

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**  
**Infectologia e Medicina Tropical**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA, FIBROSE E  
ARRITMOGENICIDADE VENTRICULAR NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA**

Belo Horizonte - MG  
2023

**ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA, FIBROSE E  
ARRITMOGENICIDADE VENTRICULAR NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA**

Tese de doutorado  
apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Infectologia e Medicina Tropical da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Minas Gerais. Orientador:  
Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa  
Rocha. Coorientador: Dr. Márcio  
Vinícius Lins Barros.

Belo Horizonte-MG-Brasil  
Faculdade de Medicina / UFMG  
2023

Azevedo, Alda Cristina Alves de.  
AZ994a Associação entre Dispersão Mecânica Miocárdica, Fibrose e Arritmogenicidade Ventricular na Cardiomiopatia Chagásica [recursos eletrônicos]. / Alda Cristina Alves de Azevedo. - - Belo Horizonte: 2023.

113f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Manoel Otavio da Costa Rocha.

Coorientador (a): Marcio Vinicius Lins Barros.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Arritmias Cardíacas. 4. Imageamento por Ressonância Magnética. 5. Dissertação Acadêmica. I. Rocha, Manoel Otavio da Costa. II. Barros, Marcio Vinicius Lins. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL  
**ATESTADO**

**"ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA, FIBROSE E ARRITMOGENICIDADE VENTRICULAR NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA"**

**ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO**

A Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, assim constituída: **PROF. MANOEL OTAVIO DA COSTA ROCHA - ORIENTADOR (UFMG), PROF. MARCIO VINICIUS LINS DE BARROS (HOSPITAL MATER DEI), PROF. FERNANDO ANTÔNIO BOTONI (UFMG), PROFA. SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA (UFMG), PROF. BRÁULIO MUZZI RIBEIRO DE OLIVEIRA (IPSEMG), PROF. AIRANDES DE SOUSA PINTO (UEFS)**, atesta que as modificações exigidas na tese de **ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO**, número de registro 2019657877, defendida no dia 29 de dezembro de 2023, pelo Canal do CETES - Plataforma LIFESIZE, foram integralmente cumpridas.

**PROF. MANOEL OTAVIO DA COSTA ROCHA - Orientador**

UFMG

**PROF. MARCIO VINICIUS LINS DE BARROS - Coorientador**

HOSPITAL MATER DEI

**PROF. FERNANDO ANTÔNIO BOTONI**

UFMG

**PROFA. SANNY CRISTINA DE CASTRO FARIA**

UFMG

**PROF. BRÁULIO MUZZI RIBEIRO DE OLIVEIRA**

IPSEMG

**PROF. AIRANDES DE SOUSA PINTO**

UEFS

Belo Horizonte, 13 de maio de 2024



Documento assinado eletronicamente por Bráulio Muzzi Ribeiro de Oliveira, Usuário Externo, em 23/05/2024, às 07:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Sanny Cristina de Castro Faria, Professora do Magistério Superior, em 24/05/2024, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Airandes de Sousa Pinto, Usuário Externo, em 26/05/2024, às 00:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Manoel Otavio da Costa Rocha, Professor do Magistério Superior, em 07/08/2024, às 12:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernando Antonio Botoni, Decano(a), em 07/08/2024, às 14:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Eduardo Antonio Ferraz Coelho, Coordenador(a) de curso de pós-graduação, em 08/08/2024, às 12:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2910078 e o código CRC 17639092.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

**Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira**

Pró-Reitora de Pós-Graduação: **Profa. Isabela Almeida Pordeus**

Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Soares Neves Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Fernando Marcos dos Reis**

Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa: Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi

Diretora da Faculdade de Medicina: **Profa. Alamanda Kfoury Pereira**

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Márcio Weissheimer Lauria

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: **Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho**

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: **Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos**

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:**

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara – Representante Discente

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pilar principal da minha vida!

Ao professor Manoel Otávio da Costa Rocha, meu orientador, exemplo de dedicação à medicina e à ciência. Obrigada por acreditar em mim, por compartilhar seu enorme conhecimento e verdadeiro amor à luta pelo tratamento dos pacientes, não apenas com doença de Chagas, mas de uma forma geral. Gratidão!!!

Ao professor Márcio Vinicius Lins Barros, meu coorientador, que acreditou em meu potencial, por todas as oportunidades concedidas e, principalmente, pelo apoio e ensinamentos. Obrigada pelo apoio constante, paciência e amizade. Gratidão!!!

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, pela colaboração e incentivo indispensáveis desde o início do trabalho. Obrigada pelo apoio e amizade. Gratidão!!!

À professora Ana Thereza, por sua amizade, confiança e ensinamentos. Você foi muito importante nesta caminhada. Gratidão!!!

Ao doutor Henrique Silveira, gratidão pelo apoio e pela imensa ajuda prestada a mim.

Aos colegas de doutorado pelas dificuldades divididas.

A todos do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, pelo apoio e pelo cuidado com nossos pacientes. Em especial, Danielle (Dani), não sei o que seria de mim sem sua ajuda.

Aos funcionários do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas, pela inestimável colaboração na marcação dos pacientes, disponibilização da sala para a realização dos exames, de forma competente e cuidadosa, pelo carinho e ajuda durante todo o trabalho.

Aos pacientes, obrigada pela disponibilidade e confiança.

Aos meus filhos, Edu e Enzo, que são a fonte da minha força e inspiração. Minhas vitórias são suas!

Aos meus pais, meus exemplos! Não tenho palavras para expressar a minha gratidão por seu amor, carinho e dedicação. A cada passo dado, lá estavam vocês para me apoiar. Dedico esta conquista a você, pai e mãe, que se doaram incondicionalmente, procurando me fortalecer sempre... A eterna gratidão...

Meus irmãos, Anderson e Ju, apesar da distância, o companheirismo e a confiança sempre demonstrados carinhosamente!

Ao meu tio Maurílio (Lil), sempre me ouvindo e ajudando nesta caminhada. Você foi fundamental nesta vitória!

Aos amigos e familiares, a presença de vocês, deixa a caminhada do dia-a-dia mais suave!!!

OBRIGADA!



“Feliz o homem e a mulher que acham a  
sabedoria, e o homem e mulher que  
adquirem conhecimento”

**Provérbios 3.13**

## RESUMO

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é considerada como a mais fibrosante dentre as miocardites conhecidas e ainda, uma das mais arritmogênicas dentre as cardiopatias conhecidas, podendo dar origem a arritmias complexas. A dispersão mecânica (DM) miocárdica pode resultar de condução elétrica heterogênea e está associada a arritmias ventriculares. O presente estudo investigou a associação entre a DM e a presença de fibrose do ventrículo esquerdo (VE) avaliada por ressonância magnética cardíaca (RMC) pela técnica realce tardio em pacientes com CCC. **Métodos:** Foram incluídos 45 pacientes com CCC. A função ventricular esquerda foi avaliada pela fração de ejeção (FEVE) e pelo *strain* longitudinal global avaliado pela ecocardiografia com *speckle tracking*. A DM foi calculada como desvio padrão do tempo desde Q/R no ECG até o pico de deformação longitudinal em 16 segmentos do VE. O realce tardio com gadolínio foi avaliado pela RMC. Realizou-se eletrocardiografia dinâmica para avaliação da frequência e complexidade das extrassístoles ventriculares (ESV). **Resultados:** A DM do VE foi de 80 ms [intervalo interquartil (IQR) 50-75]. Na regressão linear, quando corrigidas pela FEVE, VEd, razão E/e', NYHA, ESV, bigeminismo, pares e taquicardia ventricular não sustentada, a DM esteve associada a várias medidas de avaliação de realce tardio tais como massaLGE6D (p=0,045), massaLGE3D (p=0,017), massaManual (p=0,016), %manual (0,028). Foi observada correlação entre a DM e a presença de bigeminismo (r=0,331, p=0,027), ESV (r=0,329; p=0,027), pares (r=0,310; p=0,038), TVNS (r=0,297; p=0,048), FEVE (r=-0,561; p<0,001) e SLG (r= -0,702; p<0,001). **Conclusão:** A DM, avaliada pela técnica de *speckle tracking*, mostrou-se útil na predição de fibrose miocárdica avaliada pela RMC, mostrando, ainda, a provável relação entre arritmogenicidade ventricular e fibrose na CCC.

**Palavras chaves:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica crônica. Arritmia. Dispersão mecânica miocárdica. *Strain* bidimensional. Ressonância magnética cardíaca.

## SUMMARY

Chronic Chagas cardiomyopathy is considered the most fibrosing of the known myocarditis and also one of the most arrhythmogenic of the known heart diseases, which can give rise to complex arrhythmias. Myocardial mechanical dispersion may result from heterogeneous electrical conduction and is associated with ventricular arrhythmias. The present study investigated the association between mechanical dispersion and the presence of left ventricular fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance using the delayed enhancement technique in patients with chronic chagasic cardiomyopathy. **Methods:** Forty-five patients with chronic Chagas cardiomyopathy were included. Left ventricular function was assessed by left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain assessed by speckle tracking echocardiography. Mechanical dispersion (MD) was calculated as standard deviation of the time from Q/R on the ECG to peak longitudinal strain in 16 segments of the left ventricle. Late gadolinium enhancement was assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) imaging. Dynamic electrocardiography was performed to evaluate the frequency and complexity of ventricular extrasystoles (VES). **Results:** LV MD was 80 ms [interquartile range (IQR) 50-75]. In linear regression, when corrected for LVEF, LVd, E/e' ratio, NYHA, ESV, bigeminy, pairs, and non-sustained ventricular tachycardia, MD was associated with several late enhancement assessment measures such as massLGE6D ( $p=0.045$ ), massLGE3D ( $p=0.017$ ), massManual ( $p=0.016$ ), %manual (0.028). A correlation was observed between DM and the presence of bigeminism ( $r=0.331$ ,  $p=0.027$ ), ESV ( $r=0.329$ ;  $p=0.027$ ), pairs ( $r=0.310$ ;  $p=0.038$ ), non-sustained ventricular tachycardia ( $r=0.297$ ;  $p=0.048$ ), LVEF ( $r=-0.561$ ;  $p<0.001$ ) and GLS ( $r=-0.702$ ;  $p<0.001$ ). **Conclusion:** MD, assessed by the speckle tracking technique, proved to be useful in predicting myocardial fibrosis assessed by CMR, showing the probable relationship between ventricular arrhythmia and fibrosis in Chronic Chagas cardiomyopathy.

**Keywords:** Chagas disease. Chronic Chagas cardiomyopathy. Arrhythmia. Myocardial mechanical dispersion. Two-dimensional strain. cardiac magnetic resonance

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação de prótons .....	30
Figura 2 – Representação do pulso de radiofrequência e seus fenômenos.....	31
Figura 3 – Miocardiopatia dilatada não isquêmica. Quatro câmaras e eixo curto demonstrando realce tardio nas paredes anterossseptal e inferossseptal. ....	36
Figura 4 – Cenários clínicos da insuficiência cardíaca e achados na ressonância miocárdica.....	37
Figura 5 – Distribuição da fibrose na cardiomiopatia chagásica. A – transmural; B – focal e C – difusa .....	38
Figura 6 – Fibrose miocárdica e/ou necrose. Eixo curto com imagem do RT mostrando padrões subendocárdio e mesocárdico (setas verdes) do miocárdio.....	40
Figura 7 - Rotação – representação esquemática do VE: as regiões e direções das rotações sistólicas na base e no ápice estão indicadas (setas) .....	43
Figura 8 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras musculares em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).....	44
Figura 9 – Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.....	45
Figura 10 – Análise do <i>strain</i> longitudinal e circunferencial pela técnica do speckle tracking. A. Demonstra o <i>strain</i> longitudinal na janela apical 4 câmaras. B. Demonstra o <i>strain</i> circunferencial no eixo curto no nível da válvula mitral .....	46
Figura 11 – Análise do <i>strain</i> radial pela técnica do <i>speckle tracking</i> . ....	47
Figura 12 – Padrão representativo das marcas acústicas digitais no miocárdio do VE em dois quadros subseqüente .....	49
Figura 13 – Esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de loop .....	50

Figura 14 – Exemplo de curva de strain em atleta saudável e atleta com miocardiopatia hipertrófica. ....	56
Figura 15 – Análise do strain longitudinal global e da dispersão mecânica miocárdica. ....	57
Figura 16 – Análise do <i>strain</i> de paciente sem (a) e com arritmia (b). ....	60
Figura 17 – DM de paciente assintomático com mutação do gene (painel à esquerda) e paciente com miocardiopatia arritmogênica do VD (painel à direita). ....	61
Figura 18 – Curva do <i>strain</i> de pacientes com CCC, um sem CDI (painel à esquerda) e, outro, com CDI (painel da esquerda). ....	62

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Valores de referência da dispersão mecânica conforme a idade .....	57
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Aspectos demográficos e clínicos dos 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica atendidos no CTR-DIP– HCUFGM no período de 2015 a 2023 .....	76
Tabela 2: Determinantes dos parâmetros avaliados à ressonância magnética cardíaca em 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica examinados no CTR-DIP-HCUFGM e no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG, no período de 2015 a 2023. ....	78
Tabela 3 - Correlação entre a DM e parâmetros eletro e ecocardiográficos em 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica examinados no CTR-DIP-HCUFGM e no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG, no período de 2015 a 2023. ....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ASE</b>	<i>American Society of Echocardiography</i>
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>CCC</b>	Cardiomiopatia chagásica crônica
<b>CDI</b>	Cardiodesfibrilador implantável
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CMD</b>	Cardiomiopatia dilatada
<b>COEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>dCh</b>	Doença de Chagas
<b>DIP</b>	Doença Infeciosa e Parasitária
<b>DM</b>	Dispersão mecânica
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>E'</b>	Velocidade diastólica ao doppler tecidual
<b>EA</b>	Estenose aórtica
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ESV</b>	Extrassístole ventricular
<b><i>Et al.</i></b>	<i>Et Alter</i>
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>FWHM</b>	<i>Full width at half maximum</i>
<b>Gd</b>	Gadolínio
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IC</b>	Insuficiência cardíaca
<b>kg</b>	Quilograma
<b>massaLGE3D</b>	massa da fibrose maior que 3 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal
<b>%LGE3D</b>	porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 3 desvio-padrão
<b>massaLGE6D</b>	massa da fibrose maior que 6 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal



<b>%LGE6D</b>	porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 6 desvio-padrão
<b>Massa manual LGE</b>	massa da fibrose medida pela avaliação visual do observador;
<b>% massa manual LGE</b>	porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose medida pela avaliação visual do observador.
<b>MAVD</b>	Miocardiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mmHg</b>	Milímetro de mercúrio
<b>ms</b>	Milissegundos
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMS</b>	Organização mundial de saúde
<b>RMC</b>	Ressonância magnética cardíaca
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RF</b>	Radiofrequência
<b>RT</b>	Realce tardio
<b>S'</b>	Velocidade sistólica máxima
<b>SLG</b>	<i>Strain</i> longitudinal global
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>SR</b>	<i>Strain Rate</i>
<b>TVNS</b>	Taquicardia ventricular não sustentada
<b>TVS</b>	Taquicardia ventricular sustentada
<b>VD</b>	Ventrículo Direito
<b>VEd</b>	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
<b>VEs</b>	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>3DP</b>	3 desvios padrões
<b>4DP</b>	4 desvios padrões
<b>5DP</b>	5 desvios padrões
<b>6DP</b>	6 desvios padrões

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	21
2. INTRODUÇÃO.....	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	25
3.1 Cardiomiopatia Chagásica Crônica .....	25
3.2 Fibrose na Cardiomiopatia Chagásica .....	26
3.3 Exames de Imagens para Avaliação de Fibrose nas Cardiomiopatias .....	27
3.4 Ressonância Magnética Cardíaca .....	28
3.5 Princípios Físicos da Ressonância Magnética .....	29
3.6 Realce Tardio com gadolínio.....	33
3.7 Propriedade do Gadolínio .....	33
3.8 Avaliação da Fibrose através da Técnica do Realce Tardio com Gadolínio	33
3.9 Padrões de Distribuição do Realce Tardio pelo Gadolínio nas Cardiomiopatias .....	36
3.10 Padrão de Distribuição do Realce Tardio e Validação da Ressonância Miocárdica na Cardiomiopatia Chagásica.....	38
3.11 Ecocardiograma Convencional e Strain Bidimensional.....	42
3.12 Caracterização de Cada Plano .....	45
3.12.1 Plano Longitudinal ou <i>Strain</i> Longitudinal.....	45
3.12.2 Plano Circunferencial ou <i>Strain</i> Circunferencial .....	46
3.12.3 Plano Radial ou <i>Strain</i> Radial.....	46
3.13 Parâmetros Básicos Avaliados .....	47
3.14 <i>Strain</i> pelo Doppler Tecidual.....	47
3.15 <i>Strain</i> Bidimensional pela Técnica do Speckle Tracking.....	48
3.16 Valores de Referência, Reprodutibilidade e Validação Clínica .....	51
3.17 Validação .....	52
3.18 <i>Strain</i> bidimensional e sua correlação com fibrose miocárdica.....	52
3.19 Dispersão Mecânica Miocárdica .....	54
3.20 Cálculo da Dispersão Mecânica Miocárdica .....	58
3.21 Aplicação clínica da DM.....	59

3.22	Dispersão Mecânica e Fibrose Miocárdica .....	63
4.	OBJETIVOS.....	66
4.1	Objetivo geral .....	66
4.2	Objetivos específicos .....	66
5.	PACIENTES E MÉTODOS .....	67
5.1	Metodologia e Seleção da amostra .....	67
5.2	Critérios de inclusão.....	67
5.3	Critérios de exclusão.....	67
5.4	Coleta dos Dados.....	68
5.5	Estudo Ecocardiográfico .....	69
5.6	Ressonância magnética cardíaca .....	70
5.7	Eletrocardiografia Dinâmica (sistema Holter) .....	72
5.8	Análise Estatística.....	73
5.9	Normatização Técnica e Busca Bibliográfica .....	73
5.10	Aspectos Éticos.....	74
6.	RESULTADOS .....	75
6.1	Características da amostra .....	75
6.2	Características ecocardiográficas .....	75
6.3	Achados pela Ressonância Magnética Cardíaca.....	77
6.4	Arritmias ventriculares em relação aos achados de imagem em pacientes com CCC .....	78
7.	DISCUSSÃO.....	80
7.1	Associação entre Dispersão Mecânica e Fibrose Miocárdica Estimada pela Ressonância Magnética Cardíaca .....	80
7.2	Padrão de Quantificação da Fibrose e suas Associações .....	83
7.3	Associação entre Dispersão Mecânica e Arritmogenicidade Cardíaca Estimada pela Eletrocardiografia Dinâmica .....	84
7.4	Implicações clínicas .....	85
7.5	Relevância, Limitações e perspectivas do estudo.....	85
8.	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87

9. REFERÊNCIAS .....	88
10. APÊNDICE E ANEXOS .....	106
10.1 ANEXO A - Instrumento de Coleta De Dados.....	106
10.2 ANEXO B – Parecer Comitê de Ética UFMG.....	111
10.3 APÊNDICE A - Termo de Consentimento para Participar de Estudo de Pesquisa Clínica: Indivíduos Chagásicos. ....	114

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Eu, Alda Cristina Alves de Azevedo, sou médica graduada pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais em 2005. Em 2010, iniciei especialização em Cardiologia no Hospital Luxemburgo e, em 2014, fiz a especialização de Ecocografia Vasculare Ecocardiograma no Hospital Mater Dei, que durou um ano. O professor Márcio Vinicius Lins Barros, coordenador do Serviço de Ecocardiografia Vasculare Ecocardiograma do Hospital Mater Dei, sabendo do meu interesse na área acadêmica, me apresentou ao Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.

Em 2016, iniciei o Mestrado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde- Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, tendo como orientador o Professor Manoel Otávio e, como coorientador, o Professor Márcio Vinicius Lins Barros. Desenvolvemos pesquisa intitulada “Associação entre Arritmogenicidade Ventricular e Dispersão Mecânica Miocárdica na Cardiomiopatia Chagásica”. A dissertação foi apresentada em 2018, quando obtive o título de Mestre. Desde então, além das atividades no Hospital Mater Dei e no Laboratório Hermes Pardini no setor de Ecografia Vasculare Ecocardiografia, atuo também na área acadêmica, como professora da disciplina de Fundamentos da Semiologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Após algumas reuniões, decidimos estudar se existe associação entre a dispersão mecânica miocárdica pelo ecocardiograma e a fibrose miocárdica, avaliada pela ressonância miocárdica em pacientes com cardiomiopatia chagásica, iniciando o doutorado em 2019. No primeiro ano, fizemos o recrutamento de pacientes e a realização de alguns exames. No início de 2020, nos deparamos com a pandemia mundial de covid-19, que levou à interrupção da nossa pesquisa. Em 2022 retornamos com o recrutamento e realização dos exames e os resultados obtidos até o momento serão apresentados neste volume. O objetivo geral do trabalho é avaliar se existe associação entre a dispersão mecânica e fibrose miocárdicas na cardiomiopatia chagásica crônica.

## 2. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (dCh) afeta aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas e representa, ainda, um sério problema de saúde pública na América Latina (SCHUMUNIS; YADON, 2010; WHO, 2015 a e 2017). O curso da doença é variável; muitos pacientes permanecem assintomáticos por toda a vida, embora 20% a 40% dos infectados venham a desenvolver a forma cardíaca da doença (RIBEIRO *et al.*, 2012; DIAS *et al.*, 2015). A forma cardíaca é a principal causa de morte da doença (MARIN-NETO *et al.*, 1999).

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) apresenta peculiaridades que a distinguem das cardiomiopatias de outras etiologias (ROCHA *et al.*, 2009). Dentre elas, destacam-se a inflamação e fibrose mais intensa que as demais cardiomiopatias, é uma das que têm maior arritmogenicidade e maior prevalência de morte súbita; destaca-se com pior prognóstico e, ainda, apresenta denervação do sistema nervoso autônomo do coração (BESTETTI, 2016; BESTETTI; MUCCILLO, 1997; MARIN-NETO *et al.*, 1999, 2007; ORIA; RAMOS, 1949;).

A CCC é a forma mais comum de miocardite no mundo (FELDMAN; McNAMARA, 2000) e tem como característica uma inflamação focal de intensidade variável levando à fibrose reparativa (BOGLIOLO, 1976). Os estudos histopatológicos de amostra de miocárdio de pacientes com CCC demonstraram ser esta uma cardiomiopatia fibrosante crônica, com perda dos cardiomiócitos e a substituição por áreas de fibrose e hipertrofia compensatória de miócitos remanescentes (BOGLIOLO, 1976), o que poderia estar relacionado com sua progressão, remodelamento cardíaco e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (BONEY *et al.*, 2019; SENRA *et al.*, 2018).

A fibrose miocárdica é uma das alterações mais importantes da CCC e está relacionada à gravidade da doença (ROCHITE *et al.*, 2005), ou seja, a sua presença e sua extensão relacionam-se diretamente com o estadio da doença, com a classe funcional e, inversamente, com a fração de ejeção do VE (FEVE), contribuindo para a estratificação prognóstica dos pacientes com CCC (RASSI Jr. *et al.*, 2010). Foi demonstrado que a fibrose miocárdica tem valor prognóstico para eventos cardiovasculares, com forte relação com eventos arrítmicos nesses pacientes (MELO

*et al.*, 2012). A fibrose está associada a alterações no comportamento da mecânica cardíaca e ainda, na arritmogenicidade (CHAVES *et al.*, 2019).

O envolvimento cardíaco é o determinante fundamental na evolução dos pacientes chagásicos, levando a arritmias e insuficiência cardíaca (IC) nos seus mais variados graus, frequentemente associadas aos fenômenos tromboembólicos. A identificação de subgrupos de pacientes com dCh que irão evoluir para a CCC ainda não é possível; no entanto, a detecção precoce do envolvimento do miocárdio pode ser benéfica na tentativa de melhor caracterizar a doença e até em auxiliar na estratificação prognóstica e tratamento (BOCCHI *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2011). Os exames de imagem, tais quais a ressonância magnética cardíaca (RMC) e o ecocardiograma bidimensional e suas técnicas recentes que utilizam o *strain* podem ajudar nesta estratificação dos pacientes com dCh.

A RMC é uma modalidade de imagem não invasiva utilizada para avaliar as características teciduais, particularmente necrose ou fibrose, usando a técnica de realce tardio (RT) com gadolínio (Gd) (REGUEIRO *et al.*, 2013). Esta técnica permite a detecção de acometimento cardíaco que possibilita estratificação dos estádios de gravidade das diversas cardiomiopatias. O uso da RMC para avaliação de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e de outras etiologias tem sido indicado nas diretrizes clínicas para avaliação morfológica e tecidual (DELGADO *et al.*, 2016). A RMC tem sido utilizada na CCC como ferramenta para avaliação de fibrose miocárdica (Rochitte *et al.*, 2005).

O ecocardiograma é uma ferramenta importante na avaliação da função sistólica ventricular nas cardiomiopatias das diversas etiologias, inclusive na CCC (ACQUATELA *et al.*, 1980; ACQUATELA, 2007). A FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) pelo ecocardiograma bidimensional é o parâmetro mais utilizado para avaliar a função sistólica ventricular. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) avaliada pela FEVE está associada a um pior prognóstico, incluindo IC e morte súbita nas diversas cardiomiopatias, inclusive na CCC (RASSI Jr. *et al.*, 2007; RASSI Jr., *et al.*, 2010). Embora a FEVE seja o método comumente utilizado para avaliar a função sistólica do VE, apresenta limitações quanto à avaliação de pacientes com doença subclínica ou com disfunção sistólica leve do VE. Diante da necessidade de medidas mais sensíveis de desempenho do VE, os avanços na análise da imagem

levaram a métodos não invasivos para avaliação da mecânica cardíaca, através da técnica do *speckle tracking* (DEL CASTILLO *et al.*, 2010; DEL CASTILLO *et al.*, 2012; MADRY, W; KAROLCZAK, 2016). Diversos estudos já demonstraram que análise da função sistólica do VE pelo *strain* bidimensional oferece valor prognóstico superior à FEVE em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) (SJØLI *et al.*, 2009).

O *Speckle Tracking* pelo ecocardiograma é uma técnica que permite uma medida mais precisa da função sistólica miocárdica (HAUGAA *et al.*, 2013). A dispersão mecânica miocárdica (DM) pelo *strain bidimensional* constitui medida sensível da heterogeneidade da contração ventricular. Estudos demonstraram que a DM pode estar associada à fibrose em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica hereditária e após IAM (HALAND *et al.*, 2015; Abou *et al.*, 2020) e, também, associada às arritmias ventriculares malignas em diversas cardiomiopatias (HAUGAA *et al.*, 2010; HAUGAA *et al.*, 2013; BARROS *et al.*, 2016; AZEVEDO *et al.*, 2021).

