foi detectada hiperemia miocárdica, pela ressonância magnética cardíaca, em pacientes portadores de cardiopatia chagásica nas suas várias formas clínicas. Estes critérios apresentaram correlação com a gravidade da cardiopatia chagásica e a fração de ejeção.
- 3 A ressonância magnética cardíaca demonstrou sua utilidade e precisão na identificação, localização e quantificação de fibrose miocárdica, com correlação com a gravidade da cardiopatia chagásica, classe funcional, fração de ejeção e com a extensão do edema miocárdico.

Portanto, a detecção do edema, assim como da fibrose miocárdica, pode ser considerada como boa opção para o diagnóstico precoce e avaliação prognóstica da cardiopatia chagásica. Ademais, a detecção do edema pode ser realizada sem o contraste a base de gadolínio, tornando-se um método útil e complementar à detecção da fibrose miocárdica.

8 Referências

1. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;159-218.
2. Organization WH. World Health Organization. Control of Chagas' disease. Second report of the WHO expert committee Geneva 2002; Technical Report Series No 905.
3. Carod-Artal FJ. Enfermedad de Chagas e ictus. Neurologia. 2006; 21(3):135-49.
4. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg. 1993;48(3):348-57.
5. Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Arteman P, Viotti R, Beldjord C, Levin MJ. Detection of parasite DNA in Chagas' heart disease. Lancet. 1995;346(8986):1370-1.
6. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzman S, Moreno Barral J, Caeiro TF, Madoery RJ, Salomone OA. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. Heart. 2003;89(10):1186-90.
7. Higuchi ML, Brito T, Reis M, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, Pileggi F. Correlation between *T. cruzi* parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis. Light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol. 1993;2:101-6.

8. Sadigursky MVK, Con Kreuler BF, Santos-Buch CA. Development of chagasic autoimmune myocarditis associated with anti-idiotypic reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1988;83 Suppl. 1:363-8.
9. Cunha-Neto E DM, Gruber A, Zingales B, Messias I, Stolf N, Bellotti G, Patarroyo ME, Pilleggi F, Kalil J. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: Biological relevance of a cardiac myo-sin-specific epitope crossreactive to an immuno-dominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:3541-5.
10. Acosta AM, Santos-Buch CA. Autoimmune myocarditis induced by *Trypanosoma cruzi*. *Circulation*. 1985;71:1255-61.
11. Torres CM. Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1947;36:391-404.
12. Factor SM, Cho S, Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary circulation in acute murine Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34:246-53.
13. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol*. 1984; 114:209-16.
14. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas disease. *Circulation*. 1990;82:1900-9.
15. Higuchi ML. Human Chronic chagasic cardiopathy: participation of parasite antigens, subsets of lymphocytes, cytokines and microvascular abnormalities. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94:263-7.

16. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, Ramires JA. 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.
17. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:13.
18. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* 1980; 62(5):945-52.
19. Liu PP, Yan AT. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis: prospects for detecting myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1823-5.
20. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998; 97(18):1802-9.
21. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis--evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol.* 2000;55(10):752-8.
22. Laissy JP, Messin B, Varenne O, Lung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest.* 2002;122(5):1638-48.

-
23. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
 24. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
 25. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
 26. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2002;23(8):602-19.
 27. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.
 28. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8.
 29. Aherne T, Tscholakoff D, Finkbeiner W, Sechtem U, Derugin N, Yee E, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of cardiac transplants: the evaluation of rejection of cardiac allografts with and without immunosuppression. *Circulation*. 1986;74(1):145-56.

-
30. Wisenberg G, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, McKenzie FN, Prato FS. Diagnostic applicability of magnetic resonance imaging in assessing human cardiac allograft rejection. *Am J Cardiol.* 1987;60(1):130-6.
31. Sasaki H, Sada M, Nishimura T, Yutani C, Nakatani H, Yaku H, Yamaguchi T, Kawazoe K, Ameniya H, Fujita T. The expanded scope of effectiveness of nuclear magnetic resonance imaging to determine cardiac allograft rejection. *Transplant Proc.* 1987;19(1 Pt 2):1062-4.
32. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, Picardo S, Passariello R, Marcelletti C. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1991;68(10):1089-91.
33. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1815-22.
34. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005;111(2):186-93.
35. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(10):1022-30.

