

Presença e Extensão da Fibrose Miocárdica na Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Estudo de Ressonância Magnética

The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance

Marcia Maria Noya-Rabelo,^{1,2} Carolina The Macedo,^{1,3} Ticiano Larocca,³ Admilson Machado,² Thais Pacheco,² Jorge Torreão,¹ Bruno Solano de Freitas Souza,³ Milena B. P. Soares,³ Ricardo Ribeiro-dos-Santos,³ Luis Claudio Lemos Correia,^{1,2} Hospital São Rafael - Fundação Monte Tabor;¹ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;² Centro de Biotecnologia e Terapia Celular,³ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Dados prévios têm demonstrado que pacientes na forma indeterminada podem apresentar fibrose miocárdica à ressonância magnética (RM). No entanto, são poucas as informações disponíveis quanto ao grau de fibrose miocárdica apresentada por esses indivíduos, o que guardaria relação com o potencial dessa variável na predição de evolução para a forma cardíaca da doença de Chagas.

Objetivos: Descrever a frequência e extensão da fibrose miocárdica avaliada por RM em pacientes da forma indeterminada, comparando com as outras formas da doença.

Métodos: Pacientes consecutivamente admitidos tiveram história clínica colhida e foram submetidos à realização de exames laboratoriais e RM.

Resultados: Foram estudados 61 pacientes portadores da doença de Chagas, com média de idade de 58 ± 9 anos, sendo 17 pacientes na forma indeterminada, 16 na forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e 28 na forma com disfunção do VE. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. Realce tardio foi detectado em 37 pacientes (64%). Foi identificada fibrose miocárdica em 6 indivíduos na forma indeterminada (41%; IC95% 23 – 66), proporção semelhante à observada na forma cardíaca sem disfunção do VE (44%); $p = 1,0$. Entre os indivíduos com fibrose, a área total do miocárdio acometida foi de 4,1% (IIQ: 2,1 – 10,7) na forma indeterminada versus 2,3% (IIQ: 1 – 5) na forma cardíaca sem disfunção do VE ($p = 0,18$). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos indivíduos na forma indeterminada foi semelhante aos portadores da forma cardíaca sem disfunção ventricular ($p = 0,09$).

Conclusão: A presença de fibrose na forma indeterminada da doença de Chagas tem frequência e extensão semelhante à forma cardíaca sem disfunção, o que sugere que a primeira faz parte de um espectro de doença subclínica, em vez da ausência de acometimento cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Fibrose; Imagem por Ressonância Magnética.

Abstract

Background: Previous data has shown that patients in the indeterminate form of Chagas disease may present myocardial fibrosis as shown on through magnetic resonance imaging (MRI). However, there is little information available regarding the degree of severity of myocardial fibrosis in these individuals. This variable has the potential to predict the evolution of Chagas' disease into its cardiac form.

Objectives: To describe the frequency and extent of myocardial fibrosis evaluated using an MRI in patients in the indeterminate form, and to compare it with other forms of the disease.

Methods: Patients were admitted one after another. Their clinical history was collected and they were submitted to laboratory exams and an MRI.

Results: Sixty-one patients with Chagas' disease, with an average age of 58 ± 9 years old, 17 patients in the indeterminate form, 16 in the cardiac form without left ventricular (LV) dysfunction and 28 in the cardiac form with LV dysfunction were studied. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Late enhancement was detected in 37 patients (64%). Myocardial fibrosis was identified in 6 individuals in indeterminate form (41%; 95% CI 23-66) in a proportion similar to that observed in cardiac form without LV dysfunction (44%); $p = 1.0$. Among the individuals with fibrosis, the total area of the affected myocardium was 4.1% (IIQ: 2.1 - 10.7) in the indeterminate form versus 2.3% (IIQ: 1-5) in the cardiac form without LV ($p = 0.18$). The left ventricular fraction ejection in subjects in the indeterminate form was similar to that of the individuals in the cardiac form without ventricular dysfunction ($p = 0.09$).

