

Acometimento Miocárdico na Doença de Chagas: Uma Perspectiva a partir da Avaliação pela Ressonância Magnética Cardiovascular

Myocardial Involvement in Chagas Disease: From the Perspective of Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment

Henrique Turin Moreira¹, Gustavo Jardim Volpe¹, André Schmidt¹

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Resumo

A doença de Chagas representa um importante problema de saúde pública, sobretudo nos países endêmicos da América Latina. Dentre suas apresentações clínicas, a cardiomiopatia crônica é a mais frequente. De patogênese multifatorial, o acometimento miocárdico pode levar à insuficiência cardíaca, a eventos tromboembólicos, a arritmias e à morte súbita. Nesse contexto, a ressonância magnética cardiovascular é um excelente método não invasivo para a investigação do dano miocárdico e a compreensão dos mecanismos e consequências relacionados às essas lesões. Com elevada resolução espacial e capacidade de caracterização tecidual, a ressonância magnética cardiovascular proporciona análise morfofuncional altamente confiável e possibilita a identificação de marcadores de risco de eventos adversos em pacientes com doença de Chagas, sendo de grande utilidade para o diagnóstico e o acompanhamento desses indivíduos na rotina clínica.

Introdução

Apesar dos esforços empreendidos para a redução de novos casos de doença de Chagas, especialmente pela interrupção de sua transmissão por triatomíneos domiciliados e pela triagem sorológica em bancos de sangue, a prevalência da doença permanece elevada mundialmente. Estimativa recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta para 6 a 7 milhões de pessoas infectadas pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* ao redor do mundo, a maioria delas residentes em um dos 21 países da América Latina onde a doença de Chagas é considerada endêmica, além de cerca de 70 milhões de indivíduos sob risco de contrair-la nessa região.¹ Cerca de 30% a 40% daqueles infectados desenvolverão manifestações clínicas na fase crônica da doença, das quais a cardiomiopatia é a apresentação mais frequente e grave.² A patogênese das manifestações cardíacas é multifatorial e inclui miocardite silente relacionada à persistência parasitária e reações autoimunes após a infecção pelo parasita, além de distúrbios microvasculares e

denervação autonômica, levando a quadros heterogêneos de cardiopatia dilatada e alterações do sistema excito-condutor cardíaco.³ Após quase 30 anos desde os primeiros relatos de estudos clínicos da cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) pela ressonância magnética cardiovascular (RMC), o emprego deste método tem ajudado para a melhor compreensão dessa patologia e auxiliado no estadiamento e na estratificação de risco durante a rotina clínica.⁴⁻⁶

Este artigo pretende revisar o acometimento miocárdico em pacientes com doença de Chagas sob a perspectiva dos achados da RMC. Está focado nas alterações morfofuncionais dos ventrículos esquerdo e direito, incluindo a caracterização da fibrose miocárdica e sua relação com alterações funcionais e arritmias cardíacas, além de abordar o valor prognóstico dos achados da RMC na estratificação de risco cardiovascular em pacientes com CCDC.

Alterações regionais, aneurismas e trombos no ventrículo esquerdo

A RMC é considerada método de referência para a avaliação morfofuncional cardíaca. Sua elevada resolução espacial proporciona imagens altamente fidedignas do coração, possibilitando medidas bastante confiáveis e reprodutíveis. Além disso, a avaliação do desempenho sistólico ventricular pela RMC, particularmente o cálculo da fração de ejeção, é baseado na mensuração de volumes cavitários, sem a necessidade de pressuposições geométricas.⁷ Tais propriedades são especialmente vantajosas na avaliação dos pacientes com doença de Chagas, sobretudo diante das peculiaridades dessa condição clínica.⁸

As alterações regionais da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) são relativamente comuns em pacientes com doença de Chagas, limitando estimativas volumétricas, tanto a partir de medidas lineares quanto mediante delineamento endocárdico baseado em apenas duas projeções bidimensionais do coração. Estudos clínicos utilizando a RMC para a avaliação da mobilidade segmentar do VE mostram que as regiões inferolateral e apical são as mais frequentemente acometidas nos indivíduos com essa patologia, em concordância com o conhecimento obtido ao longo dos anos pelo uso de outros métodos diagnósticos.^{9,10} Embora a razão para esse dano miocárdico distribuído de forma segmentar não seja totalmente compreendida, evidências sugerem que mecanismos relacionados à isquemia microvascular determinada pela doença de Chagas estejam envolvidos em sua patogênese.^{11,12}

Outra particularidade da CCDC é a ocorrência de aneurismas ventriculares, mais frequentemente na região apical.¹³

Palavras-chave

Doença de Chagas; Disfunção ventricular; Imageamento por ressonância magnética.

Correspondência: Henrique Turin Moreira •

Avenida Bandeirantes, 3.900, Vila Monte Alegre. CEP 14.048-900 – Ribeirão Preto, SP, Brasil.

E-mail: hturin@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 24/1/2022; revisado em 25/1/2022; aceito em 27/1/2022

DOI: 10.47593/2675-312X/20223501eabc285



Artigo de Revisão

Essas alterações podem variar desde pequenos aneurismas de colo estreito, usualmente denominados como “em dedo de luva”, até grandes dilatações aneurismáticas de colo largo e paredes discinéticas. A avaliação não invasiva dessas anormalidades pode ser desafiadora com o uso de outros métodos de imagem, como a ecocardiografia. Por um lado, as lesões de pequena extensão podem não ser facilmente perceptíveis, especialmente em planos convencionais de imagens ecocardiográficas, que levam, muitas vezes, ao encurtamento da região apical visibilizada (Figura 1). Por outro lado, nas lesões de grandes proporções, a análise de toda a região aneurismática em um mesmo plano de imagem pode não ser exequível devido à menor extensão do campo proximal ecocardiográfico. Tais obstáculos podem ser suplantados pela RMC, que inclui de rotina a aquisição de planos transversais ao eixo longo do VE, englobando toda a região apical e, dessa forma, permitindo a visualização dos aneurismas apicais em toda sua extensão (Figura 2).

