

A fibrose do ventrículo esquerdo e prognóstico na cardiomiopatia chagásica crônica



Gustavo J. Volpe, MD, PHD,^a Henrique T. Moreira, MD, PHD,^a Henrique S. Trad, MD,^a Katherine C. Wu, MD,^b Maria Fernanda Braggion-Santos, MD,^a Marcel K. Santos, MD, PHD,^a Benedito C. Maciel, MD, PHD,^a Antonio Pazin-Filho, MD, PHD,^a José Antonio Marin-Neto, MD, PHD,^a João A.C. Lima, MD,^b André Schmidt, MD, PHD^a

RESUMO

CONTEXTO Pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) têm fibrose miocárdica pronunciada, o que pode causar predisposição para morte súbita cardíaca, mesmo havendo função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) bem preservada. A ressonância magnética cardíaca pode avaliar fibrose miocárdica através de sequências de realce tardio por gadolínio (RTG).

OBJETIVOS Este estudo prospectivo avaliou se a presença de fibrose via RTG foi preditora de desfechos adversos graves em um grupo de pacientes com CCC.

MÉTODOS Um grupo prospectivo de 140 pacientes com CCC [52,1% mulheres; idade mediana de 57 anos (intervalo interquartil: 45 a 67 anos)] foi incluído. Foram realizadas cine-ressonância magnética cardíaca e técnica de RTG no momento da inclusão com um aparelho de 1,5 T. O desfecho primário foi a combinação de morte cardiovascular e taquicardia ventricular sustentada. O desfecho secundário foi a combinação de morte cardiovascular, taquicardia ventricular sustentada ou hospitalização cardiovascular durante o seguimento.

RESULTADOS Depois de uma mediana de 34 meses (intervalo interquartil: 24 a 49 meses) de seguimento, foram registradas 11 mortes cardiovasculares, 3 episódios de taquicardia ventricular sustentada e 20 hospitalizações cardiovasculares. A fibrose de RTG estava presente em 71,4% dos pacientes, com as paredes lateral, inferolateral e inferior sendo mais comumente afetadas. Pacientes com RTG positivo tiveram menor fração de ejeção de VE e maiores volume diastólico final de VE e massa de VE do que os pacientes sem RTG. Não foi observada qualquer diferença em outros fatores de risco cardiovascular. Pacientes com fibrose tiveram maiores taxas de eventos se comparados com aqueles sem fibrose nos desfechos primário ($p = 0,043$) e secundário ($p = 0,016$). Na análise multivariada, idade e área de RTG estavam relacionadas ao desfecho primário; idade e menor fração de ejeção do VE estavam relacionadas ao desfecho secundário. O padrão de fibrose miocárdica assinalada por RTG consistia em fibrose difusa, focal ou transmural em aproximadamente um terço dos pacientes com RTG positivo, e nenhum padrão especificamente relacionado a desfechos.

CONCLUSÕES Em pacientes com CCC, a presença de fibrose por RTG é comum e está fortemente associada a desfechos adversos maiores. (J Am Coll Cardiol 2018;72:2567-76) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Apesar do sucesso de iniciativas multinacionais para o controle de vetor e a triagem em bancos de sangue, a doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, continua sendo um importante problema de saúde pública, com um impacto econômico significativo nos países da América Latina nos quais a doença é endêmica (1-3). A doença de Chagas também está se tornando um problema mundial como resultado da emigração, com países não endêmicos rela-

tando um número crescente de indivíduos cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* (3). Por exemplo, estima-se que 300.000 indivíduos infectados residam nos Estados Unidos, enquanto a Europa tem uma estimativa de 68.000 a 122.000 indivíduos infectados.

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais clinicamente relevante da doença, tanto por conta da severidade de sua morbidade quanto por conta de sua alta mortalidade inerente. A CCC ocorre em



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil; e ^bDivisão de Cardiologia, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA. Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 12 de março de 2018; manuscrito revisado recebido em 12 de setembro de 2018, aceito em 18 de setembro de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CCC = cardiomiopatia chagásica crônica
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NYHA = New York Heart Association
RMC = ressonância magnética cardíaca
RTG = realce tardio por gadolínio
TVNS = taquicardia ventricular não sustentada
VD = ventrículo direito
VE = ventrículo esquerdo

~30% dos indivíduos infectados e tipicamente causa anormalidades do sistema condutor, bradiarritmias, taquiarritmias, distúrbios microvasculares coronarianos, aneurismas ventriculares, insuficiência cardíaca, complicações tromboembólicas e morte súbita cardíaca (4, 5). Miocardite, necrose e fibrose reativa e reparativa são características distintas de CCC, e estudos histológicos da doença de Chagas, tanto experimentais quanto em seres humanos, mostram um padrão difuso de fibras espessas de colágeno circundando feixes de músculos com um aumento menos pronunciado na matriz de colágeno endomisial (6, 7). Uma forte

correlação entre a progressão da fibrose e a dilatação ventricular e a disfunção sistólica também foi relatada (8). A ocorrência de arritmias ventriculares foi descrita em associação com a presença de fibrose do tecido miocárdico, e ambas as características de CCC podem afetar indivíduos infectados que não tenham sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca. De fato, pequenas quantidades de fibrose focal podem estar presentes mesmo em indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas (9-11).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) com uso da técnica de realce tardio por gadolínio (RTG) mudou a forma pela qual avaliamos a fibrose miocárdica de forma não invasiva nas últimas 2 décadas (12). Com boa qualidade de imagem, a RMC permite uma delimitação precisa das áreas de fibrose no miocárdio e mostrou uma forte correlação com achados histológicos (13). Diversos estudos clínicos relataram a eficácia do RTG para identificar fibrose miocárdica em uma variedade de contextos clínicos, tais como doença isquêmica, amiloidose e doença da valva aórtica (14-16). Além disso, o tamanho, a localização e a quantidade de fibrose, tanto nas cardiomiopatias isquêmicas quanto nas não isquêmicas, estão relacionados à remodelação adversa do ventrículo esquerdo (VE) e a piores desfechos clínicos (17, 18). Embora poucos estudos tenham avaliado fibroses por meio da técnica de RTG na doença de Chagas (19-21), nenhum deles, até onde sabemos, investigou as implicações clínicas de longo prazo da presença de fibrose por RTG nesta forma de cardiomiopatia.

O presente estudo avaliou de forma prospectiva a associação temporal entre a presença e a quantidade de fibrose no VE e os desfechos clínicos em pacientes com CCC.