A caracterização do acometimento miocárdico na dCh é muito importante para a estratificação de risco e manejo clínico dos pacientes. A técnica do RT pela RMC, para avaliação de fibrose, e a DM podem ser úteis como marcadores desse acometimento (CAMARA, 1993; GARCIA-ALVAREZ *et al.*, 2011). Os estudos utilizando a DM para avaliação de fibrose são escassos nas diversas cardiopatias, inclusive na CCC (ABOU *et al.*, 2020; HALAND *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2021). Nós hipotetizamos que a DM estaria relacionada com a fibrose miocárdica avaliada pela RMC nesses pacientes. O objetivo deste estudo é verificar se a DM associa-se com a presença da fibrose miocárdica em pacientes com CCC. Espera-se obter conhecimentos com o uso dessas técnicas de imagem que auxiliem na caracterização do acometimento miocárdico na CCC e na melhor compreensão da fisiopatologia da doença e, assim, ajudar a identificar pacientes com maior risco de progressão da doença cardíaca, possibilitando um planejamento de conduta visando evitar desfechos adversos.



### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Cardiomiopatia Chagásica Crônica

A CCC é a manifestação clínica mais importante da doença de Chagas crônica devido à frequência com que se desenvolve (em 20-30% dos indivíduos infectados) e à sua gravidade, morbidade e mortalidade (MACIEL *et al.*, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2010). A CCC tem como característica um curso habitualmente lento, podendo, porém, ser acelerado em algumas situações, dependendo da modalidade reacional do indivíduo acometido.

O curso clínico da CCC apresenta considerável variabilidade e a estratificação de risco individual constitui uma importante estratégia em sua abordagem clínica (NUNES *et al.* 2012). Esta é uma doença complexa que apresenta um amplo espectro de manifestações, podendo apresentar com um menor envolvimento do miocárdio até disfunção sistólica do VE, cardiomiopatia dilatada, arritmias, eventos tromboembólicos e IC terminal (NUNES *et al.*, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2012; ROCHA *et al.*, 2003).

A CCC apresenta como característica morfológica a presença de alterações difusas ou segmentares da contratilidade miocárdica acompanhadas de disfunção ventricular sistólica global, de maior ou menor intensidade, culminando com dilatação do VE (BESTETTI; CARDINALLI-NETO, 2008; BESTETTI, 2016).

A CCC é a cardiopatia que mais leva à morte súbita, à remodelagem miocárdica e à mais grave falência ventricular, quando comparada com outras cardiopatias (BESTETTI *et al.*, 1997). A disfunção sistólica do VE é um dos preditores de morte da doença (MARTINELLI FILHO *et al.*, 2000; DIAS *et al.*, 2016). A CCC é considerada uma das mais arritmogênicas dentre as cardiopatias conhecidas, dando origem a arritmias complexas, habitualmente associadas a transtornos de condução do estímulo (BESTETTI *et al.*, 1993). A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos nos pacientes chagásicos; a IC por 25% a 30% e os fenômenos tromboembólicos por 10% a 15% (RASSI Jr.; RASSI; RASSI, 2001). Essas características tornam a CCC única, merecendo análises mais específicas para compreensão de suas peculiaridades.

O mecanismo patogênico fundamental da CCC é um processo inflamatório intenso, fibrosante e progressivo no miocárdio, provocando alterações estruturais e anatômicas de maior ou menor intensidade (BOGLIOLO, 1976a,b). A sua fisiopatologia é incerta, mas sabe-se que a infecção leva a um processo inflamatório progressivo, levando à destruição tecidual com fibrose focal ou multifocal (CUNHA-NETO, 2009; DUTRA *et al.*, 2005; FELDMAN; McNAMAR, 2000; ROSSI *et al.*, 2003; TANOWITZ *et al.*, 2009). Existem evidências que algumas citocinas produzidas em pacientes infectados com *Trypanosoma cruzi* são capazes de modular a expressão gênica e proteômica de células miocárdicas (RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010).

Essas alterações inflamatórias crônicas com evidência de remodelamento são encontradas em todo o miocárdio, inclusive em regiões que abrigam fibras condutoras (MELLO DE OLIVEIRA *et al.*, 1972). Outros mecanismos patogênicos que têm sido implicados no dano miocárdico são a disautonomia simpática e parassimpática (MARIN-NETO *et al.*, 2007; MELLO DE OLIVEIRA *et al.*, 1972), alterações microvasculares (MARIN-NETO *et al.*, 2007; ROSSI *et al.*, 2003; YACOUB *et al.*, 2008) e processos autoimunes (CUNHA-NETO, 2009; DUTRA *et al.*, 2005; ROSSI *et al.*, 2003; YACOUB *et al.*, 2008).

Esse processo pode se manifestar desde formas clínicas assintomáticas e/ou oligossintomáticas até formas mais graves com insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas frequentes e complexas, transtornos da condução do estímulo, tromboembolismo e morte súbita (ROCHA *et al.*, 2009).

### **3.2 Fibrose na Cardiomiopatia Chagásica**

A fibrose miocárdica tem um papel importante na patogenia de diversas doenças cardíacas, inclusive na CCC (BORE *et al.*, 2017). A fibrose afeta a atividade eletromecânica dos cardiomiócitos, levando a alterações no sistema de condução, heterogeneidade e atraso na condução, predispondo a bloqueios e arritmias de reentradas (MELLO DE OLIVEIRA *et al.*, 1972; MOREO *et al.*, 2009). Associa-se, também, à deterioração da função cardíaca e à mortalidade a longo prazo (ARBUSTINI; DISERTORI; NARULA, 2017).

A CCC é a mais fibrosante dentre as miocardites conhecidas, caracterizando-se por inflamação focal de intensidade variada, constituída por células linfomononucleares, dano estrutural, hipertrofia, dilatação e fibrose intensa reativa e reparativa (BOGLIOLO, 1976; MELLO DE OLIVEIRA et al., 1972). Estudos anatomopatológicos do coração de pacientes com CCC demonstraram aumento difuso da espessura das fibras colágenas da matriz perimisial, ou seja, fibras que circundam os feixes musculares cardíacos (fibrose intersticial difusa), e aumento da espessura das fibras da matriz endomisial (envolvendo miócitos individuais) (ANDRADE, SG et al., 1989; TAFURI, 1985). Além disso, as regiões cicatriciais se caracterizam pela ausência de miócitos, presença de infiltrado inflamatório linfocítico, miócitos com sinais degenerativos e áreas densas, estreladas e ricas em colágeno (fibrose reparadora) (TAFURI, 1985).

A fibrose acarreta consequências funcionais importantes em relação ao coração. O aumento do conteúdo de proteínas da matriz extracelular resulta em aumento da rigidez mecânica e contribui para a disfunção diastólica (ANDRADE, SG et al., 1989; CUNHA-NETO et al., 1972; DIAS, 1989; TAFURI, 1985). A progressão da fibrose pode causar disfunção sistólica e hipertrofia ventricular esquerda. O aumento do colágeno interrompe a conectividade do sistema de condução entre os cardiomiócitos e fornece um substrato de reentrada para a arritmia. A fibrose perivascular ao redor das arteríolas intracoronárias prejudica o suprimento de oxigênio reduzindo a reserva coronariana, exacerbando a isquemia (MARIN-NETO et al., 1992; HISS et al., 2009; CHAVES et al. 2019).

Em resumo, a fibrose cardíaca associa-se ao desempenho mecânico do miocárdio alterado e à arritmogênese cardíaca. Alguns estudos têm estabelecido relação entre o grau de fibrose, a função miocárdica e arritmogenicidade (ROCHITTE et al., 2005; SENRA et al., 2018; TORREÃO et al., 2015).

### **3.3 Exames de Imagens para Avaliação de Fibrose nas Cardiomiopatias**

Antigamente, a principal técnica de identificação de fibrose miocárdica era por meio de técnicas invasivas, como, por exemplo, a biópsia endomiocárdica (DISERTORI; MASÈ; RAVELLI, 2017). Atualmente, para a detecção de fibrose, estão disponíveis

várias técnicas, incluindo exames de imagem, tais como RMC, tomografia computadorizada (TC), ecocardiograma, e dosagem de biomarcadores.

A RMC é a técnica de imagem mais comumente utilizada e o uso da técnica do RT avalia as alterações morfofuncionais e a caracterização tecidual, ou seja, identifica presença de fibrose, necrose, edema e inflamação (VAN DER BIJL; DELGADO; BAX, 2016). O RMC-RT pode também ser usado como marcador de ocorrência de taquicardia ventricular (TV), fibrilação ventricular (FV), morte súbita e, ainda, ajudar na indicação implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI).

Outra técnica não invasiva é o *strain* bidimensional, que pode fornecer medida de fibrose com base na avaliação da deformação miocárdica global e regional do VE (ROES *et al.*, 2009). Além disso, o *strain* bidimensional pode avaliar a heterogeneidade da contração através da DM, podendo ser usada como marcador da condução elétrica lenta e heterogênea do VE, fenômenos relacionados com a presença de fibrose (VAN DER BIJL; DELGADO; BAX, 2016).

### **3.4 Ressonância Magnética Cardíaca**

A RMC é uma técnica de imagem não invasiva capaz de caracterizar o acometimento miocárdico (DELGADO *et al.*, 2016). Esta ferramenta pode avaliar a presença e extensão da fibrose, presença de edema e infiltrado inflamatório miocárdicos. E, ainda, é capaz de sugerir a etiologia baseada nas alterações evidenciadas no exame (LIANG, 2021).

A utilização da RMC, tanto para fins diagnósticos quanto para fins prognósticos de cardiomiopatia isquêmica e de outras etiologias, vem apresentando aumento expressivo (SCHMIDT, 2007; MACEDO 2006). A RMC avalia, além da anatomia cardíaca e sua função, as alterações dos cardiomiócitos e a atividade da doença. A RMC consegue avaliar a fibrose miocárdica, pois é capaz de caracterizar sua distribuição, tanto qualitativa quanto quantitativamente (DELGADO *et al.*, 2016). O padrão de distribuição da fibrose difere entre as diversas cardiopatias e, ainda, a sua extensão correlaciona-se com o prognóstico (LIANG *et al.*, 2021; ROCHITE *et al.*, 2005).

### 3.5 Princípios Físicos da Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) tem como propriedade física a excitação de núcleos atômicos por um campo magnético forte em determinada frequência. Esses emitem sinal de radiofrequência (RF), que é captado por uma antena e transformado em imagem (HAGE, 2010). O entendimento dos princípios de formação da imagem em RM envolve a física quântica (GOMES & CARNEIRO, 2019).

Os núcleos dos átomos apresentam carga e estão em constante movimento giratório (*spin*) em seu próprio eixo, gerando pequenos campos magnéticos, orientados ao acaso, e a soma vetorial de todos é igual a zero (PYKETT *et al.*, 1982; SMITH & RANALLO, 1989; ASSHEUER & SAGER, 1997).

Para obter um sinal de RM é necessário colocar o paciente a ser examinado dentro de um campo magnético alto, qual pode variar de 0,2 a 7,0 T (1T = 104 Gauss), dependendo do aparelho. O campo magnético externo é gerado pela corrente elétrica de um supercondutor. O campo magnético é maior e homogêneo no centro do magneto, local onde o paciente será posicionado.

Os prótons, ao serem submetidos a um campo magnético externo, alinham-se na mesma direção e orientam-se em paralelo ou em antiparalelo ao campo externo (figura 1) (MENDONÇA *et al.*, 1996). Um número um pouco maior de *spins* se alinha no mesmo sentido (em um estado de menor energia) do que em sentido oposto (estado de maior energia). Esse predomínio cria uma pequena magnetização resultante de equilíbrio no tecido.

É esse pequeno, mas constante desequilíbrio, ou magnetização resultante, que torna possível a RM (PYKETT *et al.*; 1982; VILLAFANA, 1988; SLICHTER, 1989; MENDONÇA *et al.*, 1996). Esse movimento giratório e alinhamento ao campo magnético externo é chamado de precessão (SLICHTER, 1989; SMITH & RANALLO, 1989). Desta forma, os *spins* fazem um movimento de precessão em torno do campo externo, com uma frequência determinada que é chamada de Frequência de Larmor (MENDONÇA *et al.*, 1996; ASSHEUER & SAGER, 1997). Essa frequência é específica de cada núcleo e varia de acordo com a intensidade do campo magnético.

Na RM emprega-se o núcleo de hidrogênio porque seu sinal magnético é bem superior ao de outros núcleos magnéticos e o hidrogênio é o átomo mais abundante no corpo humano, principalmente devido à concentração de água e lipídios (SMITH & RANALLO, 1989). O hidrogênio possui apenas um próton e tem o menor núcleo (MENDONÇA *et al.*, 1996). A frequência de rotação do núcleo do hidrogênio é de 63,86 MHz em um campo magnético de 1,5 Tesla (equivalente a 63,86 milhões de rotações por segundo).

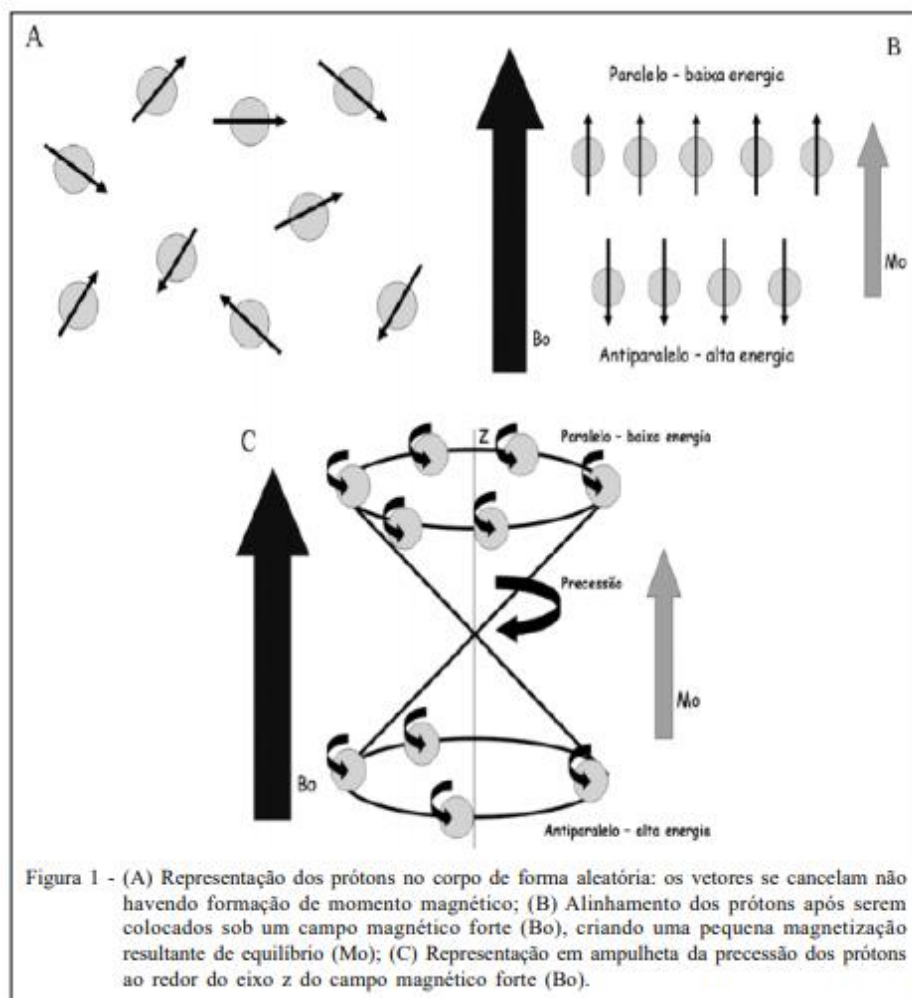


Figura 1 – Representação de prótons  
Adaptado de Hage & Iwasaki 2009

A aplicação de pulsos de energia ou pulsos de RF, na exata Frequência de Larmour de um dado núcleo, faz com que o mesmo absorva a energia e desvie seu vetor de magnetização da posição inicial (longitudinal) para a posição transversal. O pulso de RF consegue desviar o vetor de magnetização para o plano transversal, pois, além de

fazer alguns dos *spins* passarem para o nível de maior energia, também muda a fase dos prótons, de modo que eles estejam coerentes (agrupados) (figura 2) (RIGWAY, 2010).

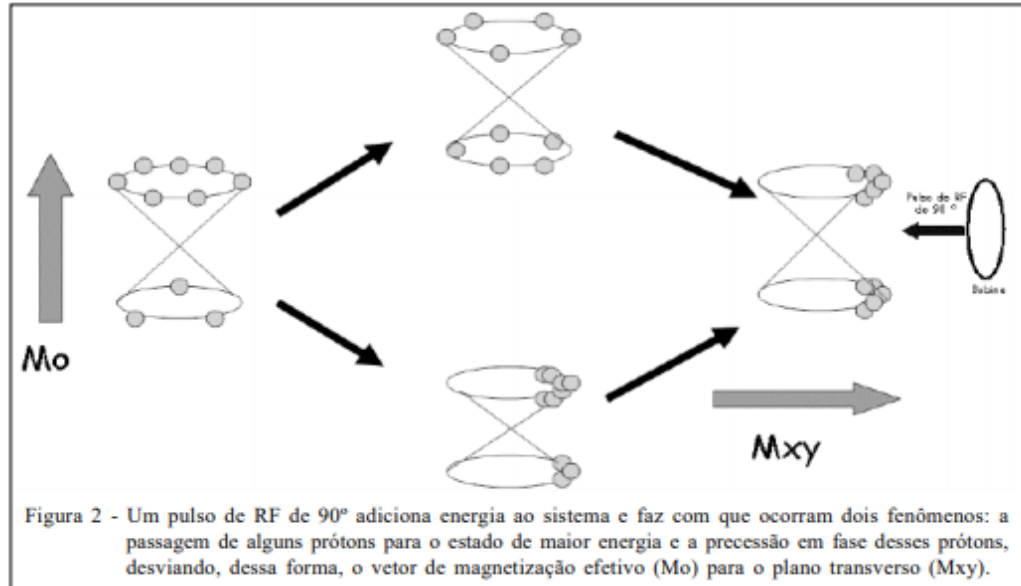


Figura 2 – Representação do pulso de radiofrequência e seus fenômenos  
Adaptado de Hage & Iwasakill 2009

Imediatamente, após o pulso de RF dos sistemas de spins, os átomos de hidrogênio começam a retornar ao estado de equilíbrio. Este processo é conhecido como relaxação. O processo de relaxação tem o componente longitudinal e o transversal (RIGWAY, 2010). A relaxação longitudinal e a transversal ocorrem ao mesmo tempo; porém, a transversal é mais rápida no corpo humano. O sinal decai ao longo do caminho antes de o sistema de *spins* chegar ao estado de equilíbrio (RIGWAY, 2010).

A relaxação longitudinal é chamada de relaxação T1. Neste processo, ocorre uma troca de energia entre os *spins* excitados e o ambiente (*lattice*) molecular, também chamada de *spin-lattice* ou *spin rede* (PYKETT *et al.*, 1982; THOMSON *et al.*, 1993). O valor de T1 é dependente da natureza física e química do ambiente que envolve o núcleo excitado. Em geral, moléculas menores, incluindo a água, relaxam muito mais lentamente do que moléculas de tamanho médio, como os lipídeos.

A relaxação T2, também chamada de relaxação *spin-spin*, ocorre por meio da interação de prótons com os campos magnéticos de outros núcleos. Após a aplicação de um pulso de RF, o núcleo excitado inicialmente precessa em fase em relação aos outros núcleos, resultando em um valor maior. Entretanto, a coerência de fase é

rapidamente perdida, uma vez que cada um dos núcleos tem seu próprio campo magnético diminuto, que interfere nos outros (*relaxação spin-spin*) (FALCHETTO, COSTA, ROCHITE, 2015). A interação spin-spin transfere energia entre os núcleos envolvidos, de forma que a frequência de precessão de alguns esteja atrasada e a frequência de outros esteja acelerada (HAGE, 2009).

As imagens da RM podem ser ponderadas de forma a demonstrar a distribuição predominante de T1, T2 ou apenas a densidade de prótons dos diferentes tecidos (SARA *et al.*, 2014). Essa energia liberada na forma de onda de RF pode ser captada por antenas ou bobinas e decodificada por meio de um processo matemático chamado Transformada Rápida de Fourier, gerando a imagem obtida nos estudos clínicos (SARA *et al.*, 2014).

Os pulsos de RF podem ser organizados e repetidos de diversas formas, sendo chamados de Sequências de Pulso. Cada uma delas permite a obtenção de imagens com diferentes tipos de contraste entre as estruturas, caracterizando os tecidos biológicos independentemente de janelas acústicas ou mesmo do biotipo do paciente. A localização tridimensional da origem do sinal da ressonância magnética é obtida com o uso de três outros pequenos campos magnéticos, chamados gradientes e que estão arranjados em posições ortogonais em relação aos eixos do corpo. A combinação desses gradientes permite a localização das coordenadas de qualquer ponto e obtenção de cortes oblíquos em qualquer angulação (FALCHETTO, COSTA, ROCHITE, 2015).

Um equipamento de RM é, portanto, composto do magneto (que produz o campo magnético que deve ser estável e homogêneo, medido em Tesla); bobinas dos gradientes, com seus amplificadores; antena acoplada ao amplificador de RF, para estimular o paciente com os pulsos de RF; e o receptor, para captar o sinal emanado pelo paciente (SARA *et al.*, 2014).

É necessário um computador para controlar o equipamento e gerar as imagens, que podem ser exibidas de forma estática, dinâmica ou em reconstruções multiplanares. A aquisição das imagens é realizada em múltiplas apneias expiratórias, geralmente bem toleradas pelos pacientes. Também se encontram disponíveis sequências rápidas de aquisição de imagem, em geral com menor resolução espacial, porém adequadas para o diagnóstico (SARA *et al.*, 2014).



### 3.6 Realce Tardio com Gadolínio

A técnica do RT com Gd é um método simples, robusto e validado para avaliar cicatriz nas cardiomiopatias, tanto agudas quanto crônicas (BURT *et.al.*, 2014; PATTANAYAK & BLEUMKE, 2015). Esta técnica permite inferir qual a etiologia das cardiomiopatias (PATTANAYAK & BLEUMKE, 2015).

A utilização de um contraste paramagnético contribui para a alta sensibilidade da RMC na detecção de inflamação e fibrose miocárdica. O RT utilizado na RMC é um dos métodos não invasivos para avaliar fibrose miocárdica ou necrose causada por doença miocárdica isquêmica ou não-isquêmica (ROCHITTE & NACIF, 2007; KALIL FILHO & ALBUQUERQUE, 1995).

### 3.7 Propriedade do Gadolínio

Gd é um elemento químico raro, cujo número atômico é 64. Apresenta propriedades paramagnéticas, podendo ser utilizado como meio de contraste endovenoso nos estudos de RMC (SHENASA, 2019). No entanto, no estado livre, o Gd é tóxico, devendo, então, passar por processo de quelação com moléculas maiores, formando um complexo mais estável, devendo ser eliminado antes do íon livre ser lançado no corpo humano (SARA *et al.*, 2014). Sua excreção preferencial é renal, cerca de 90% em 24 horas para a quase totalidade das formulações. Em indivíduos com insuficiência renal avançada (com depuração de creatinina < 30mL/minuto, ou dialíticos), a farmacocinética é alterada, tornando mais lenta sua excreção, sem causar nefrotoxicidade.

### 3.8 Avaliação da Fibrose através da Técnica do Realce Tardio com Gadolínio

Na RMC, o uso do RT com Gd permite a caracterização mais direta das fibras miocárdicas *in vivo*, destacando as áreas com expansão extracelular regional, como a fibrose de substituição e/ou cicatriz (PATTANAYAK & BLEUMKE, 2015; MANDOLI *et al.*, 2021). O princípio básico é a imagem de inversão-recuperação após um atraso

de 5 a 10 minutos após a administração intravenosa de contraste de Gd (SIMONETTI *et al.*, 2001).

A fibrose miocárdica causa aumento significativo do espaço extracelular, levando à concentração maior do Gd. Nas áreas com fibrose, o Gd pode distribuir-se livremente. Na imagem da RMC, a fibrose é vista como uma área mais brilhante (LIANG *et al.*, 2021) - Figura 3. O contraste com quelato de Gd concentra-se no miocárdio lesado, onde o espaço extracelular está aumentado devido ao processo patológico de base (BING & DWECK, 2019). As áreas de miocárdio íntegro apresentam baixo sinal e são facilmente distinguíveis das regiões alteradas, ou seja, o miocárdio normal aparece preto, enquanto as regiões inviáveis aparecem brilhantes ou realçadas.

As técnicas para quantificação da fibrose baseiam-se no fato de que a técnica RT faz com que a cicatriz pareça brilhante, como citado anteriormente, e, como tal, pode ser definida como uma intensidade de sinal acima do miocárdio normal. Diversas técnicas para quantificação da fibrose miocárdica pela RMC já foram propostas: a quantificação manual (desenhando regiões de interesse ao redor da cicatriz); e automáticas que utilizam 3 desvios padrões (3DP), 4 desvios padrões (4DP), 5 desvios padrões (5DP) ou 6 desvios padrões (6DP) e a técnica de largura total na metade do máximo (*Full width at half maximum*, FWHM), que usa metade do sinal máximo dentro da cicatriz como limiar. Cada método resulta em volumes médios de RT diferentes (FLETT *et al.*, 2011).

Os cortes de intensidade de sinal mais elevados têm sido utilizados na tentativa de evitar superestimação das medidas do tamanho da cicatriz. No entanto, estes podem potencialmente subestimar o tamanho da cicatriz se houver áreas significativas de intensidade de sinal intermediária e são altamente dependentes da escolha da zona remota usada para calcular o limiar (AMADO *et al.*, 2004; KWONG, 2011). Um método alternativo usando um limiar de 50% da intensidade máxima dentro da cicatriz – FWHM – foi proposto como sendo mais resistente às variações de intensidade da espiral superficial, com boa correlação com o tamanho do infarto em um modelo animal (AMADO *et al.* 2004; KIM; FARZANEH-FAR; KIM, R.J, 2009). No entanto, este método assume um núcleo de infarto brilhante e pode não ser preciso em cicatrizes homoganeamente cinzentas. Além disso, múltiplas ilhas separadas de cicatrizes podem causar dificuldades com este método de análise (KWONG, 2011).

Existem estudos (AMADO *et al.*, 2004; FLETT *et al.*, 2011) comparando essas técnicas de quantificação em pacientes com cardiomiopatia isquêmica aguda e crônica ou hipertrófica. Demonstrou-se que a quantificação manual e a detecção baseadas nos limiares de intensidade de sinal de 5 e 6 DP não mostraram variação significativa intra e interobservador. Entretanto a quantificação da fibrose com a técnica da largura à meia altura (*full width at half maximum*, FWHM) foi a que apresentou melhor desempenho. Notadamente, todas as técnicas apresentaram maiores discordâncias na quantificação da fibrose na miocardiopatia hipertrófica que na miocardiopatia isquêmica aguda ou crônica (FLETT *et al.*, 2011).