Conclusion: The presence of fibrosis in the indeterminate form of Chagas' disease has a frequency and extension similar to that of in the cardiac form without dysfunction, suggesting that the former is part of a subclinical disease spectrum, rather than lacking cardiac involvement. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Fibrosis; Magnetic Resonance Imaging.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcia Maria Noya Rabelo •

Rua Queira Deus Cond. Rio Joanes, Lt B13. CEP 42-713-480, Portão, Lauro de Freitas, BA – Brasil

E-mail: marcianoya@cardiol.br, marcianoya@gmail.com

Artigo recebido em 03/05/2017, revisado em 17/08/2017, aceito em 21/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180016

Introdução

A doença de Chagas é um problema endêmico em países da América Latina, de caráter potencialmente debilitante, já tendo promovido perda estimada de 750 mil anos de vida produtiva.¹⁻⁵ Reconhece-se a presença de três estágios na doença de Chagas: agudo, indeterminado e crônico.^{4,6} Após a fase aguda, cerca de dois terços dos pacientes infectados permaneceram na forma indeterminada, caracterizada pela ausência de manifestações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas significativas. No entanto, esses pacientes não ficam livres de ter a doença manifestada e um terço progride para algum tipo de manifestação cardíaca e/ou digestiva, sendo reclassificados como crônicos.⁷

A identificação do paciente da forma indeterminada propenso a evoluir para a forma crônica serviria de base para a pesquisa de estratégias preventivas e um melhor entendimento dos processos patológicos que levam a essa evolução. No entanto, não há marcadores nem modelos preditores capazes de estimar o risco dessa mudança.

Nessa linha de raciocínio, vários pesquisadores consideram a fibrose miocárdica como um possível substrato para o desenvolvimento e a progressão da disfunção ventricular, arritmia e para a morte.^{3,8-10} O processo etiopatogênico que promove a fibrose envolve uma relação multifatorial entre os aspectos relacionados ao agente etiológico e aqueles relativos ao hospedeiro.^{2,11-14}

O advento da ressonância magnética cardíaca (RMC), com a utilização da técnica de realce tardio, permite a identificação de fibrose miocárdica, sendo considerada padrão-ouro com estreita correlação anatomopatológica.¹⁵ Há evidências de que a RMC é capaz de fornecer imagens com alta resolução espacial e elevada acurácia na avaliação da função ventricular.¹⁶ Dados prévios têm demonstrado que mesmo pacientes com a forma indeterminada podem apresentar fibrose miocárdica quando testados por RMC.¹⁷ No entanto, são poucos os dados disponíveis quanto ao grau de fibrose miocárdica apresentada por esses indivíduos, o que guardaria relação com o potencial dessa variável na predição de evolução para a forma cardíaca. O intuito deste trabalho é descrever a frequência e a extensão da fibrose miocárdica avaliada por RMC em pacientes da forma indeterminada. A fim de contextualizar essa magnitude, esses pacientes foram comparados ao grupo com forma crônica cardíaca com ou sem disfunção do ventrículo esquerdo.

Métodos

População do estudo

Indivíduos com doença de Chagas foram recrutados, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013, no ambulatório de doença de Chagas do Hospital São Rafael, centro de referência terciário em Salvador, Bahia, Brasil.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 70 anos e diagnóstico da doença de Chagas confirmado por dois testes sorológicos positivos (hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta). Os critérios de exclusão foram: forma aguda da doença de Chagas; infarto do miocárdio

prévio ou doença arterial coronariana conhecida ou presença de dois fatores de risco; doença valvular primária; doença renal terminal em diálise; hepatite ativa ou cirrose; doenças hematológicas, neoplásicas ou ósseas e contraindicação para ressonância magnética.

O estudo cumpriu o determinado pela Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Rafael. Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Informado antes de sua inclusão.

Formas da Doença de Chagas

A forma indeterminada foi definida pela presença de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na ausência de manifestações clínicas e sinais de envolvimento cardíaco caracterizado por eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma normais. A forma cardíaca sem disfunção ventricular foi definida por indivíduos com envolvimento cardíaco conhecido por eletrocardiograma anormal (tipicamente, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio ântero-superior esquerdo) e sem disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma; e a forma cardíaca com disfunção ventricular foi composta por indivíduos com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida.

Dados clínicos e laboratoriais

Todos os indivíduos realizaram exames bioquímicos, eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax, holter 24 horas, teste ergométrico, ecocardiograma com doppler e RMC. Para classificação do escore de Rassi foi conferida pontuação da seguinte forma: classes funcionais III e IV pela *New York Heart Association* (NYHA) (5 pontos), cardiomegalia ao raio-X (5 pontos), disfunção ventricular esquerda global ou segmentar ao ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não sustentada ao holter 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do QRS ao eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Foram então classificados em 3 grupos de risco de acordo com a pontuação obtida: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos).¹⁸