Em pacientes com CCDC, a prevalência de aneurismas apicais do VE avaliados pela RMC varia de 20% a 28% dos casos e parece não diferir entre os sexos.¹⁴⁻¹⁶ Os aneurismas

ventriculares, em especial aqueles localizados na região apical de pacientes com redução da fração de ejeção do VE, são fatores de risco para a trombose intracavitária.¹⁷ As lesões miocárdicas associadas à estase sanguínea decorrente do desempenho ventricular sistólico reduzido predispoem à formação de trombos, que podem provocar fenômenos tromboembólicos na CCDC.¹⁸ A presença de proeminente trabeculado miocárdico apical comumente suscita dificuldade diagnóstica diferencial. A característica avascular dos trombos é facilmente perceptível em imagens de RMC obtidas por sequências de perfusão miocárdica mediante infusão de meio de contraste à base de substância paramagnética, como o gadolínio. Nas imagens adquiridas por essa técnica, trombos aparecem como estruturas de sinal de baixa intensidade, circundadas por áreas de sinal aumentado geradas pelo conteúdo sanguíneo intracavitário e miocárdio viável adjacente. A diferenciação entre áreas de miocárdio não viável e trombos sésseis pode ser realizada pela presença de realce tardio, presente nas regiões cicatríciais, mas ausentes nas estruturas trombóticas. A despeito desses atributos, o uso da RMC para a investigação de aneurismas e trombos ventriculares não tem sido o foco dos estudos clínicos envolvendo pacientes

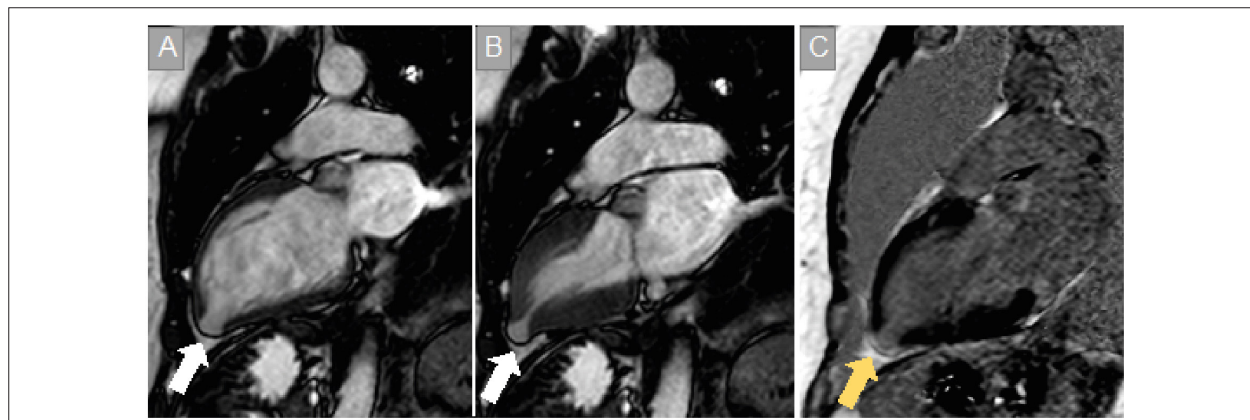


Figura 1 – Aneurisma de colo estreito no ápice do ventrículo esquerdo. Cortes tomográficos de duas câmaras obtidos em cinerressonância magnética durante a diástole (A) e a sístole (B) ventriculares mostrando pequena região com aneurisma apical comumente denominado “em dedo de luva”. Cicatriz miocárdica é evidenciada por hipersinal localizado na região do aneurisma, em sequência de realce tardio pelo gadolínio (C).

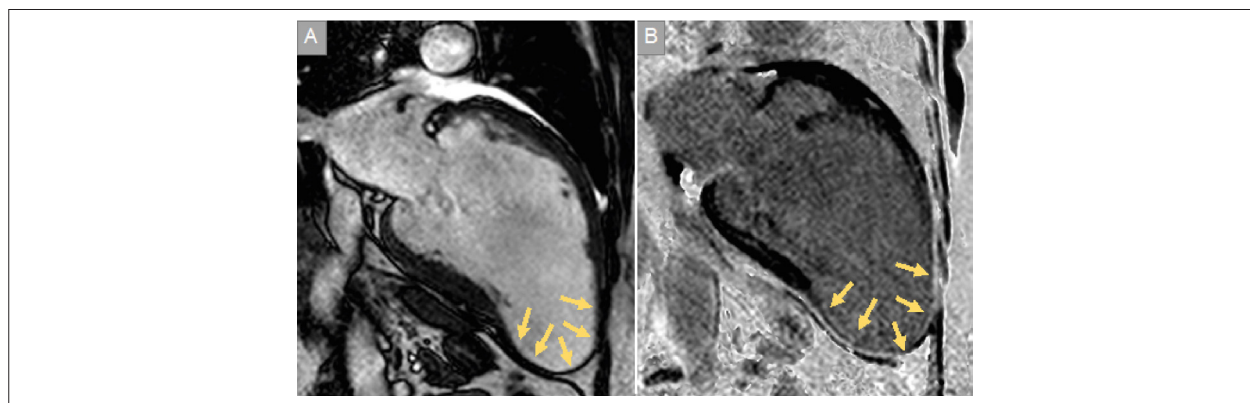


Figura 2 – Aneurisma de colo largo no ápice do ventrículo esquerdo. Cortes tomográficos de duas câmaras obtidos em cinerressonância magnética durante a diástole mostrando afilamento parietal e alargamento cavitário na região apical (A). Sequência de realce tardio pelo gadolínio evidencia extensa região de hipersinal compatível com fibrose transmural na região aneurismática (C).

