

FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO DA FORMA INDETERMINADA PARA A 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 forma indeterminada da doença de Chagas reúne pessoas com infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*, sem manifestações cardíacas ou digestivas nos exames convencionais, mas com risco heterogêneo de desenvolver cardiomiopatia. Este estudo objetivou analisar fatores clínicos, epidemiológicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, laboratoriais e terapêuticos associados a essa progressão. Realizou-se revisão narrativa estruturada a partir de uma base local com 100 registros, com triagem dos 54 PDFs classificados como baixados e validados, complementada pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2023. Para cada estudo elegível, registraram-se desenho, população, amostra, seguimento, definição de progressão, achados e limitações. A taxa anual combinada de progressão foi próxima de 1,9%, porém com heterogeneidade muito elevada entre estudos. Em coortes contemporâneas, maior nível de anticorpos anti-*T. cruzi* e presença de cardiopatia associada apresentaram associações ajustadas com progressão, mas em contextos específicos e com limitações de perdas, poucos eventos ou possível confusão etiológica. Idade, sexo, origem geográfica e parasitemia não demonstraram consistência suficiente como fatores prognósticos independentes. Alterações eletrocardiográficas típicas constituem, em geral, o próprio critério de transição; fibrose miocárdica e alterações regionais do strain indicam dano subclínico, mas ainda não estão validadas como preditores individuais. Biomarcadores e parâmetros ecocardiográficos que predizem eventos na cardiomiopatia estabelecida não devem ser automaticamente extrapolados para a forma indeterminada. O benznidazol associou-se a menor progressão em análises observacionais, sem comprovação causal definitiva. Conclui-se que a estratificação atual deve combinar avaliação clínica, eletrocardiograma seriado e controle de comorbidades, reconhecendo que persistência parasitária, inflamação e fibrose são mecanismos plausíveis, não relações causais individualmente demonstradas.

INTRODUÇÃO: A forma crônica indeterminada da doença de Chagas é definida pela sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* na ausência de manifestações clínicas e de alterações cardíacas ou digestivas nos métodos convencionais. Embora seu prognóstico seja geralmente favorável, parte dos pacientes desenvolve alterações eletrocardiográficas, disfunção ventricular, arritmias ou insuficiência cardíaca ao longo de anos ou décadas (RIBEIRO; ROCHA, 1998; MARIN-NETO et al., 2023). Uma metanálise de estudos longitudinais estimou progressão anual de 1,9% (IC95% 1,3–3,0), com heterogeneidade de 97,9%, evidenciando que período histórico, população, local de origem, duração do seguimento e definição do desfecho modificam substancialmente as estimativas (CHADALAWADA et al., 2020). Nesse cenário, reconhecer um achado associado não equivale a demonstrar que ele prediz o desfecho independentemente de confundidores; tampouco uma associação ajustada comprova causalidade. Essa distinção é indispensável para não converter sinais subclínicos ou mecanismos biologicamente plausíveis em marcadores prognósticos já validados.

OBJETIVO: Investigar os fatores clínicos, epidemiológicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, laboratoriais e terapêuticos associados à progressão da forma indeterminada para a cardiomiopatia chagásica, distinguindo marcadores associados, fatores prognósticos independentes, mecanismos possíveis e relações causais ainda não comprovadas.

METODOLOGIA: Realizou-se revisão narrativa estruturada da literatura. Foram examinados os 100 registros do arquivo local de catalogação e efetuada triagem textual dos 54 PDFs classificados como “baixado_e_validado”, priorizando-se as nove publicações indicadas no protocolo e a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2023. Foram incluídos estudos em humanos que avaliaram progressão da forma indeterminada, fatores candidatos ou lesão cardíaca subclínica relevante; estudos restritos à cardiomiopatia estabelecida foram usados somente para delimitar a validade externa. Para cada texto efetivamente consultado, construiu-se matriz com referência, desenho, população, amostra, seguimento, definição de progressão, achados e limitações. As evidências foram classificadas como associação não ajustada, associação prognóstica independente, marcador subclínico, mecanismo plausível ou efeito terapêutico observacional. A heterogeneidade de definições e a ausência de um processo formal de seleção com avaliação padronizada do risco de viés impediram caracterizar este trabalho como revisão sistemática ou integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A magnitude do risco varia conforme o método. Na metanálise de 23 estudos da forma indeterminada, a taxa anual combinada foi 1,9% (IC95% 1,3–3,0); estudos brasileiros apresentaram 2,3% ao ano, ante 1,1% em outros países, mas a heterogeneidade extrema e a natureza ecológica dos subgrupos desaconselham previsão individual baseada apenas na procedência (CHADALAWADA et al., 2020). Em ex-doadores de sangue acompanhados por cerca de dez anos, ocorreram 32 casos novos entre 262 soropositivos reavaliados: 13,8 eventos por 1.000 pessoas-ano, contra 4,6 nos controles soronegativos, diferença atribuível de 9,2 por 1.000 pessoas-ano (NUNES et al., 2021). A definição combinou fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 50% e/ou QRS igual ou superior a 120 ms, portanto não é idêntica aos estudos que utilizaram apenas novas alterações eletrocardiográficas típicas.