Ressonância magnética cardíaca

A RMC foi realizada utilizando-se o sistema Sigma HDx1,5-T (General Electric; Fairfield, CT, EUA). Para avaliação da função do ventrículo esquerdo foram adquiridas imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, em apneia expiratória, nos planos eixo curto, eixo longo e quatro câmaras, em sequências diferentes. Os parâmetros de aquisição aplicados para a sequência dinâmica foram: tempo de repetição (TR) de 3,5 ms, tempo de eco (TE) de 1,5 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) de 60°, largura de banda de 125 kHz, campo de visão de 35 x 35 cm, matriz de 256 x 148, resolução temporal (RT) de 35 ms, espessura de corte de 8,0 mm, sem intervalo entre os cortes. Imagens por técnica de realce tardio foram adquiridas a cada batimento cardíaco, 10 a 20 minutos após a administração de um contraste à base de gadolínio (0,1 mmol/kg), utilizando TR de 7,2 ms, TE de 3,1 ms, ângulo de inclinação de 20°, primeira fase do ciclo cardíaco, número de linhas por seguimento de 16/32, tamanho da matriz 256 x 192, espessura de corte de 8,0 mm, intervalo entre os cortes de 2 mm, campo de visão de 32 a 38 cm, tempo

de inversão de 150 a 300 ms, largura de banda de 31,25 kHz, 2 NEX (número de excitações). A técnica de realce tardio foi usada para investigar a presença de fibrose miocárdica, a qual foi estimada por um método qualitativo (visual), pela presença ou ausência de realce tardio, localização e padrão apresentados; e de modo quantitativo, em valores percentuais em relação à massa total do miocárdio. Todas as análises foram realizadas com o programa Siemens Argus (Siemens AG, Munique, Alemanha).

Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos em números (percentagens, intervalo de confiança de 95% — IC95%), e os dados contínuos foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Determinou-se a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis contínuas com distribuição normal foi realizada pelo teste *t* de Student não pareado e Anova (*one-way analysis*). Foi utilizado o método de Bonferroni para comparação *post-hoc* entre os grupos. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções. Para análise das variáveis contínuas não normais utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Regressão linear simples foi usada nas associações entre massa fibrótica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. As análises foram realizadas empregando o programa SPSS, versão 20.0 (IBM), e valores de *p* inferiores a 0,05 (teste bicaudal) foram considerados estatisticamente significativos.

Como análise primária *a priori*, foi descrita frequência e extensão da fibrose miocárdica na forma indeterminada, sendo comparadas as formas cardíacas sem e com disfunção. Como análises secundárias *post-hoc*, foi testada associação de fibrose com fração de ejeção e escore de Rassi, assim como parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados entre a forma indeterminada e cardíaca sem disfunção.

Resultados

Características clínicas

Foram avaliados 61 indivíduos portadores da doença de Chagas, 56% do sexo feminino, idade média de 58 ± 9 anos, sendo 17 indivíduos na forma indeterminada, 16 na forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e 28 na forma cardíaca com disfunção do VE. A maioria dos indivíduos (74%) estava em classe funcional I ou II da NYHA e 4 (6,6%) apresentaram envolvimento gastrointestinal concomitante. 82% eram procedentes da zona urbana, sendo que 50 indivíduos moravam previamente em casa de taipa e 44 informaram contato com o triatomíneo. O relato de familiares dos portadores da doença de Chagas ocorreu em 64%. Oito pacientes utilizaram benzonidazol com finalidade de tratamento etiológico. A prevalência de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo foi semelhante entre os três grupos. A mediana do escore de Rassi foi 5 (IIQ: 0 – 11), assim distribuídos: 36 indivíduos classificados como de baixo risco (59%), 10 como de risco intermediário (16%) e 15 como alto risco (25%). Demais características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1 e na Figura 1.

Presença e extensão da fibrose miocárdica

Realce tardio foi encontrado em 37 dos 58 indivíduos submetidos à RMC (64%). O percentual de área total do miocárdio acometida por fibrose foi de 9,4% (IIQ: 2,4 – 18,4), localizada com maior frequência nos segmentos infero-lateral e apical do VE. A localização subnedocárdica e transmural da fibrose foram as mais prevalentes (72%), entretanto, a fibrose transmural ocorre com maior frequência naqueles com disfunção ventricular; *p* = 0,001. Foi identificada fibrose miocárdica em 6 dos 17 indivíduos na forma indeterminada (41%; IC95%: 23 – 66), proporção semelhante à observada na forma cardíaca sem disfunção do VE (44%; 7 dos 16 indivíduos); *p* = 1,0. Entre os indivíduos com fibrose, a área total do miocárdio acometida foi de 4,1% (IIQ: 2,1 – 10,7) na forma indeterminada *versus* 2,3% (IIQ: 1 – 5) na forma cardíaca sem disfunção do VE (*p* = 0,18). Naqueles com disfunção ventricular, o percentual de fibrose foi maior do que nos outros grupos, ocorrendo em 23 dos 25 indivíduos (92%), com área acometida de 15,2% (IIQ: 7,8 – 25); *p* < 0,001 (Figura 2).

