

Avaliação do Metabolismo dos Fosfatos de Alta Energia em Pacientes com Doença de Chagas

Evaluation of the Metabolism of High Energy Phosphates in Patients with Chagas' Disease

Ana Maria Betim Paes Leme¹, Vera Maria Cury Salemi¹, José Rodrigues Parga¹, Bárbara Maria Ianni¹, Charles Mady¹, Robert G. Weiss², Roberto Kalil-Filho¹

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP - Brasil; Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore², MD - USA

Resumo

Fundamento: Anormalidades do metabolismo miocárdico têm sido observadas em pacientes com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias. A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) com fósforo 31 é uma técnica não invasiva que permite a detecção de alterações metabólicas miocárdicas.

Objetivo: Determinar o metabolismo de repouso dos fosfatos de alta energia em pacientes portadores de doença de Chagas (DC) pela ERM com fósforo 31.

Métodos: Foram estudados 39 pacientes com DC, sendo 23 com função ventricular preservada (Grupo FP) e 16 com disfunção ventricular (Grupo DV), avaliados pela ecodopplercardiografia. A ERM da região anteroseptal foi realizada nos 39 pacientes e em 8 indivíduos normais (Grupo C), por meio de um aparelho Phillips de 1,5 Tesla, obtendo-se a relação fosfocreatina/trifosfato de adenosina beta (PCr/ β -ATP) miocárdicos.

Resultados: Os níveis cardíacos de PCr/ β -ATP estavam reduzidos no Grupo DV em relação ao Grupo FP, e estes apresentaram níveis reduzidos em relação ao Grupo C (Grupo DV: $0,89 \pm 0,31$ vs Grupo FP: $1,47 \pm 0,34$ vs Grupo C: $1,88 \pm 0,08$, $p < 0,001$). Houve correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a PCr/ β -ATP nos 39 pacientes estudados ($r = 0,64$, $p < 0,001$). Os pacientes em classe funcional I ($n = 22$) apresentaram PCr/ β -ATP de $1,45 \pm 0,35$, e aqueles em classes funcionais II e III ($n = 17$), PCr/ β -ATP de $0,94 \pm 0,36$ ($p < 0,001$).

Conclusão: A ERM permitiu detectar de forma não invasiva alterações no metabolismo energético em pacientes com DC, mesmo sem disfunção sistólica; tais alterações estavam relacionadas com a gravidade do comprometimento cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 264-271)

Palavras-chave: Metabolismo energético; doença de Chagas, cardiomiopatia chagásica.

Abstract

Background: Abnormalities in myocardial metabolism have been observed in patients with heart failure of different etiologies. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) with phosphorus-31 is a noninvasive technique that allows detection of myocardial metabolic changes.

Objective: To determine the resting metabolism of high-energy phosphates in patients with Chagas' disease (CD) by MRS with phosphorus-31.

Methods: We studied 39 patients with CD, 23 with preserved ventricular function (PF Group) and 16 with ventricular dysfunction (VD Group), assessed by Doppler echocardiography. MRS of the anteroseptal region was performed in 39 patients and 8 normal subjects (C Group) through a Phillips 1.5 Tesla device, obtaining the phosphocreatine/beta-adenosine triphosphate myocardial ratio (PCr/ β -ATP).

Results: The levels of cardiac PCr/ β -ATP were reduced in VD Group in relation to PF Group, and the latter presented reduced levels compared to C Group (VD Group: 0.89 ± 0.31 vs PF Group: 1.47 ± 0.34 vs C Group: 1.88 ± 0.08 , $p < 0.001$). A correlation was found between left ventricular ejection fraction and PCr/ β -ATP in 39 patients ($r = 0.64$, $p < 0.001$). Patients under functional class I ($n = 22$) presented PCr/ β -ATP of 1.45 ± 0.35 , and those in functional classes II and III ($n = 17$), PCr/ β -ATP of 0.94 ± 0.36 ($p < 0.001$).

Conclusion: The 31-phosphorus MRS was able to detect non-invasively changes in the rest energy metabolism of patients with Chagas' disease, with and without systolic dysfunction. These changes were related to the severity of heart impairment. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(2) : 264-271)

Key words: Energy metabolism; Chagas' disease; chagas cardiomyopathy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Maria Cury Salemi •

Avenida Jandira, 185/41 B - Indianópolis - 04080-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: verasalemi@cardiol.br, verasalemi@uol.com.br

Artigo recebido em 08/07/09; revisado recebido em 18/11/09; aceito em 28/12/09.

Introdução

A doença de Chagas (DC) é uma das formas mais comuns de cardiopatia na América Latina, com estimativa de oito a dez milhões de indivíduos acometidos pela doença¹. Cerca de 70% a 80% dos indivíduos permanecem na forma indeterminada por toda a vida, enquanto 20% a 30% deles progridem, após décadas, para cardiopatia. Esta é caracterizada por arritmias, fenômenos tromboembólicos e cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca¹. Entretanto, mesmo os pacientes assintomáticos e com função sistólica preservada apresentam redução da capacidade de exercício².