Entre os fatores clínicos e epidemiológicos, os resultados são pouco uniformes. Em uma coorte urbana de 550 pacientes, 37 progrediram durante seguimento médio global de 65±42 meses; a incidência foi 1,48 por 100 pacientes-ano. Cardiopatia associada, sobretudo hipertrofia ventricular esquerda, foi o único fator independente no modelo de Cox (HR 4,10; IC95% 1,65–10,20), enquanto idade perdeu significância após ajuste e o xenodiagnóstico não se associou ao desfecho no modelo de sobrevivência (HASSLOCHER-MORENO et al., 2020). O pequeno número de eventos e de pacientes com cardiopatia associada, além da possibilidade de alterações não chagásicas produzirem ou confundirem o desfecho eletrocardiográfico, limitam a interpretação. Idade, sexo e origem geográfica também não discriminaram consistentemente a progressão nas análises agregadas (CHADALAWADA et al., 2020). Assim, são candidatos contextuais, não fatores prognósticos universais.

O achado laboratorial longitudinal mais consistente foi a intensidade da resposta sorológica. Na coorte de Nunes et al. (2021), cada unidade adicional da razão sinal/ponto de corte do ensaio anti-*T. cruzi* associou-se à progressão no modelo ajustado (OR 1,4; IC95% 1,1–1,8), e o quartil mais alto apresentou OR 3,2 (IC95% 1,3–7,9) em relação ao mais baixo. Trata-se de associação prognóstica independente dentro daquela coorte, não de causalidade: 28,1% dos soropositivos elegíveis não

tiveram o desfecho classificado, e parte da análise de sensibilidade incorporou óbitos. A PCR não permaneceu no modelo final. Variantes de *IL10* apresentaram associação modesta com cardiomiopatia prevalente em metanálise genética, como o genótipo TT de -819 no modelo dominante (OR 1,13; IC95% 1,02–1,25), mas o desenho caso-controle não estabelece temporalidade nem prognóstico individual (GRIJALVA et al., 2022). Persistência parasitária, desequilíbrio imunológico e inflamação crônica podem favorecer microlesão e fibrose; essa cadeia é biologicamente plausível, porém não demonstra que um marcador isolado cause progressão (MARIN-NETO et al., 2023).

No eixo eletrocardiográfico, bloqueios de ramo, hemibloqueio anterior esquerdo, distúrbios de repolarização e arritmias aparecem com a transição, mas frequentemente compõem a própria definição de cardiomiopatia incidente. Por isso, são marcadores diagnósticos do desfecho, não necessariamente fatores antecedentes. Métodos de imagem detectam um continuum subclínico: a ressonância identificou fibrose em 6 de 17 pacientes indeterminados, ou 41% (IC95% 23–66), em estudo transversal pequeno (NOYA-RABELO et al., 2018). Outro estudo encontrou deformação longitudinal global preservada, mas redução regional em segmentos inferiores e inferosseptais (ROMANO et al., 2020). Em metanálise de dez estudos, o strain longitudinal global não diferiu significativamente entre indeterminados e controles (diferença média padronizada 0,197; IC95% -0,19 a 0,59; $I^2=80\%$), embora alterações inferosseptais regionais tenham sido observadas (GÓMEZ-OCHOA et al., 2022). Esses achados são marcadores associados à lesão subclínica; a ausência de seguimento prognóstico adequado impede tratá-los como preditores independentes de progressão.