com doença de Chagas. A utilização da RMC nesse contexto é de particular interesse para a estratificação de risco de eventos tromboembólicos, cuja aplicação em indivíduos com CCDC ainda não está bem estabelecida.¹⁹

O ventrículo direito na doença de Chagas

A forma cardíaca da doença de Chagas pode acometer ambos os ventrículos. Modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* demonstram lesões proeminentes do ventrículo direito (VD), com infiltrado inflamatório, edema, parasitismo e degeneração de fibras miocárdicas na fase aguda, além de dilatação ventricular direita que se desenvolve progressivamente durante a fase crônica.²⁰⁻²² A dilatação e o afinamento parietal do VD são achados comuns em estudos de necrópsia de pacientes com CCDC. Já a análise histológica revela substituição das fibras musculares do VD por tecido fibroadiposo, com maior frequência em sua região apical, que pode mostrar conformação aneurismática.²³

As primeiras descrições pormenorizadas das apresentações clínicas da CCDC já chamavam atenção para a notável e predominante insuficiência cardíaca direita, com sinais e sintomas relacionados à intensa congestão sistêmica.²⁴ Estudos seminais utilizando ventriculografia radioisotópica corroboraram a hipótese de acometimento precoce e preponderante do VD na CCDC.^{25,26} Mais recentemente, demonstrou-se que a disfunção sistólica ventricular direita está associada a pior prognóstico nos pacientes com insuficiência cardíaca por doença de Chagas, com maior risco de morte e necessidade de transplante cardíaco de urgência.²⁷

Dessa forma, o exame do VD nos pacientes com doença de Chagas merece especial atenção durante o acompanhamento clínico. Contudo, as características peculiares dessa câmara, particularmente suas paredes delgadas e sua geometria complexa, podem representar obstáculos à sua análise. Não obstante, em geral, a RMC apresenta resolução espacial das bordas endocárdicas do VD relativamente superior a outros métodos de imagens empregados na rotina clínica, proporcionando estimativas volumétricas confiáveis e

reprodutíveis.²⁸ Além disso, o cálculo da fração de ejeção do VD, de maneira similar à análise desse parâmetro no VE, não requer a utilização de pressuposições geométricas.²⁹

Em estudo clínico sobre a utilização da RMC para o cálculo da fração de ejeção do VD na fase crônica da doença de Chagas, a disfunção sistólica do VD foi encontrada em 37% dos 158 pacientes avaliados.³⁰ A maioria dos indivíduos com disfunção ventricular direita nessa investigação apresentavam concomitantemente redução da fração de ejeção do VE. Contudo, a disfunção sistólica do VD foi observada isoladamente em cerca de 4% da amostra populacional estudada, inclusive naqueles sob a forma indeterminada da doença (Figura 3). Embora o VD apresente alterações histopatológicas precocemente após a infecção pelo *T. cruzi*, os sinais de sua disfunção sistólica costumam aparecer tardiamente no curso da doença, em geral, quando a fração de ejeção do VE também se mostra reduzida, com subsequente aumento da pressão arterial pulmonar. Nessa condição, as lesões estruturais do VD o impedem de se adaptar à elevação da pós-carga, determinando por fim a insuficiência cardíaca direita.³¹

Fibrose miocárdica e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

A fibrose miocárdica na doença de Chagas resulta de mecanismo patogênico multifatorial, que inclui miocardite relacionada à persistência parasitária, reação autoimune desencadeada pela infecção parasitária e isquemia microvascular.³ A técnica de realce tardio após a administração de meio de contraste à base de gadolínio, com imagens adquiridas geralmente 10 minutos após sua infusão endovenosa, proporciona a identificação de áreas de necrose e fibrose miocárdicas. Essa técnica de investigação de cicatrizes miocárdicas apresenta elevada sensibilidade e especificidade, sendo atualmente reconhecida como método de escolha para tal finalidade.⁷

Em pacientes na fase crônica da doença de Chagas, a presença de áreas cicatriciais identificadas pela técnica de

