

# Associação Entre Denervação Simpática, Hipoperfusão Miocárdica e Fibrose com as Arritmias Ventriculares na Cardiopatia Chagásica Crônica

*Association of Sympathetic Denervation, Myocardial Hypoperfusion, and Fibrosis with Ventricular Arrhythmias in Chronic Chagas Cardiomyopathy*

Adriana Soares Xavier de Brito,<sup>1</sup> Renata Junqueira Moll-Bernardes,<sup>1</sup> Martha Valéria Tavares Pinheiro,<sup>1</sup> Gabriel Camargo,<sup>1</sup> Fabio Paiva Rossini Siqueira,<sup>1</sup> Adriana Pereira Glavam,<sup>1</sup> Sergio Altino Almeida,<sup>1</sup> Fernanda Souza Nogueira Sardinha Mendes,<sup>2</sup> Paulo Henrique Rosado-de-Castro,<sup>1</sup> Andrea Silvestre Sousa<sup>2</sup>

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A cardiopatia chagásica crônica (CCC) apresenta-se como insuficiência cardíaca, eventos tromboembólicos e morte súbita cardíaca (MSC). Embora a MSC possa ser o primeiro evento, ainda não há recomendação para o implante precoce de cardioversor-desfibrilador nas diretrizes atuais.

**Objetivo:** Avaliar a correlação entre denervação autonômica, hipoperfusão miocárdica, fibrose e as arritmias ventriculares em pacientes nas fases iniciais da CCC.

**Métodos:** Estudo transversal com 29 pacientes com CCC e função ventricular esquerda preservada submetidos a tomografia computadorizada (TC) por emissão de fótons únicos (SPECT) com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG), SPECT de perfusão miocárdica com tecnécio-99m sestamibi (MIBI) e ressonância magnética cardíaca (RMC) com gadolínio, divididos em dois grupos: grupo arritmico:  $\geq 6$  extrassístoles ventriculares/hora e/ou taquicardia ventricular não sustentada ( $n = 15$ ), e grupo não arritmico:  $< 6$  extrassístoles ventriculares/hora, sem taquicardia ventricular ( $n = 14$ ) no Holter 24h.

**Resultados:** Foram observadas correlações significativas entre os parâmetros das três modalidades de imagem cardiovascular com a presença de arritmia ventricular. A denervação pelo MIBG se correlacionou moderadamente com fibrose difusa, representada pelo volume extracelular (ECV) na RMC ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,002$ ). A hipoperfusão pelo MIBI SPECT se correlacionou com fibrose por ambas as técnicas: realce tardio de gadolínio (RTG) ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,005$ ) e ECV ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,002$ ). Também observamos uma correlação moderada entre a extensão das áreas miocárdicas com denervação e hipoperfusão ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,007$ ).

**Conclusão:** A presença de denervação autonômica, hipoperfusão miocárdica e fibrose foram associadas à arritmia ventricular nos estágios iniciais da CCC. A combinação desses parâmetros pode incrementar a estratificação do risco para MSC nesses pacientes.

**Palavras-chave:** doença de Chagas; Denervação Simpática; Arritmias Cardíacas.

## Abstract

**Background:** Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) manifests as heart failure, thromboembolic events, and sudden cardiac death (SCD). Although SCD may be the presenting event, there is still no recommendation for early cardioverter/defibrillator implantation in current guidelines.

**Objective:** To evaluate the correlation between autonomic denervation, myocardial hypoperfusion, fibrosis, and ventricular arrhythmias in patients in the early stages of CCC.

**Methods:** Cross-sectional study of 29 patients with CCC and preserved left ventricular function who underwent SPECT with iodine-123-metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -mIBG), myocardial perfusion SPECT with technetium-99m sestamibi ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), and cardiac magnetic resonance (CMR) with gadolinium, divided into two groups according to on 24h Holter findings: arrhythmia ( $\geq 6$  ventricular premature complexes/hour and/or nonsustained ventricular tachycardia;  $n = 15$ ) or no-arrhythmia ( $< 6$  ventricular premature complexes/hour and no ventricular tachycardia;  $n = 14$ ).

**Correspondência:** Adriana Soares Xavier de Brito •

Instituto Nacional de Cardiologia. Rua das Laranjeiras, 374. CEP: 22240-006. Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: adrijsouares@hotmail.com

Artigo recebido em 22/02/2024; revisado em 23/02/2024; aceito em 23/02/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Dantas Tavares de Melo