Os resultados dos estudos citados acima demonstraram que os limiares elevados da escala de cinza estão, de fato, identificando a fibrose miocárdica e que o 5 DP pode ser visto como o método clinicamente mais relevante para quantificar o RT na cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia isquêmica. No entanto, a diferença real na quantidade de RT entre 5 e 6 DP (ou FWHM) é mínima, com sobreposição substancial. O RT quantificado usando pontos de corte mais baixos na escala de cinza parece incorporar uma proporção maior de pixels com intensidade de sinal aumentada que não são representativos de histopatologia anormal, mas sim ruído devido a artefatos de imagem ou tempos de inversão T1 subótimos, sugerindo que esses métodos são não é ideal para quantificar RTG na CMH (MORAVSKY, 2013).

Na dCh, Torreão e colaboradores (2015) realizaram um estudo piloto para definirem qual a melhor técnica de quantificação de fibrose pela RMC e consideraram que o ponto de corte de 3 DP acima da intensidade normal do sinal miocárdico teve a melhor concordância com o RT visual em uma faixa de gravidade da cardiomiopatia chagásica, o que levou os autores a escolher neste estudo o limiar de 3 DP em vez de 5 DP (usado em alguns estudos envolvendo cardiomiopatia hipertrófica e infarto miocárdio).

Senra (2018), em sua tese, comparou as técnicas de quantificação semiautomática da massa de fibrose (2,3,5,6 DP e FWHM) com a técnica que contava com o limiar definido pelo observador em pacientes com dCh. O limiar de 5 DP foi o que apresentou melhor desempenho pela correlação de *Spearman* ( $r=0,90$ ), correlação de *Pearson* ( $Rho=0,96$ ), o maior coeficiente de correlação de concordância (0,89) e Cb de 0,98 e assim, foi definida como o método de quantificação da fibrose miocárdica no estudo.

Observou-se, assim, que ainda não se encontra bem definida a qual melhor técnica de quantificação da fibrose pela RMC em pacientes com CCC.

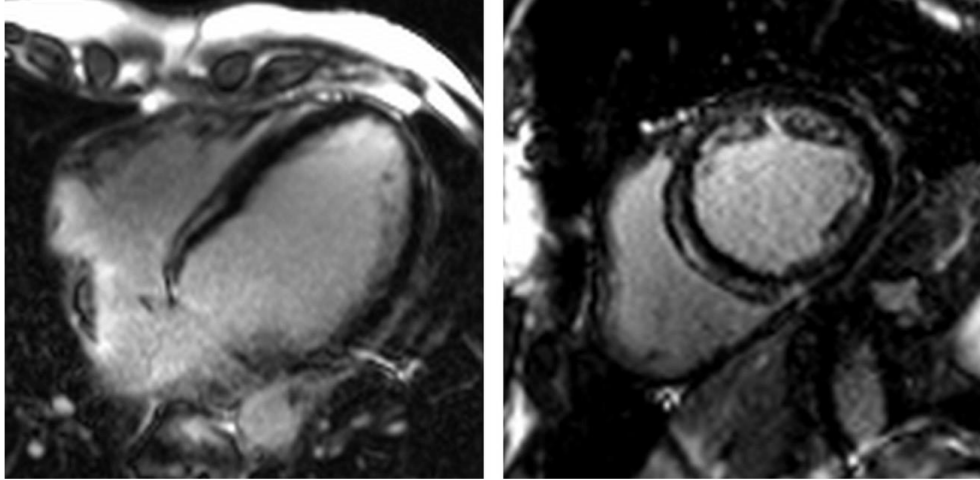


Figura 3 – Miocardiopatia dilatada não isquêmica. Quatro câmaras e eixo curto demonstrando realce tardio nas paredes anterosseptal e inferosseptal.

Adaptado de BING & DWEK, 2019.

### **3.9 Padrões de Distribuição do Realce Tardio pelo Gadolínio nas Cardiomiopatias**

A caracterização tecidual pela RMC pode auxiliar no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias, que podem ser classificadas como isquêmicas e não isquêmicas com padrões específicos de cada uma (ABDEL-ATY *et al.*, 2004). A técnica do RT ajuda no diagnóstico e o prognóstico das cardiopatias isquêmicas não-isquêmicas (Figura 4) (LIANG *et al.*, 2020). Os padrões de distribuição do RT podem ser divididos em isquêmicos e não isquêmicos, com padrões específicos reconhecidos em cada um.

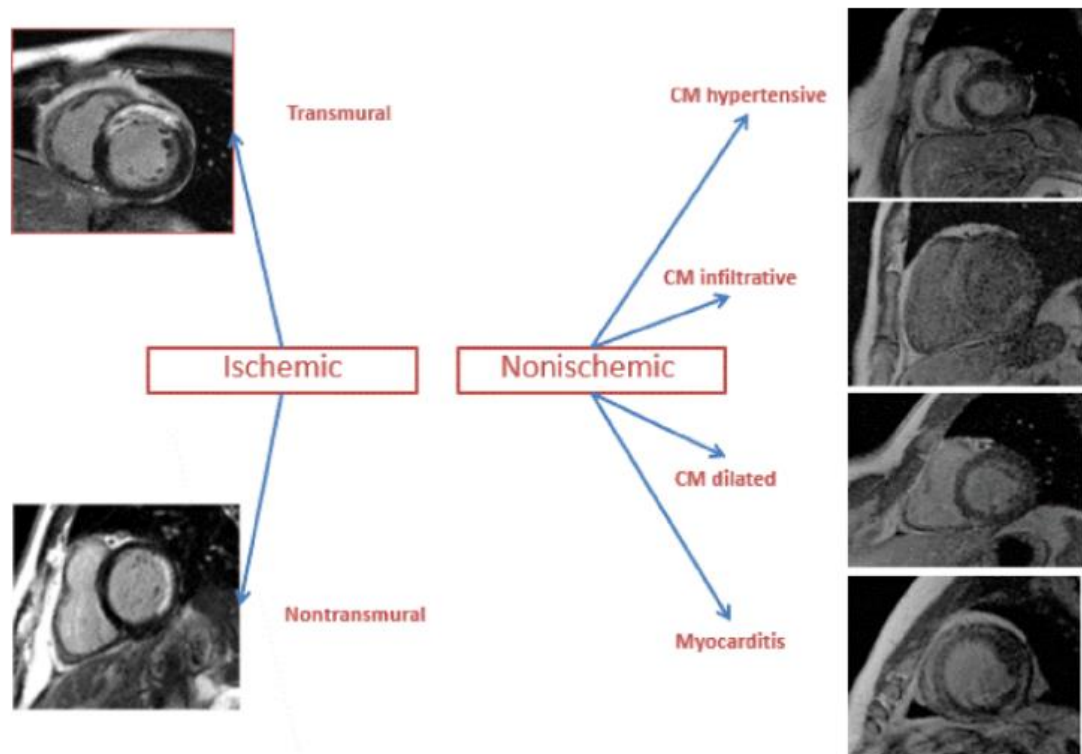


Figura 4 – Cenários clínicos da insuficiência cardíaca e achados na ressonância miocárdica.

Adaptado de Liang et al., 2021.

Na cardiomiopatia isquêmica, o RT normalmente envolve o subendocárdio e deve estar localizado em uma região de território de perfusão de uma artéria coronária epicárdica (MAHRHOLDT *et al.*, 2005). Esse padrão ocorre após a oclusão de uma artéria coronária quando a “frente de onda” de necrose começa dentro do subendocárdio, progredindo em direção ao epicárdio para resultar em um infarto transmural (DHORE-PATIL; ANEJA, 2021).

Na cardiomiopatia não isquêmica, a RMC pode ajudar a diferenciar das etiologias isquêmicas de não isquêmicas devido aos diferentes padrões de RT entre as diversas cardiomiopatias não isquêmicas, e, ainda, permite a discriminação entre elas (JACKSON *et al.*, 2007).

Na cardiomiopatia hipertrófica hereditária geralmente apresenta o RT irregular nos segmentos hipertrofiados (HANSEN & MERCHANT, 2007). Na cardiomiopatia dilatada, um sinal frequente - embora inespecífico - é a chamada faixa de “parede média”, uma região intramural de fibrose geralmente na base e/ou no meio do septo

(ASSOMULL *et al.*, 2006). A miocardite se caracteriza por RT subepicárdico e/ou transmural, envolvendo mais frequentemente a parede ínfero-lateral, mas também outras regiões, ou com distribuição mais difusa (MAHRHOLDT *et al.*, 2006).

### 3.10 Padrão de Distribuição do Realce Tardio e Validação da Ressonância Miocárdica na Cardiomiopatia Chagásica

Na dCh, o uso da RMC permite a identificar a presença, distribuição e quantificação da fibrose, e ainda, a determinação do prognóstico da doença (ROCHITTE *et al.*, 2005). A RMC na dCh foi inicialmente relatada como uma ferramenta capaz de sugerir o diagnóstico, uma vez que suas características anatômicas típicas, como aneurisma apical e déficit segmentar da contratilidade, não isquêmico, foram facilmente identificados em pacientes diagnosticados principalmente como cardiomiopatia dilatada idiopática (UENO *et al.*, 1995).

Os padrões de distribuição do RT descritos na literatura em pacientes com CCC foram o subendocárdico, transmural e a camada média ou subepicárdica (REGUEIRO *et al.*, 2013; ROCHITTE *et al.*, 2005). O achado do RT tende a acometer, mais comumente, o segmento basal da parede ínferolateral e o ápex do VE (NUNES *et al.*, 2018; TORREÃO, 2015) (Figura 5).

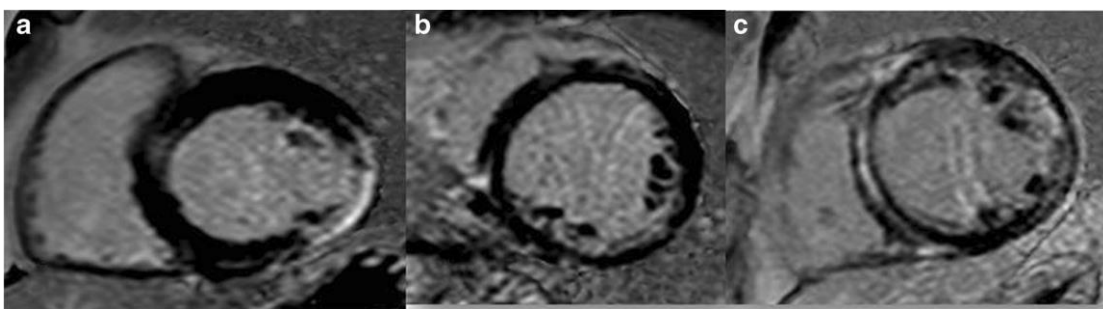


Figura 5 – Distribuição da fibrose na cardiomiopatia chagásica. A – transmural; B – focal e C – difusa

Adaptado de Marin-Neto *et al.*, 2015.

Estudos prévios comparando a RMC e a biópsia endomiocárdica, comprovaram a alta sensibilidade deste exame na detecção de miocardite (BOCCHI *et al.*, 1993; KALIL FILHO *et al.*, 1995; TORREÃO, 2015).

Em 1995, Kalil Filho *et al.* compararam 10 pacientes com CCC e oito com cardiomiopatia dilatada idiopática, investigando a correlação entre os resultados da biópsia endomiocárdica do septo do VD com achados da RMC. Foi utilizada uma sequência spin-eco padrão disponível na época. Um aumento da intensidade de sinal na área septal foi descrito após a infusão de Gd em todos os pacientes com CCC, e em oito deles um infiltrado inflamatório crônico foi relatado nas amostras de biópsia. Nenhum dos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática apresentou aumento de sinal na RMC e apenas um apresentou resultado limítrofe para inflamação na análise da biópsia. Concluiu-se que a RMC pode ser um método diagnóstico útil para identificar os pacientes com CCC.

Esses estudos demonstraram que a RMC pode detectar, de forma não invasiva, a presença, localização e o padrão de distribuição da fibrose em pacientes com dCh, podendo ainda detectar alterações miocárdicas focais que podem não ser evidenciadas pela biópsia endomiocárdica.

Além disso, o exame pela RMC permite quantificar a fibrose miocárdica, identificar alterações da motilidade da parede cardíaca e avaliar a função sistólica do VE em pacientes com CCC (ROCHITTE *et al.*, 2005; REGUEIRO *et al.*, 2013).

Rochitte *et al.* (2005) realizaram RMC em 51 pacientes com dCh, sendo 15 deles na forma indeterminada, 26 com a forma cardíaca e 10 com CCC e TV. A fibrose miocárdica por RMC estava presente em 68,6% de todos os pacientes, em 20% no grupo da forma indeterminada, 84,6% no grupo da forma cardíaca e 100% no grupo com CCC e TV (p 0,001). A extensão da fibrose miocárdica correlacionou-se diretamente com o estágio de evolução da doença e com a capacidade funcional e, inversamente, com a FEVE, contribuindo para a estratificação prognóstica na CCC.

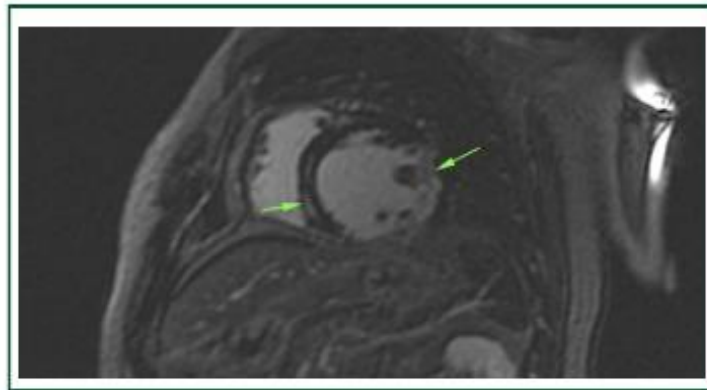


Figura 6 – Fibrose miocárdica e/ou necrose. Eixo curto com imagem do RT mostrando padrões subendocárdio e mesocárdico (setas verdes) do miocárdio  
Adaptado de Falchetto *et al.*, 2015.

Regueiro *et al.*, 2013, realizaram estudo em área não endêmica com 67 pacientes com dCh divididos em três grupos. O grupo 1 era composto por 27 pacientes com a forma indeterminada; o grupo 2 com 19 pacientes com alterações no ECG ou ecocardiograma transtorácico e sem disfunção ventricular e/ou alteração de contratilidade; grupo 3, com 21 pacientes com alteração de contratilidade segmentar e/ou diâmetro do VE > 55 mm e/ou FEVE < 50%. A prevalência de RT foi evidenciada em 15,8% dos pacientes do grupo 2 e 52,4% do grupo 3. A prevalência do RT foi maior na parede ínfero-lateral e no ápex, correlacionando-se com as áreas de maior prevalência de alteração de contratilidade. A distribuição do RT foi heterogênea (subendocárdico 26,8%, parede média 14,0%, subepicárdico 22,6% e transmural 36,0% do total de segmentos com RT) e relacionada a câmaras cardíacas maior e pior função sistólica. Os autores concluíram que o padrão do RT pode mimetizar o das cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas, com predileção especial pelos segmentos apical e ínfero-lateral do VE. Esses achados sustentam que o envolvimento miocárdico na CCC pode ser decorrente tanto de distúrbios microvasculares quanto de miocardite crônica e pode favorecer a CCC no diagnóstico diferencial de pacientes com história epidemiológica compatível e IC de etiologia desconhecida.

A fibrose miocárdica, um marcador independente de risco aumentado em várias outras cardiomiopatias (WENG *et al.*, 2016; GRUN *et al.*, 2012; Kwon *et al.*, 2009), foi identificada em estudos de patologia da CCC (BOGLIOLO, 1976 a; BOGLIOLO, 1976b; ROSSI *et al.*, 1998; BARRETO *et al.*, 1989) e pode ser detectada por RMC.



Estudos anteriores de RMC em pacientes com CCC mostraram que a fibrose miocárdica está associada à disfunção VE, sintomas de IC e pior prognóstico (ROCHITTE *et al.*, 2005; ROCHITTE *et al.*, 2007; REGUEIRO *et al.*, 2013). Além disso, a extensão da fibrose miocárdica se correlaciona com o escore de risco de Rassi (UELLEND AHL *et al.*, 2016) e com a ocorrência de taquicardia ventricular (TV) (SENRA *et al.*, 2018; VOLPE *et al.*, 2018; MELLO *et al.*, 2012).

Mello RP *et al.* (2013) estudaram a RMC como preditora de TV, causa frequente de morte súbita na CCC. O estudo incluiu 41 pacientes com CCC: 26 pacientes com histórico de TV (grupo TV), e 15 não apresentavam TV (grupo NTV). Todos apresentavam RT e anormalidade segmentar do VE na RMC. Não houve diferença estatística em termos de volume de RT entre os dois grupos (grupo TV =  $30,0 \pm 16,2\%$ ; grupo NTV =  $21,7 \pm 15,7\%$ ;  $p = 0,118$ ). A probabilidade de TV foi maior se duas ou mais áreas contíguas de fibrose transmural estivessem presentes, sendo um fator preditor de TV clínica (RR 4,1;  $p = 0,04$ ). A concordância entre os observadores foi de 100% nesse critério ( $p < 0,001$ ). Os autores concluíram que a identificação de dois ou mais segmentos de RT transmural por RMC associou-se com a ocorrência de TV clínica em pacientes com CCC. A RMC, portanto, melhora a estratificação de risco na população estudada.

SENRA *et al.* (2018), estudaram pacientes com CCC com avaliação prévia de RM e acompanhamento clínico retrospectivo. O desfecho primário foi uma combinação de mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco, estimulação anti-taquicardia ou choque apropriado de um cardiodesfibrilador implantável e morte súbita cardíaca abortada; o desfecho secundário foi mortalidade por todas as causas. Foram incluídos 130 pacientes. A maioria dos pacientes não relatou sintomas de IC ou arritmia, mas anormalidades eletrocardiográficas e ecocardiográficas foram comuns. Na RMC, foram frequentes as dilatação e disfunção do VE, sendo encontrada fibrose miocárdica em 76,1%, com massa média de 15,2 a 16,5 g. Durante um acompanhamento médio de 5,05 anos, 58 (44,6%) pacientes atingiram o desfecho combinado e 45 (34,6%) pacientes morreram. A fibrose miocárdica associou-se ao desfecho primário. Assim, a fibrose miocárdica parece constituir um preditor independente de desfecho adverso na CCC.

A RMC tem um forte potencial para melhorar a avaliação prognóstica de pacientes com CCC, sendo ferramenta importante para se acompanhar a evolução da doença,

como demonstrado em vários estudos. O RT permite avaliar, de maneira mais eficaz, o prognóstico do paciente (MADY *et al.*, 1994).

### 3.11 Ecocardiograma Convencional e *Strain* Bidimensional

A ecocardiografia representa hoje um dos pilares da avaliação multimodal do paciente com cardiomiopatia, independentemente da etiologia. O exame fornece informações sobre as características anatômicas e funcionais das câmaras cardíacas com implicações terapêuticas e prognósticas, sendo essencial para o diagnóstico, estratificação, manejo e seguimento de pacientes com cardiomiopatias (ROSENBAUM; AGRE; PEREIRA, 2020).

A avaliação da função sistólica do VE é a pedra angular do exame ecocardiográfico. Existem muitos parâmetros ecocardiográficos que podem ser utilizados para fins clínicos e de pesquisa, cada um com seus prós e contras. A FEVE é a mais utilizada devido à sua viabilidade e previsibilidade, mas também apresenta alguns limitantes, relacionados tanto à técnica de imagem utilizada para o cálculo quanto à própria definição (STANTON; LEANO; MARWICK, 2009; SHAH; SALOMON, 2012).

A FEVE é um índice que demonstra a função sistólica global miocárdica e é o percentual de sangue que o VE ejeta para a aorta durante a sístole (KONSTAM & ABBOUD, 2017). O valor da FEVE é estimado por meio dos volumes sistólico e diastólico finais do VE. Apesar de a FEVE ser o parâmetro mais comumente utilizado para avaliar a função sistólica do VE, ela não caracteriza completamente a extensão da doença e sua gravidade e não reflete suficientemente os intrincados processos fisiopatológicos que ocorrem nas cardiomiopatias, incluindo a DC, especialmente nos estágios iniciais no envolvimento miocárdico. No entanto, técnicas ecocardiográficas recentes, como a ecocardiografia bidimensional pelo *speckle tracking*, abriram a possibilidade de realizar avaliações mais precisas da função sistólica, avaliando a deformação das fibras miocárdicas (DEL CASTILLO; HERSZKOWICS, 2008).

A musculatura miocárdica está disposta em espiral. Durante o processo de contração, as fibras mudam de direção e de sua distribuição laminar, fazendo com que a deformação se realize em padrão helicoidal, combinando, desta forma, encurtamento

entre a base e o ápex, espessamento parietal, variação de circunferência da cavidade e deslizamento entre as diversas camadas do músculo (STREETER, 1969; ARTS *et al.*, 2001; DEL CASTILLO *et al.*, 2010). (Figuras 7 e 8). Essa contração, por torção, deve-se ao deslizamento das camadas miocárdicas, associada à conformação em espiral da banda muscular, ancorada nos anéis pulmonar e aórtico. Isso acaba por ocasionar, na região apical, constrição da referida banda, evidenciado na Figura 8 (DEL CASTILLO *et al.*, 2010).

A mecânica da contração cardíaca é um processo complexo que é dividido em diferentes eixos ortogonais (longitudinal, circunferencial e radial) (DEL CASTILLO; HERSZKOWICS, 2008).

O *strain* é uma técnica ecocardiográfica que avalia as mudanças na forma (deformação) das fibras musculares miocárdicas durante a contração miocárdica (DUNCAN, 2015). O *strain* bidimensional é uma técnica semiautomática e quantitativa para medida da função sistólica global e regional.

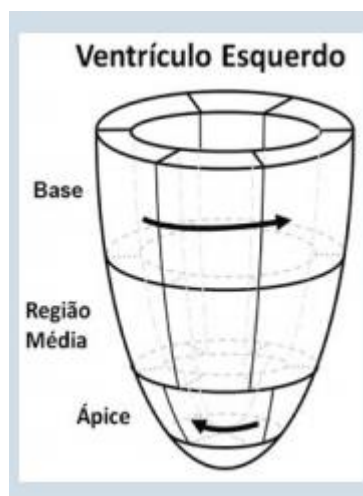


Figura 7 - Rotação – representação esquemática do VE: as regiões e direções das rotações sistólicas na base e no ápice estão indicadas (setas)

Fonte: Adaptada de Almeida *et al.*, 2013.

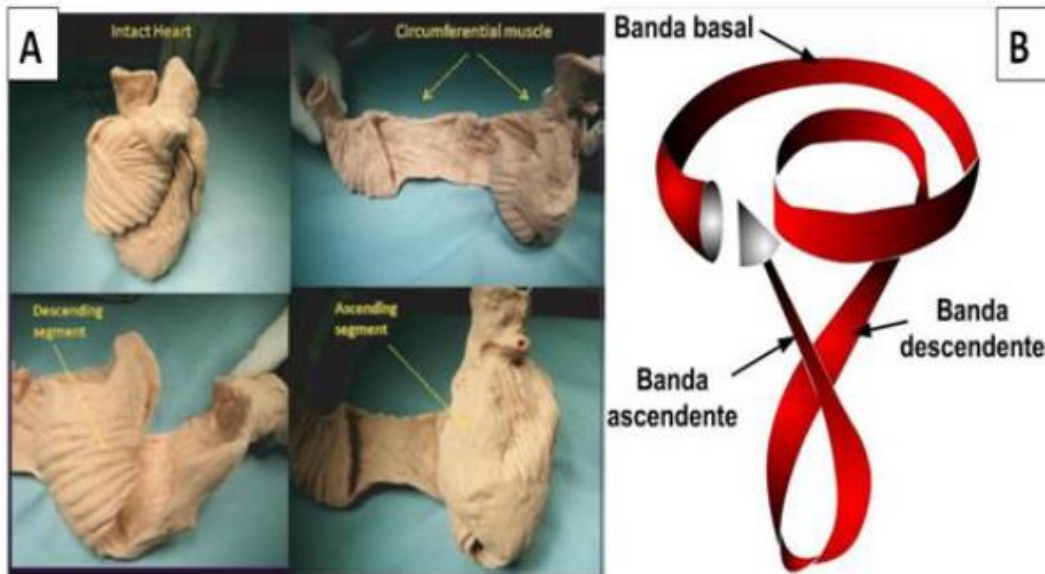


Figura 8 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras musculares em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).

Fonte: adaptado de Biswas et al., 2013.

As paredes do VE são compostas de feixes de fibras musculares dispostos nas camadas subendocárdica, mesocárdica e subepicárdica. Na camada subendocárdica, as fibras são predominantemente longitudinais. Na camada mesocárdica, predominam fibras circulares e, no epicárdio, fibras dispostas espiralmente (MADRY; KAROLCZAK, 2015 a e b). As três camadas determinam os componentes do *strain* miocárdico - longitudinal, circunferencial e radial (MADRY, KAROLCZAK, 2015 a e b) (Figura 9).

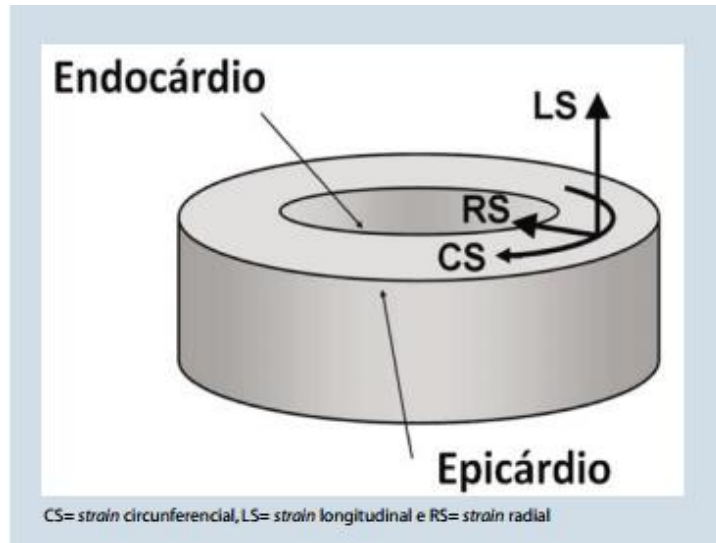


Figura 9 – Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.

Fonte: adaptado de Almeida et al., 2013.