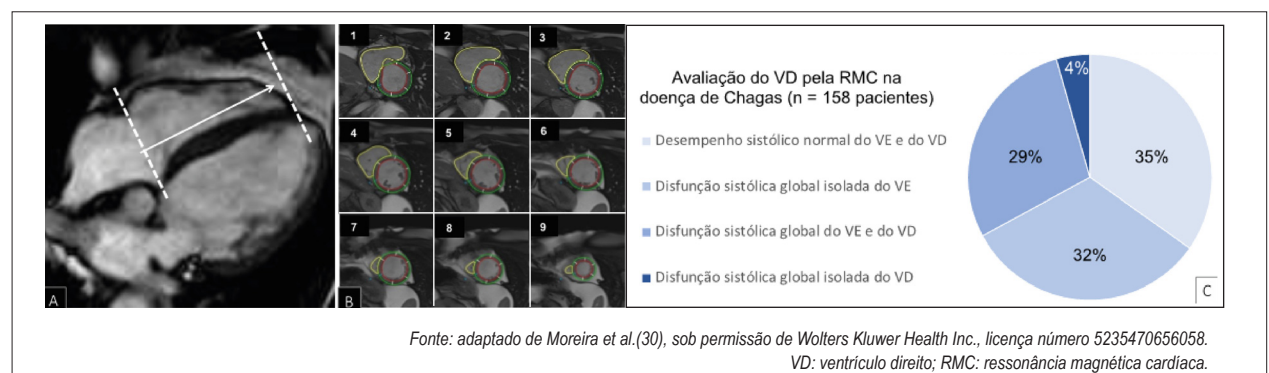


Figura 3 – Avaliação do ventrículo direito em pacientes com doença de Chagas. Os limites de varredura do ventrículo direito são mostrados em corte tomográfico de quatro câmaras por cinerressonância magnética (A). Cortes de eixo curto da região basal à região apical para o delineamento da borda endocárdica do ventrículo direito (linhas amarelas), permitindo o cálculo dos volumes diastólico e sistólico finais e de sua fração de ejeção (B). Coorte de 158 pacientes com doença de Chagas avaliados pela ressonância magnética mostra disfunção sistólica global do ventrículo direito mais comumente associada ao desempenho sistólico do VE concomitantemente deprimido, embora a disfunção isolada do ventrículo direito também tenha sido identificada, mesmo na forma indeterminada da doença.

Artigo de Revisão

realce tardio pode ser observada precocemente na forma indeterminada da doença.³² Porém, a prevalência de fibrose identificada pela RMC nesse estágio da doença não é bem estabelecida, visto que a maioria das amostras populacionais estudadas é relativamente pequena. A análise combinada dos estudos que reportaram identificação de realce tardio em pacientes com a forma indeterminada mostra ocorrência de cicatrizes miocárdicas em 19% dos indivíduos avaliados (Tabela 1).^{9,10,32-39} A extensão da fibrose miocárdica aumenta progressivamente com a evolução da doença, podendo ser considerada um marcador de gravidade da CCDC.⁹ Quanto maior a proporção do realce tardio em relação à massa do VE, menor a fração de ejeção dessa câmara e pior a classe funcional estimada.^{9,10} Contudo, a correlação entre a extensão da fibrose e a função sistólica do VE parece não

ser linear. Pequenas áreas cicatriciais podem ser encontradas em ventrículos com desempenho sistólico normal, mesmo quando este é avaliado por métodos mais sensíveis (Figura 4).³⁹ Indivíduos com doença de Chagas e massa fibrótica pela RMC maior do que 10% mostram comprometimento significativamente maior da função sistólica global do VE do que aqueles com fibrose menos extensa.³⁶

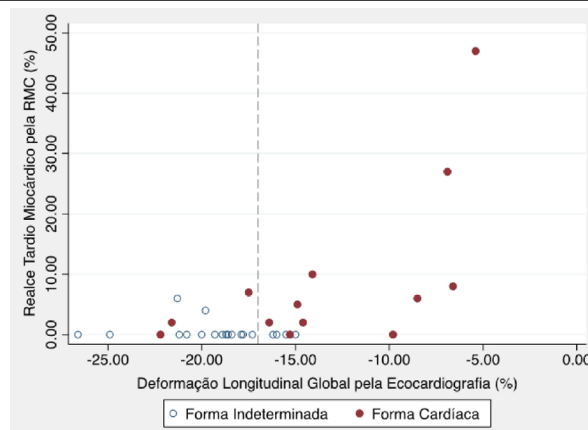
As localizações mais frequentes das áreas de realce tardio miocárdico na doença de Chagas são as regiões inferolateral e apical do VE. Embora também exista associação entre fibrose e alterações da mobilidade segmentar miocárdica, pequenas áreas de realce tardio podem ser encontradas em segmentos miocárdicos com mobilidade normal. Por outro lado, cicatrizes mais extensas, particularmente aquelas que acometem pelo menos 50% da parede miocárdica, estão habitualmente relacionadas a áreas de hipocinesia e acinesia do VE. Já a distribuição da fibrose ventricular esquerda na doença de Chagas é variável. O padrão subendocárdico e o transmural são os mais encontrados, indistinguíveis de sequelas de infarto causado por doença arterial coronariana. Os padrões mesocárdico e subepicárdico também são comuns.^{9,10} Enquanto em alguns indivíduos a distribuição das cicatrizes miocárdicas mostram padrão homogêneo e localizado, em outros pode ocorrer fibrose difusa de padrões variados. Em ambos os casos, a presença de cicatrizes de padrão salpicado pode ser um obstáculo à sua quantificação (Figura 5).

Recentemente, uma avaliação cardíaca seriada de pacientes com CCDC pela RMC mostrou que a presença de fibrose miocárdica está associada à queda da fração de ejeção do VE.⁴⁰ Durante acompanhamento médio de 5 anos, o percentual da massa ventricular esquerda com sinais de realce tardio nos indivíduos avaliados aumentou significativamente de $13 \pm 8\%$ para $18 \pm 14\%$. Contudo, o valor prognóstico desse achado permanece incerto. Questões relacionadas à reprodutibilidade das medidas da extensão do realce tardio

Tabela 1 - Prevalência de realce tardio miocárdico pela ressonância magnética cardíaca em indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas.

Autor	Pacientes na forma indeterminada avaliados pela RMC	Presença de realce tardio miocárdico
Rochitte et al. ⁹	15	3 (20)
Regueiro et al. ¹⁰	27	2 (7)
Noya-Rabelo et al. ³²	17	6 (35)
Tassi et al. ³³	26	5 (19)
Torreão et al. ³⁴	16	2 (13)
Lee-Felker et al. ³⁵	50	4 (8)
Uellendahl et al. ³⁶	11	3 (27)
Melendez-Ramirez et al. ³⁷	8	4 (50)
Pinheiro et al. ³⁸	16	7 (44)
Romano et al. ³⁹	19	2 (11)
Total	205	38 (19)

Resultados expressos por n ou n (%). RMC: ressonância magnética cardíaca.