MÉTODOS

De outubro de 2009 a dezembro de 2013, cadastramos de forma prospectiva os pacientes do Ambulatório da Divisão de Cardiologia, dedicado ao tratamento de pa-

cientes com CCC no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil. Os critérios de inclusão foram: participantes de ambos os sexos entre 18 a 75 anos de idade, com 2 resultados positivos em testes serológicos (ensaio de imunoadsorção enzimática, hemaglutinação ou teste de imunofluorescência) para *T. cruzi* e ≤ 1 marcador de envolvimento cardíaco por CCC, incluindo:

- Eletrocardiografia: bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR > 0,2 s) ou maior, bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, bloqueio do ramo direito do feixe de His, bloqueio fascicular anterior esquerdo, batimentos do complexo ventricular prematuro ou ondas Q anormais;
- Radiografia torácica: cardiomegalia, definida de acordo com um índice cardiotorácico > 0,5;
- Ecocardiografia: função sistólica do VE deprimida, definida como fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50%, ou qualquer anormalidade no movimento da parede;
- Taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada no monitoramento Holter de 24 h.

Os critérios de exclusão foram: evidências de qualquer outro tipo de cardiomiopatia, doença arterial coronariana, cardiomiopatia associada a doença valvar cardíaca, claustrofobia ou implantes metálicos, tais como marca-passo, cardioversor desfibrilador implantável, clipe cerebral ou próteses valvares metálicas.

Todos os pacientes sob tratamento ambulatorial de CCC que preencheram os critérios foram convidados a fazer parte do estudo. Todos os pacientes concordaram em participar. Após a inclusão, todos os pacientes passaram por um exame de RMC para os propósitos do estudo. Todas as informações clínicas e os resultados de exames subsequentes foram obtidos a partir dos registros clínicos para aqueles que eram regularmente acompanhados no hospital. O escore de Rassi foi calculado para todos os participantes no início do estudo (22). Eventos clínicos foram obtidos de anotações médicas ou atestados de óbito oficiais. Não houve registro de tratamentos antiparasitários recentes em nenhum dos pacientes ou durante o seguimento.

O estudo foi conduzido de acordo com os preceitos da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição (CAAE-0154.0.004.000-10). Todos os pacientes cederam consentimento informado por escrito.

EXAME DE RMC. Todos os exames foram realizados em um único aparelho 1,5 T (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Países Baixos) com bobina SENSE de 5 elementos (Philips Medical Systems) para exames cardiológicos. O protocolo incluiu cines com precessão livre

em estado estacionário nos planos de 2 e 4 câmaras, com uma pilha de 9 a 12 cortes cobrindo ambos os ventrículos no eixo curto com os seguintes parâmetros: tempo de repetição, 3,8 ms; tempo de eco, 1,6 ms; ângulo de virada, 45°; matriz, 256 x 160; campo de visão, 360 a 400 mm; espessura do corte, 8 mm (lacuna, 2 mm); e aquisição em 30 fases. Posteriormente, os pacientes receberam 0,2 mmol/kg de gadodiamida por via intravenosa (Omniscan, GE Healthcare, Chicago, Illinois, EUA). Após 10 min, uma sequência de eco de gradiente rápido destinada à recuperação de inversão foi adquirida para a detecção de RTG nas mesmas posições dos cines (eixo curto, planos de 2 e 4 câmaras). Os parâmetros foram os seguintes: tempo de repetição, 5,4 ms; tempo de eco, 1,3 ms; ângulo de virada, 20°; matriz, 256 x 192; campo de visão, 360 a 400 mm; e espessura do corte, 10 mm (sem lacunas). O tempo ideal de inversão variou de 150 a 280 ms e foi escolhido com base em uma sequência com múltiplos tempos de inversão (*TI scout*) realizada um pouco antes da aquisição de RTG.

ANÁLISE DOS DADOS. Volume diastólico final dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD), volume sistólico final e fração de ejeção foram avaliados em imagens de precessão livre em estado estacionário em eixo curto aplicando o método de Simpson. Os músculos papilares foram considerados parte da cavidade ventricular, e a gordura epicárdica foi excluída. A área de superfície corporal foi calculada com a fórmula de DuBois e DuBois (23). Para a análise de RTG, o leitor identificou primeiramente a presença ou ausência de fibrose baseado na avaliação visual. Os padrões de distribuição da fibrose foram então classificados da seguinte forma: 1) transmural, se houvesse qualquer área de fibrose que ocupasse > 50% da espessura da parede, mas em não > 8 segmentos; 2) focal, se a área da fibrose não fosse transmural e identificada em não > 8 segmentos; e 3) difusa, se as áreas de fibrose estivessem presentes em > 8 segmentos, independentemente de terem áreas transmural ou não. Para os casos com fibrose, o leitor desenhou manualmente os contornos endocárdicos e epicárdicos, e áreas de fibrose foram definidas como aquelas com sinal acima de um limiar determinado pela largura máxima na metade do método máximo. O *software* calculava então, de modo automático, os limiares para a fibrose baseado na técnica descrita por Schmidt et al. (24), com áreas de fibrose definidas como aquelas com ≤ 50% da intensidade de sinal mais elevada para cada corte. A correção manual foi aplicada para artefatos e efeitos de volume parcial caso fosse necessário. Todas as imagens foram analisadas por meio do *software* MASS, versão para pesquisa (Universidade de Leiden, Leiden, Países Baixos). Todas as análises por imagem foram realizadas por um único leitor cego

TABELA 1 Características clínicas, demográficas e eletrocardiográficas basais de pacientes com CCC com e sem fibrose