Impacto da fibrose miocárdica

A fração de ejeção do VE foi significativamente mais baixa nos indivíduos com realce tardio, quando comparados aos indivíduos sem realce (69 ± 13 *versus* 48 ± 19); *p* < 0,0001. Foi observada correlação negativa entre a extensão da fibrose e fração de ejeção (*r* = 0,565; *p* < 0,001), evidenciada uma redução progressiva da fração de ejeção, por análise de regressão linear, a cada incremento percentual da área acometida por fibrose. Essa análise demonstrou com coeficiente de regressão (β) de -0,968, o que corresponde à estimativa de redução da fração de ejeção do VE a cada aumento de 1% na área de fibrose (Figura 3).

Houve aumento progressivo do quantitativo de fibrose nas diferentes classes do escore de Rassi, quando subdivididos em baixo, intermediário e alto risco. O grupo de alto risco apresentou 13,8% (IIQ: 9 – 19) *versus* 4,9% (IIQ: 1 – 17) no médio risco *versus* 0% (IIQ: 0 – 5) no baixo risco (*p* = 0,003). Não evidenciada diferença de massa fibrótica entre as classes de risco baixo e intermediário (*p* = 0,19), assim como não houve diferença entre os riscos intermediário e alto (*p* = 1,0).

Gravidade da doença na forma indeterminada *versus* forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos indivíduos na forma indeterminada foi de 72 ± 8 %, semelhante à FEVE nos portadores da forma cardíaca sem disfunção ventricular 67 ± 6 %; *p* = 0,09. Não foram observadas diferenças quando avaliados os níveis de NT-ProBNP (125 pg/mL *versus* 159 pg/mL; *p* = 0,61), PCR ultrasensível (4,6 mg/L *versus* 2,5 mg/L; *p* = 0,40), TNF-alfa (0,9 pg/mL *versus* 1,2 pg/mL; *p* = 0,56), interleucinas (*p* = 0,35), IFN-gama (2,7 pg/mL *versus* 3,3 pg/mL; *p* = 0,56) e METs (10 *versus* 9,4; *p* = 0,66) alcançado no teste ergométrico e a localização do realce tardio (*p* = 0,44) quando comparados os portadores da forma indeterminada com aqueles da forma cardíaca sem disfunção (Tabela 2).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas

Variáveis	Sujeitos (n = 61)	Forma indeterminada (n = 17)	Forma cardíaca sem disfunção ventricular (n = 16)	Forma cardíaca com disfunção ventricular (n = 28)
Características demográficas				
Idade (anos), média ± desvio padrão	58 ± 8	59 ± 11	59 ± 9	58 ± 7
Sexo feminino, n (%)	36 (59)	12 (70)	12 (75)	12 (43)
Morava em casa de taipa, n (%)	50 (82)	15 (88)	15 (94)	20 (71)
Familiares com sorologia positiva, n (%)	39 (64)	11 (65)	14 (88)	14 (50)
Forma digestiva, n (%)	4 (6.6)	–	2 (12)	2 (7)
Índice de massa corpórea (kg/m ²), média ± desvio padrão	25 ± 4	26 ± 4	27 ± 4	26 ± 3
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão arterial	44 (72)	14 (82)	12 (75)	18 (64)
Diabetes mellitus	9 (15)	4 (23)	–	5 (18)
Síncope	6 (7)	1 (6)	1 (6)	2 (7)
Tabagismo	16 (26)	3 (18)	3 (18)	10 (36)
Insuficiência cardíaca congestiva NYHA III/IV	16 (26)	–	–	16 (57)*
Características laboratoriais				
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,7 – 0,99)	0,84 (0,7 – 0,98)	0,78 (0,6 – 0,91)	0,94 (0,7 – 1,0)
Sódio (mmoL/dL)	140 ± 3	138 ± 2	139 ± 2	139 ± 2
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 0,9	14,2 ± 1,3	13,4 ± 0,7	14,2 ± 1,0
Colesterol total (mg/dL)	193 ± 38	202 ± 40	194 ± 42	200 ± 45
Proteína C reativa (mg/dL)	1,15 (0,63 – 4,02)	1,71 (0,35 – 6,54)	1,24 (0,51 – 4,74)	1,09 (0,73 – 3,62)
NT-ProBNP (pg/mL)	686 (66 – 816)	60,5 (34 – 108)	96,0 (73 – 181)	839,5** (189 – 2271)
Troponin I (ng/mL)	0,684 (0,012 – 0,04)	0,012 (0,012 – 0,012)	0,012 (0,012 – 0,028)	0,038 (0,019 – 0,06)
LVEF (%)	54 ± 15	64 ± 3	64 ± 4	43 ± 10*
METS	9 ± 2,5	12 ± 3	9 ± 2	8 ± 2

NYHA: New York Heart Association; NT-ProBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; METS: metabolic equivalent of task.