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240008>

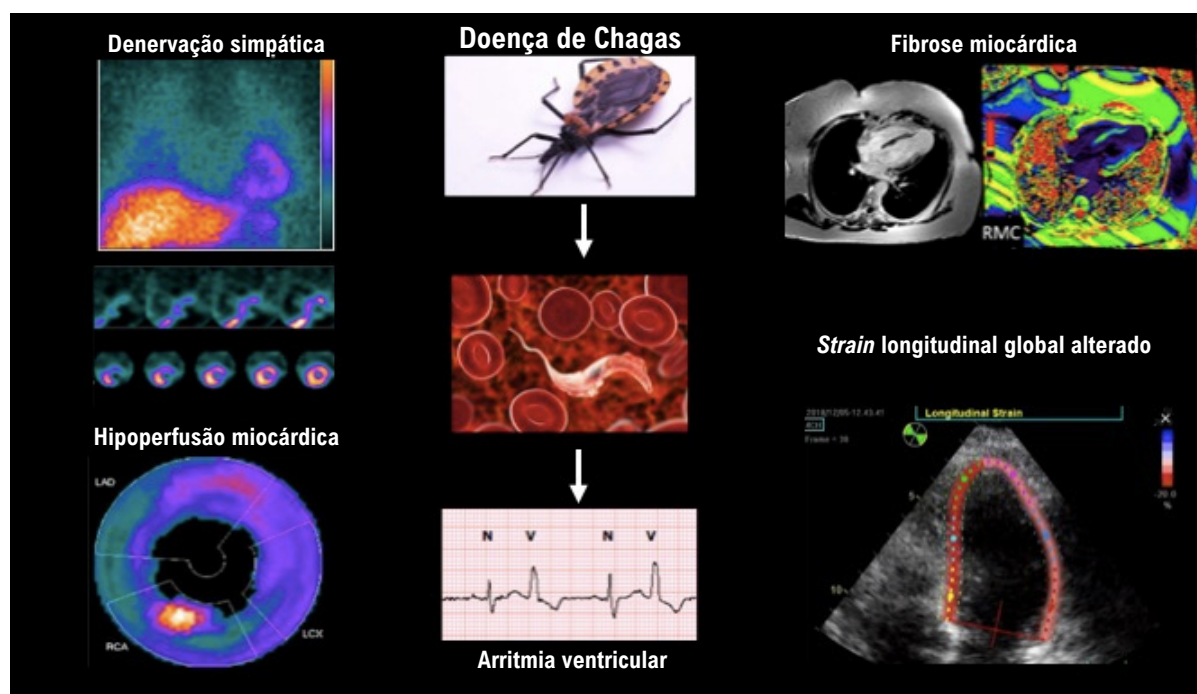
**Results:** Significant correlations were observed between parameters of the three cardiovascular imaging modalities and the presence of ventricular arrhythmia. Denervation on mIBG correlated moderately with diffuse fibrosis, represented by ECV on CMR ( $r = 0.55$ ,  $P = 0.002$ ). Hypoperfusion by MIBI-SPECT correlated with fibrosis by both LGE ( $r = 0.66$ ,  $P = 0.005$ ) and ECV ( $r = 0.56$ ,  $P = 0.002$ ). We also observed a moderate correlation between the extent of myocardial areas with denervation and hypoperfusion ( $r = 0.48$ ,  $P = 0.007$ ).

**Conclusion:** The presence of autonomic denervation, myocardial hypoperfusion, and fibrosis was associated with ventricular arrhythmia in the early stages of CCC. A combination of these parameters can improve stratification of SCD risk in these patients.

**Keywords:** Chagas Disease; Sympathectomy; Cardiac Arrhythmias.

Full texts in English - <https://www.abcimaging.org/>

**Figura Central:** Associação Entre Denervação Simpática, Hipoperfusão Miocárdica e Fibrose com as Arritmias Ventriculares na Cardiopatia Chagásica Crônica



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2024;37(1):e20240008

## Introdução

A doença de Chagas está entre as doenças tropicais negligenciadas reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde. Anualmente, há 300.000 novos casos e 50.000 mortes pela doença.<sup>1-3</sup> A morte súbita cardíaca (MSC) é considerada a principal causa de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica (CCC), sendo o curso mais dramático da doença,<sup>4,5</sup> e está intimamente relacionada à presença de arritmia ventriculares e disfunção miocárdica.<sup>6,7</sup> Entretanto, também há alta incidência de MSC e arritmia ventricular maligna em jovens, ainda na fase inicial da doença, quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é normal ou levemente deprimida.<sup>8,9</sup>

Em 1916, Carlos Chagas relatou: “De grande frequência também são as mortes súbitas nas formas cardíacas da doença. Às vezes, morrem ainda jovens, em plena atividade e com um estado de saúde aparentemente satisfatório.”<sup>10</sup>

De fato, o curso clínico da CCC é variável, e a identificação de pacientes com risco de morte permanece um desafio. Rassi et al. propuseram um escore de risco simples com seis variáveis prognósticas independentes usadas para prever morte.<sup>11</sup> Apesar desta ferramenta ter boa aplicabilidade clínica, muitos pacientes que sofrem MSC não foram classificados como sendo de alto risco, e nem se qualificaram para prevenção primária com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), de acordo com diretrizes científicas atuais. Além disso, este modelo não considera a disautonomia, como já demonstrado em alguns estudos.<sup>12,13</sup>

É sabido que a presença de fibrose miocárdica, quando associada a áreas denervadas e com alterações microvasculares, gera um substrato arritmogênico. No entanto, o estágio da doença em que essas alterações acontecem ainda é desconhecido.

O objetivo desse estudo foi correlacionar a denervação simpática pela tomografia computadorizada (TC) por emissão de fótons únicos (SPECT) com MIBG-I123 (MIBG); a hipoperfusão miocárdica pelo SPECT com tecnécio-99m sestamibi (MIBI) e a fibrose pela ressonância magnética cardíaca (RMC) com a incidência das arritmias ventriculares em pacientes em estágios A e B1 da doença de Chagas (Figura Central).

## Métodos

### População

Este estudo transversal foi realizado de forma prospectiva com pacientes ambulatoriais do Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, com idade  $\geq 18$  anos, testes positivos para *Trypanosoma cruzi* em dois tipos de sorologia, FEVE preservada ( $\geq 45\%$ ), e classe funcional I da *New York Heart Association* (NYHA).