A patogênese da cardiopatia chagásica ainda não está estabelecida, e os mecanismos propostos são³⁻⁶: agressão direta ao miocárdio pelo *T. cruzi*; hipótese neurogênica, baseada na intensa depopulação neuronal evidente nos diferentes estágios da doença; mecanismo autoimune, relacionado com o encontro de anticorpos dirigidos contra antígenos do *T. cruzi* presentes nos focos de reação inflamatória do miocárdio; agressão à microcirculação coronariana, com consequente desenvolvimento de isquemia miocárdica⁵⁻¹⁰.

Outro mecanismo que vem sendo apontado como fator que contribui para a deterioração da função miocárdica global em várias cardiopatias é o comprometimento da integridade do sistema energético celular¹¹. O funcionamento adequado do referido sistema depende da presença, em quantidades adequadas, de substratos e enzimas envolvidos nas vias de síntese e da utilização do trifosfato de adenosina (ATP), que é a molécula responsável pelo fornecimento imediato de energia ao músculo cardíaco. Uma das principais enzimas envolvidas nesse processo é a creatina quinase (CK), responsável pela transferência de 40% a 70% dos fosfatos de alta energia entre a creatina e a molécula de ATP^{11,12}. Modelos animais e estudos em humanos com insuficiência cardíaca demonstraram alterações nesse sistema bioenergético, com redução significativa da velocidade de ação da enzima CK e modificações na distribuição de suas isoenzimas, além de redução no conteúdo total de ATP e de fosfocreatina (PCr)¹³. Dessa forma, a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) do fósforo 31 permite avaliar os fosfatos de alta energia do miocárdio, possibilitando, desse modo, identificar alterações metabólicas em pacientes com diferentes graus de comprometimento miocárdico^{14,15}.

Assim, o objetivo deste estudo foi determinar o metabolismo de repouso dos fosfatos de alta energia em pacientes portadores de DC pela ERM com fósforo 31, buscando uma melhor compreensão da influência do metabolismo energético miocárdico na fisiopatologia da cardiopatia chagásica.

Métodos

Foram estudados prospectivamente 39 pacientes (20 homens, de 27 a 79 anos, 52 ± 12 anos) portadores da DC em acompanhamento ambulatorial e 8 voluntários (5 homens, 29 ± 4 anos, Grupo C). Todos os pacientes com DC estudados foram avaliados por meio de história clínica, exame físico completo, exames laboratoriais, eletrocardiograma de repouso, radiografia de tórax e ecodopplercardiograma. Os pacientes portadores da forma indeterminada também realizaram estudos contrastados de esôfago.

O diagnóstico de DC foi determinado pela presença de epidemiologia positiva e confirmado por, pelo menos, dois testes sorológicos positivos para detecção de anticorpos (fixação de complemento ou Machado-Guerreiro e imunofluorescência indireta)¹⁶.

Os pacientes foram considerados portadores da forma indeterminada da DC quando eram assintomáticos no que diz respeito aos aparelhos cardiovascular e digestivo e quando apresentavam eletrocardiograma, estudo radiológico de tórax e estudo contrastado de esôfago normais.

Os pacientes foram considerados portadores da forma crônica quando apresentavam pelo menos um dos seguintes sintomas e/ou sinais: palpitação, ortopneia, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, desconforto torácico, tosse, fraqueza, tontura, síncope, ritmos de galope, sopros cardíacos, hepatomegalia, edema de membros inferiores ou estase jugular; na vigência de alterações eletrocardiográficas habitualmente encontradas na DC (bloqueio divisional anterossuperior, bloqueio completo de ramo direito do feixe de His, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, alteração da repolarização ventricular, extrasístoles ventriculares, bloqueio completo do ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda); na presença de alterações radiológicas (estudo radiológico de tórax) e/ou ecocardiográficas; na ausência de outras doenças que pudessem ter influência sobre os achados deste estudo.

Os 39 pacientes estudados foram divididos em três grupos para a análise do metabolismo energético de repouso pela ERM do fósforo 31. Os grupos são apresentados a seguir:

- *Cardiopatia chagásica com disfunção ventricular* - Grupo DV: constituído por 16 pacientes (11 homens, de 27 a 72 anos, 49 ± 12 anos). Clinicamente, 12 pacientes (75%) se encontravam em classe funcional (CF) II da NYHA; 3 (18,75%) em CF III da NYHA e apenas 1 em CF I da NYHA. A alteração eletrocardiográfica predominante nesse grupo foi o bloqueio divisional anterossuperior, presente em 11 pacientes (69%), seguido pelo bloqueio completo de ramo direito do feixe de His em 9 (56%). A fração de ejeção foi de $39 \pm 6\%$, e todos os pacientes desse grupo apresentavam fração de ejeção inferior a 50%.

- *Cardiopatia chagásica com função ventricular preservada e eletrocardiograma alterado* - Grupo ECGalt: constituído por 15 pacientes (6 homens, de 44 a 79 anos, 58 ± 10 anos). Clinicamente, 13 pacientes (86%) se encontravam em CF I da NYHA e apenas 2 (14%) em classe funcional II da NYHA. A alteração eletrocardiográfica predominante nesse grupo foi o bloqueio completo de ramo direito do feixe de His em 9 pacientes (60%), acompanhado ou não pelo bloqueio divisional anterossuperior presente em 5 (40%). A fração de ejeção média foi de $67 \pm 8\%$, apresentando todos os pacientes do grupo fração de ejeção igual ou superior a 56%.