Fonte: adaptado de Romano et al.,³⁹ sob permissão de Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0). RMC: ressonância magnética cardíaca.

Figura 4 – A correlação entre a extensão da fibrose miocárdica, avaliada por realce tardio em imagens de ressonância magnética, e a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), analisada pela ecocardiografia de varredura de pontos (speckle tracking echocardiography), mostra-se não linear na doença de Chagas. Indivíduos com pequenas áreas fibróticas, geralmente menores que 10% da massa miocárdica, podem apresentar função sistólica global do ventrículo esquerdo normal (à esquerda da linha tracejada, que representa o limite normal da deformação longitudinal global). Deformação sistólica menor que 15% (valor específico para o programa utilizado para análise) está geralmente associada à presença de fibrose miocárdica. Adicionalmente, mostra-se a presença de cicatrizes miocárdicas em dois pacientes com a forma indeterminada da doença.

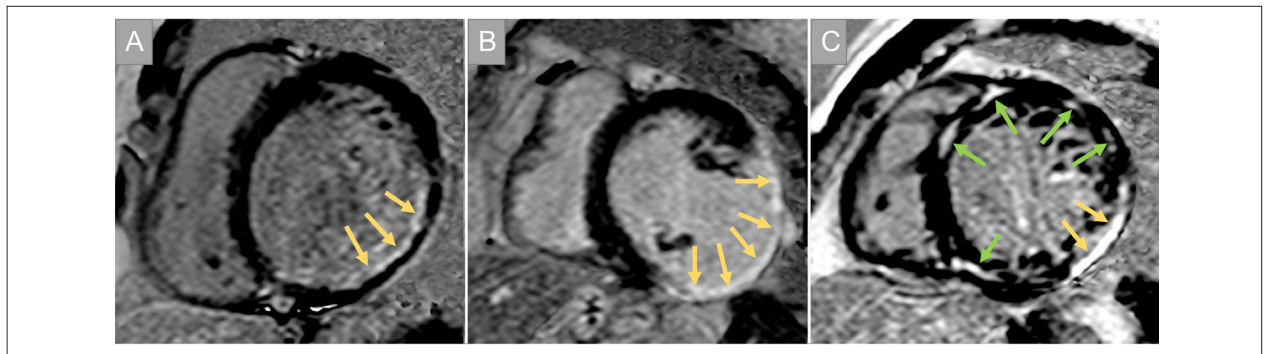


Figura 5 – Cicatrizes miocárdicas de ventrículo esquerdo (VE) evidenciadas em cortes tomográficos de eixo curto pela técnica de realce tardio pelo gadolínio. Fibrose subendocárdica localizada em região inferolateral do ventrículo esquerdo (A) e de padrão transmural envolvendo as regiões anterolateral, inferolateral e inferior do ventrículo esquerdo (B). Padrão difuso e misto de fibrose miocárdica, com área de cicatriz transmurar (setas amarelas) em região inferolateral e focos de cicatrizes mesocárdicas difusas (setas verdes) envolvendo outras regiões do ventrículo esquerdo (C).

miocárdico representam uma limitação na interpretação de resultados de avaliações seriadas. Nesse contexto, a investigação dos fatores relacionados ao aparecimento de cicatrizes miocárdicas em indivíduos previamente sem esse achado pode aprimorar a compreensão da evolução do dano miocárdico na doença de Chagas.

Fibrose miocárdica e arritmias ventriculares

A CCDC é considerada uma cardiomiopatia arritmogênica devido às frequentes alterações do sistema excito-condutor cardíaco e arritmias.⁴¹ A morte súbita cardíaca pode ocorrer em qualquer estágio da doença, sobretudo em decorrência de arritmias ventriculares malignas, como a taquicardia ventricular sustentada.⁴² Os focos de fibrose miocárdica são os principais substratos arritmogênicos na forma crônica da doença de Chagas, embora outros mecanismos, como distúrbios microvasculares e denervação simpática, também atuem na patogênese das arritmias ventriculares nessa condição clínica.^{43,44}

A elevada resolução espacial da RMC para a detecção, caracterização e quantificação da fibrose miocárdica é uma grande vantagem para a estratificação não invasiva de risco de eventos adversos, incluindo arritmias ventriculares malignas, em pacientes com doença de Chagas. Estudos transversais e do tipo caso-controle mostram que áreas de realce tardio miocárdico pela RMC são achados altamente prevalentes em pacientes com doença de Chagas e história clínica de taquicardia ventricular sustentada concomitante.^{9,45} Notadamente, a identificação de fibrose pela RMC pode ser a única alteração miocárdica encontrada em indivíduos com doença de Chagas que apresentam instabilidade elétrica, definida por extrassístoles ventriculares frequentes ou episódios de taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada.³³ Além disso, as cicatrizes miocárdicas identificadas pela RMC estão anatomicamente correlacionadas a regiões com sinais de denervação autonômica e isquemia avaliadas pela cintilografia de perfusão miocárdica, sugerindo participação inextricável desses fatores na patogênese das arritmias ventriculares na CCDC.⁴⁶

O padrão de fibrose miocárdica transmural avaliada pela RMC em pacientes com doença de Chagas mostra-se mais

frequente naqueles com taquicardia ventricular sustentada, em comparação com aqueles sem essa manifestação clínica. A presença de dois ou mais segmentos miocárdicos contínuos com realce tardio transmural está associada à história de taquicardia ventricular sustentada, independentemente da idade, do sexo, da fração de ejeção do VE e da porcentagem de realce tardio encontrada.⁴⁵