### 3.12 Caracterização de Cada Plano

#### 3.12.1 Plano Longitudinal ou *Strain* Longitudinal

O primeiro plano, chamado de longitudinal, analisa a deformação desde a posição apical do coração, em duas, três ou quatro câmaras. Mede a deformação da cavidade no sentido base-ápex, ou seja, o encurtamento da câmara, e denomina-se *strain* longitudinal (SLG). Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor que o comprimento inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa. Sua análise é realizada no eixo longo do coração, ou seja, na janela apical quatro câmaras (figura 5), duas câmaras e três câmaras (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

### 3.12.2 Plano Circunferencial ou *Strain* Circunferencial

O segundo plano é obtido pelo eixo curto da cavidade ventricular ao nível da base do VE, dos músculos papilares e na região apical. Ele mede a variação da circunferência, sendo denominado *strain* circunferencial (SCG). Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é também negativa (DEL CASTILLO, HERSZKOWICZ, FERREIRA, 2010) (Figura 10).

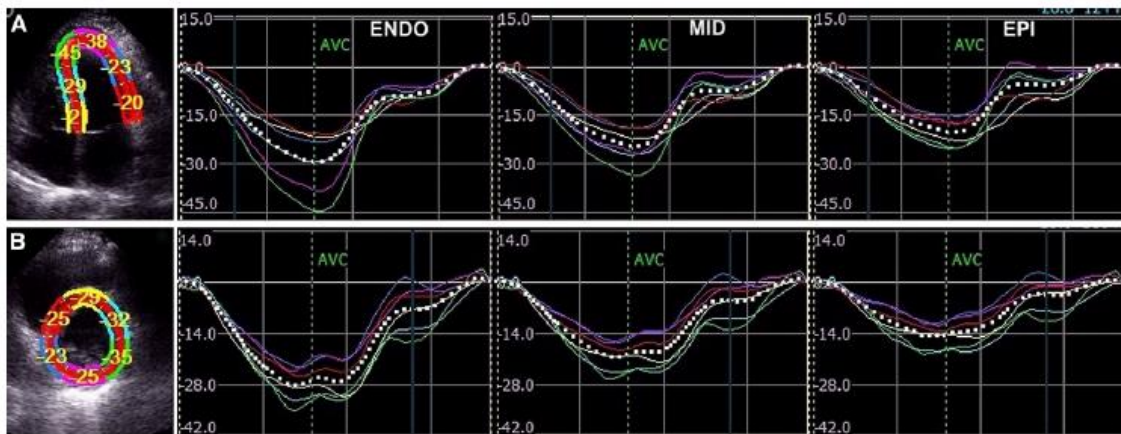


Figura 10 – Análise do *strain* longitudinal e circunferencial pela técnica do speckle tracking. A. Demonstra o *strain* longitudinal na janela apical 4 câmaras. B. Demonstra o *strain* circunferencial no eixo curto no nível da válvula mitral

Fonte: adaptado de Lietman et al, 2016.

### 3.12.3 Plano Radial ou *Strain* Radial

O terceiro plano avalia o espessamento das paredes. É obtido pelo eixo curto da cavidade ventricular ao nível da base do VE, ao nível dos músculos papilares e na região apical. É denominado *strain* radial (SRG), e como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica), a porcentagem da deformação é positiva (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

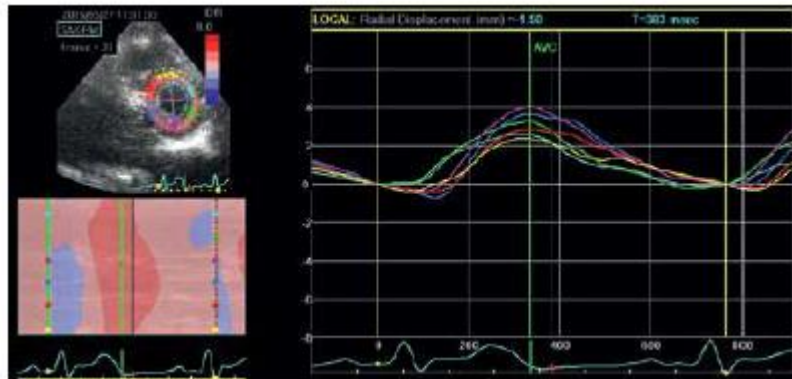


Figura 11 – Análise do *strain* radial pela técnica do *speckle tracking*.

Fonte: adaptado de Madry e Karolczak, 2015.

Desta forma, o *strain* longitudinal vai aumentando gradativamente da base em direção ao ápex, provavelmente pelo predomínio de fibras longitudinais e oblíquas nessa região, necessárias para promover o esvaziamento da cavidade (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). O mesmo ocorre com o *strain* circunferencial. O *strain* radial apresenta diminuição gradativa em direção ao ápex, pois as fibras de direção circular encontram-se preferentemente na região basal (MOORE *et al.*, 2000).

### 3.13 Parâmetros Básicos Avaliados

A análise da deformação miocárdica por meio da ecocardiografia pode ser realizada utilizando a técnica com o Doppler tecidual ou pela técnica do *speckle tracking* bidimensional. O *strain* miocárdico fornece avaliação quantitativa da função miocárdica global e regional e é mais acurado que a FEVE na quantificação da função ventricular esquerda (SJOLI *et al.*, 2011; STANTON; LEANO; MARWICK, 2009).

### 3.14 *Strain* pelo Doppler Tecidual

A primeira técnica desenvolvida para medida da deformação miocárdica foi a do Doppler tecidual. A sua utilização para avaliação do gradiente de velocidade intramiocárdico, introduzida na década de 90, permitiu aferir a taxa de deformação e sua porcentagem (*strain rate* e *strain*) e incrementou as possibilidades para estudo da

mecânica da contração cardíaca. Contudo, essa metodologia encontra limitação pela dependência do ângulo de insonação, o qual varia constantemente durante o ciclo cardíaco (TESKE *et al.*, 2007). As regiões apicais do VE, pelo mesmo motivo, não podem ser corretamente avaliadas (D'HOOGE *et al.*, 2000).

### **3.15 Strain Bidimensional pela Técnica do *Speckle Tracking***

O *speckle tracking* é uma técnica que, literalmente, significa rastreamento de pontos intramiocárdicos brilhantes (*speckles*) e que permite a quantificação da função regional e o tempo da contração (VOIGT *et al.*, 2015). Como citado acima, é definido como o rastreamento dos pontos que formam a imagem bidimensional, também denominados marcas acústicas digitais. Estas marcas são pontos naturais do miocárdio, sendo formadas por um pequeno conjunto de imagens em escala cinza, cuja disposição é única e caracteriza uma porção particular do miocárdio denominada padrão de rastreamento (*speckle pattern*). Cada marca acústica pode ser sucessivamente identificada durante o ciclo cardíaco, pois preserva suas características (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010), a não ser que haja alteração patológica do substrato anatômico.

As marcas acústicas são capturadas pelo sistema de análise a partir da imagem bidimensional preto e branco, quer seja individualmente ou em grupos, e seguidas quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco (HELLE-VALLE *et al.*, 2005). O seu deslocamento gera um *loop* e cada marca acústica apresenta, no seu percurso, mudanças instantâneas de direção e velocidade. Essas mudanças podem ser representadas por vetores que alteram constantemente seu tamanho e direção (DEL CASTILLO; SILVEIRA; ALBUQUERQUE, 2012) (Figura 12 e 13).



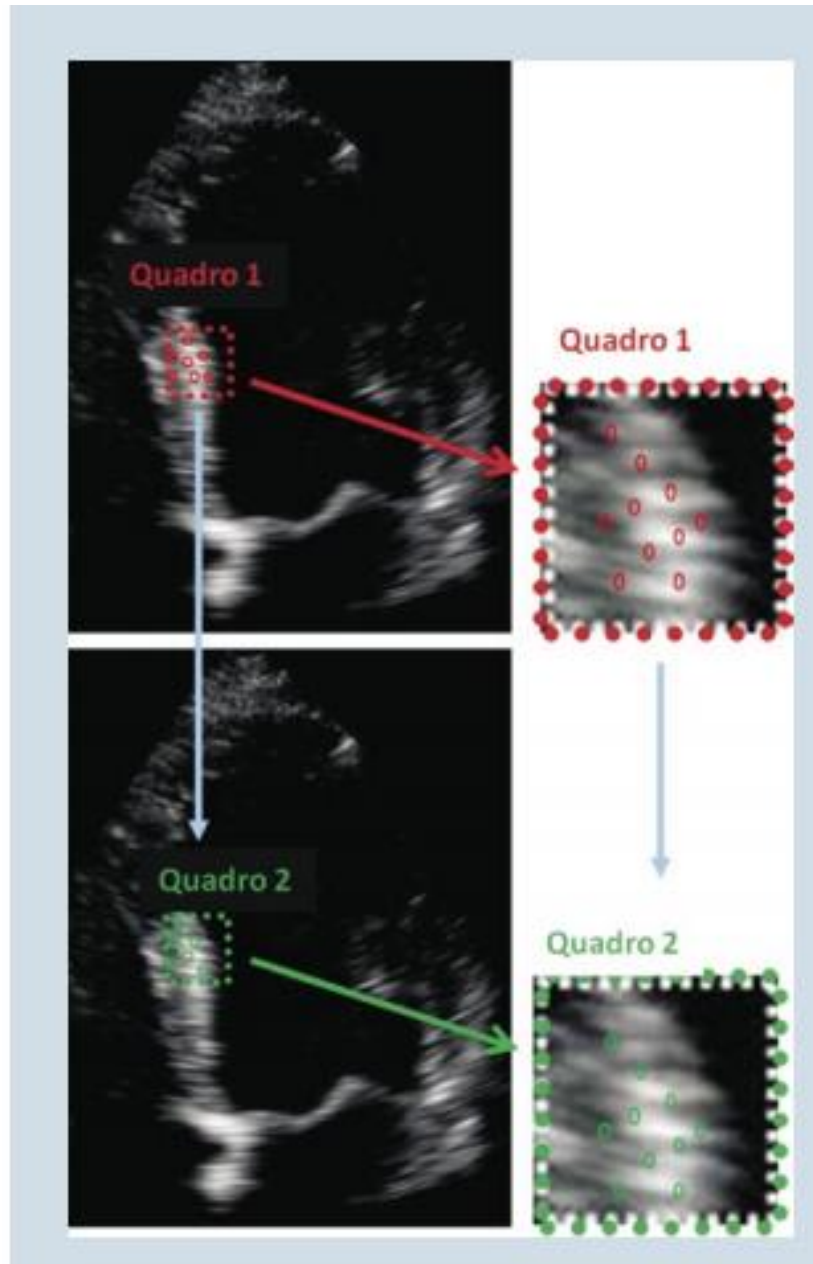


Figura 12 – Padrão representativo das marcas acústicas digitais no miocárdio do VE em dois quadros subsequentes  
Fonte: adaptado Almeida *et al.*, 2013.

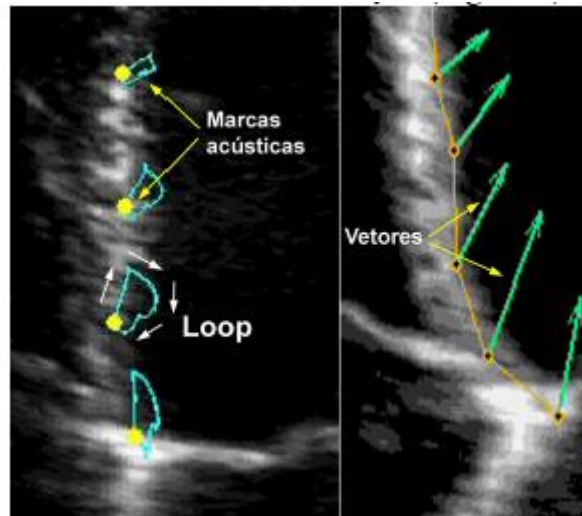


Figura 13 – Esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de *loop*

Fonte: adaptado de Del Castillo et al., 2010.

Como esse tipo de análise não depende do ângulo de insonação, ele permite aferir a deformação em todos os planos, inclusive na região apical da cavidade ventricular (GARCIA-ALVAREZ *et al.*, 2011).

Vários estudos demonstraram a utilidade dessa técnica em diversas situações clínicas, tais como no infarto agudo do miocárdio (BELOHLAVEK *et al.*, 2003, KOWALSKI *et al.*, 2003), em valvopatias (BORG *et al.*, 2008), na síndrome do QT longo, na cardiomiopatia chagásica (Barbosa *et al.*, 2014; GARCIA-ALVAREZ *et al.*, 2011) e na detecção de cardiotoxicidade na oncologia (PLANA *et al.*, 2014), dentre outras condições (CANNESSON *et al.*, 2006; SAGHIR; ARECES; MAKAN, 2007).

Garcia-Alvarez *et al.* (2011) estudaram pacientes portadores com dCh com o objetivo de caracterizar a deformação miocárdica em pacientes com diferentes formas de doença de Chagas e, especificamente, avaliar diferenças entre pacientes na forma indeterminada e controles. A ecocardiografia com *speckle-tracking* foi realizada em 98 indivíduos (22 com cardiomiopatia chagásica, 32 na forma indeterminada e 44 controles) para quantificar o *strain* radial, *strain* circunferencial e o *strain* longitudinal do VE global e segmentar. Em um subconjunto de pacientes dos grupos indeterminado e controle (n = 25), as velocidades de *twist* e *untwisting* do pico sistólico do VE foram avaliadas adicionalmente. O *strain* radial, *strain* circunferencial e o *strain* longitudinal globais mostraram uma tendência decrescente significativa entre os

grupos. Os pacientes na forma indeterminada apresentaram *strain* radial global e *strain* circunferencial global significativamente mais baixos no segmento médio-inferior (mediana 39,8% vs 49,3% [P = 0,046] e 44,0% vs 56,0% [P = 0,038], respectivamente) e menor velocidade de *twist* e *untwisting* (P < 0,05 para ambos) em comparação com indivíduos controle. Os autores concluíram que a avaliação da deformação miocárdica, particularmente do *strain* radial, parece ser uma técnica sensível para detecção de envolvimento miocárdico em pacientes na forma indeterminada e fornece insights sobre a fisiopatologia ainda não revelada do envolvimento cardíaco chagásico.

### 3.16 Valores de Referência, Reprodutibilidade e Validação Clínica

O *speckle tracking* pode ser utilizado para avaliar a mecânica das câmaras cardíacas, ou seja, avaliação dos ventrículos e átrios.

O SLG é o mais robusto e reprodutível de todos os parâmetros da deformação do VE, constituindo ferramenta poderosa para diagnóstico e prognóstico. O uso do SLG-VE e SLG-VD é recomendado nas mais recentes diretrizes para avaliação quantitativa da função do VE e VD (ASE, 2015).

Os valores de referência para os *strain* derivado do *speckle tracking* ou *strain* bidimensional dependem da definição da posição das medidas no miocárdio, do fabricante, da versão do *software* de análise, resultando em considerável heterogeneidade na literatura (LANG *et al.*, 2015). Os segmentos apicais geralmente têm valores de *strain* maiores que os segmentos basais (JENS-UWE *et al.*, 2015; GEYER *et al.*, 2010).

Desta forma, as diretrizes vêm recomendando um valor de referência na faixa de -18 a -22% em uma pessoa saudável. Recomenda-se que, os exames para acompanhamento, sejam realizados no mesmo equipamento e *software* (LANG *et al.*, 2015; CLAUS *et al.*, 2015).

### 3.17 Validação

A precisão do *strain* bidimensional foi demonstrada utilizando a sonomicrometria e a RMC (AMUNDSEN *et al.*, 2006). Na comparação com a sonomicrometria, as melhores correlações foram obtidas no *strain* longitudinal ( $r=0,90$ ). O *strain* circunferencial e radial apresentaram correlações menores ( $r=0,79$ ). Na comparação com RMC, a correlação geral foi melhor ( $r=0,87$ ) (AMUNDSEN *et al.*, 2006). A variabilidade inter e intraobservador foram mínimas no *strain* longitudinal, com  $r= 0,89$  e  $0,93$ , respectivamente (BUSSADORI *et al.*, 2009).

### 3.18 *Strain* bidimensional e sua correlação com fibrose miocárdica

O *strain* derivado do *speckle tracking* é um método com alta sensibilidade para detectar disfunção ventricular subclínica, tornando uma importante ferramenta diagnóstica para uso na prática clínica (ZEGKOS *et al.*, 2018; ABDUCH *et al.*, 2014; DEL CASTILLO *et al.*, 2012; GEYER *et al.*, 2010). O estudo da mecânica cardíaca (rotação, *twist*, torção) fornece avaliação adicional do acometimento miocárdico e assim uma visão fisiopatológica para o mecanismo de acometimento ventricular (GEYER *et al.*, 2010). Na literatura, existem estudos que demonstram o uso desta técnica na identificação de alterações miocárdicas em diversas condições como doença arterial coronariana (DAC) (EEK *et al.*, 2010; SJOLI *et al.*, 2009), miocardiopatias (NAHUM *et al.*, 2010; PARASKEVAIDIS *et al.*, 2009), hipertensão arterial (MU *et al.*, 2010), valvopatias (LANCELLOTTI *et al.*, 2008; MIYAZAKI *et al.*, 2011), cardiotoxicidade (SAWAYA *et al.*, 2011) e na dCh (DEL CASTILLO *et al.*, 2009).

Com o intuito de correlacionar o *strain* derivado do *speckle tracking* com a presença de fibrose miocárdica avaliada pela RMC, Makoto e colaboradores (2012) estudaram 48 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e função ventricular preservada. Foram realizadas as medidas de SLG pelo *speckle tracking* em duas câmaras, quatro câmaras e três câmaras. A extensão do realce tardio e o índice de massa do VE foram calculados pela RMC. O SLG foi menor nos pacientes com presença de fibrose e apresentou relação direta com o percentil de realce tardio ( $p < 0,001$ ). A análise multivariada mostrou que SLG foi um preditor independente de fibrose miocárdica avaliada pela RMC. Os autores concluíram que esses resultados sugerem que o SLG

pode fornecer informações úteis sobre fibrose miocárdica e eventos cardíacos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com função câmara normal.

Popovic *et al.* (2008) estudaram 39 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e FEVE preservada. Foi avaliada a relação entre o realce tardio na RM e o *strain* miocárdico, detectando-se imagens compatíveis com fibrose miocárdica em 23 dos 39 pacientes. O SLG correlacionou-se com o número de segmentos com fibrose e com a fibrose miocárdica total ( $p=0,003$ ). Além disso, a presença de fibrose e de hipertrofia ventricular associaram-se a um SLG reduzido.

Sjøli *et al.* (2009) realizaram estudo com o objetivo de comparar a FEVE e o SLG do VE por *speckle tracking* com o tamanho final do infarto do miocárdio. O SLG do VE e a FEVE por ecocardiografia foram avaliados na fase aguda e após a revascularização em 39 pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratados com trombólise. Após a revascularização, o SLG e a FEVE correlacionaram-se bem com o tamanho do infarto medido pela RMC com contraste. Um valor de corte de -15,0% para SLG apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 86% para identificar infartos do miocárdio maiores que 20%. A variabilidade interobservador, expressa pelos coeficientes de correlação intraclasse, para tensão global e FEVE foi de 0,91 e 0,72, respectivamente. A deformação global do VE foi um preditor diagnóstico mais preciso de grandes infartos em comparação com a FEVE, sendo também mais reproduzível.

Cimino *et al.* (2013) realizaram um estudo em pacientes com IAM com supra do segmento ST para avaliar se havia correlação entre a disfunção sistólica do VE e a extensão da cicatriz miocárdica. O tamanho do infarto e a extensão transmural da necrose foram avaliados por RMC. SLG e *strain* longitudinal regional foram obtidos por *strain* bidimensional avaliada pela RMC. A amostra era composta por 20 pacientes com FEVE  $\geq 40\%$ , tratados com angioplastia primária com 6h do início dos sintomas. O SLG regional foi significativamente menor nos segmentos com RT quando comparado com o miocárdio normal ( $P < 0,0001$ ). Os achados deste estudo indicam que a avaliação do SLG e do SLG regional fornece avaliação precisa da função miocárdica global e da presença de segmentos com extensão transmural de necrose, com várias implicações clínicas potenciais.

Gomes *et al.* (2016) avaliaram prospectivamente se pacientes com dCh e FEVE normal apresentariam anormalidades na contratilidade segmentar. Foram incluídos pacientes com dCh sem evidência de comprometimento cardíaco – forma indeterminada - (grupo I; n = 83), no estágio A da forma cardíaca (ou seja, com alterações limitadas ao ECG) (grupo A; n = 42) e 43 indivíduos controle (grupo C). Os pacientes foram recrutados projeto entre março de 2010 e julho de 2013. Todos foram submetidos à avaliação do *strain* global e segmentar do VE por ecocardiografia derivado do *speckle tracking*. Um subconjunto de 14 pacientes, selecionados aleatoriamente no grupo A, foi submetido a RMC e ecocardiograma e repetidos 3,5 6 0,8 anos após a primeira avaliação. Dos pacientes selecionados para realização da RMC, sete tinham áreas de fibrose. Os pacientes com fibrose tinham SLG menor (15,6,2% x 18,6,2%, P = 0,004) do que aqueles sem fibrose, apesar de FEVE semelhantes. Os autores concluíram que os pacientes com dCh nos estágios iniciais da forma cardíaca e fibrose cardíaca apresentaram menor *strain* global longitudinal do VE.

A associação do *strain* miocárdio com a presença de fibrose, arritmias malignas ou pior prognóstico em evoluções a médio e longo prazo tem sido demonstrada em outras doenças (KEARNEY *et al.*, 2012, POPOVIC *et al.*, 2008; SJØLI *et al.*, 2009; WITKOWSKI *et al.*, 2013).

### 3.19 Dispersão Mecânica Miocárdica

A contração sistólica em diferentes segmentos ocorre de forma relativamente simultânea e homogênea em um miocárdio saudável. Similarmente, o tempo da contração miocárdica é homogêneo; assim, o final da contração também é homogêneo.

Em pacientes com doença *cardíaca* de diferentes etiologias, o início e a duração da contração podem estar alterados em algumas regiões do coração. Assim, o final da contração estará dispersado (EDVARSEN; HAUGAA; AMLIE, 2014). Essas diferenças regionais no momento da contração miocárdica podem ser avaliadas por métodos ecocardiográficos sensíveis derivado do *speckle tracking* (HAUGAA *et al.*, 2010, 2012, 2013; EDVARSEN; HAUGAA; AMLIE, 2014).

A DM é um parâmetro ecocardiográfico, derivado do *strain* bidimensional, que mede a heterogeneidade da contração miocárdica, sendo capaz de detectar o atraso no tempo da deformação, causado por alterações elétricas (HAUGAA *et al.*, 2013), Figura 14.

Quando a ativação ventricular for homogênea, levará a uma baixa dispersão mecânica, enquanto a presença de regiões de ativação mecânica tardia levará à dispersão mecânica aumentada. A DM vem ganhando interesse como marcadora de arritmias ventriculares em diversas condições cardíacas, incluindo doença arterial coronariana e cardiomiopatias (HAUGAA *et al.*, 2009, 2010 a e b, 2013; STANKOVIC *et al.*, 2015; BARROS *et al.*, 2016; HASSELBERG *et al.*, 2016; LIE *et al.*, 2017; KLOEBOE *et al.*, 2017; AZEVEDO *et al.*, 2021). (Figura 15).

Existem alguns estudos que tem proposto que a DM pode refletir a fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (HALAND *et al.*, 2016) e na doença arterial coronariana (ABOU *et al.*, 2021) e na dCh (LIMA *et al.*, 2021).

Os determinantes fisiopatológicos da DM ainda não estão totalmente elucidados. Acredita-se que a DM pode refletir a heterogeneidade induzida pela cicatriz miocárdica, que produz bloqueio elétrico e heterogeneidade elétrica que levam à arritmia (CONNOLLY & BISHOP, 2016). Haland *et al.* (2016) e Abou *et al.* (2020) verificaram que a DM pode refletir a fibrose miocárdica. A DM associou-se à fibrose miocárdica avaliada pelo RT em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (HALAND *et al.*, 2016). Apoiando este ponto de que a DM é índice ecocardiográfico de fibrose cardíaca, Abou *et al.* (2020) demonstrou que a DM também se correlaciona com fibrose miocárdica focal, quantificada pelo RT, em pacientes após infarto do miocárdio com elevação do segmento ST.

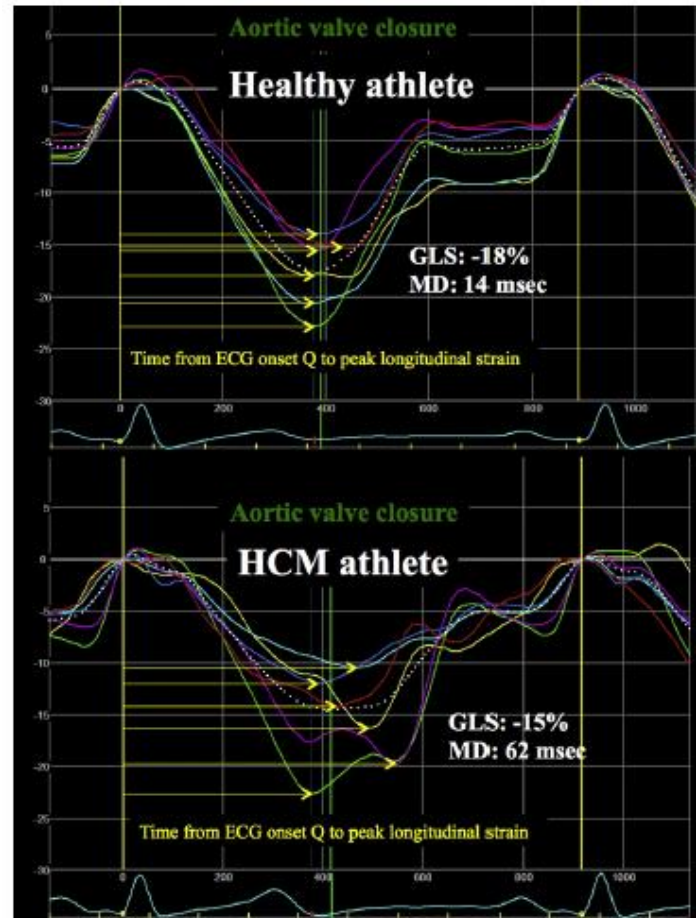


Figura 14 – Exemplo de curva de strain em atleta saudável e atleta com miocardiopatia hipertrófica.

As setas amarelas indicam a dispersão mecânica. Fonte: Adaptado Schenell et al., 2017)

Na dCh, Lima *et al.* (2021) fez um estudo de corte transversal com 21 pacientes com a forma cardíaca leve (FEVE preservada) da dCh. Foram realizados ecocardiograma para avaliação do SLG e DM e RMC pela técnica do RT e Mapa T1 para avaliação de fibrose. A prevalência de fibrose miocárdica por meio do RT miocárdico foi de 50%. O SLG encontrava-se diminuído em 17 pacientes (81%), com mediana de 14,1% (intervalo interquartil de 12,1 a 16,3). Os valores do mapa T1 encontravam-se, em média, elevados nos portadores de doença de Chagas ( $993 \pm 163$  ms). O mapa T1 foi significativamente correlacionado com o SLG ( $r = 0,634$ ;  $p = 0,015$ ). A DM, obtido por pela técnica do *speckle tracking*, estava aumentado ( $> 55$  ms) em 84%, com a maior área sob a curva Característica de Operação do Receptor (área sob a curva de 0,696; intervalo de confiança de 95% de 0,412-0,981) para discriminação de fibrose pelo RT. Os autores concluíram que *strain* miocárdico e o mapa T1 se comportam como marcadores precoces do dano miocárdico na cardiopatia chagásica crônica leve. A DM estava elevado e foi o parâmetro que melhor se correlacionou com o RT.