	Total (n = 140)	Sem fibrose (n = 40)	Fibrose (n = 100)	Valor de p
Idade, anos	57,0 (45-67)	54,5 (45,5-65,5)	57,5 (44-67)	0,939
Feminino	73 (52,1)	24 (60,0)	49 (49,0)	0,239
ASC, m ²	1,70 ± 0,02	1,72 ± 0,03	1,62 ± 0,04	0,001
Classe funcional da NYHA				
I	105 (75,0)	31 (77,5)	74 (74,0)	0,068
II	24 (17,1)	9 (22,5)	15 (15,0)	
III	11 (7,9)	--	11 (11,0)	
Escore de Rassi para risco de morte em CCC				
Baixo	53 (37,5)	31 (78,3)	25 (25,0)	< 0,001
Intermediário	61 (43,7)	7 (17,4)	52 (52,0)	
Elevado	26 (18,7)	2 (4,3)	23 (23,0)	
Hipertensão	58 (41,4)	16 (40,0)	42 (42,0)	0,852
Diabetes melito	10 (7,1)	2 (5,0)	8 (8,0)	0,724
Dislipidemia	39 (27,8)	10 (26,0)	32 (32,0)	0,185
Fibrilação atrial crônica	11 (7,9)	2 (5,0)	9 (9,0)	0,729
Tabagismo				
Anterior	33 (23,8)	8 (20,5)	25 (25,0)	0,630
Atual	11 (7,5)	2 (5,1)	8 (8,0)	
Medicamentos				
Furosemida	39 (27,9)	4 (10,0)	35 (35,0)	0,003
Inibidores de ECA	24 (46,4)	11 (27,5)	54 (54,0)	0,005
BRA	24 (17,1)	7 (17,5)	17 (17,0)	0,943
Betabloqueadores	63 (45,0)	11 (27,5)	52 (52,0)	0,008
Espironolactona	20 (14,3)	2 (5,0)	18 (18,0)	0,047
Amiodarona	28 (20,0)	2 (5,0)	26 (26,0)	0,005
Varfarina	16 (11,4)	1 (2,5)	15 (15,0)	0,036
Dados eletrocardiográficos				
BRDFH isolado	28 (20,0)	11 (27,5)	17 (17,0)	0,023
BFAE isolado	9 (6,4)	2 (5,0)	7 (7,0)	
BRDFH mais BFAE	44 (31,4)	6 (15,0)	38 (38,0)	
BREFH	13 (9,3)	2 (5,0)	11 (11,0)	
Bloqueio AV de primeiro ou segundo grau	37 (26,4)	6 (15,0)	31 (31,0)	0,052
Baixa voltagem de QRS	16 (11,4)	4 (10,0)	12 (12,0)	0,737
CVPs	25 (17,9)	2 (5,0)	23 (23,0)	0,012

Os valores são expressos por mediana (intervalo interquartil), n (%) ou média ± DP. Todos os valores de p se referem à comparação entre os grupos com ou sem fibrose.
ASC = área de superfície corporal; AV = atrioventricular; BFAE = bloqueio fascicular anterior esquerdo; BRA = bloqueador de receptor de angiotensina II; BRDFH = bloqueio do ramo direito do feixe de His; BREFH = bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His; CCC = cardiomiopatia chagásica crônica; CVPs = complexos ventriculares prematuros; ECA = enzima conversora de angiotensina; NYHA = New York Heart Association.

para os desfechos clínicos. Os profissionais envolvidos no seguimento não foram cegados para resultados de RMC.

SEGUIMENTO E EVENTOS. O momento de inclusão inicial foi definido como a data do exame de RMC. Todos os participantes com CCC estiveram, posteriormente, sob acompanhamento clínico regular com consultas agendadas no ambulatório por ≤ 18 meses. Assim que o último paciente incluído completou o tempo mínimo de seguimento, a última consulta clínica para todos os pacientes foi definida como o último dia de seguimento, e se esta consulta ocorreu > 2 meses antes, contatamos o participante por telefone para obter detalhes referentes

TABELA 2 Características funcionais e de RTG na ressonância magnética cardíaca de pacientes com CCC com e sem fibrose de VE

	Total (n = 140)	Sem fibrose de VE (n = 40)	Com fibrose de VE (n = 100)	Valor de p
Ventriculo esquerdo				
VDF, mL/m ²	160 (127-226)	131 (102-152)	193 (142-240)	< 0,001
VSF, mL/m ²	76 (52-136)	49 (35-63)	102 (63-149)	< 0,001
MVE, g	115 (92-147)	93 (78-108)	125 (101-155)	< 0,001
Fração de ejeção, %	48,4 ± 15,5	58,7 ± 14,0	44,2 ± 14,1	< 0,001
Ventriculo direito				
VDF, mL/m ²	117 (94-134)	110 (83-129)	120 (96-143)	0,103
VSF, mL/m ²	48 (34-65)	43 (33-55)	49 (36-75)	0,046
Fração de ejeção, %	58 (50-65)	59 (53-68)	58 (49-65)	0,196
RTG				
Massa de RTG, g	--	--	10,4 (6,4-16,6)	
Massa de RTG, %	--	--	9,2 (5,4-17,2)	
Padrões, %				
Transmural	--	--	30 (30)	
Focal	--	--	38 (38)	
Difusa	--	--	32 (32)	
Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil), média ± DP ou n (%). Todos os valores de p se referem à comparação entre os grupos com ou sem fibrose. Todos os volumes são indexados de acordo com a ASC. CCC = cardiomiopatia chagásica crônica; MVE = massa ventricular esquerda; RTG = realce tardio por gadolínio; VDF = volume diastólico final; VE = ventrículo esquerdo; VSF = volume sistólico final.				

à sua condição atual. Sempre que um paciente faltasse a uma consulta agendada, o protocolo institucional exigia que um funcionário administrativo o contatasse por telefone. Se o paciente falecesse ou fosse hospitalizado fora do nosso hospital, esses registros eram revisados para os desfechos primários e secundários. Não houve perda de seguimento na coorte.

O desfecho primário pré-definido consistiu em uma combinação de morte cardiovascular e taquicardia ventricular sustentada. O desfecho secundário incluía morte, taquicardia ventricular sustentada e hospitalização por motivos cardiovasculares, definidos como insuficiência cardíaca, evento cardioembólico ou arritmia. Cardioversores desfibriladores implantáveis foram censurados no momento do implante. Quando 2 eventos ocorriam no mesmo participante, o primeiro era registrado como um desfecho.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP, se paramétricas, e como mediana [intervalo interquartil (IIQ)], se não paramétricas, e os dados categóricos estão resumidos como frequências e porcentagens. Diferenças nas características basais entre pacientes que apresentavam fibrose e aqueles que não apresentavam foram analisadas por meio do teste t de Student para amostras independentes, teste de Mann-Whitney ou teste exato de Fisher, de acordo com a situação.

Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox, com análise univariada e multivariada, foram construídos para estudar o valor preditivo da área de fibrose do

VE para os desfechos primários e secundários. Razões de riscos ajustadas foram obtidas após ajuste para potenciais fatores de confusão: idade, sexo, classe funcional da New York Heart Association (NYHA), hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, condição de tabagismo, cardiomegalia em radiografia do tórax, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em monitoramento de Holter, FEVE e baixa voltagem de QRS.