Além disso, a caracterização das cicatrizes miocárdicas pela RMC pode ser utilizada como ferramenta auxiliar à técnica de ablação de taquicardia ventricular em pacientes com CCDC.⁴⁷ Padrões cicatriciais transmurais ou com envolvimento subepicárdico, geralmente nos segmentos ínfero-laterais do VE, frequentemente levam a circuitos de reentrada predominantemente epicárdicos.⁴⁸ Nessas condições, a ablação endocárdica e epicárdica combinadas está relacionada ao maior sucesso na interrupção de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CCDC, tanto em curto quanto a longo prazo.⁴⁹

A utilização de novas técnicas de RMC voltadas à avaliação de fibrose intersticial em pacientes com doença de Chagas parece promissora. Estudo transversal incluindo 47 pacientes com a doença mostrou que quantidades elevadas de fibrose intersticial avaliada por seu volume extracelular derivado da RMC estão associadas à taquicardia ventricular não sustentada, independentemente da fração de ejeção e da quantificação do realce tardio miocárdico do VE.³⁸

Valor prognóstico da fibrose miocárdica na cardiopatia a crônica da doença de Chagas

A avaliação prognóstica em pacientes com doença de Chagas pode identificar os indivíduos com maior risco de complicações cardiovasculares ao longo da evolução da doença, auxiliando na tomada de decisão quanto à necessidade de acompanhamento especializado e no planejamento terapêutico. A disfunção sistólica do VE é o preditor mais consistente de morte em pacientes com doença de Chagas.⁵⁰ Não obstante, outros fatores, como sexo masculino, classe funcional III/IV pela classificação da New York Heart Association, baixa voltagem dos complexos QRS ao eletrocardiograma, cardiomegalia à radiografia

torácica e taquicardia ventricular não sustentada identificada na monitorização eletrocardiográfica de 24 horas também indicam eventos adversos e mortalidade elevada nesse cenário clínico. Esses preditores estão reunidos no escore de Rassi et al., originalmente desenvolvido e validado para a estratificação de risco de morte em pacientes com CCDC.⁵¹ Em estudo transversal, a extensão progressivamente maior da fibrose miocárdica avaliada pela RMC mostrou-se positivamente correlacionada com o escore de risco de Rassi et al.³⁶

Recentemente, dois estudos longitudinais demonstraram o papel da identificação e da quantificação da fibrose miocárdica pela RMC na estratificação de risco nessa condição clínica.^{14,15} Em uma coorte prospectiva de 140 pacientes com CCDC, a presença de cicatrizes miocárdicas associou-se à ocorrência de evento combinado de taquicardia ventricular sustentada e morte cardiovascular em um período mediano de acompanhamento de 3 anos. Também houve associação significativa da presença de fibrose com o desfecho combinado incluindo, além desses já descritos, a internação hospitalar por insuficiência cardíaca. Além disso, quanto maior a extensão das cicatrizes miocárdicas, maior o risco de ocorrência desses eventos combinados, independentemente da idade e da fração de ejeção do VE (Figura 6).¹⁴ Em outra coorte retrospectiva de 130 indivíduos também com CCDC, tanto a presença quanto a maior extensão do realce tardio miocárdico mostraram-se relacionados à incidência elevada do desfecho combinado de mortalidade geral, transplante cardíaco, terapias apropriadas por cardiodesfibrilador implantável e episódio de morte súbita abortada em um período mediano de seguimento de 5 anos. Nesse estudo, a presença de massa fibrótica igual ou superior a 12,3g associou-se de forma significativa e independente ao desfecho combinado do estudo. Adicionalmente, em uma análise bivariada, incluindo a massa fibrótica e o escore de risco de Rassi como variáveis preditoras, essa investigação demonstrou a associação de ambas com o desfecho composto avaliado.¹⁵ Destacadamente, a ausência de fibrose nesses estudos foi um excelente marcador de não ocorrência de eventos adversos em

pacientes com CCDC. Entretanto, permanece a questão sobre o papel da fibrose miocárdica na reclassificação prognóstica após a aplicação do escore de Rassi et al., especialmente em indivíduos inicialmente estratificados como de risco baixo ou intermediário por esse sistema de classificação.⁵² Não obstante, os recentes achados demonstram a potencialidade da investigação das cicatrizes miocárdicas pela RMC na estratificação de risco cardiovascular em pacientes com a doença Chagas, cujo papel na tomada de decisão clínica poderá ser demonstrado em ensaios clínicos futuros.

Avaliação de miocardite em pacientes com doença de Chagas

A miocardite relacionada à persistência parasitária é considerada um dos principais mecanismos patogênicos relacionados à injúria miocárdica pela doença de Chagas.⁵³ Na fase aguda, casos graves de miocardite podem levar à morte, embora ocorram em uma minoria dos pacientes sintomáticos. Contudo, a prevalência de inflamação miocárdica na fase aguda da doença é provavelmente subestimada pela dificuldade diagnóstica. Já na fase crônica, a miocardite de baixa intensidade é reconhecidamente um mecanismo patológico precípua na gênese das lesões miocárdicas na doença de Chagas. Exacerbações podem ocorrer em indivíduos imunodeprimidos, levando à reativação da replicação parasitária, miocardite grave e quadros de insuficiência cardíaca aguda e óbito.