- *Cardiopatia chagásica com função ventricular preservada e eletrocardiograma normal: forma indeterminada* - Grupo Ind: constituído por 8 pacientes (3 homens, de 31 a 62 anos, 45 ± 11 anos). Clinicamente, todos eram assintomáticos do ponto de vista cardiológico. Todos os pacientes estudados apresentavam eletrocardiograma de repouso normal. A fração de ejeção foi de $68 \pm 5\%$. O estudo contrastado de esôfago

afastou megaesôfago em todos os pacientes.

• *Grupo controle* - Constituído por 8 voluntários saudáveis (5 homens, de 22 a 34 anos, 29 ± 4 anos) sem antecedentes de cardiopatia. Todos os voluntários apresentavam eletrocardiograma de repouso normal e provas funcionais para isquemia negativas.

Os critérios de exclusão foram: classe funcional IV da NYHA, diabetes melito, hipertensão arterial grave, hipertrofia miocárdica ao ecodopplercardiograma, insuficiência coronariana, história pregressa de alcoolismo, outras cardiopatias preexistentes, gestantes e portadores de marca-passo definitivo.

Todos os pacientes participantes foram esclarecidos quanto ao estudo e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Infirmação.

Eletrocardiografia

A análise do eletrocardiograma obedeceu a critérios clássicos de normalidade, e, para as alterações encontradas, foram considerados os seguintes parâmetros¹⁷: bloqueio de ramo direito do feixe de His (BCRD), bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His (BCRE), bloqueio divisional anterossuperior de ramo esquerdo do feixe de His (BDAS), bloqueio atrioventricular de primeiro grau (BAV 1^o), alteração da repolarização ventricular (ARV), sobrecarga ventricular esquerda (SVE) e extrassístoles ventriculares (EV).

Ecocardiografia

Os pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico por meio das técnicas modo M, bidimensional e Doppler. As medidas de dimensões internas do ventrículo esquerdo (VE) foram obtidas por meio do modo M, ao final da sístole e ao final da diástole, com auxílio de registro eletrocardiográfico simultâneo, e realizadas conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁸. Tais medidas permitiram os cálculos dos volumes diastólico e sistólico finais, bem como os cálculos da fração de encurtamento e da fração de ejeção.

Protocolo de espectroscopia por ressonância magnética do fósforo 31

Todos os pacientes foram submetidos à ERM do fósforo 31 através de um aparelho Gyroscan ACS (Phillips Medical Systems) com campo magnético efetivo de 1,5 Tesla. Os pacientes foram colocados em posição supina e monitorizados por eletrodos colocados na região precordial para deflagração e aquisição de imagens e da espectroscopia¹⁹.

Uma bobina de 10 cm de diâmetro (P-100) sintonizada na frequência de ressonância do fósforo 31 (63,3-83 MHz), para recepção e transmissão, foi localizada sobre o *íctus* cardíaco. A bobina foi mantida em posição durante todo o exame através de uma faixa de velcro colocada ao redor da região torácica do paciente. O paciente foi posicionado dentro do magneto supercondutor de forma a que o centro da bobina correspondesse ao isocentro longitudinal do magneto.

Inicialmente, nove cortes transversais (espessura de 10 mm) foram obtidos nos períodos de dois a três minutos,

com imagens pesadas em T1, *spin-echo*, acopladas ao eletrocardiograma com o objetivo de permitir a localização precisa do centro da bobina de superfície em relação à parede anterior do ventrículo esquerdo do paciente. Com a bobina localizada sobre a parede anterior do ventrículo esquerdo, definiu-se um volume de aproximadamente 35 cm³, o qual era posicionado paralelamente à bobina de superfície. O volume selecionado contém, predominantemente, músculo cardíaco da região anteroapical do ventrículo esquerdo. Os cortes contaminados por músculo esquelético da parede torácica e/ou por porções do diafragma e do fígado foram excluídos.

A técnica de localização utilizada foi a *image-selected in vivo spectroscopy* (ISIS), caracterizada por alta resolução espacial¹⁹ e originalmente descrita em 1985²⁰. Trata-se de uma técnica que permite a escolha de uma região de interesse retilínea sob a forma de um paralelepípedo que é selecionada a partir das imagens de ressonância geradas pelo sinal do próton. É realizada pela aplicação de três pulsos adiabáticos na presença do mesmo gradiente do campo magnético utilizado para a obtenção da imagem. Cada pulso de inversão inverte o plano selecionado de magnetização com a região de interesse definida pela intersecção de três planos ortogonais. Uma sequência de oito diferentes aquisições com diferentes combinações de pulsos de inversão é somada para obter o espectro final. Assim, sinais de dentro da região de interesse são somados, ao passo que sinais vindos de fora do volume de interesse, mas ainda dentro da região captada pela bobina de superfície, são somados com sinais opostos e, portanto, cancelados.

