



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

---

**Ana Maria da Silveira Rodrigues**

**Determinantes Prognósticos de Mortalidade  
Geral em Pacientes com a Doença de  
Chagas Crônica na Era Contemporânea**

**São José do Rio Preto  
2019**

**Ana Maria da Silveira Rodrigues**

**Determinantes Prognósticos de Mortalidade  
Geral em Pacientes com a Doença de  
Chagas Crônica na Era Contemporânea**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José  
do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso  
de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo  
Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

**Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto**

São José do Rio Preto  
2019

Rodrigues, Ana Maria da Silveira

Determinantes prognósticas de mortalidade geral em pacientes com a Doença de Chagas crônica na era contemporânea / Ana Maria da Silveira Rodrigues

São José do Rio Preto, 2019

107 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

1. Insuficiência Cardíaca; 2. Cardiomiopatia Chagásica; 3. Doença de Chagas; 4. Mortalidade.

**Ana Maria da Silveira Rodrigues**

**Determinantes Prognósticos de Mortalidade  
Geral em Pacientes com a Doença de  
Chagas Crônica na Era Contemporânea**

**BANCA EXAMINADORA**

**TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti**

2º Examinador: **Prof. Dr. Paulo Roberto Nogueira**

3º Examinador: **Prof. Dr. Claudia Bernardi Cesarino**

4º Examinador: **Prof. Dr. Paulo Roberto Pavarino**

5º Examinador: **Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida**

São José do Rio Preto, \_\_\_\_/\_\_\_\_/2019

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos .....	ii
Epígrafe .....	i
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Sintomas / Diagnóstico.....	3
1.2. Coração.....	5
1.3. Objetivo .....	6
<b>2. Revisão de Literatura .....</b>	<b>7</b>
2.1. Doença de Chagas.....	8
2.1.1. Epidemiologia .....	8
2.1.2. Etiologia.....	9
2.1.3. Apresentação Clínica .....	10
2.1.4. Patogênese .....	19
2.1.5. Dor Precordial na Cardiopatia Chagásica Crônica .....	21
2.1.6. Curso Clínico e Tratamento da ICC Secundária à Cardiomiopatia da Doença de Chagas na Era Contemporânea.....	26

2.1.7. Fatores Prognósticos e Estratificação de Risco na Cardiopatía Chagásica .....	31
<b>3. Casuística e Método .....</b>	<b>38</b>
3.1. Casuística .....	39
3.2. Delineamento da Pesquisa .....	39
3.3. Análise Estatística .....	41
<b>4. Resultados .....</b>	<b>44</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Conclusões .....</b>	<b>66</b>
<b>7. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>68</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>86</b>
<b>9. Apêndices.....</b>	<b>88</b>

Aos meus pais, **Alonso e Maria** (in memoriam), toda minha a gratidão pelo exemplo de perseverança, pela preocupação e empenho com a formação pessoal de sua filha. De onde estiverem sei que estão torcendo por mim.

Ao meu filho **Pedro Augusto**, meu projeto de vida, maior tesouro e grande presente de Deus. A pessoa que alegra e enriquece meu dia a dia.

Ao **Elson**, meu amor, companheiro inseparável, que sempre me apoiou e incentivou em minhas decisões. Tenho muito a lhes agradecer.

## **Agradecimentos**

---

A **Deus**, que sempre iluminou meu caminho, guiou, amparou e permitiu que eu chegasse neste propósito.

Ao meu grande professor **Drº Reinaldo Bulgareli Bestetti**, por aceitar me orientar e pela sabedoria com que soube me conduzir no processo de elaboração da tese, contribuindo para que os momentos mais difíceis fossem superados. Obrigada pela confiança.

Aos meus **familiares**, que foram companheiros nos momentos tristes e alegres de minha vida, pelo apoio, incentivo, por acompanhar minha trajetória, pelo amor e carinho que nos une.

Ao **Drº Augusto Cardinali-Neto**, pela imensa contribuição e ensinamentos nas análises estatísticas desse trabalho. A sua contribuição torna mais proveitosa nossa jornada.

À Professora **Dra. Ligia Márcia Contrin**, chefe do Departamento de Enfermagem Especializada do Curso de Graduação em Enfermagem da FAMERP e amiga de todos os dias, por acreditar em minha capacidade profissional, pelo carinho e apoio oferecido nesta caminhada.

À Profa. **Dra. Claudia Bernardi Cesarino**, amiga e comadre de todas as horas, por ter compartilhado todos os momentos dessa trajetória, sempre com palavras enaltecidas, seu apoio e incentivo foram de grande valia.

À Profa. **Dra Viviane Decicera**, amiga de todos os dias, pela ajuda e atenção dispensada na elaboração das tabelas e resultados, sempre pronta a me ajudar.



Ao Professor **Dr Alexandre Lins Werneck**, pela atenção dispensada nas correções e revisões ortográfica e gramatical do texto e na elaboração do abstract, que não mediu esforços, sempre pronto a me ajudar.

Aos professores e funcionários, colegas do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP pelo incentivo, carinho e amizade durante estes anos de convívio.

Às **Amigas**, pela compreensão do meu estresse e pelo apoio recebido

À amiga da pós-graduação **Ana Paula Otaviano**, pessoa especial, foi muito bom compartilhar com você nessa caminhada.

Aos **pacientes** que bravamente lutam pela vida.

Agradeço ainda, carinhosamente a **todas as pessoas** que, apesar de não citadas, direta ou indiretamente, infundiram energia e valor a este trabalho, facilitando assim o meu caminhar.

**Muito obrigada, a todos!**

**“Não há lugar para a sabedoria onde não há paciência”**

**Santo Agostinho**

---

Tabela 1 - Características basais da população estudada (n=339) .....	45
Tabela 2 - Medicamentos utilizados pelos pacientes na última avaliação clínica (n=339) .....	46
Tabela 3 - Dados eletrocardiográficos da população estudada (n=339).....	46
Tabela 4 - Dados ecocardiográficos da população alocada no estudo (n=339).....	47
Tabela 5 - Percentuais das variáveis eletrocardiográficas em relação à ocorrência de óbito (n=339) .....	48
Tabela 6 - Percentuais das variáveis eletrocardiográficas em relação à ocorrência de disfunção ventricular.....	48
Tabela 7 - Comparação entre variáveis associadas ao óbito em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (n=339).....	49
Tabela 8 - Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas de pacientes com cardiopatia chagásica crônica com e sem disfunção ventricular esquerda (n=339).....	50
Tabela 9 - Resultado da análise univariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox na população total.....	51
Tabela 10 - Resultado da análise multivariada de acordo com o modelo de risco proporcional de Cox na população total .....	51

**Lista de Figuras**

---

Figura 1. Curva ROC para as variáveis do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo .....	52
Figura 2. Curva ROC para os dados de frequência cardíaca .....	53
Figura 3. Probabilidade de sobrevida de pacientes com doença de Chagas crônica de acordo com a mediana do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo .....	54
Figura 4. Probabilidade de sobrevida de pacientes com doença de Chagas crônica de acordo com a mediana da frequência cardíaca .....	55
Figura 5. Probabilidade de sobrevida de pacientes com doença de Chagas crônica de acordo com a presença ou ausência de fibrilação atrial persistente no ECG convencional .....	56

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

AAS	-	Ácido acetilsalicílico
AVE	-	Acidente Vascular Encefálico
CC	-	Cardiomiopatia Chagásica
CCC	-	Cardiopatia Chagásica Crônica
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	-	Conselho Nacional de Saúde
DC	-	Doença de Chagas
DDVE	-	Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
DSVE	-	Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo
ECG	-	Eletrocardiograma
ESV	-	Extrassístoles Ventriculares
FA	-	Fibrilação atrial
FE	-	Fração de Ejeção
IC	-	Intervalo de Confiança
ICC	-	Insuficiência Cardíaca Crônica
IECA	-	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
Índice de Tei	-	Índice Performance Miocárdio
MSC	-	Morte Súbita Cardíaca
NID	-	Nomenclatura Internacional de Doenças
NYHA	-	New York Heart Association
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
QTc	-	Intervalo QT Corrigido
QTd	-	Dispersão do Intervalo QT
RR	-	Razão de Risco
T. Cruzei	-	<i>Trypanossoma cruzi</i>
VO <sub>2</sub> max	-	Consumo Máximo de Oxigênio