-
36. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kanao S, Saga T, Harada M, Ohba M, Hosokawa R, Kimura T, Kita T, Togashi K. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(1):110-5.
37. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, Crijns HJ. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1683-90.
38. Salemi VM, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JR, de Avila LF, Benvenuti LA, Cestari IN, Picard ML, Kim RJ, Mady C. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):304-11.
39. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buross JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1369-74.
40. Dimitrow PP, Klimeczek P, Vliegenthart R, Pasowicz M, Oudkerk M, Podolec P, Tracz W, Dubiel JS. Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(1):77-83; discussion 5-7.
41. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, Abe Y, Yamashina A. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(2):155-61.

-
42. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):36-44.
43. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(9):1561-7.
44. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
45. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. *Radiology.* 1987;163(3):697-702.
46. Andrade Z. Patologia da doença de Chagas. In: Andrade ZB, Andrade Z, Barral-Netto M. ed. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 201-26.
47. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, Higuchi ML. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67.
48. Uellendahl MM. Detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular em portadores de doença de Chagas: correlação com as formas clínicas e prognóstico. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

-
49. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology*. 1984;35(12):755-9.
50. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1986;111(2):307-12.
51. Andrade ZA. A forma indeterminada da doença de Chagas em tempo de controle do *Triatoma infestans*. *Rev Patol Trop*. 2005;34(2):105-1.
52. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):623-7.
53. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(3):247-80.
54. Mota EA, Guimaraes AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42(5):429-40.
55. Storino R, Milei JM, Darraidou M. Evolucion natural y estudios longitudinales. In: Storino RA, Milei J, editor. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Inter-médica; 1994. p. 593-604.
56. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr., Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, Rosas F, Yusuf S, BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*. 2008;156(1):37-43.

-
57. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, Giorgi MC, Saldiva PH. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999; 84(3):354-6, A9.
58. Fragata Filho AA. Miocardiopatia chagásica. In: Dias da Silva MA, editor. *Doenças do miocárdio.* São Paulo: Sarvier; 1995. p. 162-9.
59. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kühl U. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology.* 2008;246(2):401-9.
60. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102.
61. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
62. Friedrich MG, Kim HW, Kim RJ. T2-weighted imaging to assess post-infarct myocardium at risk. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(9):1014-21.