O tempo de aquisição do espectro foi de aproximadamente 16 minutos (384 medidas). O tempo de repetição utilizado foi de 2.500 ms e o *trigger delay* de 200 ms. O tempo total de duração do exame foi de cerca de 60 a 70 minutos, durante os quais os pacientes foram mantidos na mesma posição dentro do aparelho. Após o processamento do espectro (transformação matemática de Fourier) e a impressão em papel, a área sob cada espícula foi calculada por meio de digitação manual auxiliada por computador e obteve-se a relação PCr/ β -ATP. O fosfato inorgânico não foi medido devido à sua baixa concentração e sobreposição com a espícula do 2,3-difosfoglicerato.

Correções para a saturação parcial dos núcleos foram realizadas pela seguinte fórmula:

$$SF = [1 - \exp(-TR/T1)].\text{sina}/[1 - \exp(-TR/T10.\text{cosa})]$$

onde SF = o fator de saturação, TR = o tempo de repetição, T1 = o tempo de relaxamento e α = o ângulo de inclinação (90°).

Os valores de T1 da fosfocreatina e do β -ATP miocárdico são estimados em 4,18 e 1,7 segundos, respectivamente.

Os valores normais da relação PCR/ β -ATP foram obtidos em 8 voluntários saudáveis, em repouso.

Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas de modo descritivo. Para as variáveis quantitativas (idade, fração de ejeção, frequência cardíaca, relação PCR/ β -ATP), a análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e

Artigo Original

máximos, e do cálculo de médias e de desvio padrão. Para as variáveis qualitativas (sexo, classe funcional), calcularam-se as frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos, utilizou-se o teste *t* de Student. Para a comparação entre proporções, usou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para a comparação de várias médias, utilizaram-se a análise de variância e um fator com comparações múltiplas, realizadas por meio do teste de Bonferroni. Ao rejeitar a suposição de normalidade, usou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas realizadas pelo teste de Dunn.

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para o estudo da correlação entre duas variáveis quantitativas (fração de ejeção e PCr/ β -ATP).

Os testes foram realizados pelo SAS, versão 6.11. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Resultados

Análise do metabolismo cardíaco

No Grupo C, a PCr/ β -ATP foi de $1,88 \pm 0,08$; no Grupo DV, de $0,89 \pm 0,31$; no Grupo ECGalt, de $1,52 \pm 0,30$; e no Grupo Ind, de $1,40 \pm 0,37$; todos menores em relação ao Grupo C ($p < 0,001$). Na figura 1, observam-se exemplos de espectros do fósforo 31.

Estudamos, comparativamente, o metabolismo energético de repouso dos pacientes com disfunção ventricular (Grupo DV) e daqueles com função ventricular preservada (Grupo FP), unindo, para tanto, os pacientes dos grupos ECGalt e Ind em apenas um grupo.

- *Análise clínica* - Não houve diferença significativa, entre os dois grupos analisados, em relação à idade ou à distribuição entre os sexos masculino e feminino. Houve diferença significativa entre os dois grupos apenas em relação à fração de ejeção, e o Grupo DV apresentou redução em relação ao Grupo FP ($p < 0,001$).

- *Análise comparativa da PCr/ β -ATP entre os grupos e com a fração de ejeção*: os níveis cardíacos de PCr/ β -ATP estavam reduzidos no Grupo DV ($0,89 \pm 0,31$), quando comparados com o Grupo FP ($1,47 \pm 0,34$, gráfico 1), e eles apresentavam níveis reduzidos em relação ao Grupo C ($1,88 \pm 0,08$) ($p < 0,001$). Houve correlação positiva entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a PCr/ β -ATP nos 39 pacientes estudados ($r = 0,64$, $p < 0,001$, gráfico 2).

- *Análise comparativa entre classe funcional da NYHA e PCr/ β -ATP* - Os pacientes em classe funcional I (22 pacientes) apresentaram PCr/ β -ATP de $1,45 \pm 0,35$, e aqueles em classes funcionais II e III (17 pacientes), PCr/ β -ATP de $0,94 \pm 0,36$ ($p < 0,001$, gráfico 3). Neste estudo, houve boa correlação entre a classe funcional da NYHA e a fração de ejeção ao ecocardiograma (15 dos 16 pacientes estudados com disfunção ventricular encontravam-se em CF II ou III da NYHA; 21 dos 23 pacientes com função ventricular preservada encontravam-se em CF I da NYHA).

Discussão

A ERM permite a caracterização não invasiva da composição bioquímica e do estado metabólico do miocárdio. Não requer exposição à radiação ionizante ou o uso de contraste intravenoso^{14,15,19}.

A aplicação inicial *in vivo* da ERM ocorreu em 1976²⁰, e a primeira aplicação clínica ocorreu em 1985²¹. Desde então, tornou-se uma ferramenta importante para a avaliação não invasiva das vias metabólicas múltiplas no coração. As moléculas mais importantes são o ATP e a PCr. Enquanto o primeiro é o substrato para todas as reações que consomem energia do miocárdio, a última age como um reservatório de energia e pode servir como molécula transportadora de energia. O equilíbrio da CK favorece grandemente a síntese de ATP sobre a PCr. Portanto, quando a demanda de ATP excede a síntese de ATP, os níveis de PCr caem primeiro, o que leva à redução da relação PCr/ATP. Os níveis de ATP caem apenas quando os níveis de PCr estão muito reduzidos^{13,14}.