Os critérios de exclusão foram a presença de outra cardiopatia, disfunção renal, gravidez ou lactação. A doença de Chagas foi classificada de acordo com o consenso brasileiro.<sup>2</sup>

Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com o resultado do Holter 24h: aqueles com seis ou mais extrassístoles ventriculares/hora e/ou taquicardia ventricular não sustentada, e aqueles com menos de seis extrassístoles ventriculares/hora e sem taquicardia ventricular, baseado no estudo de supressão de arritmia cardíaca (CAST).<sup>14</sup>

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, com o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 63064516.1.0000.5262.

### Medições de rotina

Os pacientes realizaram eletrocardiograma de 12 derivações, Holter 24h com gravador digital (H3+™; Mortara, Milwaukee, EUA), e ecocardiograma transtorácico bidimensional, usando equipamento Vivid 7 (General Electric Medical Systems®, Milwaukee, EUA).

Posteriormente, foram submetidos a ressonância cardíaca, cintilografia com MIBG e cintilografia de perfusão miocárdica em repouso com MIBI.

### Protocolo da RCM

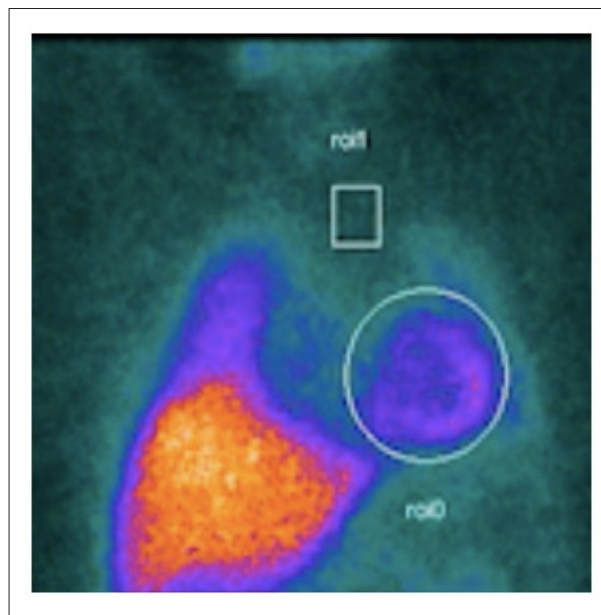
Todos foram submetidos a RMC em equipamento 3.0-T (Magnetom Prisma; Siemens AG, Erlangen, Alemanha). As imagens em cine foram adquiridas nos planos dos eixos longos e curto. As imagens de mapeamento T1 foram obtidas em plano do eixo curto do ventrículo usando a sequência de recuperação de inversão de *look-locker* modificada (MOLLI) antes e após 15 minutos da infusão do contraste. O desenho da sequência MOLLI 5(3)3 foi usado para mapeamento T1 pré-contraste (nativo), enquanto o desenho 4(1)3(1)2 foi usado para aquisição pós-contraste. As imagens de RTG foram adquiridas 10 minutos após

infusão de contraste, em apneia, com inversão de eco recuperada por gradiente segmentado. A massa miocárdica de fibrose pelo RTG foi caracterizada pelo escore visual semiquantitativo. A extensão do RTG foi pontuada em escala de 5 pontos, em cada um dos 17 segmentos do miocárdio, nas imagens do eixo curto.<sup>15</sup>

### Protocolo de MIBG e MIBI

Os pacientes receberam 185 MBq de MIBG lentamente por via endovenosa uma hora após ingestão de 20 mL de solução de iodeto de potássio 10%. As imagens planares em projeção anterior e as imagens tomográficas foram adquiridas 15 minutos (precoce) e 3 horas (tardio) após injeção do radiofármaco, em gama-câmera híbrida SPECT/TC com dois detectores (Symbia 16T; Siemens Healthineers, Alemanha) com orifícios paralelos, baixa energia e alta resolução, com aquisição na posição supina. As imagens planares foram obtidas por 5 minutos. As imagens tomográficas foram adquiridas com uma órbita semicircunferencial, com 32 projeções a uma taxa de 60 segundos/projeção, janela de energia de 20% centrada em 159 keV, com a matriz de  $64 \times 64$  pixels, e tamanho do pixel de 0,6 cm. Para a análise quantitativa de MIBG foram calculadas as relações coração/mediastino (C/M) precoce e tardia e a taxa de washout (TW) utilizando as recomendações atuais descritas na literatura (Figura 1).<sup>16,17</sup>

O SPECT com MIBI em repouso foi adquirido 30 minutos após injeção endovenosa periférica de 555 MBq MIBI com a técnica *Gated SPECT*, usando o mesmo equipamento e os parâmetros descritos acima, com janela de energia de 20% centrada em 140 keV. Todas as imagens SPECT foram seguidas por TC para a transformação em mapas para correção de atenuação.



**Figura 1** – Cintilografia com mIBG-I123 - Imagem planar anterior com áreas de interesse sobre o mediastino superior (retangular) e ventrículo esquerdo (circular) para o cálculo da relação coração/mediastino.