Apesar do destacado papel da RMC na avaliação não invasiva de miocardite, o emprego desse método em pacientes com doença de Chagas tem sido pouco relatado na literatura científica. Utilizando técnicas convencionais de RMC, um estudo transversal incluindo 54 pacientes com doença de Chagas mostrou que a presença de hiperemia e edema miocárdicos, considerados critérios para o diagnóstico não invasivo de miocardite, podem ser encontrados em todas as fases da CCDC, mesmo precocemente em indivíduos com desempenho sistólico ventricular esquerdo preservado ou na

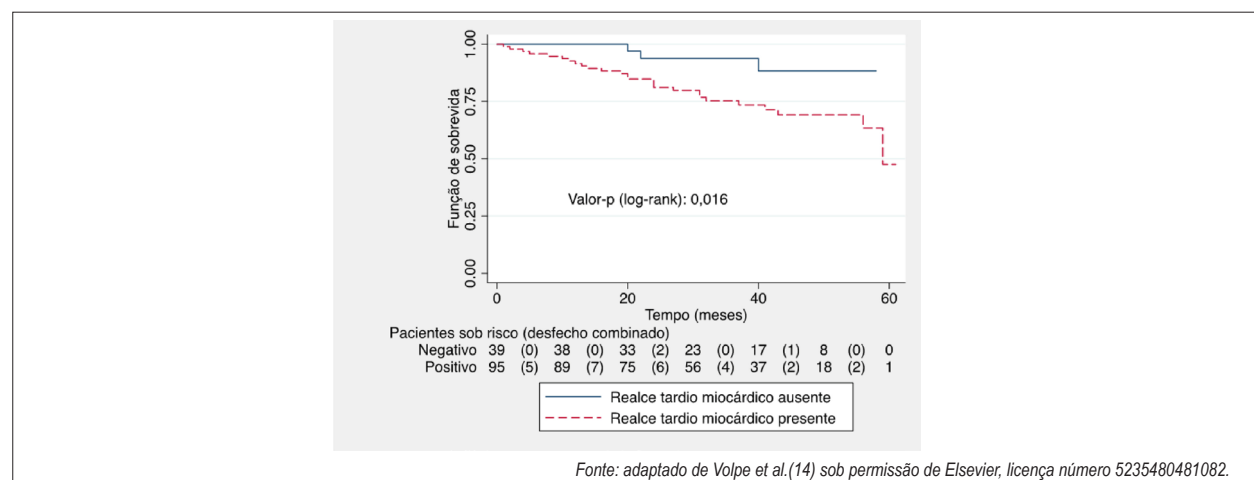


Figura 6 – Associação entre presença de fibrose miocárdica e a ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, taquicardia ventricular sustentada ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com cardiopatia crônica da doença de Chagas. A presença de realce tardio miocárdico pela ressonância magnética cardíaca é preditor de risco do desfecho combinado, em comparação com a ausência de cicatrizes miocárdicas.

forma indeterminada.³⁴ Como destacado pelos autores dessa investigação, a identificação dessas anormalidades subclínicas representa um alerta para o risco de desenvolvimento de quadros mais graves e pode ajudar a melhor compreender a história natural da doença.

Além das estratégias tradicionais para a investigação de casos suspeitos de miocardite, a técnica de mapeamento miocárdico pela RMC pode ser utilizada, proporcionando análise quantitativa e mais objetiva de áreas de edema miocárdico. Em um relato de caso de miocardite chagásica em paciente adulto, a utilização dessa técnica permitiu o diagnóstico de miocardite na fase aguda, além do acompanhamento do caso, evidenciando regressão progressiva das áreas miocárdicas edemaciadas em exames de RMC realizados de forma seriada.⁵⁴ A aplicação do mapeamento miocárdico em pacientes na fase crônica da doença de Chagas é promissora, podendo revelar alterações subclínicas e identificar indivíduos sob alto risco de progressão para estágios mais avançados da CCDC.

Conclusão

A avaliação pela ressonância miocárdica cardíaca do acometimento miocárdico na doença de Chagas oferece caracterização morfofuncional cardíaca altamente confiável e reprodutível, especialmente na presença de alterações

regionais da função sistólica do VE e na disfunção ventricular direita. Com elevada sensibilidade para a detecção de cicatrizes miocárdicas, a ressonância miocárdica cardíaca mostra-se uma valiosa ferramenta para a estratificação de risco cardiovascular em pacientes com CCDC. A presença e a maior extensão das áreas de fibrose miocárdica caracterizadas pela RMC estão associadas à disfunção sistólica do VE e à ocorrência de arritmias ventriculares nesses pacientes. Ademais, coortes clínicas recentemente demonstraram o valor prognóstico das áreas de realce tardio miocárdico pelo gadolínio com eventos cardiovasculares adversos, como internações hospitalares por insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular sustentada e morte súbita cardíaca. Técnicas mais avançadas de RMC, como o mapeamento miocárdico para a avaliação de edema miocárdico e de fibrose difusa, têm sido recentemente empregadas na avaliação clínica de pacientes com doença de Chagas, com resultados preliminares bastante promissores.

Contribuição dos autores

Concepção e redação do manuscrito: Moreira HT; revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual importante: Volpe GJ e Schmidt A.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

- World Health Organization (WHO). Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Genève: WHO; 2017 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255011>
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X
- 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
- Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhães AC, et al. [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(5):413-6. Portuguese. PMID: 8729858.
- Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi M L, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J*. 1996;131(2):301-7. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90358-0. Erratum in: *Am Heart J*. 1998;135(3):550
- Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, de Lourdes Higuchi M, Meneghetti C, Magalhães A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography*. 1998;15(3):279-88. doi: 10.1111/j.1540-8175.1998.tb00608.x
- Sara L, Szafr G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. II [III Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. Portuguese. doi: 10.5935/abc.2014S006
- Nunes MC, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín 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*. 2018;19(4):459-60n. doi: 10.1093/ehjci/jex154
- 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
- Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;165(1):107-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089
- Campos FA, Magalhães ML, Moreira HT, Pavão RB, Lima Filho MO, Lago IM, et al. Chagas cardiomyopathy as the etiology of suspected coronary microvascular disease: a comparison study with suspected coronary microvascular disease of other etiologies. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1094-101. doi: 10.36660/abc.20200381
- Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(5):536-41. doi: 10.1590/0037-8682-0028-2013
- Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederigue U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J*. 1981;46(4):432-7. doi: 10.1136/hrt.46.4.432
- Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.035
- Senra T, Ianni BM, Costa AC, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients With Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2195