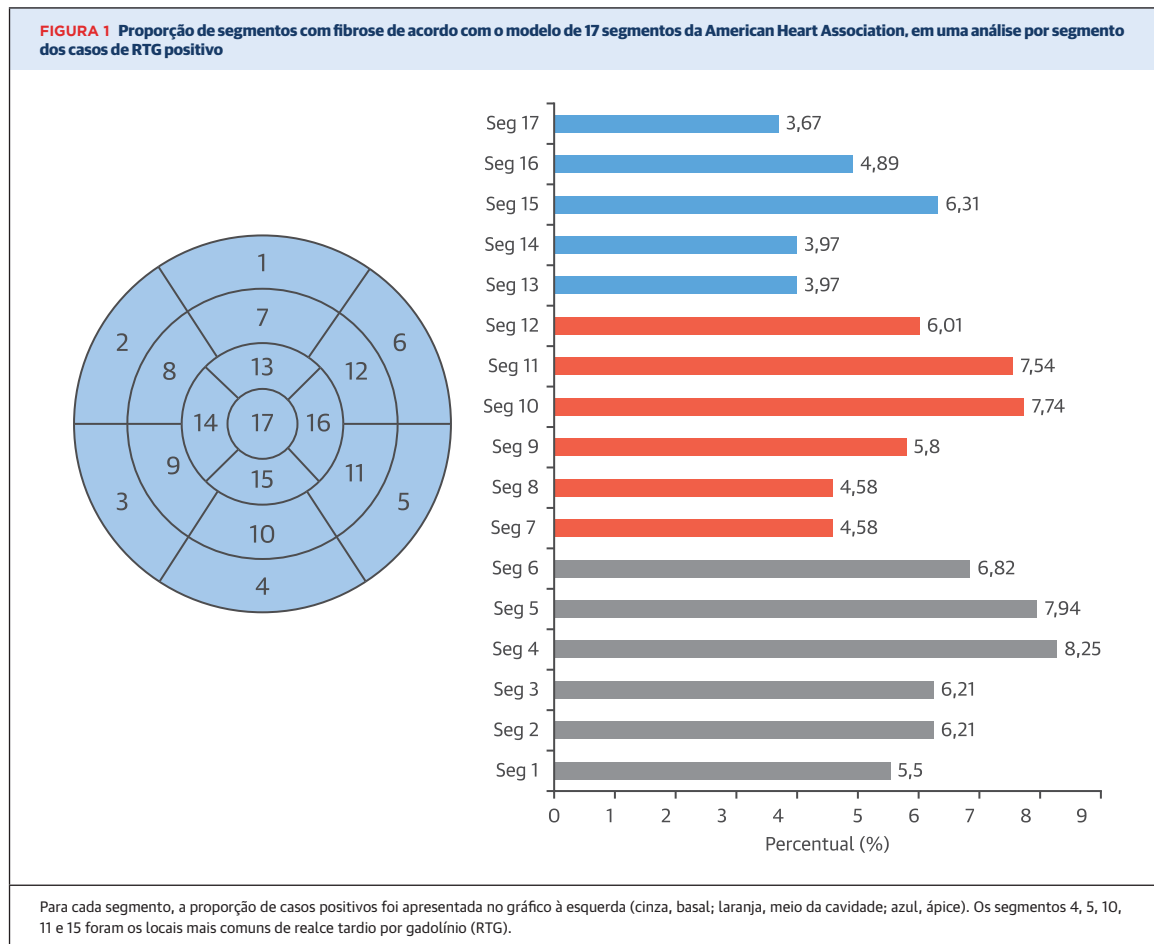
Apenas as variáveis associadas ao desfecho primário em um nível de $p < 0,07$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Não foi possível incluir o volume diastólico do VE e a massa do VE no mesmo modelo devido à colinearidade (correlação de Pearson, $r^2 = 0,76$; $p < 0,001$). As curvas de sobrevida foram analisadas com o método de Kaplan-Meier, e diferenças na taxa de eventos ao longo do tempo, de acordo com a presença ou ausência de fibrose, foram avaliadas usando o teste de log rank.

Todos os testes foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O *software* utilizado em todas as análises foi o Stata, versão 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS

No total, 140 pacientes foram incluídos no estudo; 73 (52,1%) eram mulheres, com uma idade mediana de 57 anos (IIQ: 45 a 67 anos). Cem participantes (71,4%) tiveram RTG positivo compatível com fibrose miocárdica. Dentre esses participantes, a massa de fibrose média era de 10,4 g (IIQ: 6,4 a 16,6 g), a qual era equivalente a uma mediana de 9,2% (IIQ: 5,4% a 17,2%) da massa do VE. As características basais são descritas em detalhes na Tabela 1. Em resumo, quando pacientes com e sem fibrose foram comparados, não houve diferenças estatisticamente significativas em termos de idade, sexo e fatores de risco para doença cardiovascular isquêmica entre os grupos. No grupo completo de pacientes, a classe funcional da NYHA apresentou resultados gerais positivos, com 75% dos participantes na classe funcional da NYHA I. Contudo, 11 participantes apresentaram classe funcional da NYHA III, todos eles com fibrose. Era mais frequente que pacientes com fibrose recebessem prescrições de furosemida, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, betabloqueadores, espirolactona, varfarina e amiodarona. Anormalidades eletrocardiográficas também foram mais frequentes entre aqueles com fibrose.

Comparados a pacientes sem fibrose detectável, os pacientes com fibrose tinham volumes finais diastólicos e sistólicos de VE e massa de VE aumentados, além de menor FEVE (58,2 ± 14,8% vs. 45,5 ± 14,2%; $p < 0,001$). O volume final sistólico do VD era menor naqueles sem fibrose no VE (43 mL [IIQ: 33 a 55 mL]) se comparados



com aqueles com fibrose no VE (49 mL [IIQ: 36 a 75 mL]; $p = 0,046$), enquanto não houve diferença no volume final diastólico do VD ou na fração de ejeção do VD entre aqueles com fibrose no VE e aqueles sem fibrose no VE (Tabela 2). É importante notar que, entre os pacientes

sem fibrose, havia 10 indivíduos com FEVE entre 35% e 55% e 3 com FEVE < 35%.

Aneurismas apicais estavam presentes em 19,7% dos pacientes, mas apenas naqueles com fibrose. Os segmentos mais comumente afetados foram aqueles

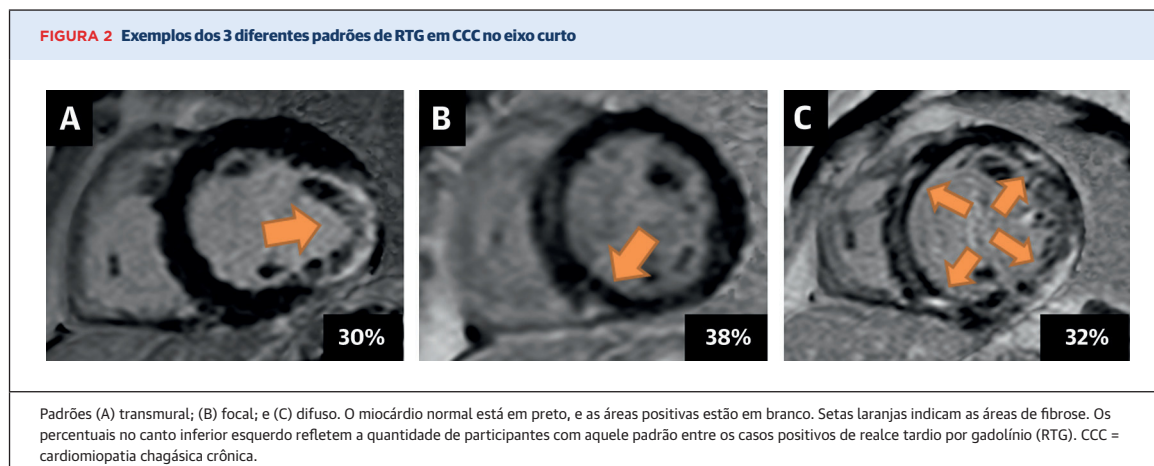


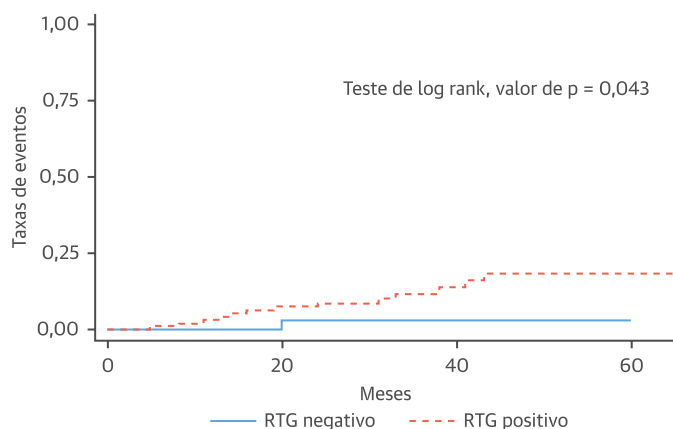
TABELA 3 Eventos clínicos registrados para pacientes com CCC com e sem fibrose no VE durante o seguimento

	Total (n = 140)	Sem fibrose de VE (n = 40)	Com fibrose de VE (n = 100)
Morte cardiovascular	11 (7,8)	1 (2,5)	10 (10,0)
Taquicardia ventricular sustentada	3 (2,1)	0 (0,0)	3 (3,0)
Hospitalização por razão cardiovascular	20 (14,2)	2 (5,0)	18 (18,0)
Insuficiência cardíaca *	18 (12,8)	2 (5,0)	16 (16,0)
Fibrilação atrial de alta frequência	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (2,0)

Os valores são descritos por n (%). *Insuficiência cardíaca descompensada aguda ou crônica.
Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

relacionados à parede inferolateral (Figura 1). Houve uma distribuição equilibrada nos 3 padrões de fibrose (Figura 2), com fibrose difusa, focal e transmural em 32 (32%), 38 (38%) e 30 (30%) pacientes, respectivamente.

Na análise de sobrevida, durante um seguimento mediano de 34 meses (IIQ: 24 a 49 meses), ocorreu um total de 11 mortes cardiovasculares, 3 episódios de taquicardia ventricular sustentada e 20 hospitalizações cardiovasculares. Houve 18 hospitalizações cardiovasculares por insuficiência cardíaca e 2 devido a fibrilação atrial de alta frequência (Tabela 3). Não houve ocorrência de evento embólico. Portanto, levando em consideração o critério de primeiro evento a ocorrer, 14 participantes satisfizeram o desfecho primário e 31, o desfecho secundário.

FIGURA 3 Fibrose miocárdica por RTG relacionada a morte cardiovascular ou taquicardia ventricular sustentada

Pacientes sob risco (eventos)

Negativo	39 (0)	38 (0)	33 (1)	23 (0)	17 (0)	9 (0)	1
Positivo	97 (2)	93 (5)	81 (1)	63 (3)	41 (2)	22 (0)	3

Curvas de Kaplan-Meier para taxas de eventos em pacientes com CCC com (linha tracejada laranja) e sem (linha sólida azul) fibrose identificada por RTG para o desfecho primário (morte e taquicardia ventricular sustentada). Pacientes com RTG positivo tiveram maiores taxas de eventos do que os pacientes com RTG negativo (teste de log rank, p = 0,043). Abreviaturas conforme a Figura 2.

A presença de fibrose foi significativamente relacionada a uma maior probabilidade de eventos, conforme visto nas curvas de Kaplan-Meier na Figura 3 para o desfecho primário (teste de log rank, p = 0,043) e na Figura 4 para o desfecho secundário (teste de log rank, p = 0,016). Contudo, não houve relação significativa entre o padrão da fibrose e os desfechos primário (teste de log rank, p = 0,523) ou secundário (teste de log rank, p = 0,092). A presença de aneurismas apicais também não foi relacionada aos desfechos primário (teste de log rank, p = 0,189) e secundário (teste de log rank, p = 0,268).

Para o desfecho primário (Tabela 4), a análise univariada identificou que idade avançada, classe funcional da NYHA III, TVNS em monitoramento de Holter, menor FEVE e maior quantidade de fibrose estavam relacionadas a uma maior probabilidade de eventos. A análise multivariada mostrou que idade avançada (p = 0,030) e massa de fibrose miocárdica (p = 0,045) estavam independentemente relacionadas ao desfecho primário.

Para o desfecho secundário, idade avançada, classe funcional da NYHA III, TVNS, menor FEVE, maior quantidade de fibrose e fração de ejeção do VD estavam associadas a um maior risco de eventos na análise univariada. No modelo multivariado, apenas idade avançada (p = 0,025) e menor FEVE (p = 0,015) mostraram-se preditores independentes (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Este estudo prospectivo mostra a associação entre fibrose miocárdica, conforme detectado pela presença de RTG, e eventos clínicos em CCC. A presença de qualquer fibrose estava relacionada tanto ao desfecho primário quanto ao secundário (Ilustração Central). Na análise multivariada, o tecido fibroso foi um preditor independente do desfecho composto de morte cardiovascular e de taquicardia ventricular sustentada. Esse achado mostra que a fibrose miocárdica é uma lesão fundamental em CCC e provavelmente estabelece um caminho de reentrada responsável, em grande parte, por morte súbita cardíaca e por arritmias ventriculares sustentadas.

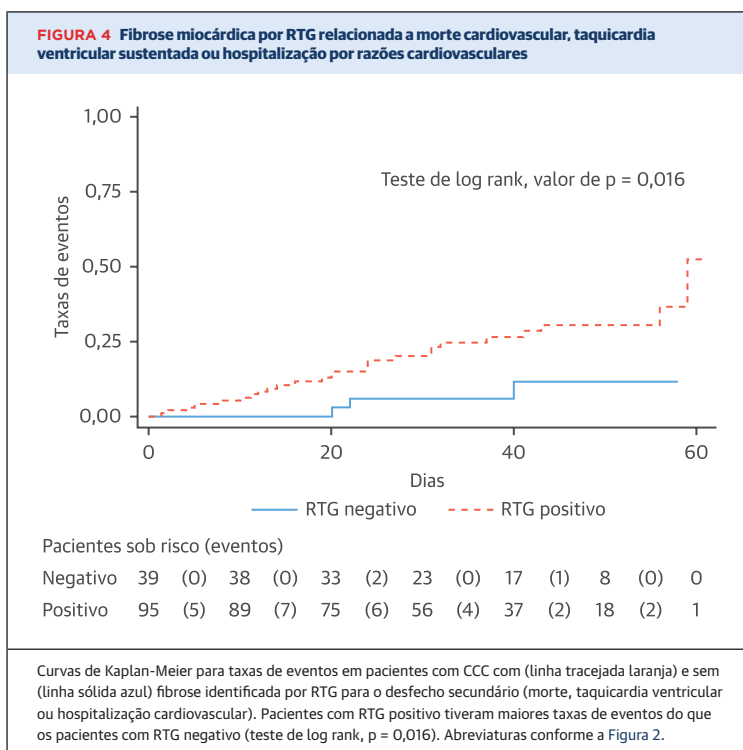
Entretanto, para o desfecho combinado de morte cardiovascular, taquicardia ventricular sustentada e hospitalização cardiovascular (um evento que, na maior parte das vezes, está relacionado à insuficiência cardíaca), apenas idade e FEVE, mas não a presença de fibrose miocárdica, apresentaram um valor preditivo independente em nossa amostra. Esses resultados diferem daqueles relatados por Masci et al. (25), que descobriu que, em outras cardiomiopatias dilatadas, a presença de fibrose adiciona valor incremental à idade e à FEVE para a ocorrência de uma nova insuficiência cardíaca. A

diferença pode se dever à maior proporção de pacientes com fibrose em nosso estudo do que no estudo de Masci (71,4% vs. 27%), o qual poderia ter destacado outros fatores importantes responsáveis pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca e consequentes hospitalizações em CCC. De fato, a extensão e a prevalência de fibrose em pacientes com CCC têm sido descritas como uma lesão muito mais proeminente do que em outras cardiomiopatias dilatadas. Esse achado pode também constituir um fator relevante para um pior prognóstico de longo prazo associado a CCC (26, 27).

PRESENÇA DE FIBROSE E DESFECHOS CARDIOVASCULARES. Estudos anteriores têm relatado a associação da presença e da quantidade de fibrose, avaliada por RMC, com desfechos cardiovasculares em outras entidades, tais como pacientes com diabetes e suspeita de doença arterial coronariana, sarcoidose e cardiomiopatia dilatada não isquêmica (18, 28-31). O presente estudo em pacientes com CCC revelou o forte valor preditivo da fibrose para desfechos clínicos graves, incluindo morte, durante o período de seguimento, em uma amostra considerável de pacientes: apenas 1 morte cardiovascular foi registrada entre os pacientes sem fibrose, enquanto 10 mortes foram registradas entre aqueles com fibrose miocárdica de qualquer tamanho ou distribuição.

Estudos anteriores avaliaram a associação entre a presença de fibrose do VE e alterações cardíacas mais severas na doença de Chagas, mas nenhum deles relatou acompanhamento clínico. No estudo de Rochitte et al. (19), a fibrose estava presente em 84,6% dos pacientes com CCC e em 100% dos pacientes com CCC e taquicardia ventricular ($p < 0,001$). Além disso, a extensão da fibrose miocárdica aumentou progressivamente em subgrupos com diferentes níveis de gravidade da doença e classes funcionais da NYHA, e sua extensão foi correlacionada negativamente com FEVE ($r = -0,78$; $p < 0,001$). Um artigo recente também relatou a correlação entre a quantidade de fibrose e um escore de risco validado para morte em pacientes com CCC, o escore de risco de Rassi (22, 32).

Nesta coorte de pacientes, a presença de fibrose de RTG foi associada ao volume aumentado de VE, embora não preenchesse os critérios para dilatação e baixa FEVE. É importante ressaltar que foi notada dilatação de cavidade no lado do VD. O fato de termos avaliado apenas a fibrose de RTG do miocárdio do VE pode explicar essa discrepância. A presença de fibrose no VE e sua relação com o volume dilatado do VD é, possivelmente, uma consequência da alteração miocárdica difusa em CCC, confirmando descobertas anteriores de Moreira et al. (33) de que a fibrose em uma câmara pode afetar a outra. Além disso, Tassi et al. (34) descreveram



uma relação entre o grau de fibrose e a ocorrência de arritmias ventriculares.

Não encontramos um padrão predominante ou preditivo de fibrose no presente estudo. Houve uma proporção comparável dos 3 padrões de distribuição de fibrose entre os pacientes avaliados. Esse achado reflete a mesma heterogeneidade individual notável da distribuição de fibrose descrita em estudos histológicos de pacientes com CCC. Apesar de todos os participantes terem CCC clinicamente estabelecida como um critério de inclusão no protocolo do estudo, a mesma variação

TABELA 4 Avaliação dos parâmetros clínicos e dos resultados de ressonância magnética cardíaca em relação ao desfecho primário (morte e taquicardia ventricular sustentada) em pacientes com CCC de acordo com o modelo de regressão de Cox (n = 140)

	Univariado		Multivariado	
	Razão de risco (IC 95%)	Valor de p	Razão de risco (IC 95%)	Valor de p
RTG*	1,06 (1,02-1,11)	0,006	1,06 (1,01-1,12)	0,045
Idade†	1,07 (1,02-1,13)	0,007	1,06 (1,01-1,13)	0,030
Classe funcional da NYHA				
II	1,99 (0,51-7,00)	0,318	1,36 (0,26-7,06)	0,717
III	5,61 (1,64-19,10)	0,006	1,93 (0,47-7,90)	0,356
TVNS	3,09 (1,08-8,81)	0,034	1,13 (0,31-4,12)	0,843
FEVE‡	0,95 (0,92-0,98)	0,004	0,98 (0,94-1,02)	0,370

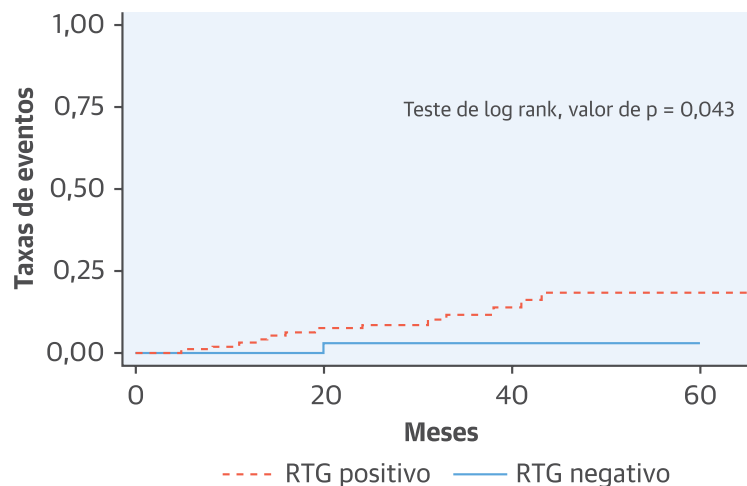
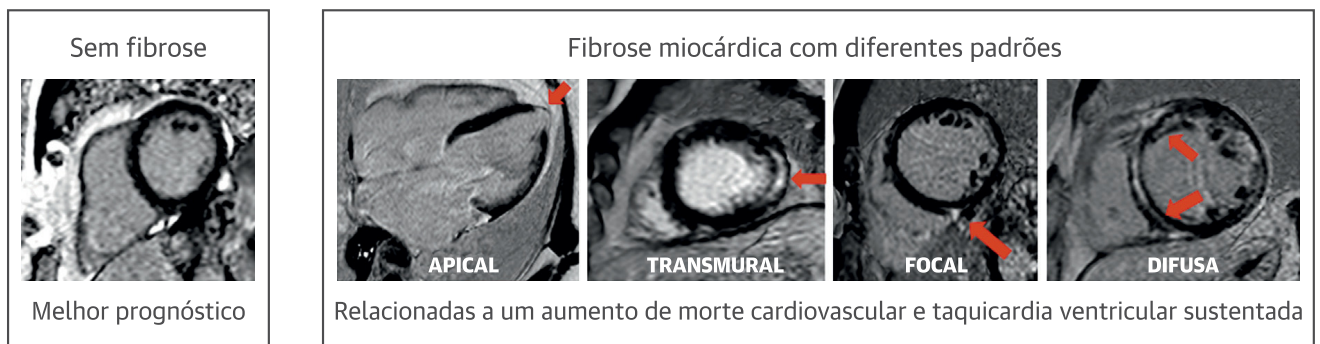
*Razão de risco por 1% de alteração em área de RTG positivo sobre MVE.
†Razão IC de risco por 1 ano.
‡Razão de risco por 1% de alteração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).
TVNS = taquicardia ventricular não sustentada avaliada por monitoramento de Holter; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

TABELA 5 Avaliação dos parâmetros clínicos e dos resultados de ressonância magnética cardíaca em relação ao desfecho secundário (óbito, taquicardia ventricular sustentada ou hospitalização cardiovascular) em pacientes com CCC de acordo com o modelo de regressão de Cox (n = 140)

	Univariado		Multivariado	
	Razão de risco (IC 95%)	Valor de p	Razão de risco (IC 95%)	Valor de p
RTG*	1,05 (1,01-1,08)	0,008	1,03 (0,98-1,07)	0,233
Idade†	1,05 (1,02-1,08)	0,003	1,05 (1,01-1,09)	0,025
Classe funcional da NYHA				
II	2,22 (0,95-5,20)	0,065	1,42 (0,51-3,95)	0,502
III	3,63 (1,32-9,98)	0,012	1,99 (0,61-6,48)	0,251
TVNS	2,39 (1,13-5,07)	0,022	1,13 (0,44-2,89)	0,799
FEVE‡	0,94 (0,92-0,97)	< 0,001	0,96 (0,92-0,99)	0,015
FEVD‡	0,96 (0,94-0,99)	0,005	0,99 (0,95-1,03)	0,691

*Razão de risco por 1% de alteração em área de RTG positivo sobre MVE. †Razão de risco por 1 ano. ‡ Razão de risco por 1% de alteração da FEVE e da fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD).
Abreviaturas conforme as Tabelas 1, 2 e 4.

ampla nos padrões de fibrose foi detectada, variando de indivíduos com pequenas fibroses focais a outros com áreas um tanto difusas e intensamente fibróticas. De fato, em alguns casos, os padrões transmural poderiam ser facilmente confundidos com aqueles normalmente vistos em pacientes com doença arterial coronariana. Os 2 estudos anteriores principais realizados com uso de RMC relataram alterações semelhantes, bem como a mesma preocupação diagnóstica no que se refere a casos transmural (19, 20). Não foi observada qualquer correlação entre padrão de fibrose e eventos clínicos. Da mesma forma, Mello et al. (35) observaram uma associação entre a quantidade de fibrose por RTG e o risco de taquicardia ventricular, mas não com distribuição de fibrose. Esse cenário também é semelhante àqueles descritos para cardiomiopatias dilatadas, nos quais

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Fibrose miocárdica avaliada por RM com realce tardio por gadolínio como preditora de eventos na doença de Chagas

Volpe, G.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(21):2567-76.

A infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* leva ao dano miocárdico habitualmente relacionado à fibrose pronunciada, a qual é característica da doença de Chagas. Essa lesão miocárdica pode ser identificada e quantificada por meio da técnica de realce tardio por gadolínio (RTG) em RM. Pacientes com a doença de Chagas apresentam uma vasta amplitude de padrões de quantidade e distribuição de fibrose. A presença desse achado está relacionada a uma maior taxa da combinação de eventos de morte cardiovascular e de taquicardia ventricular sustentada.

não se encontrou uma relação clara entre o padrão de fibrose e a ocorrência de eventos (17).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Não houve análise de fibrose difusa em T1, mas essa técnica não se encontrava disponível na época em que os exames foram realizados. As informações de seguimento foram baseadas na revisão dos prontuários dos pacientes. Contudo, como nosso hospital tem um sistema de arquivos médicos de alta qualidade e um protocolo de seguimento rigoroso para pacientes que faltem às suas consultas, acreditamos que perdas nas informações de desfechos sejam mínimas ou mesmo inexistentes. Além disso, a presença de alguns pacientes com fibrose semelhante à de isquemia gera preocupações sobre possíveis associações com doença arterial coronariana. Para minimizar esse problema, alguns de nossos participantes foram submetidos a angiografia coronariana caso tivessem ≥ 2 fatores de risco para doença arterial coronariana, e todos estavam livres de doença arterial coronariana epicárdica significativa. Por fim, nossa amostra de pacientes incluiu uma proporção elevada daqueles com escores de Rassi dentro das faixas intermediária e elevada em termos de risco de morte. Portanto, a amostra pode não refletir de forma integral a totalidade da população de pacientes com CCC.