O espectro do fósforo 31 no coração humano é mostrado como amplitudes ou picos na ERM (fig. 1), e o pico de PCr, por convenção, é considerado pico de referência de 0,0 ppm. Os valores são negativos à direita e representam picos de ATP (γ , α , β), e são positivos do lado esquerdo, como fosfomonoéster, fosfato inorgânico e fosfodiéster¹⁹⁻²³ (fig. 1).

Em nosso estudo, foi utilizado o pico do β -ATP que é considerado o mais útil dos três por não ser contaminado por outros sinais¹⁹. Dessa forma, avalia-se a relação entre a PCr e o ATP, e não a concentração absoluta de cada componente. Assim, o valor do primeiro é de aproximadamente 10 mmol/kg de peso seco, enquanto, no segundo, é de 5 a 6 mmol/kg de peso seco.

A técnica usada em nosso estudo possibilita a análise da reserva do metabolismo energético miocárdico, permitindo, assim, estudar a patogênese de várias cardiopatias²⁴. Em pacientes com insuficiência cardíaca, observam-se redução dessa relação e reversão após o uso de betabloqueador^{25,26}. Em nosso estudo, observou-se que o metabolismo energético de repouso dos fosfatos de alta energia encontra-se alterado nos pacientes com cardiopatia chagásica, como demonstrado pelos níveis reduzidos de PCr/ β -ATP, e tal redução é proporcional ao grau de disfunção ventricular e à CF da NYHA. Dados semelhantes de relação entre a CF pela NYHA e a PCr/ β -ATP foram previamente documentados em 19 pacientes portadores de cardiopatia dilatada, mostrando relação entre a gravidade da insuficiência cardíaca com o metabolismo energético miocárdico²⁵. Os valores de PCr/ β -ATP do Grupo C, encontrados em nosso estudo, foram semelhantes aos da literatura, os quais oscilam em torno de 1,6 a 2,0^{27,28}.

Na literatura, a relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o metabolismo energético miocárdico em pacientes com cardiomiopatia dilatada é controversa^{25,26,29,30}. Porém, em nosso estudo, houve clara correlação positiva entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e os níveis de PCr/ β -ATP na doença de Chagas, demonstrando um maior comprometimento da reserva energética miocárdica de repouso nesses pacientes.

Em nosso estudo, os pacientes portadores da DC sem disfunção ventricular mostraram, diferentemente dos