Apêndices

Apêndices

Paciente	Data do Exame	IDADE	Forma	CF	Sexo	FEVD	iVDVFD	iVSFVD	FEVE	iMASSA VE	iVDVFE	iVSFVE	FIBROSE	FIBROSE (g)	FIBROSE (%)	EDEMA T2	EDEMA RAZÃO	HIPEREMIA	HIPEREMIA RAZÃO
1	16/11/09	52	1	1	2	68,50	58,89	18,57	71,80	48,87	70,61	19,94	1	0,00	0,0	2	2,30		
2	24/11/09	50	1	1	2	59,20	81,86	33,41	66,50	56,85	88,39	29,64	1	0,00	0,0	2	2,10		
3	24/11/09	58	1	1	2	55,70	49,40	21,91	64,00	47,60	58,28	20,71	1	0,00	0,0	1	1,90		
4	15/01/10	35	3	2	1	67,40	75,83	24,71	33,00	73,16	153,32	102,73	2	19,70	16,1	2	2,50		
5	17/12/09	45	3	2	1	64,00	74,80	26,88	33,00	74,08	157,33	105,21	2	29,80	24,1	2	2,30		
6	23/12/09	37	3	4	2	45,00	67,82	37,07	43,00	50,27	95,74	54,26	2	17,30	16,7	2	3,00		
7	17/11/09	63	3	4	1	32,80	134,49	90,39	23,90	77,89	234,85	178,77	2	28,50	24,2	2	2,20	2	7,80
8	24/11/09	53	1	1	2	67,60	85,83	27,80	72,40	61,24	92,57	25,48	1	0,00	0,0	1	1,60	1	3,60
9	17/11/09	64	3	3	1	49,90	77,60	38,89	45,70	58,93	105,35	57,25	2	11,00	14,6	2	3,19	2	5,40
10	11/10/09	58	1	1	1	57,00	73,31	31,47	59,80	58,61	81,02	27,69	1	0,00	0,0	1	1,00		
11	16/11/09	68	3	2	2	64,50	60,66	21,52	48,50	60,66	95,38	49,17	2	20,10	22,7	2	2,20	2	4,50
12	01/02/10	69	2	1	1	57,10	55,10	23,63	56,30	63,31	71,34	31,15	2	9,70	10,0	2	2,29		
13	01/04/10	43	2	2	1	53,80	54,90	25,36	35,40	67,71	73,75	47,66	2	15,80	13,3	2	2,20		
14	16/12/09	57	3	2	1	53,60	81,09	37,58	45,00	59,78	84,14	46,26	2	17,40	14,7	2	2,45	2	5,80
15	19/02/10	50	2	1	1	46,00	66,09	35,35	44,00	96,31	45,59	25,10	2	20,10	10,8	2	3,00	2	5,10
16	03/10/10	64	3	3	1	54,70	80,68	36,54	41,70	89,01	131,23	76,48	2	19,60	16,2	2	2,70	2	6,50
17	22/03/10	43	3	4	2	60,00	47,00	18,85	29,00	50,15	109,01	77,03	2	30,90	27,4	2	2,30	2	4,30
18	20/07/09	56	2	2	2	56,60	61,14	26,51	40,50	105,60	103,43	61,57	2	20,50	12,4	2	3,00		
19	06/09/10	43	3	3	1	46,00	49,95	17,66	33,00	85,77	131,18	75,68	2	18,70	11,8	2	2,70	2	4,20
20	29/06/10	54	3	2	1	23,80	102,84	78,37	26,20	85,44	226,29	166,83	2	51,50	35,5	2	2,55	2	4,80
21	24/07/10	66	3	2	1	51,80	59,26	28,54	27,00	86,42	157,88	115,02	2	49,20	31,0	2	2,80		
22	17/09/10	50	2	1	1	50,00	58,56	28,73	53,00	74,59	51,38	23,76	2	46,60	28,7	2	2,60	2	6,80
23	13/09/10	70	3	2	2	48,00	77,06	40,05	52,00	60,07	95,87	45,51	2	12,10	12,4	2	2,36	1	4,75
24	22/09/10	42	3	1	2	38,00	78,56	48,27	51,00	63,89	104,12	50,17	2	15,90	14,0	2	2,26	2	6,50
25	24/09/10	43	3	3	1	37,00	113,00	71,00	21,00	92,50	108,00	85,00	2	29,70	21,3	2	2,16	2	1,70
26	22/11/10	68	3	2	1	56,00	56,02	24,26	43,70	94,58	106,41	59,91	2	35,00	19,4	2	2,30	2	6,20
27	30/11/10	42	2	1	2	45,00	92,86	50,55	47,00	54,95	92,86	48,90	2	11,00	10,2	2	2,50	2	7,50
28	01/04/11	68	1	1	2	48,80	58,85	30,13	59,80	56,23	86,88	34,90	2	4,60	5,2	2	2,40	2	2,20
29	16/11/10	57	3	4	1	63,00	59,52	22,02	26,00	121,43	152,38	107,74	2	22,00	19,0	2	3,30		
30	23/11/10	56	2	1	2	64,00	75,93	27,16	48,00	91,98	109,88	56,79	2			2	3,00		
31	16/12/10	49	3	2	1	31,50	120,53	82,59	28,80	129,63	166,40	118,52	2	21,00	15,4	2	3,00	2	5,40
32	03/11/11	67	3	4	1	30,50	67,42	46,88	14,40	162,07	208,44	178,39	2	26,60	15,0	2	2,10	2	2,90
33	03/12/11	57	1	1	2	51,80	60,17	29,02	57,90	47,98	60,35	25,38	1	0,00	0,0	2	2,10	1	3,90
34	03/12/11	68	1	1	1	55,10	66,80	29,17	63,80	70,38	66,97	24,24	1	0,00	0,0	1	1,90	1	4,70
35	03/12/11	67	1	1	2	62,50	70,42	26,45	67,40	53,92	73,37	23,92	1	0,00	0,0	1	1,60	2	4,70
36	15/03/11	41	2	1	1	50,80	72,04	35,43	58,60	63,55	79,03	32,74	2	6,10	4,3	2	2,80	2	8,60
37	19/03/11	47	2	2	2	61,80	72,73	27,79	65,90	47,08	74,81	25,48	2	4,30	6,2	2	2,00	2	5,50
38	19/03/11	52	2	1	2	44,80	96,26	53,14	66,70	80,47	96,20	32,01	2	9,50	7,0	2	2,10	2	5,60
39	19/03/11	52	2	1	2	66,70	77,98	25,95	60,50	64,08	85,98	34,01	2	9,90	11,5	2	2,30	2	5,60
40	24/03/11	62	3	4	1	53,30	80,57	37,60	48,10	66,75	106,67	55,36	2	8,40	8,3	2	2,40	2	4,80
41	24/03/11	48	2	1	2	50,00	63,44	31,64	58,60	61,38	88,77	36,71	2	9,30	12,3	2	2,10	2	3,10
42	24/03/11	57	2	1	2	42,90	66,86	38,14	32,70	78,68	146,30	98,55	2	21,20	17,2	2	2,10	2	4,50
43	24/03/11	55	2	1	2	63,50	65,90	24,05	75,50	58,71	74,27	18,23	1	0,00	0,0	1	1,80	1	3,60
44	24/03/11	59	2	1	1	54,30	74,09	33,90	59,00	68,61	81,79	33,55	2	11,80	9,9	2	2,20	2	5,00
45	30/03/11	52	3	4	1	63,30	74,76	27,42	39,30	84,27	156,59	95,01	2	44,60	24,3	2	2,00	2	8,60
46	04/02/11	68	1	1	2	71,80	63,08	17,81	69,50	45,70	64,69	19,74	1	0,00	0,0	1	1,70	1	3,50
47	04/02/11	66	2	1	1	55,90	84,98	37,51	47,50	74,80	88,63	46,58	2	10,00	6,2	2	2,20	2	6,20
48	04/02/11	60	1	1	2	67,50	65,64	21,31	67,60	48,46	65,25	21,15	1	0,00	0,0	1	1,90	1	1,50
49	04/02/11	52	1	1	2	64,80	67,50	23,72	62,60	41,33	64,89	24,28	1	0,00	0,0	1	1,80	1	2,30
50	04/07/11	81	2	1	2	67,60	59,53	19,27	69,30	53,73	74,80	23,00	2	2,30	2,4	2	2,00	2	4,60
51	04/11/11	36	1	1	2	70,00	106,43	31,43	65,00	67,14	102,14	35,00	1	0,00	0,0	1	1,90	1	3,90
52	16/04/11	84	1	1	2	56,00	44,00	19,33	73,30	51,20	38,27	10,20	1	0,00	0,0	1	1,70	1	3,90
53	16/04/11	37	1	1	1	53,70	74,76	34,62	66,90	81,67	69,67	23,05	1	0,00	0,0	1	1,80	1	2,80
54	16/04/11	58	1	1	2	65,50	57,39	19,83	51,80	47,61	68,83	33,22	2	9,10	13,2	2	2,40	2	15,30