Artigo de Revisão

16. Assuncao AN Jr., Jerosch-Herold M, Melo RL, Mauricio AV, Rocha L, Torrea JA, et al. Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):88.
17. Dias Junior JO, da Costa Rocha MO, de Souza AC, Kreuser LJ, de Souza Dias LA, Tan TC, et al. Assessment of the source of ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1352-4.
18. Arteaga-Fernández E, Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Vianna Cde B, et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica [Cardiac thrombosis and embolism in patients having died of chronic Chagas cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(4):189-92. Portuguese. PMID: 2604564.
19. Montanaro VV, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MI, Negrão EM, de Freitas GR. Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients with Chagas disease. *J Neurol.* 2016 Dec;263(12):2411-5. doi: 10.1007/s00415-016-8275-0
20. Kumar R, Kline IK, Abelman WH. Experimental Trypanosoma cruzi myocarditis: relative effects upon the right and left ventricles. *Am J Pathol.* 1969;57(1):31-48. PMID: 4242332.
21. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Lima JA. [Experimental Chagas disease in dogs. Morphologic and electrocardiographic relations in the acute phase of the infection]. *Arq Bras Cardiol.* 1980;35(6):485-90. Portuguese. doi: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140208>
22. Jelicks LA, Shirani J, Wittner M, Chandra M, Weiss LM, Factor SM, et al. Application of cardiac gated magnetic resonance imaging in murine Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(2):207-14. doi: 10.4269/ajtmh.1999.61.207
23. Rossi MA. Comparison of Chagas' heart disease to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995;129(3):626-9. doi: 10.1016/0002-8703(95)90297-x
24. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60. doi: 10.1161/01.cir.14.6.1035
25. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa AC, Marcassa C, Maciel BC, Iazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. *Can J Cardiol.* 1988;4(5):231-6.
26. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00132-6
27. Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Schroyens M, Chizzola PR, Soares PR, Lage SH, et al. The course of patients with Chagas heart disease during episodes of decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1460-71. doi: 10.1002/ehf2.13232
28. Romano MM, Moreira HT, Schmidt A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Imaging diagnosis of right ventricle involvement in Chagas cardiomyopathy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3820191. doi: 10.1155/2017/3820191
29. Surkova E, Muraru D, Illiceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol.* 2016;214:54-69. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.074
30. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005571. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005571
31. Marin-Neto JA, Andrade ZA. Por que é usualmente predominate a insuficiência cardíaca direita na doença de Chagas? [Why is there predominance of right heart failure in Chagas' disease?]. *Arq Bras Cardiol.* 1991;57(3):181-3. Portuguese. PMID: 1824192.
32. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torrea J, et al. The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of Chagas' disease: a study using magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):124-31. doi: 10.5935/abc.20180016
33. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):456-64. doi: 10.5935/abc.20140052
34. Torrea JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:97. doi: 10.1186/s12968-015-0200-7
35. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, Traina M, Salih M, Hernandez S, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol.* 2016;71(6):618.e1-7. doi: 10.1016/j.crad.2016.02.015
36. Uellendahl M, Siqueira ME, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in Chagas disease: clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):460-6. doi: 10.5935/abc.20160168
37. Melendez-Ramirez G, Soto ME, Velasquez Alvarez LC, Meave A, Juarez-Orozco LE, Guamer-Lans V, et al. Comparison of the amount and patterns of late enhancement in Chagas disease according to the presence and type of ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(9):1517-25. doi: 10.1111/jce.14015
38. Pinheiro MV, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, Siqueira FP, Azevedo CF, Holanda MT, et al. Associations between cardiac magnetic resonance T1 mapping parameters and ventricular arrhythmia in patients with Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):745-51. doi: 10.4269/ajtmh.20-0122
39. Romano MM, Moreira HT, Marin-Neto JA, Baccelli PE, Alenezi F, Klem I, et al. Early impairment of myocardial deformation assessed by regional speckle-tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease without fibrosis detected by cardiac magnetic resonance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(11):e0008795. doi: 10.1371/journal.pntd.0008795
40. Santos JB, Gottlieb I, Tassi EM, Camargo GC, Atié J, Xavier SS, et al. Cardiac fibrosis and changes in left ventricle function in patients with chronic chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1081-90. doi: 10.36660/abc.20200597
41. Nunes MC, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599
42. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(1):113-6. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000020>
43. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. 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.* 2005;102(1):9-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.087
44. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032
45. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421-30. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000031

46. Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, Gadioli LP, Murta Junior LO. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):434-44. doi: 10.1007/s12350-018-1290-z
47. Romero J, Velasco A, Pisani CF, Alviz I, Briceno D, Díaz JC, et al. Advanced therapies for ventricular arrhythmias in patients with chagasic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1225-42. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.056
48. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(6):531-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.1996.tb00559.x
49. Pisani CF, Romero J, Lara S, Hardy C, Chokr M, Sacilotto L, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: A randomized controlled study. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1510-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.009
50. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265
51. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241
52. Rassi A Jr, Rassi A. Rassi Score: Another external validation with high performance in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1734-5. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.079
53. Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the benznidazole evaluation for interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(3):224-35. doi: 10.1590/0074-02760160334
54. Sousa AS, Derenne ME, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Gottlieb I. Myocardial edema without fibrosis by magnetic resonance T2 mapping in acute Chagas' myocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(4):378-9. doi: 10.5935/abc.20170113