**Introdução:** A Doença de Chagas é considerada um sério problema de saúde pública nas áreas endêmicas da América Latina, representando uma das maiores causas de insuficiência cardíaca e morte súbita. A Organização Mundial da Saúde estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo. **Objetivo:** Determinar as variáveis de predição de mortalidade geral em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica na era contemporânea. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte, longitudinal, prospectivo, em que foram analisados prontuários de pacientes, com diagnóstico de Cardiomiopatia Chagásica Crônica com disfunção sistólica ventricular esquerda e sem disfunção ventricular, acompanhados no Ambulatório de Cardiomiopatia de um Hospital de Ensino do noroeste paulista. A coleta de dados foi feita por meio da análise de 339 prontuários no Serviço de Arquivo Médico e Estatística. Foi utilizado para estabelecer variáveis de predição independentes de mortalidade o modelo de risco proporcional de regressão de Cox, para a análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan-Meier e a comparação da probabilidade de sobrevida entre os grupos foi realizada com o teste de log-rank. **Resultados:** Dos 339 prontuários de pacientes com diagnóstico Cardiopatia Chagásica Crônica, 233(68,7%) apresentaram disfunção sistólica ventricular esquerda e 106(31,3%) sem Disfunção Ventricular. A média de idade da população estudada foi 56,17±14,18 anos. O sexo masculino foi predominante 202(59,6%). Na admissão, a média da pressão sistólica foi de 111,08±17,98mmHg e, da

diastólica,  $72,11 \pm 11,73$  mmHg. A FC foi de  $70,16 \pm 13,72$  bpm. Disfunção segmentar foi observada no ecocardiograma em 28,3% dos pacientes. O diâmetro sistólico foi de  $47,34 \pm 13,49$  e, diastólico do VE,  $60,47 \pm 10,44$ . A FEVE média foi  $43,88 \pm 18,45$ . As medicações mais utilizadas foram Digoxina (52,8%) e Furosemida (62,5%). Morreram 143 (42,2%) pacientes. Destes, 136 (95,1%) apresentaram disfunção ventricular. Na análise multivariada, foram variáveis de predição independente de mortalidade: DSVE (RR=1,075; IC 1,058 a 1,092; p= 0,000), FC (RR= 1,019; IC 1,007 a 1,031; p= 0,002) e a FA (RR= 0,600; IC 0,423 a 0,852; p= 0,004). A mediana do seguimento foi de 27 meses no grupo total, sendo o tempo médio de  $33,8 \pm 30,6$  meses no grupo de Cardiopatia Chagásica Crônica com disfunção ventricular e  $45,66 \pm 45,1$  no grupo sem disfunção. **Conclusão:** Neste estudo 70% dos pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica apresentaram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de moderada gravidade, acompanhados num centro de referência para o tratamento de cardiomiopatias, e foram tratados com as medicações recomendadas na era contemporânea, a frequência cardíaca, a presença de fibrilação atrial e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foram variáveis de predição independentes de mortalidade geral. Tendo em vista que tais marcadores são potencialmente modificáveis, a identificação precoce dessas variáveis pode alterar o curso clínico de pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

**Palavras-Chave:** 1. Insuficiência Cardíaca; 2. Cardiomiopatia Chagásica; 3. Doença de Chagas; 4. Mortalidade.

---

**Abstract**

**Introduction:** Chagas disease is considered a serious public health problem in the endemic areas of Latin America. It represents one of the major causes of heart failure and sudden death. The World Health Organization estimates approximately 6 to 7 million people are infected worldwide. **Objective:** To determine the variables of prediction of general mortality in patients with Chronic Chagas Heart Diseases in the contemporary era. **Methods:** This was a prospective, longitudinal cohort study. We analyzed medical records of patients diagnosed with Chronic Chagas heart diseases impairing left ventricular systolic dysfunction and without ventricular dysfunction. Patients were followed at the Cardiomyopathy Outpatient Clinic of a School Hospital in the northwest of São Paulo State. Data collection was gathered through the analysis of 339 medical records stored at the Medical and Statistical Archive Service. Cox regression proportional risk model was used to establish independent predictors of mortality. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the comparison of the survival probability between groups was performed using the log test -rank. **Results:** Of the 339 records of patients with Chronic Chagas Heart diseases, 233 (68.7%) had left ventricular systolic dysfunction and 106 (31.3%) had no Ventricular Dysfunction. Study population mean age was  $56.17 \pm 14.18$  years old. Males were the predominant gender ( $n=202$ ; 59.6%). At admission, mean systolic blood pressure was  $111.08 \pm 17.98$  mmHg. Diastolic blood pressure was  $72.11 \pm 11.73$  mmHg. The HR was  $70.16 \pm 13.72$  bpm. Segmental dysfunction was observed on the Echocardiogram in 28.3% of the



patients. The systolic diameter was  $47.34 \pm 13.49$ . LV diastolic was  $60.47 \pm 10.44$ . The mean LVEF was  $43.88 \pm 18.45$ . The most used medications were Digoxin (52.8%) and Furosemide (62.5%). One hundred and forty-three (42.2%) patients died. Of these, 136 (95.1%) had ventricular dysfunction. Independent predictors of mortality, such as LVSD (RR = 1.075, CI 1.058 to 1.092,  $p=0.000$ ), HR (RR = 1.019, CI 1.007 to 1.031,  $p=0.002$ ), and AF (RR=0,600; IC 0.423 to 0.852,  $p=0.004$ ) were analyzed using multivariate analysis. Total Group presented a median follow-up of 27 months. Chronic Chagas Heart Diseases group presented a mean time of  $33.8 \pm 30.6$  months. Non-dysfunction group with ventricular dysfunction presented a mean time of  $45.66 \pm 45.1$ .

**Conclusion:** In this study, 70% of patients with Chronic Chagas Heart Diseases presented mild left ventricular systolic dysfunction. They were followed at a reference center for the treatment of cardiomyopathies. They were also treated with medications recommended in the contemporary era. Heart rate, presence of atrial fibrillation atrial, and left ventricular systolic diameter were considered independent predictors of overall mortality. Because such markers are potentially modifiable, early identification of these variables may alter the clinical course of patients with chronic Chagas heart disease.

**Keywords:** 1.Heart Failure; 2. Chagas Cardiomyopathy; 3. Chagas Disease;  
4.Mortality.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) foi descrita pelo cientista brasileiro Carlos Chagas em 1909. Também é conhecida como tripanossomíase por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) ou tripanossomíase americana (terminologia adotada pela NID - Nomenclatura Internacional de Doenças).<sup>(1)</sup>

É uma afecção crônica e sistêmica causada pelo *T. cruzi*, um protozoário da família *Trypanosomatidae* transmitida aos seres humanos por triatomíneos, principalmente o *Triatoma infestans*, conhecido como barbeiro (em virtude da preferência pela região do rosto, na qual costuma sugar sangue), chupança, fincão, bicudo, chupão, procotó, pertencentes à família *Reduviidae* e aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*.<sup>(2)</sup>

O ciclo biológico do *T. cruzi* tem três fases: amastigota, epimastigota e tripomastigota, e se desenvolve alternadamente em mamíferos de várias classes e insetos reduvídeos. A transmissão se dá pelas fezes eliminadas durante a picada dos vetores contaminados pelos tripanossomos.<sup>(3)</sup>

A área de incidência da Doença de Chagas restringia-se ao Hemisfério Sul, mais especificamente à América Latina, mas atualmente há registros de casos em todo o planeta, devido à migração.<sup>(4)</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>(5)</sup> entre 6 e 7 milhões estão infectadas pelo *T. cruzi*. No Brasil, de acordo com dados de 2010 da OMS, esse número supera 1,5 milhão de pessoas.<sup>(6)</sup> Os fatores de risco estão ligados a condições socioeconômicas precárias.

A DC é atualmente registrada em todas as regiões do Brasil. A transmissão primária é a vetorial, pelas fezes dos triatomíneos. Esses, ao

picarem os vertebrados, em geral defecam, eliminando formas infectantes de trypomastigotas metacíclicos presentes em suas fezes, e que penetram pelo orifício da picada ou por solução de continuidade deixada pelo ato de coçar. Na década de 70, estimava-se que essa forma de transmissão era responsável por 80% das infecções humanas.<sup>(2)</sup> Devido aos avanços na prevenção, essa forma de transmissão foi reduzida.

### **1.1. Sintomas / Diagnóstico**

A DC pode se apresentar de forma aguda e crônica. Os principais sintomas da fase aguda são febre, aparecimento de linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, edema periocular (sinal de Romanã), alterações elétricas do coração e/ou inflamação das meninges nos casos graves. Nessa fase, os sintomas duram de três a oito semanas. Na fase crônica, pode apresentar-se de quatro formas: indeterminada, cardíaca, digestiva e mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente).<sup>(8)</sup> A forma cardíaca se exterioriza clinicamente até 20 anos após a infecção inicial, acometendo aproximadamente 20% dos indivíduos.<sup>(5)</sup>

A forma cardíaca pode ocorrer com e sem disfunção ventricular global (usualmente denominada forma arritmogênica). A fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D) de envolvimento cardíaco, conforme recomendações internacionais, adaptadas à etiologia chagásica. A gravidade

dos casos está relacionada à cepa infectante, à via de transmissão e à existência de outras afecções concomitantes.<sup>(9)</sup> Aproximadamente 60 a 70% dos portadores permanece de na chamada forma assintomática ou indeterminada da doença.<sup>(10)</sup>

O diagnóstico da DC é feito por métodos parasitológicos e por testes sorológicos. Deve ser considerado o tratamento específico (erradicação do parasito) e o tratamento sintomático (manejo de lesões e distúrbios produzidos pela parasitose), sendo ambos igualmente importantes na fase aguda e crônica da DC.

A revisão médica do chagásico deve ser inicialmente, diária e depois semanal na fase aguda, anual na fase crônica indeterminada, semestral na forma crônica cardíaca ou digestivas leves, e progressivamente amiúde nas formas graves, especialmente da cardiopatia.<sup>(11)</sup>

## **1.2. Coração**

Após 20 a 30 anos da infecção inicial, cerca de 20-30% dos indivíduos infectados desenvolvem cardiomiopatia crônica. Demora essa que ocorre em função do tempo em que a doença permanece assintomática. As manifestações clínicas da cardiomiopatia chagásica (CC) são morte cardíaca súbita,<sup>(12)</sup> fenômenos tromboembólicos,<sup>(13,14)</sup> arritmias ventriculares,<sup>(15)</sup> dor torácica<sup>(16)</sup> e insuficiência cardíaca sistólica crônica.<sup>(17)</sup> De acordo com Bestetti *et al.*,<sup>(18)</sup> insuficiência cardíaca crônica (ICC) de etiologia chagásica, no Brasil, acomete 4 a 8% dos pacientes ambulatoriais, 10% dos pacientes internados e até 76% dos pacientes internados em áreas endêmicas.

O prognóstico de pacientes com CC com insuficiência cardíaca sistólica crônica é pior que o observado em cardiomiopatias não chagásicas,<sup>(18,19)</sup> com mortalidade anual de até 20%.<sup>(20)</sup> Em áreas endêmicas, a DC é a causa líder de insuficiência cardíaca crônica, de acordo com Bestteti & Muccillo<sup>(18)</sup> e Bertolino *et al.*<sup>(21)</sup> A morte súbita cardíaca (MSC), insuficiência cardíaca e tromboembolismo cerebral constituem as principais causas de óbito na DC.

Embora a MSC possa acometer pacientes assintomáticos, ela geralmente afeta pacientes com evidências de cardiopatia chagásica crônica (CCC).<sup>(12)</sup>

As variáveis de predição de morte por ICC são: história clínica do paciente, idade, sexo, peso, instabilidade hemodinâmica, radiografia de tórax, cintilografia miocárdica, nível sérico de sódio, nível sérico de creatinina, variáveis eletrocardiográficas, variáveis ecocardiográficas e variáveis invasivas.<sup>(22)</sup>

No passado, várias investigações mostraram a presença de determinantes prognósticos de mortalidade geral em pacientes com CCC. Contudo, esses estudos foram realizados antes do tratamento atual da CCC, incluindo-se 1) a terapia com agentes beta-bloqueadores para pacientes com ICC de etiologia chagásica; 2) a terapia com cardioversor-desfibrilador implantável para a prevenção de MSC; 3) o uso da terapia de ressincronização cardíaca em casos de ICC.

Assim, as variáveis de predição de mortalidade geral obtidas anteriormente talvez não sejam as mesmas na era atual do tratamento da CCC.<sup>(22)</sup> Desse modo, o estabelecimento de variáveis de predição de mortalidade geral seria crucial para a melhor estratificação dos pacientes com

CCC, e a conseqüente disponibilização do tratamento adequado para esses pacientes.

### **1.3. Objetivo**

O objetivo do presente trabalho é determinar as variáveis de predição de mortalidade geral em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica na era contemporânea.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

---



## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Doença de Chagas

#### 2.1.1. Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde considera a doença de Chagas como a segunda doença mais negligenciada mundo.<sup>(23)</sup> A presença da doença na América Latina remonta ao século 16,<sup>(24)</sup> e mais de 100 anos após sua descrição pelo médico brasileiro Carlos Chagas, em 1909, é ainda um grande problema de saúde pública. Sua incidência foi significativamente reduzida nos últimos anos, mas aproximadamente 6 a 7 milhões de pessoas na América Latina são afetadas, das quais 62,4% no Cone Sul. Os países com a maior estimativa de pessoas infectadas são Brasil, Argentina e México.<sup>(25)</sup> Há uma estimativa de que 70 milhões de pessoas correm risco de infecção pelo *T. cruzi*,<sup>(3)</sup> com uma taxa de mortalidade anual, em consequência da doença de Chagas, de 10.000 anualmente.<sup>(26)</sup> Uma maior migração demográfica provoca um aumento no número de casos “importados” em áreas não endêmicas, como a América do Norte e muitas partes da Europa, Ásia e Oceania.<sup>(3)</sup> Segundo dados da Organização Mundial de Saúde de 2010, no Brasil, o número de infectados pelo *T. cruzi* era de 1,1 milhão de pessoas, e aqueles com cardiopatia chagásica crônica era estimado em 231 mil.<sup>(25)</sup>

O impacto global da doença de Chagas é desafiador, com estimativas conservadoras indicando custos de US\$7.19 bilhões/ano e US\$188,80 bilhões/tempo de vida. A doença cardiovascular e a mortalidade precoce ocasionam uma elevada perda da produtividade, o que gera grande parte desses custos.<sup>(27)</sup>

### 2.1.2. Etiologia

O protozoário *Trypanosoma cruzi* é causador da doença de Chagas. Normalmente, é transmitida para seres humanos por insetos triatomíneos, popularmente conhecidos como “barbeiros”. Os três vetores mais importantes são o *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*.<sup>(26)</sup> A contaminação, por meio de dejetos infectados, eliminados durante ou após a alimentação dos insetos, da túnica mucosa ou da pele é a forma mais comum de transmissão.<sup>(28)</sup> A transfusão de sangue, a transmissão vertical materno-fetal, transplante de órgãos, acidentes em laboratório são outras formas possíveis de contaminação.<sup>(29-31)</sup> A transmissão por ingestão oral de alimentos contaminados com o parasita é rara e, geralmente, existe uma associação com a infestação maciça de parasitas e com a apresentação clínica aguda mais grave e alta mortalidade.<sup>(32)</sup>

A redução progressiva, tanto a vetorial quanto a transfusional, das formas clássicas de contaminação, é decorrente das campanhas organizadas para o controle do vetor e maior rigor nos bancos de sangue. No Brasil, a principal via de infecção humana atual, a forma de contaminação oral por alimentos contaminados, se destaca em virtude desse controle mais rigoroso. Registros do Ministério da Saúde, entre 2000 e 2013, relatam a ocorrência e 1.570 casos no Brasil. Destes, 1.081 são contaminações por via oral. A Região Norte do Brasil apresenta o maior índice de casos de contaminação por via oral (1.023 casos).<sup>(24)</sup>

A complexidade do ciclo de vida do *T. cruzi* inclui vários estágios de desenvolvimento nos vetores e hospedeiros mamíferos, porém, a infecção do

parasita não afeta o vetor. Os hospedeiros mamíferos apresentam tripomastigotas não replicadores na corrente sanguínea e, amastigotas intracelulares replicadores. No estágio agudo, os alvos potenciais para infecção são todos os tipos de células nucleadas nos hospedeiros humanos. Há uma redução significativa da parasitemia e o número de parasitas nos tecidos, com o desenvolvimento da resposta imune, o que indica o término da fase aguda. Uma vez que não é completamente eliminado, o parasita continua presente enquanto a vida do hospedeiro persistir, ocorrendo, assim, a infecção de tecidos específicos (músculos e gânglios entéricos).<sup>(33)</sup>

### 2.1.3. Apresentação Clínica

As fases da doença de Chagas são classificadas em aguda ou inicial, seguida por uma fase crônica, categorizadas como indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva.

A infecção aguda dura em média de 4 a 8 semanas, sendo assintomático no intervalo de 1 a 2 semanas após a picada, permanecendo assim até mesmo poucos meses após o contato com sangue contaminado. A infecção crônica persiste por toda a vida do hospedeiro. As manifestações clínicas incluem estado febril autolimitado, além de mialgia, irritabilidade, anorexia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia e erupções cutâneas (no caso da transmissão pelo vetor, pode aparecer o sinal da porta de entrada do *T. cruzi* pela pele - chagoma ou via mucosa ocular – sinal de Romana). Essas manifestações resultantes de miocardite, meningoencefalite grave ou ambas, podem levar à morte em 5% a 10% dos casos.<sup>(33)</sup> A infecção congênita levando

a hipotonicidade, febre, hepatoesplenomegalia e anemia provavelmente ocorra, além de prematuridade e baixo escore de Apgar.<sup>(34)</sup> No eletrocardiograma (ECG), observamos taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, baixa voltagem do QRS ou modificações da onda T. Além dessas, outras alterações, como o bloqueio de ramo direito, intervalo QT prolongado, fibrilação e *flutter* atrial e zona elétrica inativa podem estar presentes.<sup>(26,35)</sup> Por meio de radiografia de tórax, é possível comprovar graus variáveis de cardiomegalia.<sup>(26)</sup> Observa-se que em 72,6% dos pacientes, as alterações da repolarização ventricular predominam na fase aguda, diferentemente da fase crônica, em que o bloqueio de ramo direito é mais prevalente.<sup>(24)</sup> Não existe uma idade determinada para a ocorrência da infecção aguda. Normalmente, ocorre nos primeiros anos de vida e as manifestações da doença aguda desaparecem espontaneamente em aproximadamente 90% dos casos, mesmo sem tratamento com drogas tripanocidas.<sup>(33)</sup> O quadro clínico da miocardite aguda, na doença de Chagas, é muito semelhante à miocardite viral. Os pacientes apresentam quadros variáveis de insuficiência cardíaca, com dispneia, taquicardia, presença de terceira bulha, sopros e arritmias, com comprometimento cardíaco bicameral, podendo evoluir para choque cardiogênico e óbito.<sup>(24)</sup>

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, caracterizada por sorologia positiva, com eletrocardiograma e radiografia de tórax, esôfago e colo sem anormalidades e ausência de sinais ou sintomas, nunca desenvolverão doença clínica aparente. Porém, nas áreas endêmicas, 2 a 4% ao ano dos pacientes na forma

indeterminada desenvolverão doença cardíaca, digestiva (megacolo ou megaesôfago) ou cardiodigestiva, entre 10 e 20 anos após a infecção inicial.<sup>(36)</sup> Em torno de 20% a 30% desenvolverão a forma cardíaca e, 10%, a forma digestiva.<sup>(3)</sup> Com base em muitos indícios, pacientes com a forma indeterminada da doença apresentam prognóstico excelente, com uma expectativa de vida semelhante à de pessoas sem a doença de Chagas.<sup>(37,38)</sup> A evolução da forma indeterminada para a forma cardíaca, em muitos pacientes, ocorre com alterações no eletrocardiograma ou indícios de cardiopatia.<sup>(39)</sup> A maior carga parasitária, na forma de contaminação oral, pode ser responsável pelo surgimento precoce da forma crônica.<sup>(24)</sup>

Por sua frequência e gravidade, a doença cardíaca, o aspecto clínico mais importante da doença, impacta em uma redução significativa da sobrevivência dos pacientes afetados.<sup>(39)</sup> As manifestações mais frequentes são insuficiência cardíaca crônica, morte súbita cardíaca, tromboembolismo, dor precordial, arritmias, bloqueios atrioventriculares e de ramos no eletrocardiograma convencional. A doença de Chagas provoca dano miocárdico por meio de um processo progressivo, que é classificado em estágios. Um eletrocardiograma normal é encontrado nos portadores da doença em fase indeterminada (estágio A). Anormalidades no eletrocardiograma implicam na progressão da doença (estágio B), antecedendo o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca (estágio C e D). Mesmo antes de os sintomas aparecerem, em qualquer fase pode ocorrer morte súbita e, em decorrência de insuficiência cardíaca ou acidente vascular encefálico, o óbito.<sup>(40)</sup>

O bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, associação dos dois bloqueios e ectopias ventriculares unifocais são as anormalidades eletrocardiográficas mais comuns presentes na Cardiopatia Chagásica Crônica,<sup>(41)</sup> além de aumento do intervalo P-R, baixa voltagem do complexo QRS, ondas Q e alterações da onda T e segmento ST-T. A associação dos bloqueios de ramo direito e divisional anterossuperior esquerdo pode aparecer em 53% da população com sorologia positiva.<sup>(42)</sup> Pacientes que residem em zonas endêmicas podem apresentar bloqueio atrioventricular total. Os bloqueios de ramo e fasciculares são assintomáticos, porém, os bloqueios atrioventriculares avançados manifestam-se por síncope isolada, fadiga ou síndrome de Stokes-Adams. O bloqueio atrioventricular de terceiro grau, provocava a morte súbita cardíaca em 86% dos pacientes antes da era dos implantes de marca-passos.<sup>(12)</sup>

Palpitações, lipotímia e síncope são comuns nas arritmias cardíacas. Extrassístoles atriais ou ventriculares, taquicardia ventricular não sustentada, fibrilação atrial ou graus variáveis de bloqueio são muitas vezes vistos nos eletrocardiogramas. A monitoração pelo sistema Holter ou testes de estresse revelam extrassístoles pareadas ou episódios de taquicardia não sustentada. Embora estejam relacionados à gravidade da disfunção ventricular esquerda, observam-se taquicardias ventriculares sustentadas em pacientes com função sistólica ventricular esquerda normal.<sup>(33)</sup> Episódios de taquicardia ventricular não sustentada na monitorização de 24 horas do sistema Holter ou nos testes de estresse são preditores independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica.<sup>(43,44)</sup>

Duzentos chagásicos crônicos assintomáticos ou oligossintomáticos, sem uso de antiarrítmicos e, em consulta de rotina, foram avaliados de forma complementar por apresentarem qualquer alteração ao eletrocardiograma convencional. Uma análise do sistema Holter mostrou que, 33% deles apresentaram taquicardia ventricular não sustentada, 7% bloqueio atrioventricular do segundo grau, 4,5% sinais de disfunção do nó sinusal e 0,5% de bloqueio atrioventricular avançado, com coexistência de taquicardia ventricular não sustentada com bradiarritmia em 6% dos casos. As arritmias ventriculares são responsáveis pelos sintomas de pré-síncope e síncope em comparação às bradiarritmias.<sup>(45)</sup> As lesões fibróticas secundárias à cardiomiopatia crônica são responsáveis pelo aparecimento e manutenção das arritmias ventriculares decorrentes dos substratos arritmogênicos. Essas lesões estão associadas à redução do fluxo sanguíneo secundário às lesões microvasculares ou às mudanças autonômicas que regulam a perfusão sanguínea do miocárdio. As mudanças no potencial elétrico comprometem a condução do estímulo entre as células e provocam desacoplamento elétrico, o que resulta em condução mais lenta do estímulo e bloqueio unidirecional. As arritmias ventriculares são provocadas pela associação desse processo com áreas fibróticas, formando o circuito de reentrada.<sup>(46)</sup>

O aparecimento de fenômenos tromboembólicos decorrentes do comprometimento do sistema circulatório e coração a partir de trombos localizados nas paredes do endocárdio podem gerar infartos em vários órgãos. Dilatação ventricular e disfunção miocárdica tem relação com a alta incidência de trombose mural na Cardiopatia Chagásica Crônica, embora pacientes sem

disfunção também possam apresentá-la. A trombose afeta mais o átrio direito, nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, enquanto que, nos pacientes com função ventricular preservada, a trombose afeta mais o ventrículo esquerdo, o que está relacionado a uma lesão vorticelar. Circulação pulmonar, rins, baço e cérebro são territórios vasculares mais afetados. A mortalidade relacionada a esses fenômenos provavelmente estaria relacionada preponderantemente à embolia pulmonar e cerebral, podendo ser significativamente maior nos casos em que mais de um território vascular fosse afetado. O tromboembolismo (pulmonar e cerebral) pode ser considerado a terceira causa de óbito nos chagásicos, após as arritmias fatais e a progressão da insuficiência cardíaca. Apesar de o tromboembolismo ocorrer em diferentes estágios da doença, algumas características tornam os indivíduos mais suscetíveis, como, por exemplo, disfunção miocárdica grave, fibrilação atrial, lesão apical do ventrículo esquerdo, presença de trombo intracavitário e fenômeno tromboembólico prévio.<sup>(47)</sup>

Com relação aos pacientes chagásicos com acidente vascular encefálico (AVE), aproximadamente 70% têm alterações eletrocardiográficas. O AVE possivelmente é o sinal básico da doença de Chagas em indivíduos assintomáticos e naqueles com disfunção sistólica leve, com a síndrome do infarto da circulação anterior predominando. Jovens chagásicos também estão propensos a acidentes vasculares encefálicos, apresentando uma recorrência em torno de 20%. A etiologia da doença não é identificada em aproximadamente 20% a 25% dos pacientes com doença de Chagas e acidente vascular encefálico (criptogênico).<sup>(48)</sup> AVE isquêmico nos chagásicos



tem uma importância clínica e socioeconômica, de acordo com um estudo publicado envolvendo uma coorte prospectiva de 1.043 pacientes, em que se avaliou o risco e implementação da prevenção do acidente vascular encefálico cardioembólico na Cardiopatia Chagásica Crônica. Um escore de risco de AVE, realizado por meio de regressão de Cox, foi desenvolvido para correlacionar a incidência anual desse evento: 4-5 pontos, >4%; 3 pontos, 2 a 4%; 2 pontos, 1 a 2% e 0-1 ponto, < 1. Associadas ao evento, identificaram-se quatro variáveis independentes (a presença de disfunção sistólica do VE, aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular no eletrocardiograma e idade > 48 anos), com atribuição de 2 pontos à disfunção sistólica do VE e um ponto para as demais. A varfarina seria a indicada aos pacientes com 4-5 pontos, segundo a análise de risco-benefício. No grupo com 3 pontos, considerando a equivalência das taxas de evento e sangramento com anticoagulante oral, pode-se indicar ácido acetilsalicílico (AAS) ou varfarina. Para pacientes com 2 pontos, a recomendação seria AAS ou nenhuma profilaxia e, nos pacientes com 0-1 ponto, com incidência do evento próximo a zero, não haveria necessidade de profilaxia.<sup>(49)</sup> De acordo com as classificações da I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica, os pacientes da classe I seriam anticoagulados com fibrilação atrial, disfunção sistólica ou critérios CHADS2  $\geq 2$ , trombose mural ou acidente vascular encefálico embólico prévio e, os pacientes da classe II com o escore acima  $\geq 4$  pontos.<sup>(40)</sup> Contudo, deve-se enfatizar que o score de risco para tromboembolismo não foi ainda validado, e não tem apoio da medicina baseada em evidência para anticoagular pacientes com score de risco > 4.

Dos indivíduos chagásicos vivendo em zona endêmica para a doença, 4% a 8% são acometidos pela insuficiência chagásica, assim como 10% dos pacientes em um hospital nível secundário e, até 76% de pacientes acompanhadas em centros de referência de nível terciário.<sup>(17)</sup>

Insuficiência Cardíaca Crônica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, em áreas endêmicas, é a causa mais comum da doença de Chagas. O prognóstico da síndrome é pior nos pacientes chagásicos do que nos não chagásicos, quer tenham Insuficiência Cardíaca Crônica leve a moderada, quer tenham Insuficiência Cardíaca Crônica terminal.<sup>(17,50)</sup>

A patologia da insuficiência cardíaca crônica sistólica observada na Cardiomiopatia Chagásica Crônica apresenta algumas peculiaridades. A dilatação de câmaras, a trombose mural e o aneurisma apical do ventrículo esquerdo, na ausência de coronariopatia obstrutiva, formam o aspecto macroscópico da insuficiência cardíaca na doença de Chagas. Focos extensos de fibrose repadora, associados à inflamação miocárdica crônica, entremeados com áreas de miocárdio normal, foram revelados por exames histológicos em material de necrópsia e de corações transplantados. Nessa fase, o *T. cruzi* raramente é visto no miocárdio.

Nesses pacientes, uma disfunção sistólica irreversível leva à ativação neuro-hormonal e a níveis elevados de atividade da renina plasmática e de noradrenalina, resultantes do processo de remodelamento. Esses níveis são semelhantes aos encontrados nos pacientes com insuficiência cardíaca de não chagásicos. Isso resulta em aumento da toxicidade miocárdica e consequente remodelamento ventricular, como mostram modelos animais de cardiomiopatia

catecolaminérgica. A manifestação mais frequente da cardiomiopatia da doença de Chagas é a insuficiência cardíaca crônica esquerda, seguida pela insuficiência biventricular, com predominância dos sinais de insuficiência cardíaca direita e nenhuma manifestação clínica de insuficiência cardíaca diastólica isolada em pacientes com Doença de Chagas.<sup>(17)</sup>

Um dos fenômenos que caracteriza a doença de Chagas é a morte súbita, cuja prevalência nos pacientes com essa doença pode chegar a 37% em áreas endêmicas.<sup>(51)</sup> Dispneia, palpitações e dor torácica atípica são os sintomas mais comuns que antecedem o evento índice,<sup>(12)</sup> e pacientes assintomáticos podem ser vítimas de morte súbita cardíaca, em aproximadamente 20% dos casos. Dos pacientes que tiveram morte súbita, 95% apresentaram eletrocardiograma anormal.<sup>(52)</sup> As variáveis preditoras independentes de morte súbita foram dilatação ventricular esquerda, presença de aneurisma apical, frequência cardíaca, diâmetro sistólico no ecocardiograma, anormalidades no eletrocardiograma de 12 derivações (ondas Q, bloqueio fascicular anterossuperior, extrassístoles ventriculares frequentes) e a dispersão do intervalo QT.<sup>(53,54)</sup> O rompimento do aneurisma apical, a embolia pulmonar maciça e o acidente vascular encefálico cardioembólico maciço podem, excepcionalmente, resultar em morte súbita, embora, na maioria dos casos, a morte súbita seja essencialmente um fenômeno arritmico.<sup>(55)</sup> Na prática clínica, observava-se que a mortalidade dos pacientes com bloqueios atrioventriculares avançados era elevada antes da introdução do marca-passo cardíaco. Contudo, hoje em dia, morte súbita cardíaca provocada por bloqueios atrioventriculares é fenômeno raro.<sup>(12)</sup>

#### 2.1.4. Patogênese

Na tentativa de conseguir uma explicação para a Cardiopatia Chagásica Crônica, foram levantadas diversas premissas, como o dano direto ao tecido pelo *Trypanosoma cruzi*, pela persistência do parasita e inflamação, como o dano neurogênico, causando disfunção simpática e parassimpática; o dano microvascular, com alterações na microcirculação coronariana, constrição vascular focal, formação de microaneurismas, dilatação e proliferação de microvasos; o processo autoimune, com fatores associados tanto a resposta do sistema imune do hospedeiro como a infiltração linfomononuclear, com reação cruzada de anticorpos. As variações na virulência, susceptibilidade à resposta imune do hospedeiro, tropismo tecidual e sintomas clínicos na doença de Chagas, provavelmente, são decorrentes de variações genotípicas entre as linhagens do *T. cruzi* de diferentes regiões geográficas.<sup>(48)</sup>

Parasitas raramente são encontrados no tecido examinado pelas técnicas de rotina na doença de Chagas crônica, porém, segundo a teoria da destruição direta do tecido pelo *Trypanosoma cruzi*, antígenos do parasita são encontrados pelas técnicas de imunohistoquímica e reação em cadeia da polimerase, apoiando o papel da persistência do antígeno na patogênese dos danos miocárdicos na doença crônica.<sup>(56)</sup>

A destruição das células ganglionares parassimpáticas no coração pode explicar a forma neurogênica da Cardiopatia Chagásica Crônica, se levarmos em consideração as anormalidades autonômicas. Com a destruição da inervação parassimpática, ocorre aumento no tônus simpático, produzindo um efeito direto na arritmogênese, o que alteraria as propriedades eletrofisiológicas

do coração, e aumentaria a demanda de oxigênio pelas catecolaminas, conseqüentemente, aumentando o tônus coronariano e da adesividade plaquetária.<sup>(56)</sup>

Na gênese da Cardiopatia Chagásica Crônica, a relativa falta de parasitas no miocárdio durante a fase crônica da doença, sugeriu a participação da autoimunidade na patogênese da doença. Estaria incluída uma resposta tanto imune quanto celular, disparada no contato inicial com o parasita e permaneceria no processo imunológico, continuando por toda a fase crônica da doença. Os imunossupressores aliviam os sintomas de doenças autoimunes, porém, exacerbam a mortalidade na doença de Chagas. A terapia direcionada ao parasita melhora a doença em modelos animais.<sup>(56)</sup>

O dano microvascular causando a Cardiopatia Chagásica Crônica é uma hipótese viável, pois existem indícios de que as anormalidades microvasculares levam à isquemia miocárdica e contribuem para a patogênese da doença.<sup>(56)</sup> Estudos patológicos da fase aguda da Cardiopatia Chagásica relataram distúrbios vasculares em virtude da inflamação perivascular como mecanismo para degeneração miocárdica. Os relatos apontaram colapso difuso das arteríolas intramiocárdicas, com constrição luminal atribuída à proliferação na túnica íntima, e miocitólise difusa focal conseqüente a essas anormalidades. Após a necrose celular com distribuição focal, observaríamos a fibrose intersticial reparativa encontrada na doença de Chagas. Os causadores da cardiopatia seriam os distúrbios de isquemia de baixa intensidade e baixa duração. Aneurismas, microinfartos coalescentes nas áreas não irrigadas pelas coronárias, decorrentes da estimulação simpática excessiva seriam os

responsáveis pelos distúrbios.<sup>(57)</sup> A isquemia como uma das responsáveis pela patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica está correlacionada, hipoteticamente, a um sintoma presente e ainda não bem esclarecido da cardiopatia chagásica crônica: a dor precordial.

### **2.1.5. Dor Precordial na Cardiopatia Chagásica Crônica**

A dor precordial, cuja etiologia ainda não é bem conhecida, afeta de 15% a 33% dos pacientes chagásicos, em especial aqueles com indícios de doença cardíaca crônica.<sup>(58,59)</sup> A dor torácica é atípica, não necessariamente associada com esforço e/ou aliviada por nitrato,<sup>(60)</sup> sendo observada em 42% dos pacientes com megaesôfago, cujas artérias coronárias são angiograficamente normais.<sup>(61)</sup> Em outros casos, a dor precordial pode simular doença arterial coronariana, com destaque para a síndrome coronariana aguda.<sup>(60)</sup> Em um estudo que avaliou 404 pacientes atendidos com infarto agudo de miocárdio, 18(4%) deles estavam com sorologia positiva para Chagas, sendo comparados com indivíduos não chagásicos (18 pacientes pareados por intervalos de idade e sexo). Não havia diferença significativa entre os dois grupos antes do infarto, quanto à angina estável, angina instável e/ou fatores de risco coronariano. Dor torácica atípica acometeu 53% dos pacientes chagásicos e 5% dos não chagásicos ( $p=0,003$ ), dispneia e palpitações em 40% dos chagásicos e 5% dos não chagásicos ( $p=0.025$ ). Não houve diferenças clínicas entre os dois grupos com relação a outras características clínicas e complicações cardíacas do infarto agudo do miocárdio. No entanto, 36% dos chagásicos apresentavam artérias coronárias normais, enquanto os não chagásicos apresentavam

coronárias anormais ( $p=0,019$ ), indicando que os indivíduos chagásicos apresentam algumas peculiaridades na apresentação clínica do infarto agudo do miocárdio.<sup>(16)</sup>

A literatura mostra relatos de casos de pacientes com sintomas de dor precordial típica e com coronárias normais,<sup>(62,63)</sup> assim como com alterações eletrocardiográficas típicas e coronárias normais,<sup>(64)</sup> e dor precordial atípica associada a taquicardia ventricular sustentada, com alteração de troponina e coronárias normais.<sup>(65,66)</sup> Em uma investigação *post-mortem*, quatro pacientes com infarto agudo do miocárdio (transmural) e doença de Chagas para avaliação das causas do infarto foram avaliados. Um deles apresentou tromboembolismo organizado na coronária e, três apresentaram trombose no ápice do ventrículo esquerdo, com infartos sistêmicos. O fato indica que provavelmente o tromboembolismo, no ápice do ventrículo esquerdo, seja a causa do infarto do miocárdio. Porém, outros mecanismos nos casos de pequenas áreas de infarto (infartos não transmurais) não podem ser descartados.<sup>(67)</sup>

Estudos sobre as artérias coronárias na doença de Chagas apresentaram resultados interessantes. Alguns autores, usando cineangiocoronariografia, estudaram 20 pacientes chagásicos, divididos em 3 grupos (de acordo com a área cardíaca), com idades variando entre 16 a 46 anos. Destes, 11 com idade inferior a 30 anos e 60% do sexo masculino. Observou-se que a doença de Chagas compromete gravemente a função de ambos os ventrículos. O ventrículo esquerdo teve suas funções alteradas prematuramente. A hipertensão arterial pulmonar se manifestou entre discreta a moderada e a

lesão apical quase sempre estava presente (70%), sendo uma característica da doença. As artérias coronárias tinham trajeto e distribuição normais.<sup>(68)</sup>

A coronariografia *post-mortem* foi usada em outro estudo,<sup>(69)</sup> para analisar 38 corações de chagásicos crônicos e 29 de não chagásicos. Não foram encontradas alterações vasculares nas paredes atriais e no ventrículo direito. Porém, 55% dos chagásicos apresentaram anormalidades na circulação do ventrículo esquerdo, caracterizadas por distorção e/ou rarefação vascular na região apical, mesmo nos casos sem lesão vorticelar, com alterações vasculares em 30,4% deles. A microscopia revelou processo inflamatório crônico e fibrose variável nos casos com distorção e/ou rarefação vascular.<sup>(69)</sup> Na comparação de 5 corações de chagásicos, 5 corações de pacientes com cardiomiopatia dilatada e 4 controles para melhor avaliação da matriz celular e da microcirculação, pesquisadores observaram um maior diâmetro médio de arteríolas e capilares, mais fibrose da túnica média, dilatação das arteríolas com tortuosidade e maior fibrose do miocárdio nos chagásicos. Estes achados mostraram diferentes alterações na cardiomiopatia chagásica em relação à dilatada.<sup>(70)</sup> Ao comparar pacientes chagásicos e pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, os pesquisadores encontraram estenose difusa da coronária direita nos chagásicos, apresentando isquemia distal nos territórios do ramo interventricular posterior e fibrose miocárdica. A estenose seria causada por um fenômeno de roubo coronariano pela coronária esquerda, induzido por dilatações microvasculares, contribuindo para a isquemia nas regiões divisórias entre a os ramos interventriculares posterior e anterior das artérias coronárias direita e esquerda, respectivamente, levando à fibrose e estenose do ápice do



ventrículo esquerdo e da região divisória entre a parte distal da coronária direita e o ramo circunflexo da artéria coronária esquerda, causando isquemia na região basal inferior.<sup>(71)</sup>

Considerando que os sintomas de isquemia miocárdica ocorrem frequentemente na doença de Chagas na presença de artérias coronárias normais, conforme já mencionado, outras possibilidades foram consideradas. A possibilidade de uma reatividade vascular coronariana anormal foi demonstrada em estudo onde 9 pacientes foram submetidos a infusão dos vasodilatadores acetilcolina e adenosina na artéria descendente anterior, ocorrendo redução no fluxo coronariano com a infusão de acetilcolina a  $10^{-6}$  mol/L, mostrando vasodilatação anormal dependente do endotélio coronariano nesses pacientes, o que poderia ter um papel na ocorrência de dor precordial, síndromes coronarianas agudas e desenvolvimento de anormalidades na movimentação segmentar da parede ventricular.<sup>(72)</sup>

Tendo por base os fatos acima apresentados, seria importante considerar a microvasculatura, já mencionada na patogênese da moléstia, como causa potencial da dor precordial e das alterações que levariam à disfunção segmentar. Em pacientes sem a doença de Chagas crônica, a patogênese da doença microvascular é complexa e não totalmente entendida. Anormalidades estruturais nos pequenos vasos coronários foram descritas, assim como anormalidades na vasodilatação secundária à disfunção endotelial ocasionada por redução da liberação de óxido nítrico, vasoconstrição aumentada devido ao aumento da susceptibilidade a agentes vasoconstrictores, excessiva

ativação simpática e fenômeno de roubo coronariano por dilatação microvascular anormal na parede ventricular.<sup>(60)</sup>

Na doença de Chagas, a presença de inflamação ao redor das coronárias pode afetar esses vasos, distorcendo-os e redistribuindo o fluxo da região isquêmica para regiões não isquêmicas, levando ao aparecimento da clínica consistente com disfunção microvascular. Além disso, o dano parassimpático pode agravar a função dos vasos coronarianos, produzindo vasoconstrição persistente, o que levaria a isquemia miocárdica e morte do miócito. Em avaliação de 23 pacientes com doença de Chagas crônica e dor torácica atípica com cintilografia miocárdica perfusional, 16 submetidos a cineangiocoronariografia, 35% deles apresentaram defeitos reversíveis sugestivos de doença microvascular.<sup>(73)</sup> Em outro estudo, 36 pacientes com cardiopatia chagásica crônica foram submetidos a cintilografia de perfusão miocárdica e ecocardiograma bidimensional, e foram prospectivamente avaliados com novos exames em  $5,6 \pm 1,5$  anos. Os autores observaram significativa redução da fração de ejeção ao longo do acompanhamento clínico ( $55 \pm 11\%$  para  $50 \pm 13\%$ , com  $p=0,0001$ ), bem como aumento da área de defeito perfusional no repouso ( $18,8 \pm 14,1\%$  para  $26,5 \pm 19,1\%$  com  $p=0,0075$ ), com o aumento da área de defeito perfusional correlacionada com a redução da fração de ejeção ( $RR=0,4211$ ,  $p=0,0105$ ), com 56% dos pacientes com artérias coronárias normais com defeitos perfusionais reversíveis envolvendo  $10,2 \pm 9,7\%$  do ventrículo esquerdo, apresentando correlação entre a topografia dos defeitos perfusionais reversíveis e o aparecimento de novos defeitos perfusionais em repouso no final da avaliação. Isso mostra que, nos

pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica, a progressão da disfunção ventricular foi associada à presença de defeitos perfusionais reversíveis e o aumento dos defeitos perfusionais em repouso, sugerindo, assim, que distúrbios perfusionais do miocárdio participem na patogênese do dano miocárdico da Cardiopatia Chagásica Crônica.<sup>(74)</sup>

Para determinação da prevalência de coronariopatia (lesões > 50%) em uma população específica de pacientes com cardiomiopatia chagásica que não apresentavam eventos coronarianos prévios, 61 pacientes com cardiomiopatia chagásica em classes funcionais III e IV, foram submetidos a cineangiocoronariografia; a prevalência de coronariopatia encontrada nessa população foi de 1,6%, demonstrando que a prevalência da coronariopatia assintomática em pacientes com IC grave de etiologia chagásica é baixa, e, entre os fatores de risco para doença coronária, o tabagismo foi o mais prevalente nesse grupo.<sup>(75)</sup>

#### **2.1.6. Curso Clínico e Tratamento da ICC Secundária à Cardiomiopatia da Doença de Chagas na Era Contemporânea**

A fração de ejeção preservada não é detectada na Cardiomiopatia Chagásica, pois a síndrome é consequência da redução da fração de ejeção. Dois estudos mostram que em 3%<sup>(76)</sup> a 20%<sup>(77)</sup> dos pacientes com doença de Chagas crônica, o ecocardiograma mostra disfunção sistólica assintomática e dilatação de câmaras. A mobilidade segmentar é detectada antes da disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo em muitos pacientes.<sup>(78)</sup>

A manifestação da insuficiência cardíaca esquerda secundária à Cardiomiopatia Chagásica apresenta sintomas, como fadiga e dispneia (classe II-IV). Os pacientes também apresentam insuficiência cardíaca direita, embora sua apresentação isolada, seja mais rara na era contemporânea.<sup>(79)</sup> A principal causa de morte nos pacientes com insuficiência cardíaca chagásica é a insuficiência cardíaca intratável (falência de bomba), ocorrendo principalmente na forma avançada da doença.<sup>(80)</sup> Aproximadamente 41%-45% dos pacientes com ICC secundária à Cardiomiopatia Chagásica sofre morte súbita.<sup>(53)</sup> Arritmias ventriculares malignas provocam a grande maioria dos casos e acidente vascular encefálico provoca a morte de 17% dos pacientes.<sup>(81)</sup> Um estudo mostrou incidência de embolia pulmonar em 37% dos pacientes que faleceram de insuficiência cardíaca secundária à Cardiomiopatia Chagásica.<sup>(82)</sup>

É essencial estabelecer um tratamento adequado para a insuficiência cardíaca, em consequência do acometimento de metade dos pacientes pela ICC relacionada com a Cardiomiopatia Chagásica. A taxa de mortalidade por ICC anual é de 20% acima da observada na ICC não chagásica. O efeito das drogas na mortalidade de pacientes com ICC secundária a doença de Chagas não foram ainda demonstrados, pois não existem tais estudos na IC Chagásica. Estudos mostram apenas os resultados existentes em pacientes com ICC não chagásica.<sup>(79)</sup>

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica, na forma indeterminada da doença, é altamente recomendado. A disfunção ventricular em pacientes assintomáticos segue a recomendação para pacientes não chagásicos, pois impede a progressão da doença e o aparecimento de ICC. As diretrizes

preconizam utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona, uma vez que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, nos pacientes chagásicos e não chagásicos, é muito semelhante.<sup>(50,83)</sup>

Na manifestação da insuficiência cardíaca foi encontrada uma ativação neuro-hormonal mais evidente, apresentando aumento da atividade da renina plasmática<sup>(84)</sup> e de níveis de adrenalina no sangue.<sup>(85)</sup> Os inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides são úteis no tratamento. A administração de antagonistas mineralocorticoides, nos pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica, melhorou a sobrevida, reduziu a inflamação miocárdica e permitiu a reversão do remodelamento ventricular em modelos experimentais,<sup>(86)</sup> sendo também recomendada nos pacientes chagásicos com ICC.

Um estudo randomizado, com inibidores da enzima conversora de angiotensina, mostrou diminuição da frequência cardíaca, nos níveis de catecolaminas e redução do número de extrassístoles no sistema Holter, com a administração de captopril em comparação ao placebo nos pacientes chagásicos.<sup>(87)</sup> O efeito do enalapril, na disfunção diastólica do VE, foi demonstrado em outro estudo.<sup>(88)</sup> O efeito do enalapril beneficia a qualidade de vida, índice cardiorácico, peptídeo natriurético cerebral e níveis de citocinas nos pacientes chagásicos.<sup>(89)</sup>

Recomenda-se a administração de bloqueadores do receptor da angiotensina nos pacientes com intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), seguindo a mesma recomendação para

não chagásicos. Um estudo que incluiu pacientes com ICC secundária à Cardiomiopatia Chagásica, 22% dos 231 pacientes receberam losartana ( $45 \pm 13,5$  mg/dl) sem efeitos colaterais apreciáveis.<sup>(90)</sup> Como os betabloqueadores melhoram a sobrevida, com redução de todas as causas de mortalidade e ocorrência de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica,<sup>(50,83)</sup> sua administração é recomendada. Estudos que avaliaram o efeito da medicação em chagásicos com insuficiência cardíaca também mostraram benefício.

Nove pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe III e IV; fração de ejeção (FE) de  $20\% \pm 6$ ) que receberam metoprolol, tiveram redução da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, FE e remodelamento ventricular reverso, após um tratamento de dez semanas.<sup>(91)</sup> A redução da mortalidade de pacientes chagásicos em uso do betabloqueador é mostrada em dois estudos,<sup>(90,92)</sup> em comparação aos que não fizeram uso da medicação; mesmo em pequenas doses, essa medicação influenciou a sobrevida dos pacientes.<sup>(90)</sup>

Em pacientes com IC não chagásica, especialmente após a internação, o medicamento usado para reduzir a morbidade é a digoxina,<sup>(50,83)</sup> utilizada igualmente nos indivíduos chagásicos. O efeito do digitálico, no perfil hormonal, de 13 pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca grave sem uso de medicações prévias, reduziu significativamente a noradrenalina, aldosterona e a atividade da renina plasmática.<sup>(93)</sup> Pacientes com Cardiomiopatia Chagásica apresentam elevação dos níveis séricos de digoxina, muitas vezes até tóxicos, que deveriam ser monitorizados em pacientes com IC e Cardiomiopatia

Chagásica e ajustada a níveis não tóxicos, por que é uma variável de predição independente de todas as causas de mortalidade em indivíduos com IC chagásica<sup>(94)</sup> O alívio da congestão pulmonar e sistêmica nos pacientes não chagásicos é conseguida com a administração de diuréticos, utilizados da mesma forma nos pacientes chagásicos com ICC.<sup>(90)</sup>

Amiodarona é utilizada em pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas, considerando que essas são frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>(50)</sup> Eletrocardiograma em repouso mostra arritmias ventriculares em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca,<sup>(90)</sup> além de taquicardia ventricular não sustentada em até 73%.<sup>(87)</sup> Portanto, a amiodarona é um medicamento que exerce uma função no tratamento das arritmias ventriculares desses pacientes.<sup>(79)</sup> Contudo, o uso de amiodarona foi associada a aumento da mortalidade em pacientes com cardiomiopatia chagásica com ICC em estágios mais avançados,<sup>(80)</sup> embora as evidências não sejam categóricas, cautela deve ser usada na administração nesses casos, que deve ser reservado para o tratamento de arritmias ventriculares graves sintomáticas.