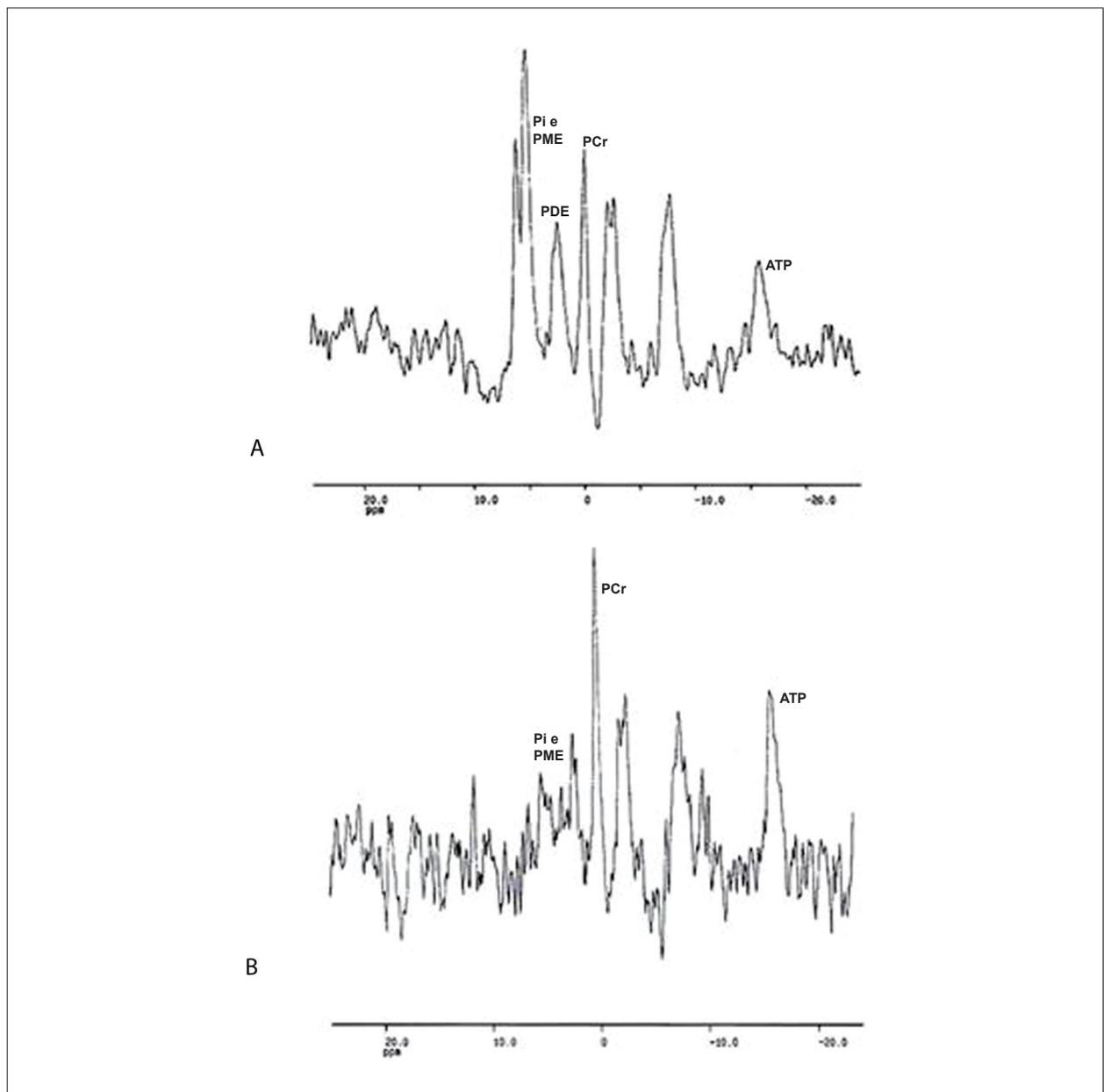


Fig. 1 - (A) Espectro do fósforo 31 de um paciente do grupo com disfunção ventricular. Observar o pico da fosfocreatina no ponto zero e do ATP na posição -16. A relação PCr/ATP desse paciente é de 0,80. O pico do fósforo inorgânico (Pi) e do fosfomonoéster (PME) está elevado. (B) Espectro do fósforo 31 de um paciente do grupo com função ventricular preservada e eletrocardiograma alterado. Observar o pico da fosfocreatina no ponto zero e do ATP na posição -16. A relação PCr/ATP desse paciente é de 1,60. O pico do fósforo inorgânico (Pi) e do fosfomonoéster (PME) não está elevado. PCr - fosfocreatina; ATP - trifosfato de adenosina; Pi - fósforo inorgânico; PME - fosfomonoéster; PDE - fosfodiéster; ppm - partes por milhão.

trabalhos realizados em pacientes com cardiopatia dilatada idiopática leve^{25,30,31}, alterações no metabolismo energético de repouso. Tais alterações foram de menor intensidade que aquelas apresentadas pelos pacientes com disfunção miocárdica, mas ainda com significância estatística. Uma possível explicação para esse achado é a presença de comprometimento degenerativo miocárdico já nos estágios iniciais da doença de Chagas^{6,32}, demonstrado pelas alterações presentes nos núcleos dos miócitos, no sistema de túbulos T e nas mitocôndrias, bem como pelas alterações nas funções

das enzimas miosina ATPase, monoamina oxidase e succinato desidrogenase, envolvidas no processo de manutenção da homeostase energética celular³². O processo inflamatório na cardiomiopatia chagásica é também mais intenso e persistente que na cardiopatia dilatada idiopática, sendo responsável pelo maior grau de fibrose e de comprometimento microcirculatório detectado pelos estudos comparativos, realizados com biópsia nessas duas patologias³³.

O comprometimento da integridade do sistema energético celular do miocárdio vem sendo apontado

Artigo Original

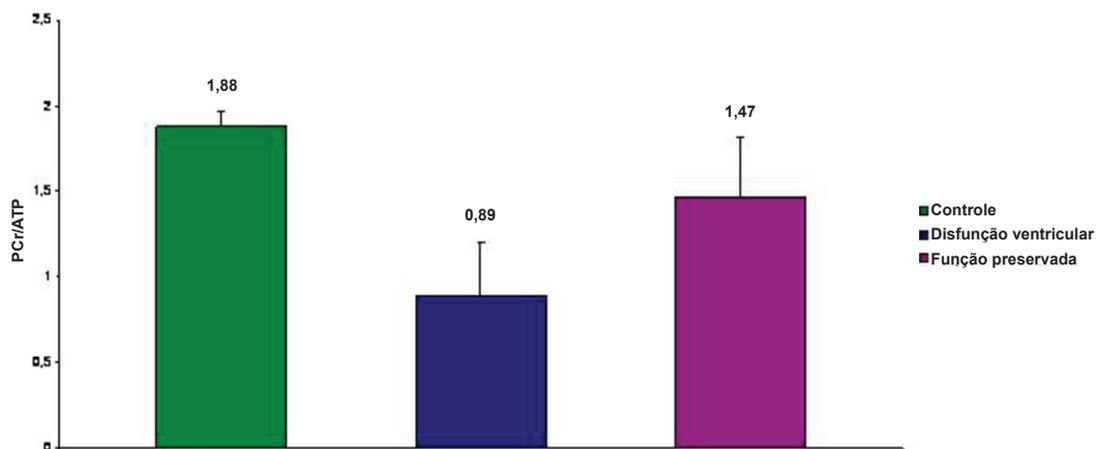


Gráfico 1 - Redução dos níveis cardíacos de PCr/ATP do grupo com disfunção ventricular em relação ao grupo com função preservada e destes em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). PCr - fosfocreatina; ATP - trifosfato de adenosina.