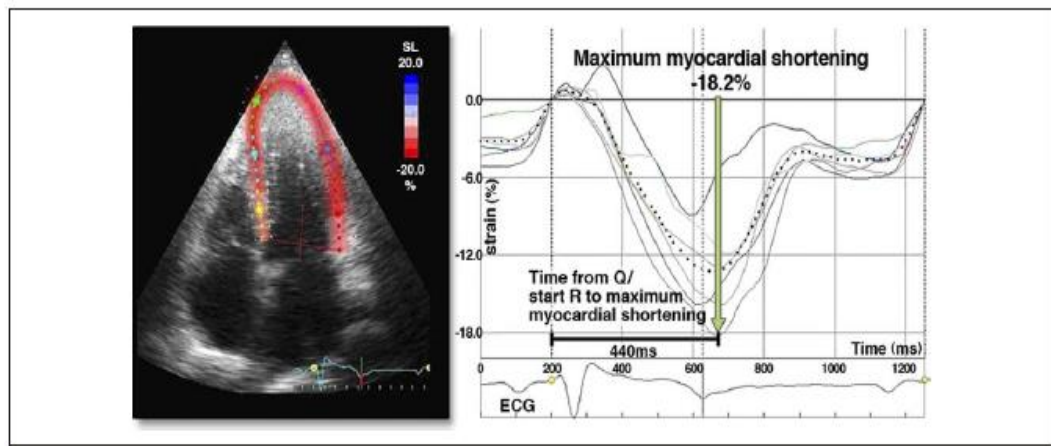


Figura 15 – Análise do strain longitudinal global e da dispersão mecânica miocárdica.

Fonte: Adaptado de Haugaa et al, 2010a.

Rodríguez-Zanella et al. (2017) realizaram estudo transversal em 334 voluntários saudáveis e sem fatores de risco cardiovasculares, visando estabelecer os valores de referência para a DM miocárdica e determinar como os fatores demográficos, parâmetros fisiológicos e hemodinâmicos e a qualidade da imagem ecocardiográfica poderiam afetar os valores de dispersão mecânica. Verificaram que a DM não diferia entre homens e mulheres, embora os valores se alterassem significativamente com a idade (Quadro 1). Os autores consideraram que isso poderia estar relacionado com a deposição de colágeno no miocárdico e, extrapolando, com fibrose, sendo, porém, necessários estudos para confirmar esta hipótese.

Quadro 1 – Valores de referência da dispersão mecânica conforme a idade

	Age Groups (yrs)						p Value
	Overall (n = 303)	18-30 (n = 63)	31-40 (n = 71)	41-50 (n = 67)	51-60 (n = 51)	>60 (n = 51)	
MD, ms	34 ± 10	29 ± 8	30 ± 9	34 ± 10	37 ± 10	41 ± 10	<0.001
ULN	56	49	50	55	64	64	<0.001

Fonte: adaptada de RODRÍGUEZ-ZANELLA *et al.* (2017). Os valores são a média ± DP. O valor de p refere a diferenças na idade do grupo na análise de variância. MD ¼ dispersão mecânica; ULN ¼ limite superior do normal (97,5 %).

### 3.20 Cálculo da Dispersão Mecânica Miocárdica

A DM miocárdica pode ser calculada de duas formas:

Aferição por meio do *strain* bidimensional, sendo calculada pelo desvio padrão do intervalo de tempo do início da onda Q/R até o encurtamento miocárdico máximo nos 16 segmentos do VE.

Na fórmula (1), se X for uma variável com um valor médio  $\mu$ :

$$E[X] = \mu \quad (1)$$

Aqui o operador D denota a média ou o valor esperado de X. Então o desvio padrão de X será quantificado

$$\sigma = \sqrt{E[(X - \mu)^2]}. \quad (2)$$

Na equação (2), o desvio padrão (sigma) é a raiz quadrada da média dos valores de  $(X - \mu)^2$ .

Nesses casos onde X tem valores aleatórios de um conjunto de dados finitos  $X_1, X_2, \dots, X_N$ , com cada valor tendo a mesma probabilidade, na equação (3), o desvio padrão será

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_1 - \mu)^2 + (x_2 - \mu)^2 + \dots + (x_N - \mu)^2}{N}}, \quad (3)$$

Ou, usando a somatória, igual na equação (4),

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}, \quad (4)$$

Cálculo do Delta da duração da contração: subtração entre os segmentos com maior e menor intervalo de tempo do início da onda Q/R no ECG até seu encurtamento máximo.

### 3.21 Aplicação clínica da Dispersão Mecânica

A DM miocárdica foi inicialmente aplicada na indicação de CDI e detecção de arritmias malignas. Atualmente, sua utilização ampliou-se para estudo da doença arterial coronariana, cardiomiopatias de várias etiologias, valvopatias, sobrecargas pressóricas e avaliação do VD (HAUGAA *et al.*, 2009, 2010, 2012, 2013; SARVAI, *et al.*, 2011; BARROS, 2015; SCHNELL *et al.*, 2017; KLOBOE *et al.*, 2017). A DM apresenta boa sensibilidade e excelente especificidade para identificar eventos arrítmicos (HAUGAA, 2012) (Figura 16) e se mostrou superior à FEVE e ao SLG em prever arritmias (HAUGAA *et al.*, 2012; HAUGAA *et al.*, 2013; KAWAKAMI *et al.*, 2020).

Haugaa *et al.* (2010a) estudaram em 85 pacientes se a DM miocárdica pelo ecocardiograma com *strain* após IAM seria capaz de prever arritmia ventricular maligna, que foram definidas como TVNS e fibrilação ventricular. O estudo incluiu 44 pacientes com critérios primários e 41 com critérios secundários para implante de CDI. Após 2,3 anos de seguimento, 47 pacientes não apresentaram qualquer arritmia maligna e 38 pacientes tiveram uma ou mais arritmias malignas, necessitando de terapia apropriada com CDI. A DM miocárdica foi maior nos pacientes com CDI que tiveram arritmia quando comparados com aqueles sem CDI ( $85 \pm 29$  ms vs.  $56 \pm 13$  ms,  $p < 0,001$ ). Pela regressão de Cox, a DM foi preditora independente de arritmias malignas (HD: 1,25 por 10ms de incremento, CI 95%: 1,1 a 1,4;  $p < 0,001$ ). Concluiu-se que a DM foi mais pronunciada nos pacientes após infarto agudo do miocárdio com arritmias recorrentes.

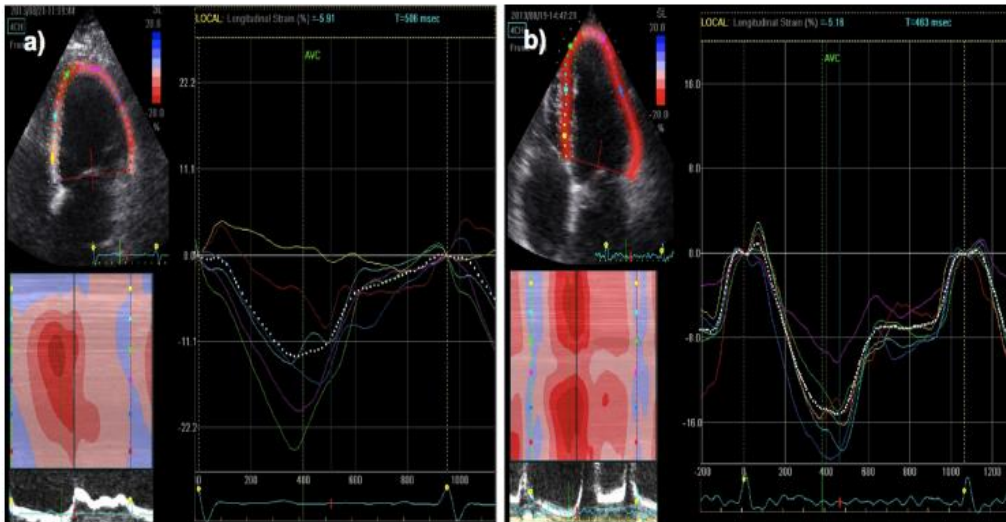


Figura 16 – Análise do *strain* de paciente sem (a) e com arritmia (b).  
 Fonte: Adaptada de Haugaa et al. (2013).

Haugaa *et al.* (2012) estudaram, pelo ecocardiograma com *strain*, o risco de arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMD). O objetivo principal foi avaliar se o método poderia ajudar na estratificação de risco de arritmias ventriculares. Foram avaliados 90 pacientes, divididos em dois grupos, com e sem arritmia. Evento arritmico foi definido como presença de TVNS e morte súbita. Os pacientes com eventos arrítmicos apresentaram maior DM ( $98 \pm 43$  vs  $56 \pm 18$  ms,  $p < 0,001$ ). Nesse estudo, a DM foi capaz de prever ocorrência de arritmias, independentemente da FEVE.

Pacientes com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (MAVD) foi estudo por SARVARI *et al.* (2011) que correlacionaram a DM pelo *strain* com eventos arrítmicos, definidos como a presença de TV e fibrilação ventricular (FV). Também procuraram verificar se a DM seria maior em pacientes com MAVD sintomáticos (Figura 12). Foram incluídos 69 pacientes, sendo 42 com MAVD, sintomáticos, e 27 familiares portadores de mutação para MAVD e assintomáticos. Para o grupo controle, foram recrutados 45 indivíduos saudáveis. O *strain* foi medido nos seis segmentos do VD e nos 16 segmentos do VE. A DM, realizada no VD, foi maior nos pacientes com MAVD e com arritmia, quando comparada com a dos pacientes portadores de mutação para MAVD e assintomáticos, e a dos indivíduos saudáveis ( $52$  (41-63) vs.  $35$  (23-47) vs.  $13$  (9-19) ms,  $P < 0,001$ ). Assim, a DM do VD foi maior nos pacientes com MAVD e TV/FV e, ainda, a DM estava presente nos portadores de mutação para

MAVD assintomáticos, mostrando-se potencialmente útil na estratificação de risco destes pacientes.

Barros *et al.* (2016) usaram a DM miocárdica, avaliada pelo ecocardiograma com *strain* bidimensional, na comparação de pacientes chagásicos com e sem CDI (Figura 17 e 18). O objetivo do estudo foi testar a hipótese de que o SLG e a DM apresentariam associação com arritmias malignas em pacientes com CCC. O SLG foi menor nos pacientes com CDI ( $p = 0,02$ ). Pela análise da curva ROC, o SLG foi capaz de identificar os pacientes com e sem CDI, sendo seu valor de corte de  $-14,3\%$  com sensibilidade de 67% e especificidade de 69%. A DM foi mais pronunciada em pacientes com CDI quando comparada com aqueles sem o dispositivo ( $p < 0,001$ ). A  $DM > 57\text{ms}$  detectou presença de CDI com sensibilidade de 79% e especificidade de 71%. Na análise multivariada, em comparação com a classe funcional pela classificação NYHA, a DM e o SLG apresentaram associação significativas e independentes com eventos arrítmicos malignos. Verificou-se, assim, que a análise da DM poderia ser útil na estratificação de risco de eventos arrítmicos e tornar-se ferramenta para tomada de decisão para implante de CDI como prevenção primária de morte súbita cardíaca na CCC.

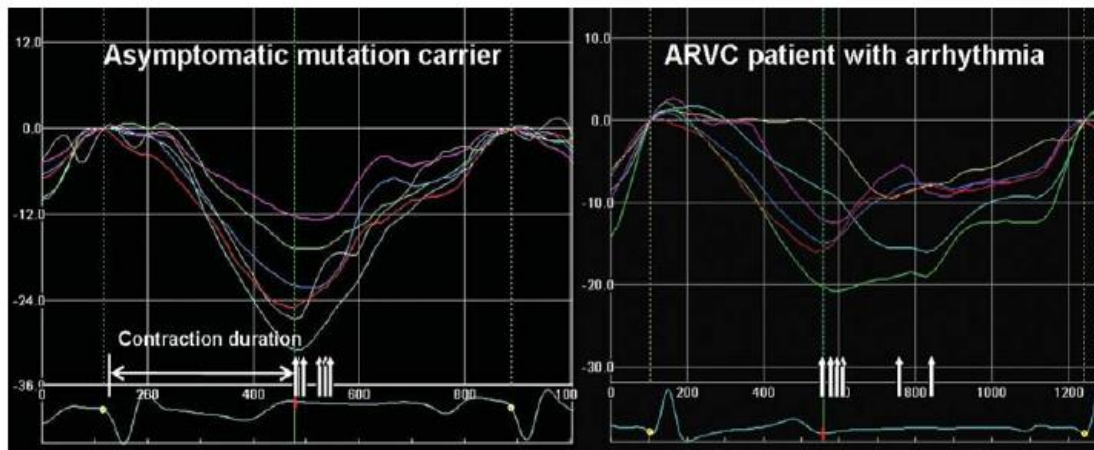


Figura 17 – DM de paciente assintomático com mutação do gene (painel à esquerda) e paciente com miocardiopatia arritmogênica do VD (painel à direita). A seta na horizontal indica a duração da contração e as setas na vertical indicam o tempo de encurtamento máximo. Fonte: adaptado de Sarvari et al. (2011).

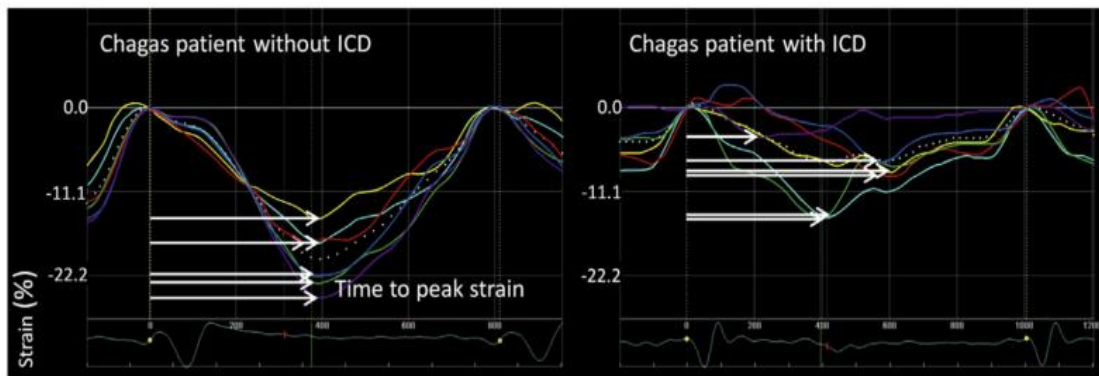


Figura 18 – Curva do *strain* de pacientes com CCC, um sem CDI (painel à esquerda) e, outro, com CDI (painel da esquerda).

As setas horizontais brancas indicam o tempo para o pico do *strain*.

Fonte: adaptado de Barros et al., 2016.

Azevedo *et al.* (2021) estudaram a associação entre a DM miocárdica, avaliada pelo ecocardiograma com *strain* bidimensional, e arritmogenicidade em pacientes com CCC. O objetivo do estudo foi testar a hipótese de que a DM apresentaria associação com arritmias malignas nesses pacientes. Foi evidenciado que a DM foi mais pronunciada em pacientes com maior carga arritmica. Esses achados corroboram os de Barros *et al.*, (2016)

Uma outra aplicação clínica promissora da DM é ser um marcador de disfunção sistólica ventricular nos pacientes com cardiomiopatia (KVISVIK *et al.*, 2019).

Kvisvik *et al.* (2019) demonstraram que a DM poderia ser um marcador de disfunção do VE e prognóstico a longo prazo em pacientes com doença arterial coronariana estável. A FEVE, SLG e DM foram avaliados em 160 pacientes um ano após a revascularização coronariana. Foram dosadas a troponina e peptídeo natriurético. Não foi encontrada associação entre a FEVE e os marcadores bioquímicos, mas o SLG e DM correlacionaram-se positivamente com os níveis desses marcadores. A DM foi de 46 ms e foi quantificada em 96% dos pacientes. Durante o segmento médio de 8,4 anos, 14 pacientes morreram e 29 apresentaram eventos secundários. A DM foi significativamente maior nos não sobreviventes, e incrementou o valor prognóstico quando somada à FEVE e SLG. Os autores concluíram que a DM pode ser um marcador promissor de disfunção do VE e prognóstico adverso nos pacientes com doença arterial coronariana estável.

### 3.22 Dispersão Mecânica e Fibrose Miocárdica

A fibrose miocárdica era detectada através de técnicas invasivas, como, por exemplo, por meio da biópsia endomiocárdica, procedimento com alta morbimortalidade (DISERTORI; MASÈ; RAVELLI, 2017; GRUN *et al.*, 2012). Atualmente, existem várias técnicas não invasivas, como RMC, que é considerada o padrão ouro para detectar a presença e extensão de fibrose, pela técnica do RT com Gd (ROCHITTE *et al.*, 2005). As técnicas ecocardiográficas, SLG e DM, derivadas do *speckle tracking* têm se mostrado promissoras na avaliação de fibrose (ABOU *et al.*, 2021; HALAND *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2021; POPOVIC *et al.*, 2008; SAITO *et al.*, 2014) e arritmias ventriculares (AZEVEDO *et al.*, 2021; BARROS *et al.*, 2016; HASSELBERG *et al.*, 2016; HAUGAA *et al.*, 2009; HAUGAA *et al.* 2010a; HAUGAA *et al.*, 2010b, HAUGAA *et al.* 2012 ).

A DM do VE reflete a heterogeneidade regional na contração miocárdica ao longo do ciclo cardíaco (HAUGHA, *et al.*, 2010). Entre vários fatores, um dos substratos subjacentes ao aumento da DM do VE é a quantidade anormalmente aumentada de fibrose miocárdica. Após o IAM, a quantidade de dispersão na contração miocárdica (MUSER *et al.*, 2017) e na dissincronia ventricular (NUCIFORA *et al.*, 2010; CHANG *et al.*, 2009) está relacionada à presença e ao tamanho da cicatriz miocárdica. Haland *et al.* (2015) observaram que a DM miocárdica e RT pela RMC foram marcadores de arritmias ventriculares e que a DM se associa com a presença de arritmias e relacionava-se moderadamente com a extensão da fibrose na cardiomiopatia hipertrófica.

A estenose aórtica (EA), se não tratada, leva à apoptose de miócitos e fibrose miocárdica (LEE *et al.*, 2015). O aumento da fibrose leva à condução lenta e à ativação miocárdica heterogênea, que pode ser detectada pela ecocardiografia com *speckle tracking*. Delgado *et al.* (2019) estudaram pacientes com vários graus de EA, investigando os determinantes independentes do aumento da DM do VE. Os fatores não modificáveis associados à fibrose miocárdica, como idade avançada, parâmetros que refletem aumento da fibrose miocárdica, como FEVE baixa e duração prolongada do QRS ou associados ao aumento da fibrose miocárdica, como EA grave e aumento do índice de massa do VE foram correlatos independentes da DM prolongada do VE.

Esses fatores também foram associados ao aumento da fibrose miocárdica avaliada na histologia ou à RMC com RT em outros estudos (YAMADA *et al.*, 1993; LEE *et al.*, 2013).

Na DAC, Abou *et al.* (2020) investigaram se existiria associação entre DM do VE e a extensão da cicatriz do VE, avaliada por RMC com RT, e as implicações prognósticas da DM do VE em pacientes após IAM com supradesnivelamento do segmento ST. A DM do VE foi calculada por ecocardiografia e a cicatriz miocárdica foi analisada retrospectivamente nos dados da RMC. A área central da necrose do infarto e a zona ao redor da necrose do infarto foram definidos como  $>_{50\%}$  e 35–50% da intensidade máxima do sinal, respectivamente. Os pacientes foram acompanhados quanto à ocorrência do desfecho combinado (mortalidade por todas as causas e terapia apropriada com CDI). A mediana da DM do VE foi de 53,5 ms [intervalo interquartil (IQR) 43,4–62,8]. Na RM, fibrose miocárdica total foi de 11,4% (IQR 3,8–17,1%), a área central da necrose do infarto foi de 6,2% (IQR 2,0–12,7%) e a zona ao redor da área da necrose do infarto I foi de 3,5% (IQR 1,5–5,7%). Correlações foram observadas entre DM do VE e a área central da necrose do infarto ( $r = 0,517$ ,  $P < 0,001$ ), fibrose miocárdica total ( $r = 0,497$ ,  $P < 0,001$ ) e zona ao redor da necrose do infarto ( $r = 0,298$ ,  $P = 0,003$ ). No total, 14 pacientes (15%) atingiram o desfecho combinado. Pacientes com DM do VE  $>53,5$  ms apresentaram taxas de eventos mais altas e a DM do VE apresentou a maior área sob a curva para a predição do desfecho combinado, além de correlacionar-se com a carga cicatricial do VE. Pacientes com DM prolongada do VE apresentaram maiores taxas de eventos. Finalmente, a DM do VE forneceu o maior valor preditivo para o desfecho combinado quando comparada com outros parâmetros.

Assim, a DM do VE pode potencialmente ser usada como um parâmetro para avaliar a presença de fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatias de diversas etiologias. No entanto, isso carece de validação prospectiva adicional com dados de fibrose derivada de RMC.

Considerando-se que a CCC apresenta características peculiares e importantes quanto à patogênese, distribuição e organização do substrato arritmogênico do miocárdio, quando comparada com outras cardiomiopatias, objetiva-se, com o presente estudo, avaliar a possível associação entre a DM, fibrose miocárdica e a



frequência e complexidade da arritmia ventricular em pacientes com esta forma da doença de Chagas.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Verificar se existe associação entre a DM, avaliada pelo *strain* bidimensional, e a presença de fibrose, avaliada pela técnica de RT, medida pela RMC em pacientes com cardiomiopatia chagásica.

### 4.2 Objetivos específicos

- 1- Verificar se a DM constitui um marcador de fibrose, avaliada pela RMC, em pacientes com cardiomiopatia chagásica;
- 2- Verificar se parâmetros ecocardiográficos, tais como FEVE, VEd, relação E/e', SLG, associam-se com a DM.
- 3- Verificar qual metodologia de avaliação de fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio na RMC se correlaciona melhor com a DM, arritmias ventriculares (variáveis do Holter), classe funcional (NYHA), parâmetros ecocardiográficos (FEVE, VEd, relação E/e', SLG).
- 4- Verificar se parâmetros ecocardiográficos, tais como FEVE, VEd, relação E/e', SLG e a DM associam-se com presença e intensidade de extrassístolia ventricular.
- 5- Verificar se se a fibrose miocárdica, avaliada pela RMC, associa-se com presença e intensidade de extrassístolia ventricular.

## **5. PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 Metodologia e Seleção da amostra**

Trata-se de um estudo analítico, observacional e transversal incluindo pacientes com CCC acompanhados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) Orestes Diniz, convênio entre o Sistema Único de Saúde e a UFMG e que, voluntariamente, concordaram em participar da investigação.

### **5.2 Critérios de inclusão**

Pacientes com diagnóstico de DC confirmado por dois testes sorológicos positivos, com a forma crônica cardíaca apresentando disfunção sistólica ventricular esquerda determinada pelo ecocardiograma transtorácico (FEVE  $\leq$  50%), de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, oriundos do ambulatório especializado CTR-DIP e que, voluntariamente, concordaram em participar do estudo e realizaram os procedimentos de avaliação.

### **5.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com antecedentes de doença arterial coronária (história de infarto agudo do miocárdio, revascularização cirúrgica ou percutânea, cinecoronariografia ou angiotomografia de artérias coronárias com obstrução superior a 50% ou defeito de perfusão miocárdica transitório na cintilografia miocárdica com estresse) à inclusão no estudo, valvopatia primária significativa, neoplasia, aneurismectomia, miocardiopatias que cursam com fibrose miocárdica, como cardiomiopatia hipertrófica, doenças de depósito e cardiopatias congênitas. Foram excluídos, ainda, pacientes com marcapasso e/ou CDI, com fibrilação e/ou *flutter* atrial e bloqueio de ramo esquerdo.

## 5.4 Coleta dos Dados

A busca pelos pacientes incluiu banco de dados de participantes de estudo prévio de DM em CCC (AZEVEDO *et al.*, 2021). A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora, após os sujeitos da pesquisa receberem explicação individual sobre os objetivos do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados clínicos, epidemiológicos, eletrocardiográficos e radiológicos foram coletados por meio de ficha previamente padronizada.

Os participantes incluídos na pesquisa fizeram os exames de ecocardiograma bidimensional com *strain* bidimensional e RMC no período de janeiro de 2015 a março de 2023. O profissional que realizou a RMC era cego em relação aos dados do ecocardiograma.

O registro dos dados clínicos foi realizado durante o atendimento no CTR-DIP e incluiu nome, registro ambulatorial, data de nascimento, idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea. Foram registrados fatores de risco para DAC, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo e antecedentes familiares de DAC. As medicações em uso também foram registradas na data de entrada no estudo. A classe funcional de IC foi anotada conforme classificação da New York Heart Association (NYHA). O registro da investigação diagnóstica prévia e durante o seguimento do estudo incluiu variáveis do ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e do Holter de 24h. O intervalo máximo entre a realização do ecocardiograma, RMC e Holter de 24h foi de 12 meses.

O eletrocardiograma de 12 derivações em repouso foi analisado conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia vigentes na data da aquisição do traçado, com registro dos seguintes parâmetros: presença de bloqueio de ramo direito (BRD), bloqueio divisional anterosuperior (BDAS), associação de BRD e BDAS, bloqueio de ramo esquerdo, extrassístole ventricular, presença de bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau, baixa voltagem e presença de fibrilação ou *flutter* atrial.

Quanto ao ecocardiograma transtorácico, foram feitos os seguintes registros: diâmetro diastólico do VE, alterações da função diastólica do VE, alteração da

contratilidade global ou regional do VE, aneurisma apical e trombo intracavitário em VE.

O registro de parâmetros do Holter de 24 horas incluiu presença de número total de extrassístoles ventriculares, isoladas, em pares, em bigeminismo e TVNS.

Os dados da RMC anotados foram a quantificação da massa em gramas e porcentagem da fibrose de cada técnica realizada de quantificação da fibrose pelo RT.

## 5.5 Estudo Ecocardiográfico

Todos os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico pela pesquisadora e o cálculo da DM foi realizado *off-line* pelo co-orientador do estudo.

O estudo ecocardiográfico foi realizado usando ecocardiógrafo GE Vivid Q, com emprego de transdutores de 2,5 e 3,0 MHz, e analisado por *software* disponível comercialmente (EchoPAC; GE Healthcare, Milwaukee, WI). Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) - (MARWICK *et al.*, 2015).