Também é necessário evitar extrapolação entre estágios. NT-proBNP, troponina ultrasensível e parâmetros de strain predizem morte, transplante ou assistência ventricular em coortes com cardiomiopatia já estabelecida, mas não foram testados como determinantes da transição a partir da forma indeterminada (ECHEVERRÍA et al., 2021; ECHEVERRÍA et al., 2022). Em uma coorte mista de 361 pessoas, parâmetros ecocardiográficos, BNP e PCR foram independentes para eventos cardiovasculares no conjunto, porém apenas dois eventos ocorreram entre os 98 participantes indeterminados e o desfecho não foi cardiomiopatia incidente (MENDES et al., 2023). Logo, tais variáveis permanecem promissoras, mas não validadas para o objetivo desta revisão.

Quanto ao tratamento, a metanálise estimou progressão anual de 1,0% em estudos com intervenção tripanocida e 2,3% naqueles sem intervenção; essa comparação entre estudos é sujeita a confusão (CHADALAWADA et al., 2020). Em coorte retrospectiva pareada de 228 pacientes, a progressão ocorreu em 7,9% dos tratados com benznidazol e 21,1% dos não tratados durante mediana de 15,1 anos; a associação permaneceu após ajuste (HR 0,44; IC95% 0,20–0,99) (HASSLOCHER-MORENO et al., 2021). O resultado apoia possível efeito protetor e é coerente com recomendações de tratamento etiológico em pacientes selecionados, mas não comprova causalidade, pois não houve randomização, persistem confundimento residual e possível viés de indicação, e a coorte era predominantemente jovem (MARIN-NETO et al., 2023).

CONCLUSÃO: A progressão da forma indeterminada é lenta e heterogênea. Maior nível de anticorpos anti-*T. cruzi* e cardiopatia associada apresentaram associações prognósticas ajustadas em coortes específicas. O tratamento com benznidazol associou-se inversamente à progressão em estudo observacional, sem comprovação causal. Nenhum desses achados constitui um modelo universal de

risco. Idade, sexo, geografia, parasitemia, genética, fibrose e strain permanecem associações inconsistentes ou marcadores subclínicos ainda não validados longitudinalmente. A vigilância deve apoiar-se em avaliação clínica e eletrocardiográfica seriada, controle de comorbidades e consideração individualizada do benznidazol conforme diretrizes. Estudos prospectivos multicêntricos, com definição uniforme de progressão, aferição basal por ECG e ecocardiograma, controle de confundidores e seguimento prolongado, são necessários para converter marcadores associados em preditores reproduzíveis e para testar causalidade terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Progressão da Doença; Fatores de Risco.

REFERÊNCIAS:

CHADALAWADA, S. et al. Risk of chronic cardiomyopathy among patients with the acute phase or indeterminate form of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 8, e2015072, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15072.

ECHEVERRÍA, L. E. et al. Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. *PLOS ONE*, v. 16, n. 10, e0258622, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0258622.

ECHEVERRÍA, L. E. et al. Longitudinal strain by speckle tracking and echocardiographic parameters as predictors of adverse cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, v. 38, n. 6, p. 1245–1255, 2022. DOI: 10.1007/s10554-021-02508-5.

GÓMEZ-OCHOA, S. A. et al. Longitudinal speckle tracking strain abnormalities in Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 3, 769, 2022. DOI: 10.3390/jcm11030769.

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, 946350, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.946350.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Progression rate from the indeterminate form to the cardiac form in patients with chronic Chagas disease: twenty-two-year follow-up in a Brazilian urban cohort. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 5, n. 2, 76, 2020. DOI: 10.3390/tropicalmed5020076.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: a long-term follow up study. *EClinicalMedicine*, v. 31, 100694, 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100694.

MARIN-NETO, J. A. et al. Diretriz da SBC sobre diagnóstico e tratamento de pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas – 2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, n. 6, e20230269, 2023. DOI: 10.36660/abc.20230269.

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.

NUNES, M. C. P. et al. Incidence and predictors of progression to Chagas cardiomyopathy: long-term follow-up of *Trypanosoma cruzi*-seropositive individuals. *Circulation*, v. 144, n. 19, p. 1553–1566, 2021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055112.

RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 31, n. 3, p. 301–314, 1998. DOI: 10.1590/S0037-86821998000300008.

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.