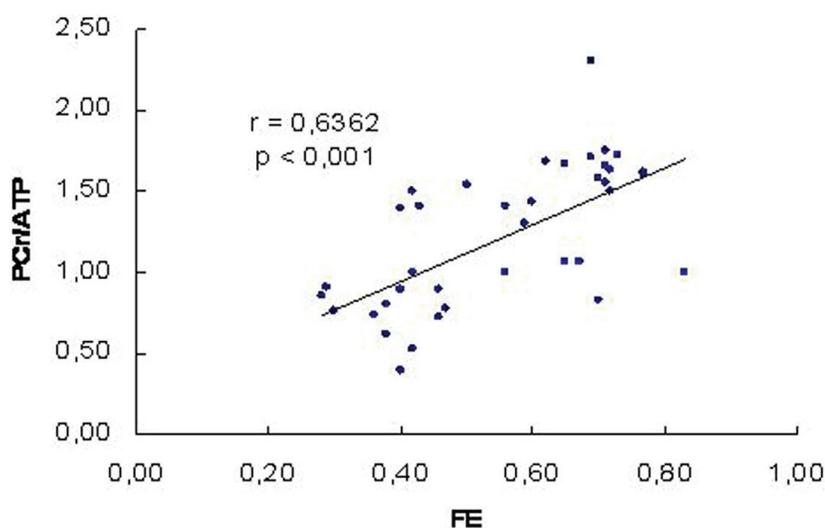
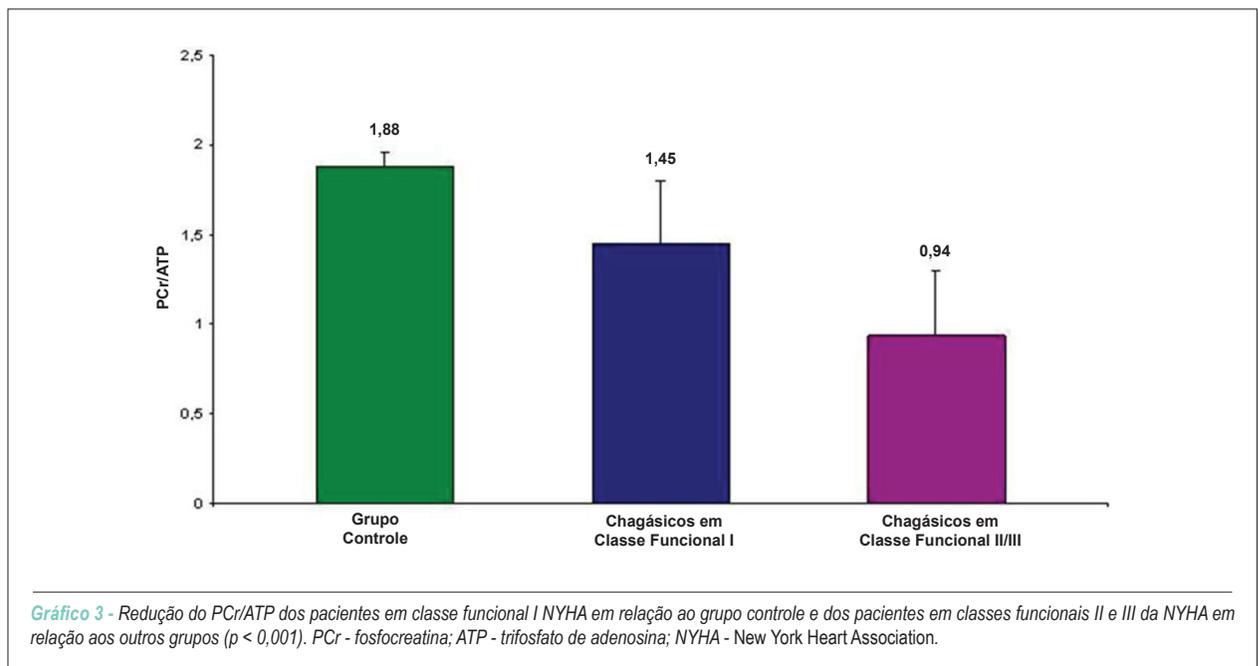


Gráfico 2 - Correlação positiva entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma e a PCr/ATP nos 39 pacientes chagásicos. PCr - fosfocreatina; ATP - trifosfato de adenosina; FE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

como fator que contribui para a deterioração da função miocárdica global em várias cardiopatias²³. Um dos primeiros estudos clínicos com ERM do fósforo 31 mostrou pequenas alterações no metabolismo energético cardíaco de pacientes com cardiopatia dilatada³¹. Posteriormente, demonstrou-se, em 20 pacientes com cardiopatia dilatada (9 de origem isquêmica e 11 de origem idiopática), uma redução significativa dos níveis de PCr/ β -ATP em relação aos níveis do grupo controle (PCr/ β -ATP de $1,46 \pm 0,07$ na cardiopatia dilatada vs PCr/ β -ATP de $1,80 \pm 0,06$ no

grupo controle, $p < 0,001$)³⁰. Observou-se, ainda, uma tendência para a presença de níveis mais reduzidos de PCr/ β -ATP nos pacientes portadores de disfunção miocárdica mais acentuada, evidenciando, assim, relação entre o comprometimento do sistema energético miocárdico e a função cardíaca. Outro estudo também mostrou níveis reduzidos de PCr/ β -ATP nos indivíduos portadores de graus avançados de insuficiência cardíaca secundária à cardiopatia dilatada, não se constatando diferença nos indivíduos com graus mais leves da doença²⁵.