## Processamento e análise das imagens cintilográficas

As imagens de perfusão e inervação foram analisadas de forma cega, usando o *software* Syngo P (Siemens Healthineers), alinhadas para permitir a visualização simultânea dos três planos ortogonais (eixos curto, longo horizontal e longo vertical). Dois observadores experientes examinaram visualmente as imagens usando 17 segmentos do ventrículo esquerdo (VE). A captação de MIBI e MIBG foi analisada e pontuada de forma semiquantitativa (0: normal; 1: redução leve da captação; 2: redução moderada da captação; 3: redução grave da captação; 4: ausência de captação). Os escores dos defeitos somados de perfusão e inervação simpática foram calculados para representar a extensão e a gravidade dos respectivos defeitos. O déficit de perfusão total com MIBI e a função ventricular foram calculados automaticamente pelo *software* QPS/QGS (Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, EUA). A diferença entre os escores de inervação e perfusão (*mismatch*) também foi calculada, correspondendo ao miocárdio viável, mas desnervado. Segmentos exibindo captação normal de MIBI e redução na captação de MIBG foram considerados como *mismatch* inervação/perfusão.

## Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como médias, medianas e desvios-padrão. Variáveis categóricas foram expressas como proporções. As diferenças entre os grupos foram avaliadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As correlações entre áreas com denervação simpática, hipoperfusão miocárdica e fibrose foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman.

A significância foi definida como  $p \leq 0,05$ . Todas as análises foram realizadas usando o *software* SPSS (versão 24.0; IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

## Resultados

O estudo foi composto por 29 pacientes com doença de Chagas crônica de classe funcional I da NYHA. A média de idade da população estudada foi de  $58,5 \pm 9,9$  anos, e 18 pacientes (62%) eram do sexo feminino, não diferindo esse percentual entre os grupos classificados como arritmico e não arritmico.

Entre os pacientes, 22 (76%) eram assintomáticos, e os únicos medicamentos utilizados foram anti-hipertensivos e estatinas. Para avaliação da capacidade funcional e detecção de isquemia miocárdica, todos os pacientes realizaram teste cardiopulmonar que confirmou a classe funcional I e não evidenciou alterações sugestivas de isquemia induzida por esforço. As características clínicas estão demonstradas na Tabela 1.

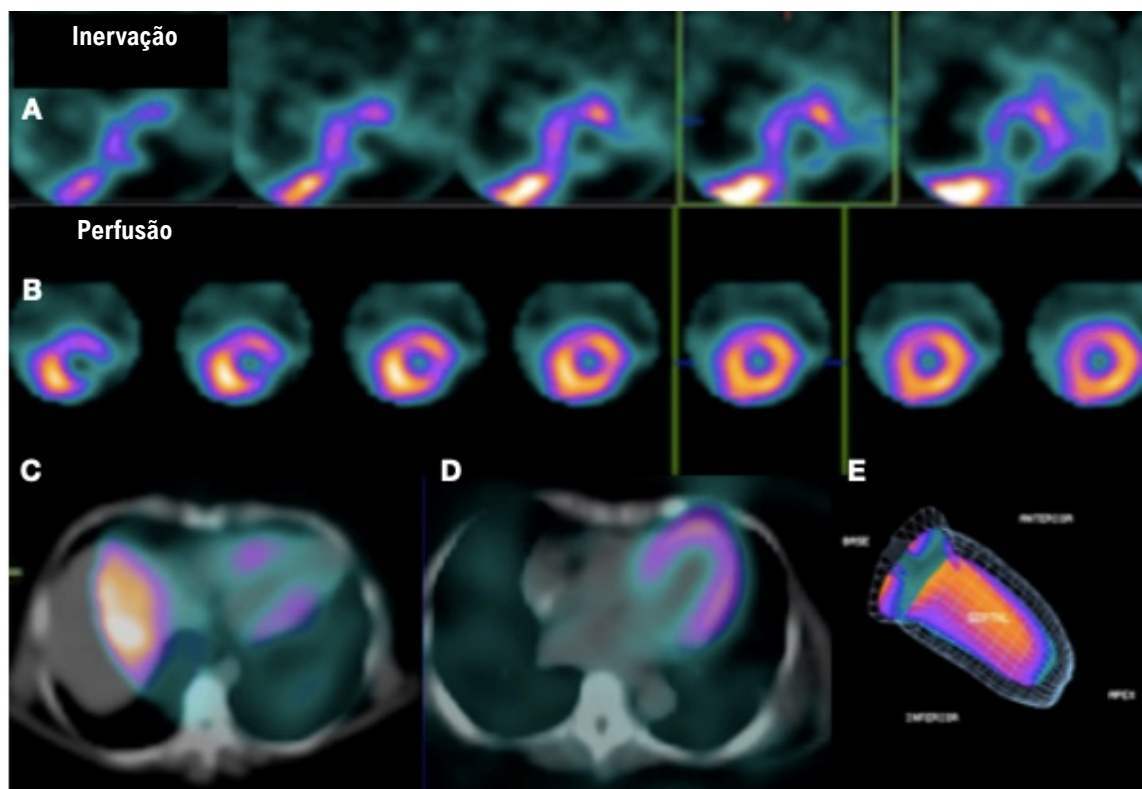
Os pacientes do grupo arritmico apresentaram significativamente maiores áreas de comprometimento da inervação simpática cardíaca, de hipoperfusão miocárdica e de *mismatch* inervação/perfusão (Figura 2), assim como de fibrose, em comparação com pacientes do grupo não arritmico. Os resultados dos parâmetros das diversas modalidades de imagem cardiovascular obtidos entre os grupos arritmico e não arritmico estão resumidos na Tabela 2 e Figura 3.