Foram obtidos e gravados os cortes padronizados, paraesternal, longitudinal e transverso, além dos cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente. Descreveu-se a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada por meio do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. A análise quantitativa foi baseada nas medidas dos volumes diastólicos e sistólicos finais do VE, obtidas pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras. A FEVE foi avaliada empregando-se o método biplano de Simpson (MARWICK *et al.*, 2015).

Por meio da ecocardiografia pelo *speckle-tracking*, foi obtido o SLG por meio de cortes padronizados, apical quatro câmaras, duas câmaras e eixo longo. Foram gravados três ciclos cardíacos de cada corte para análise *off-line*, com *frame rate* > 50 *frames/s*. O pico negativo do *strain* foi avaliado nos 16 segmentos do VE, definido como o valor

de pico negativo durante todo o ciclo cardíaco; conseqüentemente, incluindo o encurtamento pós-sistólico e o SLG. O intervalo de tempo do início da onda Q/R no eletrocardiograma para o pico negativo do *strain* foi avaliado em cada um dos 16 segmentos do VE. A DM foi definida como desvio padrão do tempo para o pico negativo do *strain* nos mesmos 16 segmentos do VE e foi medida em um *software* apropriado que foi cedido pela Universidade de Oslo. Foi realizada uma apresentação no formato de *Bull Eye*. A função diastólica foi classificada em graus I, II, III ou inconclusiva a partir da análise da relação entre as ondas E do fluxo mitral e média das ondas e' do anel mitral septal e e' do anel mitral lateral usando o Doppler pulsado (NAGUEH *et al.*, 2016).

Os estudos ecocardiográficos foram realizados por uma única examinadora, autora desta tese.

## 5.6 Ressonância Magnética Cardíaca

Os pacientes foram submetidos à RM com aquisição de imagens do tipo cinerressonância para avaliação anatômica e funcional das câmaras cardíacas. Em seguida, foram adquiridas as imagens para pesquisa de fibrose miocárdica pela técnica do RT (CERQUEIRA *et al.*, 2002; SCHULZ-MENGER *et al.*, 2020).

A aquisição das imagens iniciou-se com o posicionamento do paciente em decúbito dorsal, em equipamento de 1.5T (GE 1,5-T CV/i System, Wakeusha, Wisconsin). Foram colocadas bobinas de superfície (oito canais) sobre o tórax dos pacientes. Todas as imagens foram adquiridas em apneia expiratória (15-20s), para minimizar os artefatos de movimento e sincronizadas com o eletrocardiograma de superfície. As sequências utilizadas para avaliação da função e das dimensões cardíacas foram as da cinerressonância. São sequências do tipo precessão livre em estado de equilíbrio (*steady-state free precession*), com TR 3.8ms, TE 1.6ms, ângulo de inclinação 45°, largura da banda de recepção de 125KHz, campo de visão de 34 a 36cm, matriz de 256x128, espessura de corte 8,0 mm e espaço entre os cortes 2,0 mm. O número de linhas por seguimento foi ajustado a fim de adquirir 20 fases por ciclo cardíaco, de acordo com a frequência cardíaca, mantendo-se a resolução

temporal semelhante entre os pacientes (por volta 50ms). A aquisição das imagens da cinerressonância foi feita nos planos longitudinais (horizontal e vertical) e axial. No plano axial, a aquisição iniciou-se junto à inserção da valva mitral e se estendeu até a completa cobertura do miocárdio do VE em diástole. Nas demais sequências realizadas posteriormente, tais planos foram fielmente respeitados a fim de possibilitar comparação espacial entre os cortes. Foram medidos os volumes sistólico final, diastólico final, massa e a fração de ejeção do VE, utilizando o método de Simpson. Foi realizada análise qualitativa da contratilidade segmentar e cada segmento foi classificado como normal, hipocinesia leve ou grave, acinesia ou discinesia (CERQUEIRA *et al.*, 2002).

Para a pesquisa de fibrose miocárdica, foram realizadas as sequências de realce tardio como aquelas que produzem a maior intensidade de sinal nas áreas acometidas (KIM *et al.*, 1999; SIMONETTI *et al.*, 2001). Consistem em sequências do tipo gradiente-eco com prepulso de inversão (180°), carregadas em T1 (TR 7.1ms, TE 3,1ms). O ângulo de inclinação utilizado para excitação do pulso de radiofrequência foi pequeno (20-30°), a fim de manter a diferenciação tecidual baseada no prepulso de inversão e no tempo de inversão determinado. A aquisição das imagens ocorreu na fase diastólica, em apneia expiratória (14-20s). Para isso, seu início é programado para ocorrer após cerca de 500 ms do complexo QRS (*trigger delay*).

Para permitir uma total recuperação do T1, a aquisição foi realizada a cada dois intervalos RR do complexo QRS. O tempo de inversão foi programado para cada paciente a fim de anular o sinal proveniente do miocárdio sadio, geralmente entre 200 e 300ms. Foram realizadas imagens nos mesmos planos previamente marcados durante a cinerressonância, com cortes de 8mm e intervalo de 2mm, sendo a matriz de 256 x 192, a frequência de banda 31.25 kHz, com NEX 1. A aquisição das imagens iniciou-se após 5-10min da administração endovenosa de contraste baseado em gadolínio (0.2mmol/kg). Ademais, realizou-se uma outra sequência como a descrita acima, mas com tempo de inversão (TI) de 600ms, para melhor caracterização de possível trombo cardíaco (CERQUEIRA *et al.*, 2002).

A análise da presença e quantificação da massa de fibrose miocárdica foi avaliada da seguinte maneira: a extensão transmural do RT foi avaliada visualmente nos cortes no eixo curto, segundo o modelo de 17 segmentos, como porcentagem de

acometimento de cada segmento (<25, 26 a 50, 51 a 75 e > 76%) (CERQUEIRA *et al.*, 2002). O padrão do RT foi também classificado em subendocárdio, mesocárdico, subepicárdico ou transmural (CERQUEIRA *et al.*, 2002).

A extensão do RT foi descrita pelo número de segmentos acometidos e foi quantificada através da detecção automática pelo *software* CMR-42 (*Circle Cardiovascular Imaging*, Calgary, Canada). Este dispõe de metodologia de verificação da fibrose, naquelas regiões em que a intensidade do sinal esteja maior do que três desvios-padrão acima do valor médio do tecido normal, na sequência inversão de recuperação para pesquisa de realce tardio (TORREAO *et al.*, 2015). Realizou-se a quantificação da área com intensidade de sinal acima de três a seis desvios-padrão da média do sinal miocárdio remoto e da área com intensidade de sinal superior à do miocárdio conforme a fórmula da largura à meia altura (*full width at half maximum*, FWHM). Apenas foram consideradas relevantes as áreas com pelo menos dez *pixels* adjacentes de alta intensidade de sinal.

A quantificação desta área foi determinada automaticamente e, após a junção com os demais planos de corte, era encontrado o volume ocupado pela fibrose, que, posteriormente, foi transformado em massa de fibrose e expresso em gramas. Assim como na análise funcional, a localização da fibrose foi determinada por meio do modelo de 17 segmentos da American Heart Association (AHA) (CERQUEIRA *et al.*, 2002).

Toda a análise foi realizada de modo cego, por um observador independente, referência técnica em RMC e hemodinâmica cardíacas do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, MG.

## **5.7 Eletrocardiografia Dinâmica (sistema Holter)**

A monitorização eletrocardiográfica de 24h foi realizada utilizando um sistema de gravação portátil de três canais (Cardios, São Paulo, Brazil). Os pacientes foram estimulados a desenvolverem suas atividades normais durante o período de gravação. As gravações foram analisadas de forma semiautomática no sistema *Burdick/DMI Hospital Holter System* (Spacelabs Burdick Deerfield, WI, USA) por cardiologista



experiente do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, que realizou a codificação dos batimentos ectópicos e a exclusão de artefatos, gerando relatório consubstanciado.

Para avaliação da arritmogenicidade, observou-se o número total de extrassístoles ventriculares isoladas, pares, bigeminismo e de TVNS em 24 horas de monitorização.

## **5.8 Cálculo Amostral**

O objetivo principal do estudo é verificar se existe associação DM, avaliada pelo *strain* bidimensional, e a presença de fibrose, avaliada pela técnica de RT, medida pela RMC em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Então, o cálculo amostral é baseado em uma análise de correlação. Considerando um estudo piloto, pegou-se os primeiros 15 pacientes do banco, realizado um teste bicaudado, considerado um coeficiente de correlação de 0,4 (valor encontrado no piloto), erro alfa de 5% e poder de 95%, obteve-se uma amostra de 38 pacientes. O cálculo foi realizado no software G Power 3.1.7. Para a sua amostra de 45 pacientes, o poder do estudo é de 100%.

## **5.9 Análise Estatística**

Os dados foram analisados no *software* SPSS, versão 23.0. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico. Variáveis categóricas foram analisadas como números absolutos e porcentagem. As correlações foram verificadas pelos testes de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. Associação entre os parâmetros ecocardiográficos e o RT foi avaliado pela análise de regressão linear. Foi adotado o nível de significância de 5%.

## **5.10 Normatização Técnica e Busca Bibliográfica**

A busca eletrônica foi realizada sem restrição de idiomas ou datas, utilizando-se a página eletrônica do PubMed (National Library of Medicine, Washington DC <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e as seguintes bases de dados: LILACS,

BIREME/PAHO/WHO – Virtual Health Library (database MEDLINE), Cochrane Library e SciELO.

As principais palavras-chave usadas na busca eletrônica foram: dispersão mecânica miocárdica, fibrose miocárdica, ressonância miocárdica, arritmia ventricular, *strain* bidimensional, *speckle tracking*, *strain*, doença de Chagas, cardiomiopatia e cardiopatia chagásica.

A normalização bibliográfica foi realizada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para publicações técnico-científicas (França; Vasconcelos, 2007).

### **5.11 Aspectos Éticos**

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, para análise e apreciação. A pesquisa foi conduzida de acordo com as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde – Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Foram transmitidas, aos pacientes selecionados, informações sobre a importância do estudo, seu significado, objetivos, riscos e benefícios, metodologia empregada, confidencialidade, participação voluntária, alternativas a participação, por meio de orientações verbais e escritas (carta de informação e termo de consentimento livre e esclarecido – ANEXO A).

A pesquisa foi desenvolvida com indivíduos com autonomia plena, prevendo a garantia da privacidade e confidencialidade dos participantes. O material coletado foi utilizado unicamente para fins dessa pesquisa, mantendo-se a confidencialidade das informações. Todos os indivíduos participaram do estudo voluntariamente e assinaram o TCLE.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Características da amostra

Foram avaliados 45 pacientes, cujas características estão demonstradas na Tabela 1. A média da idade foi de 54,6 anos. Quinze pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes da amostra estavam em classe funcional NYHA I (n=22) e II (n=23).

O registro do tratamento farmacológico de arritmias e da IC foi completado em todos os pacientes e mostrou que a amiodarona era utilizada em 42,2% deles, betabloqueador por 84,4% e digital por 2,2%; inibidores da ECA por 64,4% e diuréticos por 40%. Também, registrou-se o uso de outras classes de fármacos: ácido acetilsalicílico em 17,8% e anticoagulante em 20% dos pacientes.

### 6.2 Características ecocardiográficas

Os dados ecocardiográficos estão descritos na Tabela 1. A mediana da FEVE foi de 43% pelo método Simpson biplanar. A mediana do diâmetro diastólico final do VE foi de 59 mm. A média do SLG foi de  $12,5 \pm 3,2$  e a mediana da DM foi 80,0 ms. Considerando o valor de 55 ms como normalidade da DM (Rodríguez-Zenella *et al.*, 2018), 76% dos pacientes avaliados mostraram DM alterada.

Tabela 1: Aspectos demográficos e clínicos dos 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica atendidos no CTR-DIP– HCUFMG no período de 2015 a 2023

Variável	Valores
Idade (anos)	54,6±9,6
Sexo feminino, n (%)	15 (33,3)
Classe funcional NYHA I, n (%)	22 (48,9)
Classe funcional NYHA II, n (%)	23 (51,1)
PAS (mmHg)	110 (100,0 – 130,0)
PAD (mmHg)	80,0 (60,0 – 80,0)
FC (bpm)	60,2±7,5
<i>Medicação</i>	
Diurético, n (%)	18 (40,0)
IECA, n (%)	29 (64,4)
BRA, n (%)	10 (22,2)
Digital, n (%)	1 (2,2)
Amiodarona, n (%)	19 (42,2)
Beta-bloqueador, n (%)	38 (84,4)
Anticoagulante, n (%)	9 (20,0)
AAS, n (%)	8 (17,8)
<i>Holter</i>	
ESV, n	1360,0 (457,0 – 4404,0)
Bigeminismo, n	9,0 (0,0 – 50,0)
Pares, n	14,0 (2,0 – 83,5)
TVNS, n	0,0 (0,0 – 2,5)
<i>Ecocardiografia</i>	
FEVE (%)	43,0 (38,0 – 46,0)
VE <sub>d</sub> (mm)	59,0 (58 – 63,5)
Razão E/e'	9,3 (8,4 – 12,6)
SLG	12,5±3,2
DM, (ms)	80,0 (60,0 – 90,0)
<i>Ressonância magnética</i>	
Massa LGE6D, (g)	6,6 (3,0 – 14,5)
% LGE6D, (%)	6,9 (2,6 – 12,0)
Massa LGE3D, (g)	24,4 (15,7 – 41,7)
% LGE3D, (%)	23,6 (15,5 – 30,1)
MassaManualLGE, (g)	14,9 (8,9 – 27,1)
% manualLGE, (%)	13,4 (8,6 – 19,4)

Dados apresentados como média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartilico ou número absoluto e porcentagem. Abreviações: NYHA = New York Heart Association; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina; AAS = ácido acetilsalicílico; ESV = extrassístole ventricular; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE<sub>d</sub> = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em diástole; E/e' = razão entre a velocidade da onda E do fluxo mitral e da velocidade diastólica e' do anel mitral; SLG = strain longitudinal global; DM = dispersão mecânica; Massa LGE6D = massa da fibrose maior que 6 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal; %LGE6D = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 6 desvio-padrão; Massa LGE3D = massa da fibrose maior que 3 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal; %LGE3D = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 3 desvio-padrão; Massa manual LGE = massa da fibrose medida pela avaliação visual do observador; % massa manual LGE = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose medida pela avaliação visual do observador.

### 6.3 Achados pela Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC identificou fibrose miocárdica em todos os pacientes da amostra. A mediana da massa utilizando as técnicas LGE6D, LGE3D e ManualLGE foi de 6,6 g, 24,4 g e 14,9 g, respectivamente. A porcentagem de fibrose utilizando as técnicas LGE6D, LGE3D e Manual LGE foi de 6,9%, 23,6% e 13,4%, respectivamente.

Na tabela 2, pode-se observar que a DM apresentou associação com a massa da fibrose medidas pelas técnicas de LGE6DP, LGE3DP e medida manual LGE.

Na análise de regressão linear, quando ajustadas pela FEVE, VEd, razão E/e', NYHA, ESV, bigeminismo, pares e TVNS e a DM apresentaram associação com a massaLGE6D ( $p=0,045$ ), massaLGE3D ( $p=0,017$ ), massa manual LGE ( $p=0,016$ ) e com a %manual LGE ( Tabela 2).

A massa da fibrose pela técnica LGE3D e manualLGE demonstrou associação com VEd (valor de  $p= 0,020$ ), TVNS (valor de  $p= 0,022$ ), enquanto a massa pela técnica LGE6DP não mostrou associação. A associação dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e do Holter, com as características da RMC e diferentes padrões são mostradas na Tabela 2. Não foi encontrada associação entre os parâmetros diastólicos ecocardiográficos e a fibrose pela RM.

Tabela 2: Determinantes dos parâmetros avaliados à ressonância magnética cardíaca em 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica examinados no CTR-DIP-HCUFMG e no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG, no período de 2015 a 2023.

Parâmetro avaliado à RM	Determinantes	B	IC 95%	p-valor	R <sup>2</sup>
massaLGE6D	DM	0,091	0,023 a 0,158	<b>0,045</b>	0,210
	NYHA	5,068	0,540 a 10,677	<b>0,048</b>	
%LGE6D	FEVE	-0,417	-0,787 a -0,048	<b>0,028</b>	0,108
massaLGE3D	DM	0,164	0,031 a 0,296	<b>0,017</b>	0,312
	VEd	1,040	0,175 a 1,906	<b>0,020</b>	
	TVNS	0,098	0,022 a 0,173	<b>0,022</b>	
%LGE3D	DM	0,090	-0,009 a 0,190	0,074	0,072
Massa manual LGE	DM	0,171	0,034 a 0,308	<b>0,016</b>	0,482
	VEd	1,102	0,209 a 1,995	<b>0,017</b>	
	TVNS	0,201	0,123 a 0,279	<b>&lt;0,001</b>	
% massa manual LGE	DM	0,107	0,012 a 0,201	<b>0,028</b>	0,179
	TVNS	0,055	0,001 a 0,108	<b>0,046</b>	

Abreviações: TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; DM = dispersão mecânica miocárdica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em diástole; E/e' = razão entre a velocidade da onda E do fluxo mitral e da velocidade diastólica e' do anel mitral; Massa LGE6D = massa da fibrose maior que 6 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal; %LGE6D = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 6 desvio-padrão; Massa LGE3D = massa da fibrose maior que 3 desvio-padrão acima do valor médio do tecido normal; %LGE3D = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose maior que 3 desvio-padrão; Massa manual LGE = massa da fibrose medida pela avaliação visual do observador; % massa manual LGE = porcentagem do acometimento miocárdico pela fibrose medida pela avaliação visual do observador.

#### 6.4 Arritmias ventriculares em relação aos achados de imagem em pacientes com CCC

Foi observada correlação entre a DM e a presença de bigeminismo ( $r=0,331$ ,  $p=0,027$ ), ESV ( $r=0,329$ ;  $p=0,027$ ), pares ( $r=0,310$ ;  $p=0,038$ ), TVNS ( $r=0,297$ ;  $p=0,048$ ), FEVE ( $r=-0,561$ ;  $p<0,001$ ) e SLG ( $r=-0,702$ ;  $p<0,001$ ) (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre a DM e parâmetros eletro e ecocardiográficos em 45 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica examinados no CTR-DIP-HCUFMG e no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG, no período de 2015 a 2023.

Variável	p-valor	Coefficiente de correlação (rho)
ESV total/24h	<b>0,027*</b>	0,329
ESV em pares/24h	<b>0,038*</b>	0,310
Bigeminismo/24h	<b>0,027</b>	0,331
TVNS/24h	<b>0,048*</b>	0,297
FEVE	<b>&lt;0,001**</b>	-0,561
VEd	0,680	0,160
Relação E/e'	0,680	0,064
SLG	<b>&lt;0,001**</b>	-0,702

*ESV, extrasístole ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, strain longitudinal global; DM, dispersão mecânica.*

*\*\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 1%.*

*\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 5%.*

## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou, em pacientes com CCC e disfunção sistólica, a possível associação entre a DM obtida *por speckle tracking* e a fibrose miocárdica observada na RMC por diferentes técnicas do RT (3DP, 6DP, FWHM e medida manual da fibrose). Este é o primeiro estudo que faz análise dos parâmetros ecocardiográficos e do Holter com as diferentes técnicas da medida da fibrose na cardiomiopatia chagásica.

Observou-se associação entre a DM e fibrose miocárdica por RT-RMC em pacientes com CCC, ligando a heterogeneidade da contração do VE à fibrose miocárdica global nesses pacientes. Demonstrou-se, ainda, associação da DM e da fibrose miocárdica com arritmogenicidade ventricular.

A DM parece refletir o grau de fibrose miocárdica e a carga arritmica, podendo contribuir para a estratificação de risco e o manejo clínico de pacientes com CCC.

### 7.1 Associação entre Dispersão Mecânica e Fibrose Miocárdica Estimada pela Ressonância Magnética Cardíaca

O remodelamento do VE na CCC é um processo complexo e relacionado ao tempo, envolvendo alterações ultraestruturais e histológicas do miocárdio que podem se refletir em alterações macroscópicas na geometria e função do VE (ROSSI, 1998; DIAS *et al.*, 2016; CHAVES *et al.*, 2021). A presença de inflamação e fibrose, processos patogénéticos primordiais da CCC, levam, direta ou indiretamente, à formação de edema, hipertrofia, denervação do sistema autônomo intrínseco do coração, alterações da microcirculação, isquemia e trombose. A deposição de colágeno e, conseqüentemente, a formação de fibrose miocárdica, características marcantes da CCC (MADY *et al.*, 1999; ROSSI, 1991; ROSSI, 1990; HIGUCHI *et al.*, 1987), gerando um substrato arritmogênico (TORREÃO *et al.*, 2015; REGUEIRO *et al.*, 2013). A propagação lenta e heterogênea do impulso elétrico associada ao tecido cicatricial favorece o desenvolvimento de arritmias ventriculares, permitindo circuitos de reentrada (RASSI JÚNIOR *et al.*, 2001; TORREAO *et al.*, 2015).

No presente estudo, a heterogeneidade do tempo da contração do VE foi avaliada pela DM, medida pelo *speckle-tracking*, refletindo as mudanças na estrutura



miocárdica (por exemplo, fibrose, necrose, inflamação e edema). Este parâmetro avalia o curso temporal da deformação miocárdica através da variabilidade intersegmentar da duração da contração e pode auxiliar na estratificação dos pacientes com maior risco de eventos cardíacos adversos, tais quais arritmias ventriculares malignas e morte súbita cardíaca (EDVARSEN; KLÆBOEL; HAUGAA, 2020).

Observou-se que a fibrose miocárdica, medida pelo RT-RMC, associou-se com a DM na análise de regressão linear simples. Esse resultado se alinha aos de estudos prévios, realizados em pacientes com cardiopatias de etiologia não chagásica (ABOU *et al.*, 2021; HALAND *et al.*, 2016) e DC (LIMA *et al.*, 2021), que verificaram que a DM apresenta associação com a fibrose miocárdica avaliada na RMC, pela técnica do RT.

Abou *et al.* (2020) investigaram se existiria associação entre DM do VE e a extensão da cicatriz do VE, avaliada por RMC com RT, e as implicações prognósticas da DM do VE em pacientes após IAM com supradesnivelamento do segmento ST. A DM do VE foi calculada por ecocardiografia e a cicatriz miocárdica foi analisada retrospectivamente nos dados da RMC. Os pacientes foram acompanhados quanto à ocorrência do desfecho combinado (mortalidade por todas as causas e terapia apropriada com CDI). A mediana da DM do VE foi de 53,5 ms [intervalo interquartil (IQR) 43,4–62,8]. Na RMC, fibrose miocárdica total foi de 11,4% (IQR 3,8–17,1%), a área central da necrose do infarto foi de 6,2% (IQR 2,0–12,7%) e a zona ao redor da área da necrose do infarto foi de 3,5% (IQR 1,5–5,7%). Correlações foram observadas entre DM do VE e a área central da necrose do infarto ( $r = 0,517$ ,  $P < 0,001$ ), fibrose miocárdica total ( $r = 0,497$ ,  $P < 0,001$ ) e zona ao redor da necrose do infarto ( $r = 0,298$ ,  $P = 0,003$ ). No total, 14 pacientes (15%) atingiram o desfecho combinado. Pacientes com DM do VE  $>53,5$  ms apresentaram taxas de eventos mais altas e a DM do VE apresentou a maior área sob a curva para a predição do desfecho combinado, além de correlacionar-se com a carga cicatricial do VE. Pacientes com DM prolongada do VE apresentaram maiores taxas de eventos. Finalmente, a DM do VE forneceu o maior valor preditivo para o desfecho combinado quando comparada com outros parâmetros.

Lima *et al.* (2021) avaliaram o acometimento miocárdico em pacientes com a forma cardíaca crônica leve da dCh (FEVE preservada) e que foram submetidos à ecocardiografia com *strain* e DM por *speckle tracking* e à RMC. Foram incluídos 21 participantes (mulheres: 62%; idade:  $54 \pm 5$  anos). A prevalência de fibrose miocárdica por meio do RT miocárdico foi de 50%. O SLG encontrava-se diminuído em 17 pacientes (81%), com mediana de 14,1% (intervalo interquartil de 12,1 a 16,3). Os valores do mapa T1 encontravam-se, em média, elevados ( $993 \pm 163$  ms). O mapa T1 foi significativamente correlacionado com o SLG ( $r = 0,634$ ;  $p = 0,015$ ). Além disso, o índice de DM, obtido por *strain*, estava aumentado ( $> 55$  ms) em 84%, com a maior área sob a curva Característica de Operação do Receptor (área sob a curva de 0,696; intervalo de confiança de 95% de 0,412-0,981) para discriminação de fibrose pelo RT miocárdico. Os autores concluíram que o *strain* miocárdico e o mapa T1 se comportam como marcadores precoces do dano miocárdico na CCC leve. O índice de DM estava elevado e foi o parâmetro que melhor se correlacionou com o mapa T1.

Nosso estudo difere do de Lima *et al.* (2021) pois a técnica que utilizamos para estimar a fibrose miocárdica foi o RT-RMC, enquanto eles utilizaram a técnica de mapa T1. A técnica do RT-RMC é atualmente o melhor método não invasivo para avaliação da fibrose miocárdica (NUNES *et al.*, 2018; ROCHITTE *et al.*, 2007). Estudos recentes demonstraram que a presença de fibrose, evidenciadas pelo RT, está fortemente associada com arritmias ventriculares, especialmente na presença de duas ou mais áreas contíguas de fibrose transmural (SENRA *et al.*, 2018; VOLPE *et al.*, 2018; DISERTORI *et al.*, 2016; ROCHITTE *et al.*, 2005). A massa de fibrose correlaciona-se diretamente com a classe funcional e inversamente com a fração de ejeção do VE. Ainda, fibrose identificada por RMC pela técnica do RT associa-se com arritmias ventriculares (SENRA *et al.*, 2018; TORREÃO *et al.*, 2015) especialmente na presença de duas ou mais áreas contíguas de fibrose transmural. A técnica do Mapa T1 é uma técnica relativamente nova e todas as publicações usando Mapa T1 tem sido realizado em pequenos grupos selecionados de pacientes, com diferentes tipos de sequencias de aquisição de T1 (LIMA *et al.*, 2021; PINHEIRO *et al.*, 2020). Desta forma, é necessário, mais estudos para avaliar a robustez desta técnica.

Nossa amostra foi composta por pacientes com CCC, estáveis, em tratamento ambulatorial, com FEVE deprimida e que apresentavam arritmias ventriculares,

enquanto a outra amostra era composta por pacientes com a forma cardíaca leve e FEVE normal.

Os resultados deste estudo e os de Lima *et al.* (2021) concorrem para demonstração da relação entre fibrose miocárdica e a DM avaliada pelo *strain* miocárdico. Ademais, nosso estudo demonstrou que a fibrose, estimada pela RMC, associa-se com a DM e a arritmia ventricular pelo Holter, mostrando a interrelação entre essas alterações patológicas.

Haland *et al.* (2015), em estudo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, verificaram que há relação entre a fibrose, avaliada pelo RT-RMC, a DM e arritmias ventriculares. Abou *et al.* (2021) demonstraram a associação entre a fibrose miocárdica, DM e a presença de desfecho composto de terapia apropriada com cardiodesfibrilador implantável e mortalidade por todas as causas foi observada em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. Nesses estudos foi utilizada a mesma técnica para detecção de fibrose que a desta tese.

Apesar de as alterações miocárdicas apresentarem patogenias distintas, nosso estudo se assemelha aos resultados referenciados acima. Esses achados trazem informações adicionais acerca da relação entre as alterações eletromecânicas e a fibrose miocárdica em diversas patologias e podem auxiliar na identificação de pacientes de alto risco que se beneficiem com o uso de terapias para prevenção de morte súbita cardíaca e arritmias ventriculares malignas.

## **7.2 Padrão de Quantificação da Fibrose e suas Associações**

Considerando as técnicas automáticas e manual de detecção de fibrose miocárdica, a avaliação manual (avaliação qualitativa visual da extensão do RT) - tanto a massa quanto a porcentagem do RT - mostrou melhor associação com a DM.

Diferentes métodos de quantificação da extensão do RT resultam em uma extensão diferente de fibrose miocárdica, sugerindo que os diferentes métodos não são intercambiáveis (FLETT *et al.*, 2011), como demonstrado em outros estudos, incluindo pacientes com infarto do miocárdio e cardiomiopatia hipertrófica (FLETT *et al.*, 2011) e dCh (MELLO *et al.* 2012; TORREAO *et al.*, 2015; SENRA *et al.* 2018). Isso

ocorre pois os limiares que usaram pontos de corte mais baixos do desvio padrão podem superestimar a extensão do RT, mas demonstram maior sensibilidade na detecção de RT anormal (FLETT *et al.*, 2011).

### **7.3 Associação entre Dispersão Mecânica e Arritmogenicidade Cardíaca Estimada pela Eletrocardiografia Dinâmica**

No presente estudo, observou-se associação entre arritmogenicidade ventricular e a DM, além da associação da TVNS com a fibrose miocárdica avaliada pela RMC. Como a DM associa-se com a fibrose miocárdica, estimada pelo RT, e a fibrose miocárdica avaliada pelo RT é um preditor de arritmias ventriculares em pacientes com CCC (Senra *et al.*, 2018; VOLPE *et al.*, 2018), é possível que haja relação entre o grau de fibrose miocárdica e arritmogenicidade ventricular. Por outro lado, e corroborando essa associação, observou-se também relação entre a gravidade da arritmia ventricular, estimada pela ocorrência de TVNS, e a fibrose miocárdica, avaliada pelo RT.

A fibrose detectada por RT na RMC em pacientes com CCC já foi relacionada arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (TORREÃO *et al.*, 2015; SENRA *et al.*, 2018). Tem sido sugerido que o substrato anatômico das arritmias ventriculares em várias cardiomiopatias, inclusive na dCh, é predominantemente determinado pela heterogeneidade da cicatriz, que leva a um substrato para circuitos de reentrada. Têm-se demonstrado que a DM, *pelo speckle tracking*, é um parâmetro ecocardiográfico útil na estratificação de risco de arritmias ventriculares em várias cardiomiopatias (HAUGAA *et al.*, 2010; HAUGAA *et al.*, 2012), inclusive na CCC, que tem, como algumas de suas principais características, o caráter arritmico e fibrogênico (AZEVEDO *et al.*, 2021; BARROS *et al.*, 2016).

A DM por ecocardiografia é um método facilmente disponível e pode melhorar a estimativa do risco arritmico em pacientes com CCC (AZEVEDO *et al.*, 2021; BARROS *et al.*, 2016) e, ainda, pode fornecer informações adicionais, especialmente quando a RMC não está disponível ou é contraindicada.

### 7.3 Implicações clínicas

Os pacientes chagásicos frequentemente apresentam elevada carga arritmica, sendo que a TVNS constitui um importante fator de risco de morte súbita. Este estudo mostrou que a DM acrescenta informações importantes sobre o risco arritmico na CCC e pode ajudar na detecção de indivíduos de alto risco. A DM poderia ser usada como marcador de fibrose e arritmogenicidade ventricular cardíaca e, ainda, fornecer informações adicionais, especialmente quando a RM não for disponível ou estiver contraindicada.

### 7.4 Relevância, Limitações e Perspectivas do Estudo

Realizou-se, pela primeira vez, comparação entre a DM e o realce tardio em pacientes com CCC, FEVE deprimida, e com a arritmogenicidade ventricular, avaliada pela eletrocardiografia dinâmica. Não se encontrou estudos prévios analisando a associação entre a DM e a fibrose miocárdica, avaliada pelo RT-RMC, e a arritmogenicidade ventricular cardíaca nesses pacientes.

A amostra incluída neste estudo foi relativamente pequena, embora o cálculo *a priori* indicasse poder adequado (80%) para identificar a associação entre a DM e a fibrose miocárdica avaliada pela RT na RMC. Embora seja útil levantar hipóteses que possam ser confirmadas em estudos longitudinais, o desenho transversal ora utilizado impede estabelecer relação de causalidade. Apesar da gravidade dos casos que foram estudados, o número de eventos arritmicos graves relativamente baixo pode ser explicado pela inclusão de pacientes em uso de antiarrítmicos e betabloqueadores.

Adicionalmente aos achados ora apresentados, foram obtidos valores de DM de 22 pacientes, registrados em 2017 e 2023, que deverão ser analisados em curto prazo. Sabendo que houve alteração temporal da DM em alguns desses pacientes, devemos estudar sua possível associação com alterações do substrato miocárdico, à ecocardiografia, e com a arritmogenicidade ventricular. Todos esses 22 pacientes contam com avaliação pela RMC, sendo possível analisar a eventual piora da DM com indicadores de inflamação/ edema ou grau de fibrose miocárdica.

Pretende-se ainda prosseguir com a análise do banco dados, incluindo a comparação do SLG global e regional com padrão de imagens à RMC (segmentos acometidos e sua relação com arritmogenicidade ventricular).

As informações deste estudo podem auxiliar na identificação de pacientes de alto risco que se beneficiariam com o uso terapias para evitar eventos adversos. Contudo, estudos prospectivos que avaliem terapias guiadas pela DM são necessários para ajudar a tomar decisões racionais e baseadas em dados em relação à implantação de CDI para prevenção primária.

## **8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A DM apresentou associação com a fibrose miocárdica avaliada pela técnica de RT e a arritmogenicidade ventricular em pacientes com CCC. Esses achados podem contribuir para a melhor estratificação de risco e decisão terapêutica nesses pacientes.

## 9. REFERÊNCIAS

- ABDEL-ATY, H. *et al.* **Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction.** *Circulation* vol. 109, p. 2411–6, 2004.
- ABDUCH, MCD *et al.* **Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography.** *Arq Bras Cardiol [Internet]*, v. 102, n. 4, p. 403–12, 2014.
- ABOU, R *et al.* **Left ventricular mechanical dispersion in ischaemic cardiomyopathy: association with myocardial scar burden and prognostic implications.** *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, v. 21, p. 1227–1234, 2020.
- ACQUATELLA, H *et al.* **M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study.** *Circulation*, v. 62, p. 787-99, 1980.
- ACQUATELLA, H. **Echocardiography in Chagas heart disease.** *Circulation*, v 115, p.1124–31, 2007.
- ALMAAS, V.M. *et al.* **Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.** *Heart* vol.100, p. 631 – 8, 2014.
- ALMAAS, V.M. *et al.* **Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.** *Europace* vol. 15, p.1319 –27, 2013.
- AMADO, L.C. *et al.* **Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model.** *J Am Coll Cardiol* vol. 44: p. 2383–9, 2004.
- AMUNDSEN, BH *et al.* **Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging.** *J Am Coll Cardiol*, v. 47, p. 789–93, 2006.
- ANDRADE, S.G.; GRIMAUD, J.A.; STOCKER-GUERRET, S. **Sequential changes in the connective matrix components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with trypanosoma cruzi.** *Arq Bras Cardiol* vol 65, 1995; *Trop Med Hyg*; vol. 40, p. 252-60, 1989.
- ANDRADE, ZA. **Immunopathology of Chagas disease.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 94, n. 1, p. 71-80,1999.
- ANDRADE, ZA. **Patologia da doença de Chagas.** In Z BRENER, Z ANDRADE, M BARRAL-NETTO, *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, 2nd ed., Guanabarra Koogan, Rio de Janeiro, p. 201-230, 2000.



- ANDRADE, JP, MARIN-NETO, JA, PAOLA, AAV *et al.* [ **I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica**]. Arq Bras Cardiol. vol. 97(2, Suppl. 3), p. 01-48, 2011. doi: 10.1590/S0066-782X2011001600001.
- ARBUSTINI, E.; DISERTORI, M.; NARULA, J. **Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification**. JACC Heart Fail., v. 5, p. 39–43, 2017.
- ASSOMULL, RG, *et al.* **Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy**. J Am Coll Cardiol., vol. 48, p. 1977–1985, 2006. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.049
- ASSUNÇÃO, A.N. *et al.* **Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance**. J Cardiovasc Magn Resonanc, vol. 18:p. 88-95, 2016. DOI 10.1186/s12968-016-0307-5
- AZEVEDO, A.C.A *et al.* **Association between myocardial mechanical dispersion and ventricular arrhythmogenicity in chagas cardiomyopathy**. Int J Cardiovasc Imaging, vol. 37, p. 2727-2734, 2021.
- BARBOSA, MM *et al.* **Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease**. Echocardiography, v. 31, n. 5, p. 623–30, 2014.
- BARBOSA, M P *et al.* **Ventricular arrhythmias in Chagas disease**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 48, p. 4–10, 2015.
- BARRETTO, A C *et al.* **Comparison of histologic changes in Chagas' cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy**. Arq Bras Cardiol, vol. 52, p.79–83, 1989. Article in Portuguese.
- BARROS, MVL *et al.* **Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy**. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. Elsevier Inc; v. 29, n. 4, p. 368–74, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.12.008>
- BELOHLAVEK, M. *et al.* **Real-time strain rate echocardiographic imaging: temporal and spatial analysis of postsystolic compression in acutely ischemic myocardium**. J Am Soc Echocardiogr, v. 14, p. 360-369, 2001.
- BESTETTI, R *et al.* **Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease**. Eur Heart J, v. 14, p.1610-1614, 1993.
- BESTETTI, RB, MUCCILLO G. **Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy**. Int J Cardiol, v. 60, p. 187-93, 1997.
- BESTETTI, B R; CARDINALLI-NETO, A. **Sudden Cardiac Death in Chagas' Heart Disease in the Contemporary Era**. Inter J Cardiology, p. 9-17, 2008.

- BESTETTI, RB. **Chagas Heart Failure in Patients from Latin America.** Radcliffe Cardiology, v. 9, n. 1, p. 1–3, 2016.
- BING, R.; DWECK, M.R. **Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications.** Heart, v. 105, p. 1832–1840, 2019.
- BOCCHI, E., KALIL, R., ROSEMBERG, L., *et al.* **Magnetic resonance imaging in Chagas Disease: Correlation with endomyocardial biopsy.** Circulation, vol. 88, p. 1-536, 1993.
- BOCCHI, E A, MARCONDES-BRAGA, FG, BACAL, F *et al.* **Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica.** Arq Bras de Cardiol., vol., 98, 2012.
- BOGLIOLO L. **Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia., v. 29, p.419-24, 1976 a.
- BOGLIOLO L. **Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part II.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia., v. 29, p.419-24, 1976 b.
- BONNEY, KM *et al.* **Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease.** Annu Rev Pathol, vol. 14, p.421-47, 2019.
- BORG, A.N. *et al.* **Left ventricular torsion in primary chronic mitral regurgitation.** Heart, v. 94, p. 597-603, 2008.
- BOSE, P.; Shankar, O.; Singh, B.; Bhola, R.; Singh, R. **Histological changes of myocardium in dilated cardiomyopathy.** J. Anat. Soc. India, v. 66, p. 109–111, 2017.
- SJØLI, B *et al.* **Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction.** J Am Soc Echocardiogr. 2009
- BURT, J. R.; ZIMMERMAN, S.L., KAMEL, I.R., HALUSHKA, M., BLUEMKE, D.A. **Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications.** Radiographics, v.34, n. 2, p. 77-95, 2014.
- CÂMARA, E.J.N. **Alterações Segmentares da Contratilidade do Ventrículo Esquerdo na Cardiopatia Chagásica Com e Sem Dilatação Ventricular.** Arq Bras Cardiol. v. 60, nº 3, p. 151-155, 1993.
- CANNESSON, M *et al.* **Velocity vector imaging to quantify ventricular dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy.** Am. J. Cardiol, v. 98, p. 949-953, 2006.
- CARRASCO, HA *et al.* **Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients.** Int J Cardiol, v. 28, p. 35–41, 1990.

CERQUEIRA, M D, *et al.* **Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association.** *Circulation*, v. 105, p. 539-42, 2002.

CHAGAS, C; VILLELA, E. **Cardiac form of American Trypanosomiasis.** *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, v. 14, n. 1, p. 5-91, 1922.

CHANG *et al.* **Usefulness of left ventricular dyssynchrony after acute myocardial infarction, assessed by a tagging magnetic resonance image derived metric, as a determinant of ventricular remodeling.** *Am J Cardiol* vol.104, p.19–23, 2009.

CHAVES *et. al.* **Myocardial fibrosis in chagas disease and molecules related to fibrosis.** *Parasite Immunol*, vol. 41, 2019.

CHENG, S *et al.* **Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study.** *J Am Soc Echocardiogr.*, v. 26, p. 1258-66, 2013.

CIMINO, S *et al.* **Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 14, p. 805-11, 2013.

CLAUS, P. *et al.* **Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications.** *JACC*, vol. 8, p. 1448-1460, 2015.

CONNOLLY, AJ, BISHOP, MJ. **Computational Representations of Myocardial Infarct Scars and Implications for Arrhythmogenesis.** *Clin Med Insights Cardiol*, vol. 10, p. 27-40, 2016. doi: 10.4137/CMC.S39708. PMID: 27486348; PMCID: PMC4962962.

COURA, J. R. **Chagas disease: what is known and what is needed - A background article.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, p. 113-122, 2007.ISSN 0074-0276. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso)

CUNHA-NETO, E. *et al.* **Efeitos imunológicos e não imunológicos de citocinas e quimiocinas na patogênese da cardiomiopatia crônica da doença de Chagas.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* vol. 104, p. 252–258, 2009.

DASTIDAR, A. G., Harries I, Pontecorboli G, *et al.* **Native T1 mapping to detect extent of acute and chronic myocardial infarction: comparison with late gadolinium enhancement technique.** *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 35, n. 3, p. 517–27, 2019.

DE CARVALHO, A C, *et al.* **Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*.** *Circ Res.*, v. 70, n. 4, p. 733-42, 1992.

DE PAOLA, A A *et al.* **Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis.** *Am J Cardiol*, v. 65, n. 5, p. 360-3, 1990.

DE SOUZA AP, Tang B, Tanowitz HB, Araujo-Jorge TC, Jelicks EL. **Magnetic resonance imaging in experimental Chagas disease: a brief review of the utility of the method for monitoring right ventricular chamber dilatation.** *Parasitol Res*, v. 97, n. 2, p.87–90, 2005.

DEL CASTILLO, JM *et al.* **Left ventricular two dimensional strain in indeterminate form of chagas' disease.** *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* Vol. 22, p. 31-5, 2009

DEL CASTILLO, J M; HERSZKOWICZ, N; FERREIRA,C. **Speckle Tracking - a contratilidade miocárdica em sintonia fina.** *Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.*, v.23, n. 3, p. 46-54, 2010.

DEL CASTILLO, J M; SILVEIRA, C A M; ALBUQUERQUE, E S. **Rotação, *twisting* e torção miocárdicas avaliados pela ecocardiografia bidimensional (*Speckle Tracking*).** *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*, v. 25, p. 206-213, 2012.

DELGADO, V; BUCCIARELLI-DUCCI, C; BAX, J J. **Diagnostic and prognostic roles of echocardiography and cardiac magnetic resonance.** *J Nucl Cardiol*, v. 23, p. 1399-1410, 2016.

D'HOOGE, J *et al.* **Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations.** *Eur. J. Echocardiogr.*, v. 1, p.154-170, 2000.

DIAS, JC. **The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review.** *Rev Soc Bras Med Trop.*, vol. 22, p. 147–156, 1989.

DIAS, J C P *et al.* **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.** *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 25, p. 7-86, 2016. ISSN 2237-9622.

DISERTORI, M; MASÈ, M; RAVELLI, F. **Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias.** *Trends Cardiovasc Med*, p. 1-8, 2017.

DHORE-PATIL, A.S., ANEJA, A.**Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Ischemic Cardiomyopathy.** *Heart Failure Clinics.* vol. 17, p. 41-56, 2021.

DURAND JL, Tang B, Gutstein DE, Petkova S, Teixeira MM, Tanowitz HB, *et al.* **Dyskinesia in Chagasic myocardium: centerline analysis of wall motion using cardiac-gated magnetic resonance images of mice.** *Magn Reson Imaging.* v. 24, n. 8, p. 1051–7, 2006.

- DUTRA, W. O., ROCHA, M. O., TEIXEIRA, M. M. **The clinical immunology of human Chagas disease.** Trends Parasitol. vol. 21, p. 581–587, 2005.
- EDVARDBSEN, T; HAUGAA, K; AMLIE, J. **Methods for estimating the risk for ventricular arrhythmias in a subject.** Google Patents; 2014.
- EDVARDBSEN, T; KLÆBOEL, G.; HAUGAA, K.H. **The infarcted myocardium and mechanical dispersion: another brick in the wall.** Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging, p. 1235–1236, 2020.
- EEK C *et al.* **Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion inpatients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome.** Eur J Echocardiogr., vol. 11, p. 501-8, 2010.
- Falchetto, E.B. *et al.* **Diagnostic challenges of Chagas cardiomyopathy and CMR imaging.** Glob Heart, vol. 10, p. 181-187, 2015.
- FELDMAN, A M; MCNAMARA, D. **Myocarditis.** N Engl J Med, v. 343, p. 1388-1398, 2000.
- FLETT, AS; HASLETON, J; COOK, C. *et al.* **Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance.** J Am Coll Cardiol Img, vol. 4, p. 150–6, 2011.
- GARCIA-ALVAREZ, A *et al.* **Myocardial Deformation Analysis in Chagas Heart Disease With the Use of Speckle Tracking Echocardiography.** J Cardiac Fail, v. 17, p.1028-1034, 2011.
- GARZON, S A; LORGA A M; NICOLAU, J C. **Electrocardiography in Chagas' heart disease.** Revista Paulista de Medicina, v. 113, p. 802-13, 1995.
- GEYER, H *et al.* **Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications.** J Am Soc Echocardiogr., v. 23, p. 351–369, 2010.
- GOMES, VAM *et al.* **Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function.** J Am Soc Echocardiogr, vol. 29, p. 679-88, 2016.
- GULATI, A *et al.* **Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.** JAMA, vol. 309, 896–908, 2013.
- GRUN, S. *et al.* **Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery.** J Am Coll Cardiol, vol. 59, p. 1604–15, 2012.
- GRUPPI, C . *et al.* **Holter Monitoring in Chagas' Heart Disease.** Sao Paulo Med J., v. 113, n. 2, p. 835-840, 1995.

HALAND, T. F. *et al.* **Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging., v. 17, n. 6, p. 613–21, 2016.

HANSEN, M.W; MERCHANT, N. **MRI of hypertrophic cardiomyopathy: part 2, Differential diagnosis, risk stratification, and posttreatment MRI appearances.** AJR, v. 189, p.1344-52, 2007.

HASSELSBERG, N E *et al.* **Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy.** Cardiovasc imaging, v. 17, p. 343-350, 2016.

HAUGAA, K H *et al.* **Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome.** Eur Heart J, v. 30, p. 330 –7, 2009.

HAUGAA, K H *et al.* **Mechanical Dispersion Assessed by Myocardial Strain in Patients After Myocardial Infarction for Risk Prediction of Ventricular Arrhythmia.** J Am Coll Cardiol Img, v. 3, p. 247-256, 2010a.

HAUGAA, K H *et al.* **Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: Mechanical consequences of ion channel dysfunction.** Circulation., v. 122, n. 14, p. 1355–63, 2010b.

HAUGAA, H K *et al.* **Risk Assessment of Ventricular Arrhythmias in Patients With Nonischemia Dilated Cardio Myopathy by Strain Echocardiography.** J Am Soc Echocardiographic, v. 25, p. 667-673, 2012.

HAUGAA, K H *et al.* **Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction.** JACC Cardiovasc Imaging., v. 6, n. 8, p. 841–50, 2013.

HELLE-VALLE, T *et al.* **New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography.** Circulation, v. 112, p. 3149-3156, 2005.

HIGUCHI, M.L.F. *et al.* **Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas disease: a three dimensional confocal microscopy study.** Heart. Vol. 82(3), p. 279–85, 1999.

HIGUCHI, M.L., FLORIANO MORAIS, C.D., PEREIRA BARRETO, A. C., *et al.* **The Role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies.** Clin Cardiol vol. 10, p. 665–70, 1987.

HISS, F.C *et al.* **Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy.** JACC Cardiovasc Imaging, vol. 2(2), p. 164-72, 2009. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.

JACKSON, E., BELLENGER, N., SEDDON, M., HARDEN, S., PEEBLES, C. **Ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathies--cardiac MRI appearances with delayed enhancement.** Clin Radiol. vol. 62, p. 395-403, 2007. doi: 10.1016/j.crad.2006.11.013. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17398263.

JENS-UWE, V. *et al.* **Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging, vol. 16, p. 1–11, 2015

RASSI, A. Jr., RASSI, A., MARIN-NETO, J.A. **Chagas disease.** Lancet. vol. 17, p. 1388-402, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X. PMID: 20399979.

KALIL, R. FILHO; ALBUQUERQUE, C.P. **Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease.** Sao Paulo Medical Journal/RPM, vol. 113, 1995.

KALIL, R.; BOCCHI, E.A.; FERREIRA, B.M. *et al.* **Imagem por ressonância magnética na cardiopatia chagásica crônica. Correlação com biopsia endomiocárdica [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings].** Arq Bras Cardiol. vol. 65, p.413-6, 1995. Portuguese. PMID: 8729858.

KAWAKAMI, H. *et al.* **Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Am Coll Cardiol Img, vol. 13, p. 562–72, 2020.

KEARNEY, L.G. *et al.* **Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging. vol.13, p. 827-33, 2012.

KIM, R J, *et al.* **Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function.** Circulation, v. 100, p. 1992-2002, 1999.

KIM, H.W., FARZANEH-FAR, A; KIM, R.J. **Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications.** J Am Coll Cardiol 55, p. 1–16, 2009.

KLOEBOE, L G *et al.* **Prognostic value of left ventricular deformation parameters in patients with severe aortic stenosis: a pilot study of the usefulness of strain echocardiography.** J Am Soc Echocardiogr, v. 30, p. 727-735, 2017.

KONSTAM, M.A., ABBOUD, F.M. **Ejection Fraction: Misunderstood and Over-rated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure).** Circ, v. 135, p. 717–719, 2017.

KOWALSKI, M *et al.* **The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography.** Eur. J. Echocardiogr., v. 4, p. 81-91, 2003.

KRAMER, C *et al.* **Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols.** J Cardiovasc Magn Reson vol. 10, p. 35, 2008.

KWONG, R.Y. **Measuring Myocardial Scar by CMR.** JACC: Cardiovascular Imaging, vol. 4, p. 157-60, 2011.

KWON DH, Halley CM, Carrigan TP, *et al.* **Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study.** J Am Coll Cardiol Img, vol. 2, p. 34–44, 2009.

LANCELOTI, P *et al.* **Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking.** J Am Soc Echocardiogr., vol. 21, p. 1331-6, 2008.

LANG, R. M. *et al.* **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr, vol. 28, p. 1-39, 2015.

LEE, SP *et al.* **Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis.** Radiology vol. 274, p. 359–69, 2015.

LEE, SP *et al.* **Early detection of subclinical ventricular deterioration in aortic stenosis with cardiovascular magnetic resonance and echocardiography.** J Cardiovasc Magn Reson vol.15, p.72, 2013.

LIANG, k. *et al.* **Cardiovascular Magnetic Resonance of Myocardial Fibrosis, Edema, and Infiltrates in Heart Failure.** Heart Fail Clin, v. 17, n. 1, p. 77-84, 2021.

LIE, H Y *et al.* **Lower than expected burden of premature ventricular contractions impairs myocardial function.** Eur J Heart Fail, v. 4, p. 585-594, 2017.

LIJNEN, PJ; PETROV, VV. **Role of intracardiac renin-angiotensin-aldosterone system in extracellular matrix remodeling.** Methods Find Exp Clin Pharmacol, vol. 25(7), p. 541-564, 2003.

LIMA, P. E.; SILVA, R. de C. da; FERNANDES, A. M. S.; MENEZES, M. S.; CAMARA, E. J. N. **Deformação Miocárdica (Strain) e Fibrose Miocárdica na Forma Cardíaca Leve da Doença de Chagas.** Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc., v. 34, n. 3, eabc173, mar. 2021.

MACEDO R, Schmidt A, Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA. **MRI to assess arrhythmia and cardiomyopathies.** JMagn Reson Imaging JMRI, V. 24, N.6, p. 1197–206, 2006.



MACIEL, B C et al. **Ventricular function in Chagas' heart disease.** São Paulo Med J, p. 814-820, 1985.

MADRY, W; KAROLCZAK, M A. **Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2 D.** Part I. J Ultrason, v. 16, p. 304-316, 2016.

MADRY, W; KAROLCZAK, M A. **Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2 D.** Part II. J Ultrason, v. 16, p. 304-316, 2016.

MADY C *et al.* **Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy.** Circulation. vol. 90, p. 3098-102, 1994.

MADY, C *et al.* **Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease.** Am J Cardiol. vol.84, p. 354–6, 1999.

MAHRHOLDT, H., WAGNER, A., JUDD, R.M. *et al.* **Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies.** Eur Heart J vol. 26, p. 1461-74, 2005.

MAHRHOLDT, H *et al.* **Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis.** Circulation, v. 114, p.1581–1590, 2006. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509

MANDOLI, G E. *et al.* **Novel Approaches in Cardiac Imaging for Non-invasive Assessment of Left Heart Myocardial Fibrosis.** Front. Cardiovasc. Med., v. 8, p.1-15, 2021.

MARIN-NETO, J A *et al.* **Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy.** The American Journal of Cardiology, v. 69, p. 780-4, 1992.

MARIN-NETO, JA, *et al.* **Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease.** Sao Paulo Med J, vol. 113(2), p. 826-34, 1995. doi: 10.1590/s1516-31801995000200014.

MARIN-NETO, J A; SIMÕES, M A; SARABANDA, A V. **Cardiopatia chagásica.** Arq Bras Cardiol., v. 72, n. 3, p. 247-63, 1999.

MARIN-NETO JA, CUNHA-NETO E, MACIEL BC, SIMÕES MV. **Pathogenesis of chronic Chagas heart disease.** Circulation, v. 115, p. 1109-23, 2007.

MARIN-NETO, J A *et al.* **Pathogenesis of chronic chagas heart disease.** Circulation, v. 115, p. 1109-1123, 2007.

MARIN-NETO JA, SIMOES MV, RASSI JUNIOR A. **Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements.** Rev Soc Bras Med Trop., v. 46, p. 536–41, 2013. This paper is an extensive review of the

coronary microvascular disturbances that contribute to the complex pathogenesis of Chagas heart disease.

MARTINELLI FILHO, M; SIQUEIRA, S F; MOREIRA, H *et al.* **Probability of Occurrence of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Chagas' Disease versus Non-Chagas' Disease.** PACE, v. 23, p. 1944-46, 2000.

MARWICK, T H *et al.* **Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†.** J Am Soc Echocardiogr [Internet]. Elsevier Inc; v. 28, n. 7, p. 727–54, 2015. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731715003466>

MAYA, J D *et al.* **Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy.** Biol Res., v. 43, n. 3, p. 323–31, 2010.

MELLO DE OLIVEIRA, J.A., MEIRA OLIVEIRA, J.S., KOBERLE F. **Pathologic anatomy of the His-Tawara system and electrocardiographic abnormalities in chronic Chagas' heart disease.** Arq. Bras. Cardiol. vol. 25, p. 17–25, 1972

MELLO, R P *et al.* **Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease.** Arq Bras Cardiol, v. 98, p. 421-430, 2012.

MESSROGHLI DR, Radjenovic A, Kozerke S, *et al.* **Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high resolution T1 mapping of the heart.** Magn Reson Med, v 52, p.141–6, 2014.

MIRSKY, I; PARMLEY, W W. **Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart.** Circ Res.,v. 33, n. 2, p. 233-43, 1973.

MIYAZAKI, S *et al.* **Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: A two-dimensional speckle-tracking study.** Echocardiography. Vol. 28, p. 703-8, 2011.

MOORE, C.C. *et al.* **Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging.** Radiology, v. 214, p. 453-466, 2000.

MORAVSKY, G. *et al.* **Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR.** J Am Coll Cardiol Img vol. 6, p. 587–96, 2013.

MOREO, A. *et al.* **Influence of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Diastolic Function.** Circ. Cardiovasc. Imaging, v. 2, p. 437–443, 2009.

MUSER, D *et al.* **Prevalence, correlates, and prognostic relevance of myocardial mechanical dispersion as assessed by feature-tracking cardiac magnetic resonance after a first ST-segment elevation myocardial infarction.** Am J Cardiol vol. 120, p.527–533, 2017.

MU, Y, QIN, C, WANG C, HUOJIAABUDULA, G. **Two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging in evaluation of early changes in left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension.** Echocardiography. Vol. 27, p. 146-54, 2010.

NAGUEH, S.F. *et al.* **Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr. vol. 29, p.277-314, 2016.

NAHUM, J *et al.* **Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients.** Circ Cardiovasc Imaging. Vol. 3, p. 249-56, 2010.

NUCIFORA G *et al.* **Impact of left ventricular dyssynchrony early on left ventricular function after first acute myocardial infarction.** Am J Cardiol vol. 105, p.306–11, 2010.

NUNES, M.C. *et al.* **Predição de mortalidade na cardiopatia chagásica.** Especialista Rev Cardiovasc Ther. vol. 10, p. 1173–1184, 2012.

NUNES, M C P *et al.* **Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects.** J Am Coll Cardiol,v. 62, p.767-76, 2013.

NUNES MCP, BADANO LP, MARIN-NETO JA, EDVARSDEN T, FERNANDEZ-GOLFIN C, BUCCIARELLI-DUCCI C, *et al.* **Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI).** Eur Heart J Cardiovasc Imaging, v. 19, p. 459-60n, 2018.

ORIA, J; RAMOS, J. **Alterações do parassimpático do coração nos portadores de megaesôfago.** Arq Bras Cardiol.,v. 2, p.311–316, 1949.

PARASKEVAIDIS, IA *et al.* **Two-dimensional strain analysis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal systolic function: A 12-month follow-up study.** Am Heart J. vol. 158, p. 444-50, 2009.

PATTANAYAK, P. ; BLEUMKE D. A. **Tissue Characterization of the Myocardium State of the Art Characterization by Magnetic Resonance and Computed Tomography Imaging.** Radiol Clin N Am, v. 53, p. 413–423, 2015.

PERK, G.; TUNICK, P.A.; KRONZON, I. **Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications.** J Am Soc Echocardiogr, v. 20, n. 3, p. 234-43, 2007.

PLANA, J.C. *et al.* **Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular**

**Imaging.** Eur Heart Journal, vol. 15, p. 1063–1093, 2014. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>

PINHEIRO, MVT *et al.* **Associations between Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping Parameters and Ventricular Arrhythmia in Patients with Chagas Disease.** Am. J. Trop. Med. Hyg., vol. 103, p. 745–751, 2020.

POPOVIC, ZB *et al.* **Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging.** J Am Soc Echocardiogr, vol. 21, p. 299-305, 2008.

RADEMAKERS, F E *et al.* **Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by nmr tagging.** Circulation.,v. 89, n. 3, p. 1174-82, 1994

RASSI JÚNIOR, A *et al.* **Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas.** Arq Bras Cardiol., v. 65, n. 4, p.377-87, 1995.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, A; LITTLE, W. **Chagas' Heart Disease.** Clin Cardiol, v. 889, p. 883–9, 2000.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, S G; RASSI, A. **Sudden death in Chagas' disease.** Arq Bras Cardiol.,v. 76, p. 75-96, 2001.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, A; MARIN-NETO, J A. **Chagas disease.** Lancet [Internet]. Elsevier Ltd, v. 375, n. 9723, p. 1388–402, 2010. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)

REGUEIRO, A *et al.* **Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance.** Int J Cardiol,v. 165, p.107–12, 2013.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. **Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis [Portuguese].** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 31, p. 301-314, 1998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000300008> >.

RIBEIRO, R A *et al.* **Custo-efetividade de cardiodesfi briladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado.** Arq Bras Cardiol,v. 95, p.577-586, 2010.

RIBEIRO, A L *et al.* **Diagnosis and Management of Chagas Disease and Cardiomyopathy.** Nat Rev Cardiol.,v. 9, p. 576-589, 2012.

RIDGWAY, J.P. **Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I.** J Cardiovasc Magn Reson 12, 71 (2010). <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-71>

ROCHA, M O; RIBEIRO, A L; TEIXEIRA, M M. **Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy.** Front Biosci,v. 8, p. e44-e54, 2003.

ROCHA, M O C; NUNES, M C P; RIBEIRO, A L. **Morbidity and Prognostic factors in Chronic Chagasic Cardiopathy.** Men Inst Oswaldo Cruz., v. 104, n. 1, p. 159-166, 2009.

ROCHITTE, C E *et al.* **Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity.** J Am Coll Cardiol, v. 46, p.1553-8, 2005.

ROCHITTE, CE; NACIF, MS, *et al.* **Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease.** Artif Organs, vol. 31, p. 259-267, 2007.

RODRÍGUEZ-ZANELLA, H *et al.* **Physiological Determinants of Left Ventricular Mechanical Dispersion. A 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic Study in Healthy Volunteers.** JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. American College of Cardiology Foundation, p. 5–6, 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.015>.

ROES, S D *et al.* **Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrastenhanced magnetic resonance imaging.** Am J Cardiol, v. 104, p. 312-7, 2009.

ROSENBAUM, A.N.; AGRE, K.E.; PEREIRA, N.L. **Genetics of dilated cardiomyopathy: Practical implications for heart failure management.** Nat. Rev. Cardiol., v. 17, p. 286–297, 2020.

ROSSI, M.A. **Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease.** Am Heart J vol.120, p. 233-236, 1990.

ROSSI MA. **The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease.** Int J Cardiol, v. 30, p. 335–40, 1991.

ROSSI, M A. **Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immu-nohistochemical observations.** Int J Cardiol, v. 66, p. 183-194, 1998.

ROSSI, M A; RAMOS, S G; BESTETTI, R B. **Chagas' heart disease: clinical pathological correlation.** Front Biosci., v. 8, p. e94-109, 2003.

SAGHIR, M; ARECES, M; MAKAN, M. **Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart).** J. Am. Soc. Echocardiogr., v. 20, p. 151-157, 2007.

SAITO, M *et al.* **Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy.** Heart vol. 0, p. 1-8, 2014.

SARA L, *et al.* **II Diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia**, v.103; p.1-86, 2014.

SARABANDA, A V *et al.* **Ventricular tachycardia in Chagas' disease: A comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms.** *Int J Cardiol.*, v.102, n. 1, p. 9–19, 2005.

SARVARI, S I *et al.* **Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction.** *Eur Heart J*, v. 32, p. 1089-1096, 2011.

SAWAYA, H *et al.* **Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients.** *Am J Cardiol.*, vol. 107, p.1375-80, 2011.

SCHMIDT A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, *et al.* **Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction.** *Circulation*, v. 115, p. 2006–14, 2007.

SCHMUNIS, G A; YADON Z E. **Acta Tropica Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem.** *Acta Trop* [Internet]. Elsevier B.V. v. 115, p. 14–21, 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003>

SCHNELL, F *et al.* **Mechanical Dispersion by strain echocardiography: a novel tool to diagnose hypertrophic cardiomyopathy in athletes.** *J Am Soc Echocardiogr*, v. 30, p. 251-261, 2017.

SCHULZ-MENGER, J., BLUEMKE, D.A., BREMERICH, J. *et al.* **Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update.** *J Cardiovasc Magn Reson* 2020. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>

SERRI, K *et al.* **Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy.** *J Am Coll Cardiol*, v. 21, p. 1175–1181, 2006.

SENRA, T *et al.* **Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with chagas cardiomyopathy.** *J Am Coll Cardiol*, v. 72(21), p. 2577-2587, 2018.

SHAH, A M; SOLOMON, S D. **Myocardial deformation imaging: current status and future directions.** *Circulation*, v. 125, p. e244-8, 2012.

SHENASA, M. **Fibrosis and Ventricular Arrhythmogenesis Role of Cardiac MRI.** *Card Electrophysiol Clin*, v. 11, p. 55 1–562, 2019.

SIMONETTI, O P *et al.* **An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction.** *Radiology*, v. 218, p. 215-23, 2001.

SINAGRA, G.; PINAMONTI, B.; Merlo, M. **Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management.** Springer Nature: Basingstoke, UK, 2019.

SJØLI, B, *et al.* **Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction.** *J Am Soc Echocardiogr.*, vol. 22, p. 1232-8, 2009.

SJØLI, B *et al.* **The advantage of global strain compared to left ventricular ejection fraction to predict outcome after acute myocardial infarction.** *Echocardiography*, v. 28, p. 556–63, 2011.

SOOKLIM K, MASKIELL C, BRETT NJ, HANSEN M, SLAUGHTER RE, HAMILTON-CRAIG CR. **Chagas cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: first case report in Australia.** *Intern Med J.*, v. 41, p. 846–8, 2011.

STANKOVIC I *et al.* **Myocardial mechanical and QTc dispersion for the detection of significant coronary artery disease.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*, v.16, n. 9, p. 1015–22, 2015.

STANTON, T., LEANO R., MARWICK, T.H. **Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring.** *Circ Cardiovasc Imaging.* V. 2, p. 356-364, 2009.

STREETER, D D *et al.* **Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole.** *Circ. Res.*, v. 24, p. 339-347, 1969.

TAFURI WL. **Patogenese.** In: Cangado JR, Chustet M, eds *Cardiopatía Chagásica.* Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, p. 1-9,1985.

TÁVORA, M Z P *et al.* **Characteristics and identification of sites of chagasic ventricular tachycardia by endocardial mapping.** *Arq Bras Cardiol*, v. 72, p.463–74, 1999.

TANOWITZ HB, *et al.* **Perspectives on Trypanosoma cruzi-induced heart disease (Chagas disease).** *Prog Cardiovasc Dis*, v. 51, p.524–39, 2009. doi:10.1016/j.pcad.2009.02.001.

TESKE, A J *et al.* **Echocardiographic Quantification of Myocardial Function Using Deformation Imaging, a Guide to Image Acquisition and Analysis Using Tissue Doppler and Speckle Tracking.** *Cardiovascular Ultrassound.*,v. 5, p.1-19, 2007.

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

TORREÃO *et al.* **Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance.** *JCMR*, v. 17, p. 97-108, 2015.

UELLEND AHL, M, SIQUEIRA, ME, CALADO, EB, *et al.* **Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in Chagas disease: clinical correlates and risk stratification.** Arq Bras Cardiol, vol. 107, p. 460–6, 2016.

UENO Y, NAKAMURA Y, TAKAHASHI M, INOUE T, ENDO S, KINOSHITA M, *et al.* **A highly suspected case of chronic Chagas' heart disease diagnosed in Japan.** Jpn Circ J., v. 59, p.219–23, 1995.

VASQUEZ, C *et al.* **Enhanced fibroblast-myocyte interactions in response to cardiac injury.** Circ Res. Vol. 107(8), p.1011-1020, 2010.

VOIGT, J U *et al.* **Definitions for a common standart for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging.** Eur Hert J Cardiovasc Imaging, v. 16, p. 1-11, 2015.

VOLPE, G.J. *et al.* **Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy.** J Am Coll Cardiol. vol. 72, p.2567-2576, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.035. PMID: 30466514.

WENG, Z, *et al.* **Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis.** J Am Coll Cardiol Img, vol. 9, p. 1392–402, 2016.

World Health Organization. **Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet].** Geneva: World Health Organization; 2015a [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>

World Health Organization. **Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates.** Wkly Epidemiol Rec. 2015b;90(6):33–44.

World Health Organization. (WHO). **Chagas Disease (American trypanosomiasis). [Cited in 2020 Apr 12]** Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/> . 2017.

WITKOWSKI, T.G., *et al.* **Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging. vol.14, p. 69-76, 2013.

YACOUB, S; MOCUMBI, A O; YACOUB, M H. **Neglected tropical cardiomyopathies: I. Chagas disease: myocardial disease.** Heart., v. 94, n. 2, p. 244–8, 2008.

YAMADA, T *et al.* **New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: use of signal-averaged electrocardiography.** Am Heart J vol. 126, p.626–31, 1993.

ZEGKOS, T. *et al.* **The prognostic implications of two-dimensional speckle tracking echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: current and future perspectives.** Cardiol Ver, vol. 26, p.130–136, 2018.





## 10. APÊNDICE E ANEXOS

### 10.1 ANEXO A - Instrumento de Coleta De Dados

## ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA E FIBROSE NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA.

ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:		Idade:
Endereço:		Cidade:
Mãe:		
Telefone:		
Nº Prontuário:	Data de Nasc.: ___/___/___	Sexo: ( ) F ( ) M

Sorologia: ( ) Positiva ( ) Negativa				
Tromboembolismo: ( ) Sim ( ) Não Local:				
AVC ( ) Sim Não ( ) Quando? A IT ( ) Sim Não ( ) Quando?				
Tratamento:				
Diuréticos: ( ) Sim ( ) Não				
Betabloqueador: ( ) Sim ( ) Não				
IECA: ( ) Sim ( ) Não				
BRA: ( ) Sim ( ) Não				
Espironolactona: ( ) Sim ( ) Não				
Digitálicos: ( ) Sim ( ) Não				
Vasodilatador: ( ) Sim ( ) Não				
Amiodarona: ( ) Sim ( ) Não				
Outros:				
Palpitações	0-Ausente	1-Rara (<1/mês)	3-Ocasional (1/mês-1/sem)	4-Frequente (>1mês)
Síncope:	0-Ausente	1-Rara (<1/mês)	3-Ocasional (1/mês-1/sem)	4-Frequente (>1mês)

Dor torácica	0-Ausente	1-Rara (<1/mês)	3-Ocasional (1/mês-1/sem)	4-Frequente (>1mês)
Peso (Kg):		Altura (cm):		IMC:
PA:		FC:		
Ausculta cardíaca:				
Exames Laboratoriais:				
ECG:				
Ritmo:	FC:	PRI:	QRS: ( ) < 120ms ( ) >120ms	
Ativação atrial:				
Ativação ventricular:				
Repolarização ventricular:				
ESV ( ) Sim ( ) Não		ESSV: ( ) Sim ( ) Não		
Ecocardiograma Transtorácico				
Ved:	VEs:	SIV:	PP:	
FEVE: Teichoz:		Simpson:		
VDF:		VSF:		
AE:	Volume AE:	Aorta:		
IM ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante				
IAo ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante				
IT ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante				
Onda E:		Onda A:	E/A:	
Doppler tecidual:				
Septal:	e'	a'		
Tecidual:	e'	a'		
Relação E/e':				

<b>VE:</b> Hipocinesia difusa: ( ) Sim ( ) Não Alteração Segmentar: ( ) Sim ( ) Não Parede septal: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Parede Lateral: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Parede Inferior: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Parede Anterior: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Parede Ínfero-lateral: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Parede ântero-septal: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical Aneurisma: ( ) Sim ( ) Não Trombo: ( ) Sim ( ) Não																				
<b>VD:</b> Diâmetro: ( ) Normal ( ) Aumentado Hipocontratilidade: ( ) Sim ( ) Não																				
<b>Strain global:</b> <table> <tr> <td>Septal: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> <tr> <td>Lateral: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> <tr> <td>Inferior: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> <tr> <td>Anterior: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> <tr> <td>Ínfero-lateral: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> <tr> <td>Septo anterior: Basal</td> <td>Médio:</td> <td>Apical:</td> </tr> </table>			Septal: Basal	Médio:	Apical:	Lateral: Basal	Médio:	Apical:	Inferior: Basal	Médio:	Apical:	Anterior: Basal	Médio:	Apical:	Ínfero-lateral: Basal	Médio:	Apical:	Septo anterior: Basal	Médio:	Apical:
Septal: Basal	Médio:	Apical:																		
Lateral: Basal	Médio:	Apical:																		
Inferior: Basal	Médio:	Apical:																		
Anterior: Basal	Médio:	Apical:																		
Ínfero-lateral: Basal	Médio:	Apical:																		
Septo anterior: Basal	Médio:	Apical:																		
<b>Dispersão Mecânica:</b>																				
<b>Ressonância Miocárdica:</b> Data do exame: Massa total: Massa LGE 6D:            %LGE 6D Massa LGE 3D:            %LGE 3D FWHM:                      %FWHM																				

## Holter 1

## Resumo estatístico

Totais	Frequência Cardíaca
Duração: (h)	Min.:
Nº total de QRS's	Média:
Ectópicos Ventriculares:	Máx.:
Ectópicos Supraventriculares:	FC >= 120bpm
Artefatos	FC <= 50 bpm

Arritmias Ventriculares	Pausas
Isoladas, das quais Em episódios de Bigeminismo Episódios em Pares Taquicardias	Pausas (>= 2,0s)

Arritmias Supraventriculares	Depressão do ST
Isoladas	C1: episódios
Pareadas	C2: episódios
Taquicardias	C3: episódios

Elevação do ST
C1: episódios
C2: episódios
C3: episódios

## Holter 2

## Resumo estatístico

Totais	Frequência Cardíaca
Duração: (h)	Min.:
Nº total de QRS's	Média:
Ectópicos Ventriculares:	Máx.:

<b>Ectópicos Supraventriculares:</b>	<b>FC <math>\geq</math> 120bpm</b>
<b>Artefatos</b>	<b>FC <math>\leq</math> 50 bpm</b>

<b>Arritmias Ventriculares</b>	<b>Pausas</b>
<b>Isoladas, das quais</b> <b>Em episódios de Bigeminismo</b> <b>Episódios em Pares</b> <b>Taquicardias</b>	<b>Pausas (<math>\geq</math> 2,0s)</b>

<b>Arritmias Supraventriculares</b>	<b>Depressão do ST</b>
<b>Isoladas</b>	<b>C1: episódios</b>
<b>Pareadas</b>	<b>C2: episódios</b>
<b>Taquicardias</b>	<b>C3: episódios</b>

<b>Elevação do ST</b>
<b>C1: episódios</b>
<b>C2: episódios</b>
<b>C3: episódios</b>

## 10.2 ANEXO B – Parecer Comitê de Ética UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** "Desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos para o diagnóstico laboratorial da Doença de Chagas"

**Pesquisador:** Manoel Otávio da Costa Rocha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66026117.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.422.015

#### Apresentação do Projeto:

**Título do projeto:** "Desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos para o diagnóstico laboratorial da Doença de Chagas".

**CAAE:** 66026117.3.0000.5149

**Aprovação pelo COEP-UFMG:** Parecer número 2.018.847 datado de 17 de Abril de 2017

#### Objetivo da Pesquisa:

conforme Parecer número 2.018.847 datado de 17 de Abril de 2017.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente avaliados conforme Parecer número 2.018.847 datado de 17 de Abril de 2017

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores solicitam dispensa de TCLE para subprojeto com a seguinte justificativa:

#### Justificativa:

A proposta será submetida como um aditivo para um projeto mais amplo e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG), com o número de processo CAAE

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 2025

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3429-4592

**E-mail:** coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.422.015

66026117.3.0000.5149. Não serão coletadas novas amostras dos pacientes, neste caso, será solicitado a dispensa de TCLE para este sub-projeto, com o objetivo de gerar novos produtos biotecnológicos para o diagnóstico da Doença de Chagas e realizar uma comparação com os métodos atuais que foram empregados no projeto. Entretanto, durante a realização do projeto, poderão ser submetidas ao COEP novas emendas ao projeto original para inclusão de novas amostras no projeto, sejam obtidas de bancos de soro de colaboradores ou amostras a serem coletadas de novos pacientes, caso seja necessário para atender os objetivos da presente proposta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequadamente apresentados conforme Parecer número 2.018.847 datado de 17 de Abril de 2017

**Recomendações:**

A falta de uma carta explicando o motivo da emenda dificultou a análise pelo Comitê de Ética.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa sob responsabilidade do Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, intitulado: "Desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos para o diagnóstico laboratorial da Doença de Chagas".

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_100593_1_E1.pdf	21/11/2017 10:48:40		Aceito
Outros	660261173pareceasa.pdf	17/04/2017	Vivian Resende	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 51 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3402-4302 E-mail: coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.422.015

Outros	660261173pareceass.pdf	17:08:40	Vivian Resende	Aceito
Outros	660261173aprovaass.pdf	17/04/2017 17:08:25	Vivian Resende	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	21/03/2017 15:14:40	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DHC.pdf	06/03/2017 15:03:23	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PG.pdf	06/03/2017 15:02:09	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CM.pdf	06/03/2017 14:59:43	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HC.pdf	06/03/2017 14:59:26	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso.pdf	06/03/2017 14:59:03	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa.pdf	06/03/2017 14:56:12	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	06/03/2017 14:53:00	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	660261173emendaassinada.pdf	07/12/2017 12:27:41	Vivian Resende	Aceito
Outros	660261173pareceremassinado.pdf	07/12/2017 12:27:52	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 07 de Dezembro de 2017

Assinado por:  
Vivian Resende  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3403-4552 E-mail: conep@pppq.ufmg.br

### 10.3 APÊNDICE A - Termo de Consentimento para Participar de Estudo de Pesquisa Clínica: Indivíduos Chagásicos.

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O sr.(a) está sendo convidado(a) a participar em uma pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA E FIBROSE NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA”**. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Ainda que, por força de sua natureza, este documento contenha expressões pouco comuns para pessoas não ligadas a área médica, é fundamental que o senhor ou a senhora sintam-se esclarecidos quanto aos riscos, benefícios e desconfortos dos procedimentos, e mediante as informações que lhe forem prestadas, possa optar livremente pela realização ou não desses procedimentos. É de extrema importância, portanto, que ao ler este documento, todas as dúvidas fiquem devidamente esclarecidas.

#### OBJETIVO DA PESQUISA

A finalidade deste estudo é avaliar se alteração no ecocardiograma está associado à fibrose na ressonância miocárdica em pacientes portadores de doença de Chagas. Poderão participar deste estudo pessoas com o diagnóstico de doença de Chagas e que apresentam miocardiopatia dilatada chagásica e com arritmias ventriculares complexas.

Você será entrevistado sobre a sua doença e examinado por um médico do ambulatório no Centro de Referência em Doença de Chagas da UFMG no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. A entrevista médica e o exame clínico serão registrados em uma ficha para posterior estudo. O sr. (a) então, será submetido à realização dos demais exames complementares que incluem: eletrocardiograma, ecocardiograma, ressonância miocárdica e Holter de 24 h. É importante ressaltar que muitos desses exames fazem parte do acompanhamento habitual do paciente com cardiopatia chagásica e, provavelmente, sr (a) já está familiarizado com esses procedimentos.

O curso clínico da doença de Chagas é extremamente variável e, apesar de muitos indivíduos permanecerem assintomáticos por longos períodos, aproximadamente um terço dos pacientes infectados desenvolvem forma cardíaca grave. Neste estudo procuramos identificar novos fatores associados a um curso desfavorável na doença de Chagas, que poderão ajudar na elaboração de novas estratégias para o acompanhamento e tratamento dos pacientes.

## DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS

Os procedimentos propostos são tipicamente não invasivos e apresentam risco mínimo. Você poderá sentir dor no local da picada da agulha (para a coleta de sangue). Poderá ocasionalmente surgir hematoma no local da punção. Poderá ocorrer também, vermelhidão na pele após retirada dos eletrodos colocados no tórax. Você não receberá nenhum benefício direto com este estudo, mas os resultados poderão ajudar no melhor entendimento sobre o risco de morte súbita em pacientes como você.

## FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Após a realização dos exames não haverá a necessidade de segmento especial ou complementar. O sr. (a) continuará a ser acompanhado de maneira habitual no Ambulatório de Doença de Chagas.

## GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

O sr. (a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Se o sr. (a) concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador, seu médico, a equipe do estudo, o Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a seus dados para verificar as informações do estudo. O sr. (a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Sua participação no estudo é voluntária. O sr. (a) pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. O sr. (a) não perderá qualquer benefício ao qual o sr. (a) tem direito. O sr. (a) não será proibido de participar de novos estudos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (ou até 10 (dez) anos) na Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

## DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA E FIBROSE NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. O(a) professor(a) orientador(a) Manoel Otávio da Costa Rocha certifica-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo poderá procurar o pesquisador no endereço Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Santa Efigênia, Belo Horizonte, telefone: (31) 3277-1198. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG, no telefone (31) 3409-4592 ou no endereço Avenida Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º Andar – Sala 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

\_\_\_\_\_ Nome  
completo do participante Data

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador (doutorando) Data