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou percentual (%) para variáveis discretas e mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas com distribuição não normal. *p < 0,001, Teste exato de Fisher. **p < 0,001, Kruskal-Wallis one-way analysis of variance.

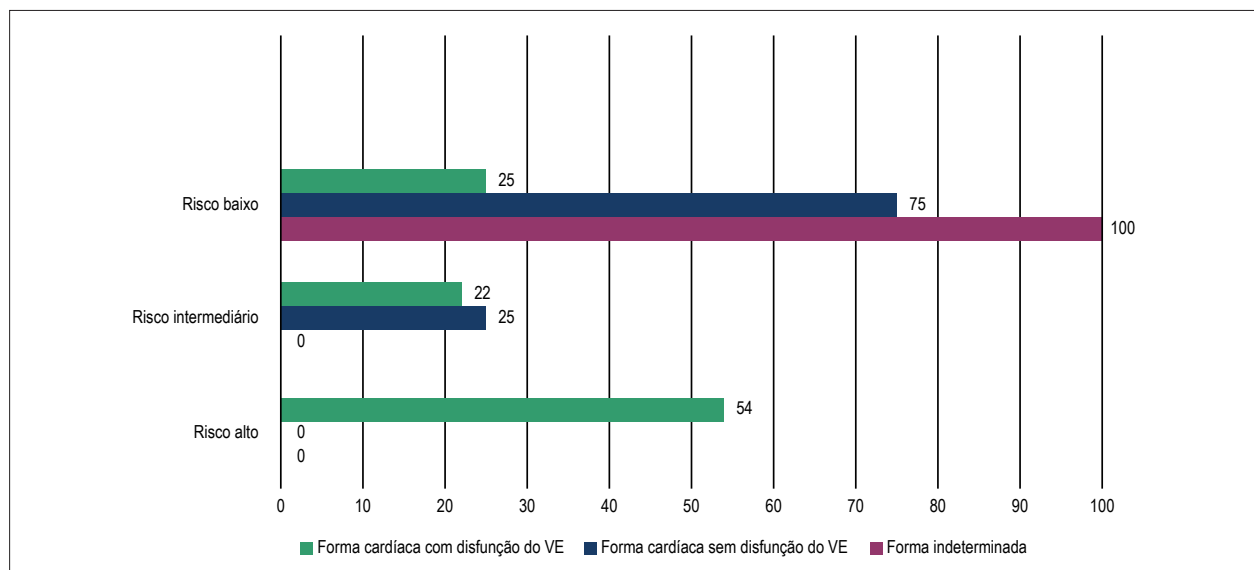


Figura 1 – Escore de Rassi nas diferentes formas clínicas da doença de Chagas. VE: ventrículo esquerdo.