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº AP*
.....
BAIRRO: CIDAI
.....
CEP: TELEFONE: D
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA E TROMBOS INTRACAVITÁRIOS NA DOENÇA DE CHAGAS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR**

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Carlos Eduardo Rochitte
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 70296
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor

PESQUISADOR EXECUTANTE: Jorge Andion Torreão
CARGO/FUNÇÃO: Médico Estagiário INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 137964
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

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

1. Desenho do estudo e objetivo(s): O senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo, que tem interesse de examinar se o senhor(a) apresenta algum inflamação no músculo do coração ou presença de coagulo no coração. Para essa avaliação, será realizado um exame de Ressonância Magnética do coração.

2. Relação e Descrição dos procedimentos que serão realizados: Nesta pesquisa, estudaremos um numero mínimo de 50 pacientes, que, igualmente ao senhor(a), apresentam diagnóstico de doença de Chagas e que não apresentam diagnóstico previamente conhecido de doença nas artérias coronárias (artérias do coração) ou infarto prévio. Se o senhor(a) concordar em participar deste estudo, serão realizados os seguintes procedimentos:

- Punção venosa: Será realizada punção periférica de veia do antebraço para infusão de contraste gadolínio, durante a realização do exame.

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

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

4. Benefícios para o participante: O exame trará informações adicionais sobre sua doença, que o seu médico pode usar para melhorar o seu acompanhamento no consultório, como o encontro de coagulo no coração, que possibilitará o tratamento específico, se indicado pelo seu médico.

5. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Nenhum.

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

6. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o **Dr. Carlos Eduardo Rochitte** e o investigador executante é o **Dr. Jorge Andion Torreão**, que podem ser encontrados no endereço: **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP**, telefones **3069-5355 / 30695587**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
7. O senhor(a) terá a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.
8. Os dados do senhor(a) serão mantidos em sigilo e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante.
9. O senhor(a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
10. Despesas e compensações: não haverá despesas pessoais para o senhor(a) e os outros participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
11. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o senhor(a) e os outros participantes terão direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
12. O Senhor(a) tem o compromisso dos pesquisadores de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO MIOCÁRDICA E TROMBOS INTRACAVITÁRIOS NA DOENÇA DE CHAGAS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR”**

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

Eu discuti com o **Dr. Jorge Andion Torreão ou o Dr. Carlos Eduardo Rochitte** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /