

RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO, ALTERAÇÕES MICROVASCULARES E FIBROSE NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

Artur Espinaço Pinheiro¹; Reinaldo Bulgarelli Bestetti².

¹Estudante do curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) – Campus Ribeirão Preto, Ribeirão Preto – SP, Brasil.

²Livre-docente e coordenador do curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) – Campus Ribeirão Preto, Ribeirão Preto – SP, Brasil.

E-mail do autor principal: arespinacopinheiro@gmail.com

RESUMO: A cardiomiopatia chagásica crônica resulta de interação complexa entre persistência de *Trypanosoma cruzi*, resposta imune do hospedeiro e processos de lesão e reparo miocárdicos. Esta revisão narrativa estruturada analisou como inflamação persistente, alterações da microcirculação coronariana e fibrose se relacionam na progressão da doença, priorizando evidências humanas e empregando estudos experimentais apenas para plausibilidade mecanística. Os achados sustentam a persistência parasitária e a resposta imune como componentes fundamentais e interdependentes. A forma cardíaca associa-se, em geral, a perfil inflamatório menos regulado e a miocardite crônica, embora a intensidade e as consequências dessa resposta variem entre indivíduos. Alterações perivasculares, arteriolares, endoteliais e de perfusão foram descritas em pacientes sem obstrução coronariana epicárdica relevante. Entretanto, sua posição na cadeia fisiopatológica permanece incerta: a interpretação mais prudente é a de mecanismo auxiliar capaz de amplificar inflamação, isquemia focal e lesão celular, e não de via primária isolada. Ciclos de dano e reparo podem contribuir para fibrose heterogênea, frequentemente identificada nas regiões inferolateral e apical, mas os métodos disponíveis não demonstram uma sequência causal única. A extensão da fibrose associa-se de modo consistente à redução da função ventricular, enquanto sua relação com arritmias não é uniforme em estágios com fração de ejeção preservada ou discretamente reduzida. Alterações de deformação miocárdica podem ocorrer sem fibrose detectável por realce tardio, reforçando a natureza não linear da progressão. Conclui-se que inflamação, disfunção microvascular e fibrose formam uma rede fisiopatológica de pesos desiguais: persistência e imunidade ocupam posição central; a microcirculação provavelmente modula o dano; e a fibrose constitui marcador e possível mediador estrutural da disfunção e do risco clínico.

INTRODUÇÃO: A cardiomiopatia chagásica crônica é uma cardiopatia inflamatória e fibrótica de evolução heterogênea, cuja compreensão exige integrar a permanência de antígenos ou do parasito, a resposta imune do hospedeiro e mecanismos locais de lesão miocárdica. Revisões de patogênese consideram a persistência de *Trypanosoma cruzi* e a agressão imunomediada componentes fundamentais e interdependentes, enquanto atribuem às alterações microcirculatórias papel provavelmente auxiliar (MARIN-NETO et al., 2007; BONNEY; ENGMAN, 2008). Essa hierarquia evita tratar hipóteses historicamente propostas como mecanismos equivalentes ou definitivamente causais. A fibrose, por sua vez, é o resultado estrutural mais mensurável do processo de reparo, mas sua presença, extensão e significado clínico variam conforme a forma e o estágio da doença (NOYA-RABELO et al., 2018; ROMANO et al., 2020).

OBJETIVO: Analisar, de forma cientificamente prudente, como inflamação persistente, alterações da microcirculação coronariana e fibrose miocárdica se relacionam na fisiopatologia e na progressão da cardiomiopatia chagásica.

METODOLOGIA: Realizou-se revisão narrativa estruturada de uma base local de artigos de acesso aberto. Foram examinados os nove estudos previamente indicados e selecionado um estudo humano adicional por sua relação direta com disfunção incipiente e fibrose. Antes da redação, registraram-se desenho, modelo, mecanismo, achado principal, força da evidência e limitações. Priorizaram-se dados humanos de histopatologia, imagem, imunologia e prognóstico; resultados experimentais foram usados apenas quando explicitamente identificados e sem extrapolação direta. Autores, ano, periódico e DOI foram conferidos no PDF e no relatório bibliográfico; quando o DOI não constava em ambos, a divergência foi registrada e o dado foi mantido somente após confirmação no próprio artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Na fase crônica, o controle imune reduz a parasitemia, mas não necessariamente elimina a infecção. A detecção de DNA ou antígenos de *T. cruzi* em focos inflamatórios sustenta a persistência como estímulo contínuo, embora a baixa carga e a distribuição focal impeçam uma correspondência simples entre quantidade de parasito e gravidade do dano (MARIN-NETO et al., 2007; BONNEY; ENGMAN, 2008). Em uma coorte prospectiva de 361 pacientes, PCR positiva para *T. cruzi* no sangue associou-se independentemente ao desfecho composto cardiovascular; esse achado reforça relevância prognóstica da persistência detectável, mas não demonstra que a parasitemia seja o determinante isolado do remodelamento miocárdico (MENDES et al., 2023).

A resposta crônica no miocárdio inclui infiltrado predominantemente mononuclear, rico em células T, e produção de mediadores pró-inflamatórios (CUNHA-NETO; CHEVILLARD, 2014; DUTRA et al., 2014). Estudos humanos sintetizados por Cunha-Neto e Chevillard descrevem miocardite mais frequente e intensa na forma cardíaca, acompanhada de hipertrofia e fibrose, mas também reconhecem heterogeneidade inflamatória entre pacientes com gravidade clínica semelhante (CUNHA-NETO; CHEVILLARD, 2014). Comparações imunológicas indicam predomínio relativo de IFN- γ e TNF em relação à IL-10 na forma cardíaca, enquanto a forma indeterminada tende a apresentar regulação mais equilibrada; trata-se de associação entre perfis imunes e formas clínicas, não de prova de que uma citocina isolada determine a progressão (DUTRA et al., 2014). A metanálise de variantes de IL10 encontrou associação pequena para o genótipo -819 TT, mas não para -1082, com heterogeneidade entre populações, o que oferece apoio limitado, e não confirmação causal, à influência da imunorregulação (GRIJALVA et al., 2022).

As alterações microvasculares podem surgir nesse ambiente inflamatório. Estudos humanos de necropsia e biópsia reunidos nas revisões descrevem inflamação perivascular, proliferação intimal, espessamento arteriolar e da membrana basal capilar, redução da densidade vascular e áreas adjacentes de miocitólise (MARIN-NETO et al., 2007; MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI JUNIOR, 2013). Em pacientes com coronárias epicárdicas sem obstrução relevante, também foram relatadas resposta vasodilatadora endotelial reduzida e alterações focais de perfusão, achados compatíveis com disfunção da regulação coronariana (MARIN-NETO et al., 2007). Modelos experimentais acrescentam agregação plaquetária, trombos microvasculares e alterações do tônus vascular, mas esses resultados devem ser interpretados como plausibilidade mecanística, porque nenhum modelo reproduz integralmente a doença humana (BONNEY; ENGMAN, 2008).

A associação topográfica entre alterações de pequenos vasos, miocitólise e fibrose reparativa permite propor que episódios de hipoperfusão contribuam para lesão celular e deposição de matriz. Em pequeno seguimento com cintilografia,

segmentos com defeitos reversíveis de perfusão evoluíram mais frequentemente para defeitos em repouso, e o aumento desses defeitos acompanhou redução da fração de ejeção (MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI JUNIOR, 2013). Contudo, captação do radiotraçador pode ser influenciada por metabolismo e inflamação, e defeito fixo não equivale necessariamente a fibrose comprovada por ressonância. Assim, isquemia microvascular repetitiva é uma interpretação plausível e potencialmente amplificadora, não uma etapa obrigatória demonstrada em todos os pacientes.

A fibrose observada é focal e heterogênea, com envolvimento frequente das regiões inferolateral e apical e distribuição por diferentes camadas da parede (NOYA-RABELO et al., 2018). Em estudo por ressonância, realce tardio ocorreu em 41% dos indivíduos na forma indeterminada e em 44% daqueles com forma cardíaca sem disfunção; nos pacientes com disfunção, a frequência foi 92% e a extensão mediana alcançou 15,2% do miocárdio, apresentando correlação inversa com a fração de ejeção (NOYA-RABELO et al., 2018). Esses dados associam carga fibrótica e comprometimento ventricular, mas o desenho transversal não define a ordem temporal e a doença coronariana não foi excluída por angiografia em todos os participantes.