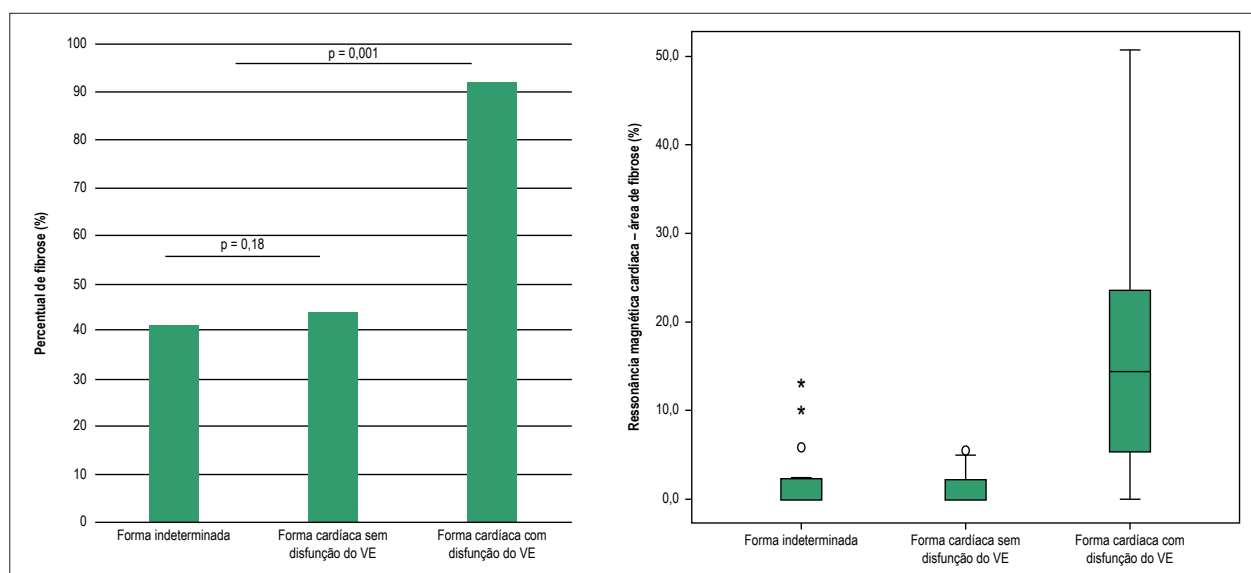


Figura 2 – Fibrose miocárdica nas diferentes formas clínicas da doença de Chagas. VE: ventrículo esquerdo.

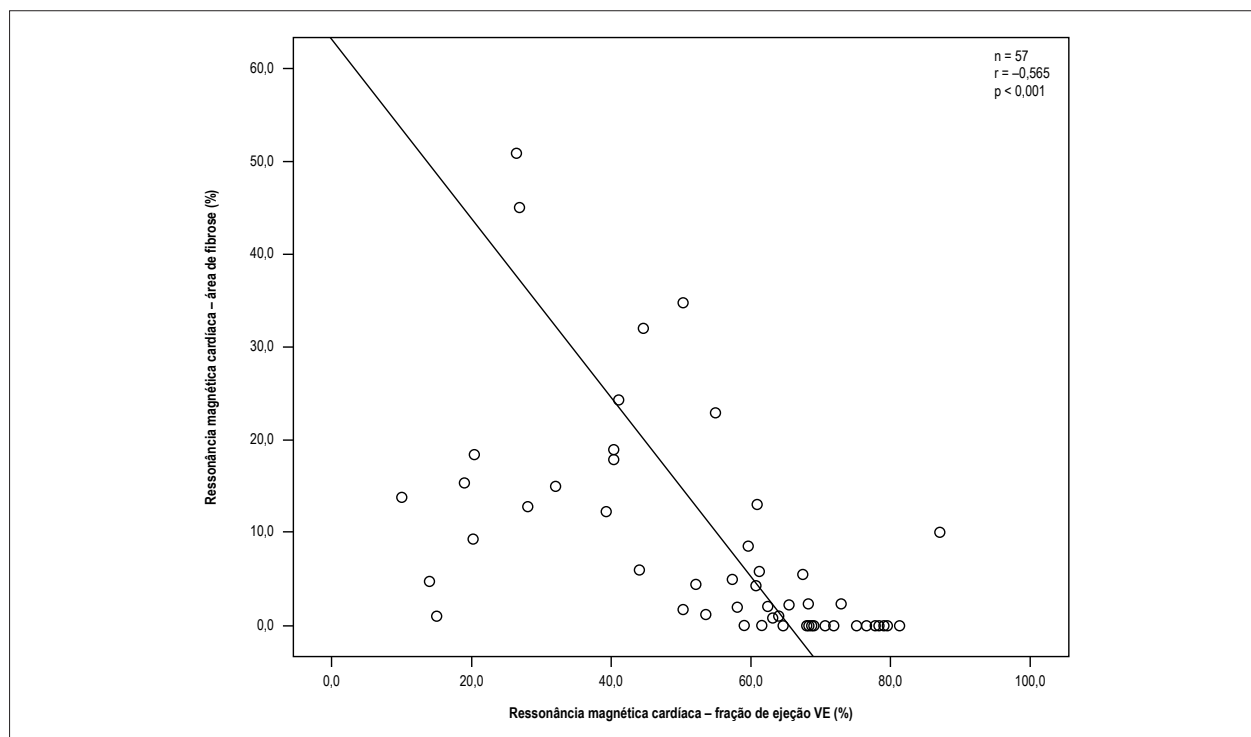


Figura 3 – Análise de regressão linear: influência da fibrose na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo.