Conclusão

Nosso estudo comprova a presença de alterações no metabolismo cardíaco de repouso dos pacientes com cardiopatia chagásica, relacionadas com a gravidade do comprometimento cardíaco.

Perspectivas futuras

Sistemas de ERM com 7T permitirão a melhora da relação sinal-ruído, com aumento da resolução espacial e/ou temporal, possibilitando, assim, avaliar alterações dinâmicas das concentrações dos metabólitos em todo o coração.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Maria Betim Paes Leme pelo Instituto do Coração (Incor).

Referências

- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298 (18): 2171-81.
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, Frimm CC. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail*. 2000; 6 (3): 220-4.
- Higuchi ML. Chronic chagasic cardiopathy: the product of a turbulent host-parasite relationship. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1997; 39: 53-60.
- Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1998; 66 (2): 129-31.
- Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J*. 1990; 120 (1): 233-6.
- Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1991; 30 (1): 335-40.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L, Maciel BC, Bellina R, et al. Myocardial perfusion defects in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992; 69 (8): 780-4.
- Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, Sanchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. assessment by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (2): 522-9.
- Tanowitz HB, Kaul DK, Chen B, Morris SA, Factor SM, Weiss LM, et al. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Parasitol*. 1996; 82 (1): 124-30.
- Tanowitz HB, Burns ER, Sinha AK, Kahn NN, Morris SA, Factor SM, et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 43 (3): 274-81.
- Ingwall JS. Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? *Circulation*. 1993; 87: VII-58 - VII-62.
- Kalil Filho R, De Albuquerque CP, Weiss RG, Mocelini A, Bellotti G, Cerri G, Pileggi F. Normal high energy phosphate ratios in "stunned" human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (5): 1228-32.
- Ten Hove M, Neubauer S. MR spectroscopy in heart failure--clinical and experimental findings. *Heart Fail Rev*. 2007; 12 (1): 48-57.

Artigo Original

14. Hudsmith LE, Neubauer S. Detection of myocardial disorders by magnetic resonance spectroscopy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5 (Suppl 2): S49-56.
15. Lamb HJ, van der Meer RW, de Roos A, Bax JJ. Cardiovascular molecular MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34 (Suppl 1): S99-104.
16. Camargo ME, Oshino-Shimizu S, Macedo V, Peres BA, Castro C. Diagnóstico sorológico da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*. Estudo comparativo de testes de fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e floculação em 3.624 soros. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1977; 19: 254-60.
17. Moffa PJ, Sanches PCR. Eletrocardiograma: normal e patológico. São Paulo: Editora Roca; 2001.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
19. Sardanelli F, Quarenghi M. MR spectroscopy of the heart. *Radiol Med.* 2006; 111 (8): 1025-34.
20. Dawson J, Gadian DG, Wilkie DR. Proceedings: living muscle studied by 31P nuclear magnetic resonance. *J Physiol.* 1976; 258 (2): 82P-83P.
21. Ordidge RJ, Connelly A, Lohman JAB. Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS): a new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J Magn Reson.* 1985; 66: 283-94.
22. Bottomley PA. Noninvasive study of high-energy phosphate metabolism in human heart by depth-resolved 31P NMR spectroscopy. *Science.* 1985; 229 (4715): 769-72.
23. Beer M. Cardiac spectroscopy: techniques, indications and clinical results. *Eur Radiol.* 2004; 14 (6): 1034-47.
24. Tyler DJ, Hudsmith LE, Clarke K, Neubauer S, Robson MD. A comparison of cardiac (31) P MRS at 1.5 and 3 T. *NMR Biomed.* 2008; 21 (8): 793-8.
25. Neubauer S, Krahe T, Schindler R. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease: altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992; 86 (6): 1810-8.
26. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Gödde M, Lübke D, Jilling B, et al. Contributions of 31P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J.* 1995; 16 (Suppl O): 115-8.
27. Bottomley PA. MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges. *Radiology.* 1994; 191 (3): 593-612.
28. Klug G, Wolf C, Trieb T, Frick M, Koehler A, Schocke MF, et al. Evaluation of transient apical ballooning with cardiac magnetic resonance imaging and 31-phosphorous magnetic resonance spectroscopy. *Int J Cardiol.* 2007; 118 (2): 249-52.
29. Hansch A, Rzanny R, Heyne JP, Leder U, Reichenbach JR, Kaiser WA. Noninvasive measurements of cardiac high-energy phosphate metabolites in dilated cardiomyopathy by using 31P spectroscopic chemical shift imaging. *Eur Radiol.* 2005; 15 (2): 319-23.
30. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1991; 122 (3 Pt 1): 795-801.
31. Schaefer S, Gober JR, Schwartz GG, Twieg DB, Weiner MW, Massie B. In vivo phosphorus-31 spectroscopy imaging in patients with global myocardial disease. *Am J Cardiol.* 1990; 65 (16): 1154-61.
32. Carrasco-Guerra HA, Palacios-Pru E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RVB. Clinical, histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am. Heart J.* 1987; 113 (3): 716-24.
33. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart.* 1999; 82 (3): 279-85.