A denervação simpática detectada no MIBG se correlacionou moderadamente com a fibrose difusa, representada pelo volume extracelular (ECV) nas imagens

**Tabela 1 – Características basais da população do estudo**

| Condição clínica             | Grupo não arritmico<br>(n = 14) | Grupo arritmico<br>(n = 15) | Total<br>(n = 29) |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Idade anos média ( $\pm$ DP) | 55,5 ( $\pm$ 10,6)              | 61,2 ( $\pm$ 8,0)           | 58,5 ( $\pm$ 9,9) |
| Sexo feminino – no. (%)      | 9 (50)                          | 9 (50)                      | 18 (62)           |
| Forma clínica – no. (%)      |                                 |                             |                   |
| Indeterminada                | 7 (64)                          | 4 (36)                      | 11 (38)           |
| Estágio A                    | 3 (50)                          | 3 (50)                      | 6 (21)            |
| Estágio B1                   | 4 (33)                          | 8 (67)                      | 12 (41)           |
| Sintomas – no. (%)           |                                 |                             |                   |
| Assintomático                | 9 (41)                          | 13 (59)                     | 22 (76)           |
| Palpitações                  | 4 (67)                          | 2 (33)                      | 6 (21)            |
| Síncope                      | 1 (50)                          | 1 (50)                      | 2 (7)             |
| Medicações – no. (%)         |                                 |                             |                   |
| Betabloqueador               | 1 (33)                          | 2 (67)                      | 3 (10)            |
| IECA ou BRA                  | 5 (31)                          | 11 (69)                     | 16 (55)           |
| Diuréticos                   | 2 (33)                          | 4 (67)                      | 6 (21)            |
| Estatinas                    | 5 (50)                          | 5 (50)                      | 10 (34)           |

DP: desvio padrão; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II.



**Figura 2** – Eixos curtos da cintilografia com mIBG e da cintilografia com MIBI mostrando um comprometimento extenso na inervação simpática miocárdica nos segmentos apicais, inferiores e infero-laterais (A), com perfusão miocárdica preservada (B); correspondente nas imagens de fusão do SPECT/TC com mIBG (C) e com MIBI (D), indicando mismatch denervação/perfusão significativo em um paciente com cardiopatia chagásica crônica e arritmia ventricular. Reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo pela técnica do gated-SPECT para avaliação da função sistólica ventricular (E).

da RMC ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,002$ ). A hipoperfusão nas imagens do MIBI SPECT se correlacionou com a fibrose pela técnica do RTG ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,005$ ) e do ECV ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,002$ ). Também observamos uma correlação moderada entre a extensão das áreas com denervação e hipoperfusão ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,007$ ), como exemplificado na Figura 4.

A *strain* longitudinal global (GLS) no ecocardiograma se correlacionou inversamente com os escores obtidos no MIBG, MIBI SPECT e com os parâmetros de fibrose na RMC. Pacientes com GLS tiveram mais hipoperfusão miocárdica ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,001$ ), denervação simpática ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,008$ ) e fibrose representada por RTG ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,003$ ) e ECV ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,01$ ).

## Discussão

O presente estudo demonstrou correlações entre a extensão da denervação cardíaca, as alterações na perfusão miocárdica e o percentual de fibrose, com uma maior incidência de arritmias ventriculares nos estágios iniciais da CCC, e com função ventricular preservada.

A maioria dos estudos analisou pacientes nos estágios mais avançados da CCC, com comprometimento da função cardíaca e risco elevado de morte, eventualmente já com indicação de CDI para prevenção secundária da MSC.<sup>7,11</sup>

Entretanto, na doença de Chagas, a MSC pode ser a primeira apresentação clínica, acometendo indivíduos jovens com função do VE normal, trazendo grande impacto social e econômico nos países endêmicos. Diante dessa lacuna do conhecimento, o presente estudo foi direcionado a um subgrupo considerado de baixo risco na evolução crônica da doença de Chagas, sendo a maioria assintomático (76%) e com função preservada, mas com prognóstico ainda incerto.

A CCC é considerada uma cardiomiopatia arritmogênica. Estudos com MIBG demonstraram que a denervação pode ocorrer precocemente em pacientes com VE normal,<sup>18,19</sup> e também pode estar associada à taquicardia ventricular na CCC com disfunção ventricular leve e poucas alterações segmentares.<sup>20-22</sup> Além da confirmação deste achado de denervação precoce, os resultados do presente estudo mostraram que pacientes com doença de Chagas e arritmias ventriculares apresentaram áreas significativamente maiores de denervação simpática do que aqueles sem arritmias, e que essas áreas também se correlacionaram com hipoperfusão miocárdica. Vários processos patológicos podem contribuir para esse fenômeno: despovoamento neuronal simpático e parassimpático induzido pelo parasita ou por uma reação imunológica adversa iniciados na fase aguda da doença, anticorpos circulantes com capacidade de ligação a receptores colinérgicos e adrenérgicos, e distúrbios microvasculares.<sup>23,24</sup>