CONCLUSÕES

A presença de fibrose em pacientes com CCC é um forte preditor de uma combinação de morte e taqui-

cardia ventricular sustentada. A fibrose de RTG é vista mais frequentemente na parede inferolateral do VE, mas nenhum padrão específico de distribuição de fibrose aparentou ser mais especificamente correlacionado à patogênese da doença ou à ocorrência de desfechos clínicos.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. André Schmidt, Divisão de Cardiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil, CEP 14048-900. E-mail: aschmidt@fmrp.usp.br. Twitter: @usponline.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Em pacientes com CCC, a fibrose miocárdica identificada por meio de RTG em RMC foi associada a taquicardia ventricular sustentada e morte cardiovascular, mas esses eventos eram independentes da extensão e da distribuição da fibrose.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

Uma vez que exames de diagnóstico por imagem de RMC podem estar indisponíveis em áreas do mundo onde a doença de Chagas é predominante, mais pesquisas se fazem necessárias para avaliar o valor prognóstico de marcadores substitutivos de fibrose, tais como o escore de Selvester para achados eletrocardiográficos.

REFERÊNCIAS

1. B.Y. Lee, K.M. Bacon, M.E. Bottazzi, P.J. Hotez. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*, 13 (2013), pp. 342-348.
2. A. Rassi Jr., A. Rassi, J.A. Marin-Neto. Chagas disease. *Lancet*, 375 (2010), pp. 1388-1402.
3. WHO. Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Third WHO report on Neglected Diseases 2015. World Health Organization, Geneva, Switzerland (2015), p. 191.
4. J.A. Marin Neto, M.V. Simoes, A.V. Sarabanda. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*, 72 (1999), pp. 247-280.
5. A. Rassi Jr., A. Rassi, W.C. Little. Chagas' heart disease. *Clinical Cardiol*, 23 (2000), pp. 883-889.
6. M.A. Rossi. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*, 30 (1991), pp. 335-340.
7. M.A. Rossi. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. *Medical Sci Monitor*, 7 (2001), pp. 820-832.
8. M.A. Rossi, S.G. Ramos Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis: an overview. *Cardiovasc Pathol*, 5 (1996), pp. 197-202.
9. H.A. Carrasco, L. Guerrero, H. Parada, C. Molina, E. Vegas, R. Chuecos. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol*, 28 (1990), pp. 35-41.
10. A.V. Sarabanda, E. Sosa, M.V. Simoes, G.L. Figueiredo, A.O. Pintya, J.A. Marin-Neto. 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*, 102 (2005), pp. 9-19.
11. M.M. Noya-Rabelo, C.T. Macedo, T. Larocca, et al. The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of Chagas' disease: a study using magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol*, 110 (2018), pp. 124-131.
12. G.M. Pohost. The history of cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 1 (2008), pp. 672-678.
13. L.C. Amado, B.L. Gerber, S.N. Gupta, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*, 44 (2004), pp. 2383-2389.
14. S.V. Babu-Narayan, P.J. Kilner, W. Li, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*, 113 (2006), pp. 405-413.
15. M.R. Dweck, S. Joshi, T. Murigu, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 1271-1279.
16. I.S. Syed, J.F. Glockner, D. Feng, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 3 (2010), pp. 155-164.
17. E. Wu, J.T. Ortiz, P. Tejedor, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*, 94 (2008), pp. 730-736.
18. K.C. Wu, R.G. Weiss, D.R. Thieman, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 51 (2008), pp. 2414-2421.

19. C.E. Rochitte, P.F. Oliveira, J.M. Andrade, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*, 46 (2005), pp. 1553-1558.
20. A. Regueiro, A. Garcia-Alvarez, M. Sitges, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*, 165 (2013), pp. 107-112.
21. E.A. Bocchi, R. Kalil, F. Bacal, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography*, 15 (1998), pp. 279-288.
22. A. Rassi Jr., A. Rassi, W.C. Little, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 799-808.
23. D. DuBois, E.F. DuBois. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 1916 (1916), pp. 863-871.
24. A. Schmidt, C.F. Azevedo, A. Cheng, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 115 (2007), pp. 2006-2014.
25. P.G. Masci, C. Doulaptsis, E. Bertella, et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ Heart Fail*, 7 (2014), pp. 448-456.
26. A.P. Barbosa, A. Cardinali Neto, A.P. Otaviano, B.F. Rocha, R.B. Bestetti. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*, 97 (2011), pp. 517-525.
27. D.G. Strauss, S. Cardoso, J.A. Lima, C.E. Rochitte, K.C. Wu. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart*, 97 (2011), pp. 357-361.
28. S. Lehrke, D. Lossnitzer, M. Schob, H. Steen, C. Merten, H. Kemmling, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 97 (2011), pp. 727-732.
29. R.Y. Kwong, H. Sattar, H. Wu, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*, 118 (2008), pp. 1011-1020.
30. J. Nadel, T. Lancefield, A. Voskoboinik, A.J. Taylor. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Img*, 16 (2015), pp. 634-641.
31. R.G. Assomull, S.K. Prasad, J. Lyne, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 1977-1985.
32. M. Uellendahl, M.E. Siqueira, E.B. Calado, et al. Cardiac magnetic resonance-verified myocardial fibrosis in Chagas disease: clinical correlates and risk stratification. *Arq Bras Cardiol*, 107 (2016), pp. 460-466.
33. H.T. Moreira, G.J. Volpe, J.A. Marin-Neto, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation Cardiovasc Img*, 10 (2017).
34. E.M. Tassi, M.A. Continentino, E.M. Nascimento, B. Pereira Bde, R.C. Pedrosa. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol*, 102 (2014), pp. 456-464.
35. R.Pd Mello, G. Szarf, P.R. Schwartzman, et al. Realce Tardio miocárdico por Ressonância Magnética Cardíaca pode identificar risco para Taquicardia Ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol*, 98 (2012), pp. 421-430.

PALAVRAS-CHAVE Chagas, doença de Chagas, eventos clínicos, realce tardio por gadolínio, RM, fibrose