Todos os 17 indivíduos na forma indeterminada foram classificados como de baixo risco pelo escore de Rassi. Enquanto dos 16 indivíduos na forma cardíaca sem disfunção, 12 (75%) foram considerados como de baixo risco e 4 como de risco intermediário; $p = 0,04$.

Discussão

O presente trabalho evidenciou fibrose miocárdica em pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas, em frequência e extensão semelhantes ao grupo classificado como forma cardíaca sem disfunção ventricular. Adicionalmente,

Tabela 2 – Características da forma indeterminada versus cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo

Variáveis	Forma indeterminada (n = 17)	Forma cardíaca sem disfunção ventricular (n = 16)	valor de p
Escore de Rassi	2 (0 – 2)	6 (1 – 8)	0,30‡
Área de fibrose à RMC (%)	4,1 (2,1 – 10,7)	2,3 (1 – 5)	0,18‡
Fração de ejeção do VE (%)	72 ± 8	67 ± 6	0,09†
Taquicardia ventricular (%)	–	20	0,001*
METS	10 ± 3	9,4 ± 2	0,60†
VO ₂ máximo	35 ± 10	33 ± 7	0,47†
NT-ProBNP (pg/mL)	125 (34 – 108)	171 (73 – 181)	0,61‡
PCR ultrasensível (mg/L)	1,7 (0,35 – 6,5)	1,2 (0,51 – 4,7)	0,40‡
Troponina I (ng/mL)	0,012 (0,0 – 0,012)	0,012 (0,012 – 0,028)	0,31‡
IL-2 (pg/mL)	0,21 (0,03 – 0,55)	0,27 (0,03 – 0,96)	0,14‡
IL-4 (pg/mL)	0,62 (0,00 – 1,6)	0,37 (0,2 – 2,2)	0,83‡
IL-6 (pg/mL)	2,26 (1,39 – 4,35)	3,98 (2,01 – 6,22)	0,50‡
IL-10 (pg/mL)	0,44 (0,19 – 1,06)	0,63 (0,50 – 1,61)	1,47‡
TNF-alfa (pg/mL)	0,48 (0,14 – 1,15)	0,72 (0,58 – 2,71)	1,16‡
IFN-gama (pg/mL)	2,07 (1,30 – 4,35)	2,15 (1,69 – 6,73)	0,51‡

RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; METS: metabolic equivalent of task; VO₂ máximo: volume de oxigênio máximo; NT-ProBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Teste exato de Fisher; †teste t de Student; ‡teste de Mann-Whitney. Dados expressos em média ± desvio-padrão ou percentual (%) para variáveis discretas e mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas com distribuição não normal.

demonstrou-se que a função ventricular e os parâmetros clínicos são semelhantes entre essas duas formas.

A RMC é utilizada há décadas com a finalidade de avaliação anatômica e funcional do coração. A sua importância deriva das características de ser não invasiva, não usar radiação ionizante e sua alta resolução, que permite múltiplos estudos da anatomia cardíaca, função e caracterização tecidual com a técnica de realce tardio.¹⁹⁻²¹

Estudos anteriores validaram a quantificação de fibrose miocárdica pela RMC na população portadora de doença de Chagas.^{22,23} Rochitte et al.,¹⁷ em 2005, avaliaram a RMC, com o uso da técnica de realce tardio, em 51 pacientes com cardiopatia chagásica, descrevendo fibrose em 68,6% de todos os indivíduos avaliados e em 100% naqueles com taquicardia ventricular.¹⁷ Enquanto Regueiro et al.,²³ relatam fibrose em 7,4% na forma indeterminada, 15,8% na forma cardíaca sem disfunção ventricular e 52,4% naqueles com disfunção ventricular, em pacientes que vivem fora da zona endêmica da doença. Nós encontramos percentual de acometimento de fibrose similar ao estudo anterior (64%), evidenciando também progressivo acometimento nos pacientes com disfunção do VE (92%).¹⁷ Entretanto, adicionalmente a pesquisas anteriores, nossos dados demonstram prevalência de realce, assim como o percentual de área acometida por fibrose, similar entre a forma indeterminada e a forma sem disfunção do VE. Não encontramos diferença quanto à localização subendocárdica e transmural da fibrose.