Outros resultados mostram que a progressão não é linear. Na forma indeterminada, alterações regionais de deformação foram observadas mesmo sem fibrose detectável por realce tardio, enquanto, na cardiopatia estabelecida, deformação e fibrose regional se relacionaram (ROMANO et al., 2020). Além disso, em pacientes com fração de ejeção preservada ou discretamente reduzida, a massa fibrótica correlacionou-se inversamente com a fração de ejeção, mas não com extrassístoles ventriculares frequentes (TASSI et al., 2022). A fibrose pode fornecer substrato anatômico para reentrada e acompanhar remodelamento, porém a ocorrência de arritmias depende também da localização das cicatrizes, de sua heterogeneidade e de fatores elétricos não medidos nesses estudos (BONNEY; ENGMAN, 2008; TASSI et al., 2022). Parâmetros de volumes, deformação, torção e BNP foram preditores de eventos em seguimento, mas o estudo prognóstico não mediu fibrose diretamente; portanto, ele sustenta o valor clínico do fenótipo de remodelamento, não uma ligação prognóstica exclusiva mediada por cicatriz (MENDES et al., 2023).

CONCLUSÃO: As evidências disponíveis favorecem um modelo no qual persistência de *T. cruzi* e resposta imune sustentam a inflamação miocárdica crônica, enquanto alterações endoteliais e microvasculares podem intensificar hipoperfusão focal, lesão e reparo (MARIN-NETO et al., 2007; MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI JUNIOR, 2013). Essa participação microvascular permanece auxiliar e não está demonstrada como via causal independente (MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI JUNIOR, 2013). A fibrose traduz parte da carga acumulada de dano e associa-se de maneira consistente à disfunção ventricular, mas não explica sozinha a progressão nem todas as arritmias (NOYA-RABELO et al., 2018; ROMANO et al., 2020; TASSI et al., 2022). Diferenças entre estudos de imagem, imunologia e prognóstico indicam trajetórias paralelas e parcialmente sobrepostas, exigindo estudos humanos longitudinais que meçam, no mesmo paciente, atividade parasitária, inflamação, perfusão, fibrose e desfechos.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiomiopatia Chagásica; Inflamação; Microcirculação; Fibrose.

REFERÊNCIAS:

BONNEY, K. M.; ENGMAN, D. M. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Current Molecular Medicine*, v. 8, n. 6, p. 510-518, 2008.

CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, art. 683230, 11 p., 2014. DOI: 10.1155/2014/683230.

DUTRA, W. O. et al. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunology*, v. 36, n. 8, p. 377-387, 2014. DOI: 10.1111/pim.12107.

GRIJALVA, A. et al. Interleukin 10 polymorphisms as risk factors for progression to Chagas disease cardiomyopathy: a case-control study and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 13, art. 946350, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.946350.

MARIN-NETO, J. A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B. C.; SIMÕES, M. V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*, v. 115, p. 1109-1123, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; RASSI JUNIOR, A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. 5, p. 536-541, 2013. DOI: 10.1590/0037-8682-0028-2013.

MENDES, V. G. et al. Biomarkers and echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in patients with chronic Chagas disease. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, e028810, 2023. DOI: 10.1161/JAHA.122.028810.

NOYA-RABELO, M. M. et al. The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of Chagas' disease: a study using magnetic resonance. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 110, n. 2, p. 124-131, 2018. DOI: 10.5935/abc.20180016.

ROMANO, M. M. D. 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 Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 11, e0008795, 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008795.

TASSI, E. M. et al. Relationship between urinary norepinephrine, fibrosis, and arrhythmias in chronic Chagas heart disease with preserved or mildly reduced ejection fraction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, n. 1, p. 3-11, 2022. DOI: 10.36660/abc.20210400.