**Tabela 2 - Características das modalidades de imagem cardíaca**

|                               | Grupo não arritmico<br>(n = 14) |      | Grupo arritmico<br>(n = 15) |      | p-valor <sup>a</sup> |
|-------------------------------|---------------------------------|------|-----------------------------|------|----------------------|
|                               | Média                           | DP   | Média                       | DP   |                      |
| Ecocardiograma                |                                 |      |                             |      |                      |
| Relação E/e'                  | 7,9                             | 0,6  | 10,9                        | 1,5  | 0,11                 |
| Volume AE indexado (ml/m²)    | 20,3                            | 1,2  | 30,6                        | 3,5  | 0,02                 |
| GLS VE (%)                    | - 20,2                          | 0,7  | - 16,3                      | 1,0  | 0,04                 |
| FEVE (%)                      | 63,9                            | 5,2  | 61,3                        | 8,3  | 0,31                 |
| Cintilografia MIBG            |                                 |      |                             |      |                      |
| C/M precoce                   | 1,81                            | 0,18 | 1,72                        | 0,21 | 0,20                 |
| C/M tardia                    | 1,83                            | 0,14 | 1,73                        | 0,26 | 0,20                 |
| TX (%)                        | 25,2                            | 7,4  | 27,5                        | 1,3  | 0,52                 |
| Escore somado                 | 5,6                             | 4,9  | 23,2                        | 18,7 | < 0,01               |
| Cintilografia MIBI            |                                 |      |                             |      |                      |
| Escore somado do repouso      | 0,29                            | 0,6  | 4,7                         | 6,8  | 0,02                 |
| Déficit perfusional total (%) | 0,43                            | 0,6  | 5,9                         | 7,6  | 0,01                 |
| Gated-SPECT FEVE (%)          | 67,5                            | 11,0 | 56,8                        | 21,7 | 0,10                 |
| Mismatch                      |                                 |      |                             |      |                      |
| MIBG-MIBI                     | 5,4                             | 4,8  | 18,5                        | 17,5 | 0,01                 |
| Ressonância cardíaca          |                                 |      |                             |      |                      |
| FEVE (%)                      | 70,7                            | 3,2  | 57,9                        | 12,1 | < 0,01               |
| RTG (%)                       | 4,0                             | 2,9  | 14,3                        | 13,5 | 0,04                 |

DP: desvio padrão; AE: átrio esquerdo; GLS VE: global longitudinal strain do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MIBG: cintilografia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina; C/M: relação coração/mediastino; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; MIBG-MIBI: inervação/perfusão; RTG: realce tardio com gadolínio. a: Teste de Mann-Whitney; RMC: ressonância magnética cardíaca; MIBI: tecnécio-99m sestamibi; TX: taxa de washout.

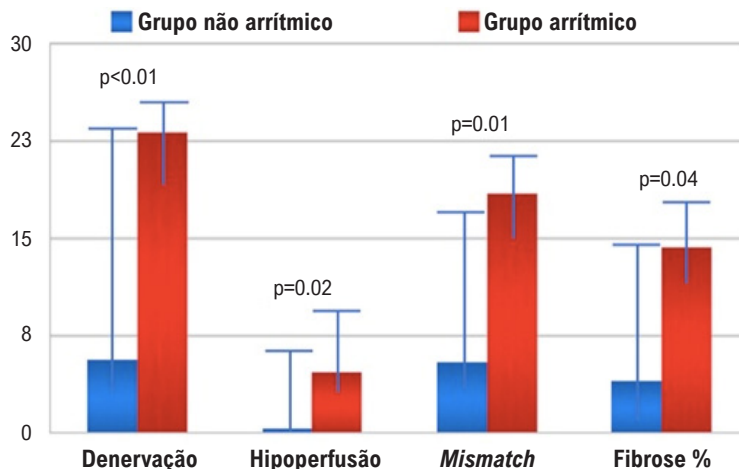
Nesta pesquisa demonstramos também maiores áreas de hipoperfusão no MIBI em repouso no grupo arritmico, embora esses pacientes não apresentassem sintomas de angina ou doença arterial coronariana conhecida e tivessem testes cardiopulmonares sem isquemia esforço-induzida. A hipoperfusão tem sido atribuída a alterações da microcirculação coronariana associadas à inflamação perivascular típica da miocardite difusa da doença de Chagas. Pesquisas na CCC demonstraram que a dor torácica e defeitos de perfusão na cintilografia de perfusão não se relacionaram a doença aterosclerótica epicárdica obstrutiva na coronariografia.<sup>25,26</sup> Isso sugere fortemente uma correlação entre distúrbios na microcirculação coronária, hipoperfusão e progressão para fibrose regional, como previamente observado a partir de evidências experimentais e de patologia humana.<sup>27-29</sup> Esses resultados suportam que as anormalidades regionais da perfusão participam da patogênese do dano miocárdico na CCC, e foi possível demonstrar isso no estudo atual, ainda em fases iniciais da doença.

Além disso, observamos áreas de mismatch inervação/perfusão relacionadas a maior incidência de arritmias ventriculares neste estudo. Foi postulado que o mismatch pode predispor a arritmias ventriculares fatais na CCC com disfunção ventricular.<sup>21-23,30</sup> Embora a fisiopatologia ainda

não esteja clara, essas áreas podem ser hipersensíveis às catecolaminas, com regulação positiva dos receptores β-adrenérgicos, mais automaticidade e respostas exageradas à ativação simpática.<sup>31</sup>

No presente estudo evidenciamos que a massa de fibrose pela RMC também foi associada a arritmias ventriculares e correlacionada com hipoperfusão e denervação. No que tange a esse achado, Gadioli et al.<sup>21</sup> encontraram uma correlação entre a ocorrência de arritmias ventriculares com a extensão da denervação simpática cardíaca, mas não com a fibrose, em pacientes com CCC e disfunção ventricular leve. Entretanto, vale ressaltar que o estudo não utilizou RMC, e considerou como fibrose as alterações perfusionais pelo MIBI. Isso pode ser uma limitação, pois pode representar alterações da microcirculação, sem significar fibrose ou cicatriz.