A descrição das alterações ultraestruturais cardíacas que ocorrem na fase indeterminada da doença de Chagas foram inicialmente relatadas em indivíduos com sorologia positiva durante necropsia após morte acidental.¹²

No entanto, a designação como forma indeterminada ficou prejudicada visto a impossibilidade da análise de alterações eletrocardiográficas. Utilizando modelo canino, em 1997, Andrade et al.,²⁴ interpretaram que a forma indeterminada da doença é caracterizada por ciclo autolimitado de alterações inflamatórias focais, com modulação e supressão de respostas imunes mediadas por células. Assim, consideraram que a forma indeterminada da doença de Chagas caracteriza-se pelo equilíbrio hospedeiro-parasita em vez de um processo de dano progressivo.²⁴ Já em 1978, Andrade et al.,¹³ relataram que as lesões de miocardite chagásica crônica não são distribuídas aleatoriamente pelo sistema de condução atrioventricular, havendo claramente uma distribuição preferencial das lesões no sistema de condução. Atualmente, sabemos que uma grande percentagem de pacientes na forma indeterminada tem evidências de envolvimento cardíaco na avaliação não invasiva mais detalhada.²⁵ Os dados do presente estudo demonstram que o uso da RMC não é capaz de diferenciar a forma indeterminada da forma clínica sem disfunção do VE, visto que o percentual de fibrose foi similar entre as duas formas clínicas. Neste estudo o percentual de acometimento de fibrose na forma indeterminada (41,2%) foi semelhante ao percentual na forma cardíaca sem disfunção do VE (43,8%), dado esse não relatado previamente.

Algumas limitações do estudo devem ser reconhecidas. Não foram realizados testes anatômicos visando afastar em definitivo a etiologia isquêmica como causa da fibrose miocárdica. Para minimizar essa possibilidade foi feito teste ergométrico em todos os indivíduos, além de ter como critério de exclusão a presença de fatores de risco para aterosclerose. Embora reconheça-se que para descartar definitivamente a doença arterial coronariana seria necessária uma angiografia

coronária, o valor preditivo negativo do teste de esforço, nessas circunstâncias, é muito alto. A doença arterial coronariana foi excluída sem a realização de uma angiografia coronária para evitar radiação e complicações decorrentes do procedimento.

Conclusão

A presença de fibrose na forma indeterminada da doença de Chagas tem frequência e extensão semelhantes à forma cardíaca sem disfunção, o que sugere que a primeira faz parte de um espectro de doença subclínica, em vez da ausência de acometimento cardíaco. Sendo assim, as formas indeterminada e cardíaca sem disfunção assemelham-se entre si e se diferenciam significativamente da forma cardíaca com disfunção.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rabelo MMR, Macedo CT, Larocca T, Soares MBP, Correia LCL; Obtenção de dados: Rabelo MMR, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Rabelo MMR, Correia LCL; Obtenção de financiamento: Rabelo MMR, Larocca T, Soares MBP; Redação do manuscrito: Rabelo MMR, Macedo CT, Soares MBP, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Rabelo MMR, Macedo CT, Souza BSF, Soares MBP, Ribeiro-dos-Santos R, Correia LCL; Interpretação dos dados da ressonância magnética: Torreão J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Marcia Maria Noya-Rabelo pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Rafael sob o número de protocolo N° 41/10. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. WHO Expert Committee on the control of Chagas Disease. Geneva; 2002. (WHO Technical Report Series: 905).
2. Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(11):1211-6. doi: 10.1016/S1885-5857(09)73346-8.
3. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
4. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2015;373(5):456-66. doi: 10.1056/NEJMra1410150
5. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):949-58. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.013.
6. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001600001.
7. Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in treatment of Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):428-34. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834a667f.
8. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.14.6.1035.
9. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):86-96. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000100008.
10. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BD, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):456-64. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140052.
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
12. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. [Pathological anatomy of hearts from asymptomatic Chagas disease patients dying in a violent manner]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1981;76(2):189-97. PMID: 6817025.
13. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J.* 1978;95(3):316-24. PMID: 414610.
14. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999;84(3):354-56. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00295-7.
15. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(2):162-7. doi: https://doi.org/10.1161/hc0202.102123.
16. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-53. doi: 10.1056/NEJM200011163432003.
17. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.

18. Rassi AJr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
19. Sechtem U, Mahrholdt H, Vogelsberg H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. *Heart.* 2007;93(12):1520-7. doi: 10.1136/hrt.2005.067355.
20. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.049.
21. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1138-45. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.052.
22. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
23. Regueiro A, García-Álvarez A, Sites M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013;165(1):107-112. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089.
24. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Wenthold RJ, Hilbert SL, Ferrans VJ. The indeterminate phase of Chagas' disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(3):328-36. PMID: 9311645.
25. de Oliveira Júnior W, Salazar LF, Malta J, Assi N. [Critical analysis of the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1986;47(4):283-8. PMID: 3109356.