A fibrose é um substrato anatômico conhecido para arritmia na disfunção ventricular esquerda isquêmica e não isquêmica,<sup>32</sup> incluindo a CCC.<sup>33,34</sup> Essas lesões rompem as junções intercelulares, alteram o potencial elétrico cardíaco e formam circuitos reentrantes para arritmias.<sup>35</sup> A extensão da fibrose pelo realce tardio na RMC pode identificar pacientes de alto risco, e técnicas desenvolvidas recentemente, como o mapa T1 e avaliação do ECV, podem



**Figura 3** – Gráfico de barras ilustrando a média dos escores de denervação simpática de hipoperfusão, do mismatch inervação/perfusão e da porcentagem de fibrose entre os grupos de pacientes chagásicos com e sem arritmias ventriculares

|           | SPECT mIBG | SPECT MIBI | GLS - ECO                 |
|-----------|------------|------------|---------------------------|
| ECV - RMC | 0,55''     | 0,56''     | -0,45'                    |
| LGE - RMC | 0,48'      | 0,66''     | -0,68''                   |
| GLS - ECO | -0,48'     | -0,59''    | ** P < 0,01<br>* P < 0,05 |

**Figura 4** – Correlações entre os escores de denervação simpática cardíaca (mIBG), hipoperfusão miocárdica (MIBI) pelas técnicas nucleares SPECT, fibrose pelas técnicas ECV e LGE da RMC e GLS pelo ECO nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e arritmias ventriculares. ECO: ecocardiograma transtorácico; ECV: volume extracelular; RMC: ressonância magnética cardíaca; LGE: realce tardio; GLS: strain longitudinal global.

refinar ainda mais essa estratificação, como demonstrado por um estudo do nosso grupo.<sup>36</sup> Este evidenciou a presença de fibrose intersticial difusa através do mapeamento T1 ainda na forma indeterminada da doença, e também uma associação independente entre arritmias ventriculares e o ECV na CCC, o que foi confirmado por este estudo atual.

Corroborando os achados de alterações precoces da função cardíaca, antes das anormalidades global e segmentar, observamos neste estudo uma redução do GLS do VE no grupo arritmico em relação ao não arritmico. Esta redução do GLS no grupo arritmico correlacionou-se inversamente com a denervação simpática, hipoperfusão miocárdica e fibrose, trazendo perspectivas fascinantes para o refinamento da estratificação de risco. O GLS reflete a deformação longitudinal do miocárdio de forma mais sensível e reproduzível do que FEVE.<sup>37,38</sup> Azevedo et al.<sup>39</sup> demonstraram uma associação significativa entre GLS e dispersão mecânica miocárdica com a taquicardia ventricular não sustentada em 77 pacientes com CCC. Recentemente, também foi observada a redução do GLS ainda na forma indeterminada da doença, antes do surgimento de fibrose.<sup>40</sup>

O diferencial inovador deste estudo foi demonstrar na fase inicial da CCC, em pacientes de baixo risco,

uma importante associação das arritmias ventriculares aos diversos mecanismos fisiopatológicos implicados na gênese da MSC, através de métodos distintos de imagem cardiovascular.

#### Limitações

O tamanho amostral deste estudo foi relativamente pequeno. No entanto, foi possível observar associações importantes entre fibrose, hipoperfusão e denervação miocárdica com arritmia ventricular e o risco aumentado de MSC na CCC.

#### Conclusões

Demonstrou-se correlações significativas entre a inervação simpática, detectada pelo MIBG, a hipoperfusão miocárdica pelo MIBI e fibrose, representada pelo ECV e realce tardio da RMC, com a incidência das arritmias ventriculares em pacientes com CCC e função ventricular esquerda preservada. Esses achados poderão auxiliar no desenvolvimento de ferramentas para aprimorar a estratificação do risco de MSC e identificar os pacientes que poderão se beneficiar de tratamentos específicos, como o implante do CDI.

## Agradecimentos

Agradecemos a todos os funcionários e auxiliares de pesquisa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, e aos pacientes deste estudo.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Almeida AS, Rosado-de-Castro PH, Sousa AS; obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Pinheiro MVT, Camargo G, Siqueira FPR, Glavam AP, Almeida AS, Mendes FSNS, Rosado-de-Castro PH, Sousa AS; análise estatística e redação do manuscrito: Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Sousa AS; obtenção de financiamento: Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Rosado-de-Castro PH, Sousa AS; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Pinheiro MVT, Mendes FSNS, Rosado-de-Castro PH, Sousa AS.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Instituto D'or de pesquisa e ensino, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Cruz (FrioCruz), Inova e CNPq.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Adriana Soares Xavier de Brito pelo Instituto D'or de Pesquisa e Ensino.

## Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz sob o número de protocolo 63064516.1.0000.5262. 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

- World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/chagas-disease>.
- Dias JC, Ramos AN Jr, Contijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2<sup>nd</sup> Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60. doi: 10.1590/0037-8682-0505-2016.
- Chagas Disease in Latin America: An Epidemiological Update Based on 2010 Estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-43.
- Manzullo EC, Chuit R. Risk of Death Due to Chronic Chagasic Cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl 1):317-20. doi: 10.1590/S0074-02761999000700060.
- Lopes ER. Sudden Death in Patients with Chagas Disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl 1):321-4. doi: 10.1590/s0074-02761999000700061.
- Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96. doi: 10.1590/s0066-782x2001000100008.
- Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS, Brasil PEAA, Saraiva RM, et al. Development of a Risk Score to Predict Sudden Death in Patients with Chaga's Heart Disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:700-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.372.
- Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and Unexpected Death in Clinically 'Silent' Chagas' Disease. A hypothesis. *Int J Cardiol*. 1997;58(3):263-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02878-1.
- 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: 10.1111/j.1540-8167.2005.00315.x.
- Chagas C. Processos Patogênicos da Tripanozomíase Americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1916;8:5-36. doi: 10.1590/S0074-02761916000200002.
- 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.
- Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. 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.
- Barros MV. New Predictors of Malignant Ventricular Arrhythmias in Chagas Disease: Searching for the Holy Grail. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(1):1-3. doi: 10.1590/0037-8682-0059-2015.
- Denes P, Gillis AM, Pawitan Y, Kammerling JM, Wilhelmsen L, Salerno DM. Prevalence, Characteristics and Significance of Ventricular Premature Complexes and Ventricular Tachycardia Detected by 24-Hour Continuous Electrocardiographic Recording in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *CAST Investigators*. *Am J Cardiol*. 1991;68(9):887-96. doi: 10.1016/0002-9149(91)90404-9.
- Fine NM, Tandon S, Kim HW, Shah DJ, Thompson T, Drangova M, et al. Validation of Sub-Segmental Visual Scoring for the Quantification of Ischemic and Nonischemic Myocardial Fibrosis using Late Gadolinium Enhancement MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(6):1369-76. doi: 10.1002/jmri.24116.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, 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. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(1):539-42.
- Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, et al. Proposal for Standardization of 123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Cardiac Sympathetic Imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802-12. doi: 10.1007/s00259-010-1491-4.
- Marino VSP, Dumont SM, Mota LDC, Braga DS, Freitas SS, Moreira MDCV. Sympathetic Dysautonomia in Heart Failure by 123I-MIBG: Comparison between Chagasic, Non-Chagasic and Heart Transplant Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):182-90. doi: 10.5935/abc.20180124.

19. Landesmann MC, Fonseca LM, Pereira BB, Nascimento EM, Castro PHR, Souza SA, et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Cardiac Imaging as a Method to Detect Early Sympathetic Neuronal Dysfunction in Chagasic Patients with Normal or Borderline Electrocardiogram and Preserved Ventricular Function. *Clin Nucl Med*. 2011;36(9):757-61. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821772a9.
20. 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.
21. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The Severity of Ventricular Arrhythmia Correlates with the Extent of Myocardial Sympathetic Denervation, but not with Myocardial Fibrosis Extent in Chronic Chagas Cardiomyopathy: Chagas Disease, Denervation and Arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):75-83. doi: 10.1007/s12350-016-0556-6.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial Perfusion Abnormalities in Chronic Chagas' Disease as Detected by Thallium-201 Scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):780-4. doi: 10.1016/0002-9149(92)90505-s.
26. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in Myocardial Perfusion Correlate with Deterioration of Left Ventricular Systolic Function in Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):164-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
27. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary Microvascular Disease in Chronic Chagas Cardiomyopathy Including an Overview on History, Pathology, and Other Proposed Pathogenic Mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e674. doi: 10.1371/journal.pntd.0000674.
28. Ferrans VJ, Milei J, Tomita Y, Storino RA. Basement Membrane Thickening in Cardiac Myocytes and Capillaries in Chronic Chagas' Disease. *Am J Cardiol*. 1988;61(13):1137-40. doi: 10.1016/0002-9149(88)90148-8.
29. Rossi MA, Gonçalves S, Santos RR. Experimental Trypanosoma Cruzi Cardiomyopathy in BALB/C Mice. The Potential Role of Intravascular Platelet Aggregation in its Genesis. *Am J Pathol*. 1984;114(2):209-16.
30. Gadioli LP, Miranda CH, Marin-Neto JA, Volpe GJ, Filho ACLB, Filho AP, et al. Regional Myocardial Sympathetic Denervation Precedes the Development of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3166-76. doi: 10.1007/s12350-021-02869-3.
31. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Chin MC. Acute and Chronic Effects of Transient Myocardial Ischemia on Sympathetic Nerve Activity, Density, and Norepinephrine Content. *Cardiovasc Res*. 1995;30(2):270-80.
32. White JA, Patel MR. The Role of Cardiovascular MRI in Heart Failure and the Cardiomyopathies. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007;15(4):541-64. vi. doi: 10.1016/j.mric.2007.08.009.
33. 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.
34. Torreão 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. Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and Electrophysiologic Substrates of Ventricular Tachycardia in Chronic Chagasic Myocarditis. *Am J Cardiol*. 1990;65(5):360-3. doi: 10.1016/0002-9149(90)90302-h.
36. Pinheiro MVT, 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.
37. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, et al. Automated Function Imaging: a New Operator-Independent Strain Method for Assessing Left Ventricular Function. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(3):163-9. doi: 10.1016/s1875-2136(08)71798-4.
38. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):618-24. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.061.
39. Azevedo ACA, Barros MVL, Klaboe LG, Edvardsen T, Costa HS, Paixao GMM, et al. Association between Myocardial Mechanical Dispersion and Ventricular Arrhythmogenicity in Chagas Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(9):2727-34. doi: 10.1007/s10554-021-02246-8.
40. Romano MMD, 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.