O cardioversor cardiodesfibrilador implantável é opção de escolha para prevenção primária de morte súbita, em pacientes não chagásicos com disfunção ventricular (FE<35%), sendo uma opção também em chagásicos; porém, estudos sobre o tema são escassos na literatura.<sup>(94)</sup> Como os estudos sobre a ressincronização na doença de Chagas são escassos, a indicação da terapia de ressincronização na Cardiopatia Chagásica Crônica, na prática clínica, segue os critérios utilizados para isquêmicos e portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática.<sup>(40)</sup>

O transplante cardíaco pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária ao tratamento clínico. A doença de Chagas é a etiologia presente em aproximadamente 30% dos pacientes com o quadro de insuficiência cardíaca crônica refratária submetidos a transplante cardíaco no Brasil. Em médio e longo prazo, a experiência brasileira demonstra resultados satisfatórios, apresentando resultados similares aos do transplante cardíaco em pacientes não chagásicos, mesmo com taxas de reativação da infecção pelo *T. cruzi* elevadas em decorrência da imunossupressão.<sup>(95)</sup>

#### **2.1.7. Fatores Prognósticos e Estratificação de Risco na Cardiopatia Chagásica**

Muitos pacientes chagásicos permanecem assintomáticos durante toda a vida; outros apresentam sintomas de insuficiência cardíaca grave e outros falecem subitamente, mesmo sem a presença de sintomas prévios. A morte súbita predomina em pacientes com menos danos miocárdicos e naqueles com arritmias ventriculares pré-existentes.<sup>(96)</sup>

Estudo feito na Venezuela em 1991 com 66 pacientes com doença de Chagas crônica, 43 deles com disfunção do ventrículo esquerdo com ou sem insuficiência cardíaca crônica, a pressão arterial sistêmica, a presença de fibrilação atrial no eletrocardiograma convencional, o índice cardiotorácico na radiografia de tórax, e o volume telediastólico do ventrículo esquerdo foram as variáveis que, no modelo de Cox, predisseram mortalidade geral.<sup>(97)</sup>

A mesma coorte de pacientes foi reavaliada subsequentemente. O estudo arrolou 556 pacientes com doença de Chagas crônica, e revelou que a



fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30%, a frequência cardíaca > 89 batimentos por minuto, a classe Funcional IV da New York Heart Association (NYHA) e anormalidades hemodinâmicas relacionadas à pressão de enchimento ventricular associaram-se independentemente à mortalidade geral.<sup>(98)</sup>

No Instituto do Coração na Universidade de São Paulo, 104 homens, com idades variando entre 18 e 65 anos, com insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas, foram acompanhados por  $30,1 \pm 24,5$  meses. Em um ano, a sobrevida foi de 66%, em três anos, 56%, e em cinco anos, 48%. Na análise multivariada, consumo máximo de oxigênio ( $VO_2\max$ ) ( $p=0,0001$ ) e a FE( $p=0,0008$ ) foram independentemente associados com o tempo de sobrevida.<sup>(99)</sup>

Na Venezuela, de junho de 1981 a junho de 1992, 960 pacientes com sorologia positiva para Chagas foram avaliados. Destes, 283 passaram por ecocardiografia para estabelecer variáveis de predição clínica e ecocardiográfica de mortalidade. No período, 108 pacientes morreram. Covariáveis significantes de risco para 215 pacientes apontadas pela análise de regressão de Cox foram: grupo clínico ( $p<0,0001$ ), EPSS no ecocardiograma de 22 mm ( $p=0,003$ ), presença de bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau ( $p=0,003$ ), índice cardiorácico  $\geq 0,55$  ( $p=0,012$ ), presença de elevação do segmento ST nas derivações precordiais ( $p=0,014$ ), idade  $\geq 56$  anos ( $p=0,028$ ) e presença de bloqueio de ramo direito ( $p=0,045$ ).<sup>(100)</sup>

Em um estudo com 66 pacientes chagásicos, acompanhados entre 1990 e 1992, na Santa Casa de Ribeirão Preto, 16 (28%) dos pacientes faleceram. Na análise univariada, foram associados à mortalidade geral: a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $p=0,03$ ), o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ( $p=0,03$ ), a classe funcional IV da NYHA ( $p=0,0004$ ) e o uso de digitálicos ( $p=0,04$ ). Contudo, apenas a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi uma variável de predição independente de mortalidade geral.<sup>(101)</sup>

No Rio de Janeiro, 738 pacientes foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax e ecocardiograma bidimensional, entre 1989 a dezembro de 1999, para avaliação dos parâmetros do intervalo QT como marcadores prognósticos de risco de arritmogenicidade e mortalidade cardiovascular na doença de Chagas. Os seguintes parâmetros foram medidos manualmente e calculados a partir do eletrocardiograma de 12 derivações: intervalo QT corrigido (QTc), intervalo entre o pico e o fim da onda T (TpTe), a dispersão do QRS, QT, JT, QT ápice e TpTe. Doença de Chagas e morte súbita foram relacionadas à mortalidade por todas as causas. A dispersão do intervalo QT (QTd) ( $p < 0,001$  para incrementos de 10ms) e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo ( $p < 0,001$  para incrementos de 5mm) foram as variáveis de predição independentes mais fortes para todos os desfechos clínicos. Um QTd  $\geq 65$  ms ou um QTcmax  $\geq 465$  ms separam dois grupos com prognósticos significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ), como demonstrado pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier.<sup>(54)</sup>

Em uma coorte com 424 pacientes estudados no hospital São Salvador de Goiânia, os fatores prognósticos independentes foram identificados por meio

de uma análise proporcional de Cox. Assim, cada um recebeu uma pontuação proporcional ao seu coeficiente de regressão: Classe funcional da New York Heart Association III ou IV (5 pontos), evidência de cardiomegalia na radiografia (5 pontos), disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não sustentada na monitorização de 24 horas do Holter (3 pontos), baixa voltagem do complexo QRS no eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos).

Os escores de risco foram calculados para cada paciente e três grupos de risco foram definidos: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). O modelo foi validado teoricamente em 153 pacientes de uma comunidade hospitalar. Nesse grupo, as taxas de mortalidade foram: 9%, 37% e 85%, respectivamente. Uma hipótese levantada foi a de que pacientes do grupo de maior risco poderiam se beneficiar de terapias mais agressivas, incluindo o implante de cardioversor desfibrilador, ressincronização cardíaca e transplante cardíaco. Porém, não há evidência para isso porque a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não foi mensurada em tal estudo, além do fato dos dados terem sido obtidos de estudo de coorte e não de ensaio clínico randomizado.

O estudo apresentou algumas limitações, como a exclusão de pacientes com dados incompletos, o uso de variáveis dicotomizadas para simplificar a criação do escore, o fato de o tratamento não ter sido controlado e o efeito na terapia na sobrevida não ter sido avaliado. Algumas variáveis prognósticas, como as variáveis de repolarização ventricular determinadas por eletrocardiografia e a indução de taquiarritmias ventriculares pelo estudo

eletrofisiológico não foram incluídas. Entretanto, como o modelo não incluiu a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, esta foi a principal limitação do estudo.<sup>(43)</sup>

Theodoropoulos et al. fizeram estudo prospectivo em 127 pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas. Na análise de Cox, níveis séricos de sódio, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a classe funcional IV da NYHA, o uso de digoxina e o não uso de betabloqueadores predisseram a mortalidade geral de forma independente.<sup>(20)</sup>

Em outro estudo, 50 pacientes foram submetidos à avaliação clínica, ecocardiográfica e eletrocardiográfica (eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, monitorização ambulatorial de 24 horas e eletrocardiograma de média ponderada). Analisaram-se marcadores prognósticos de morte cardíaca. Verificou-se que presença de aneurisma apical, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e incidência de extrassístoles ventriculares foram variáveis de predição independentes para o desfecho clínico composto, na análise de regressão de Cox.<sup>(102)</sup>

O ecocardiograma com análise da função ventricular direita pelo índice de performance miocárdica (índice de Tei), em uma avaliação de 158 pacientes com cardiomiopatia chagásica, o índice se mostrou ser uma variável de predição independente de sobrevida. Uma mortalidade maior entre os pacientes do quartil mais alto do índice de Tei, comparados com os outros três quartis (*log-rank* 21.87,  $p < 0,001$ ), foi apontada pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Após ajustes para os dados clínicos e fração de ejeção, o índice

no quartil mais alto (>0,56) permaneceu como uma variável significativa de morte. Isso mostra a disfunção ventricular direita como variável preditora de mortalidade nos pacientes com Cardiomiopatia Chagásica Crônica.<sup>(103)</sup>

Em 2009, outro estudo realizado em Belo Horizonte mostrou que, em 192 pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas acompanhados prospectivamente, o diâmetro do átrio esquerdo ajustado para a superfície corporal foi uma variável de predição independente do desfecho combinado de mortalidade geral/transplante cardíaco. Nesse estudo, além da variável acima mencionada, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a classe funcional de acordo com a NYHA e parâmetros da função diastólica do ventrículo esquerdo determinados pelo Dopplerecardiograma também predisseram aquele desfecho clínico de forma independente.<sup>(104)</sup>

Um estudo avaliou dados demográficos e clínicos, história pessoal e variáveis eletrocardiográficas para identificar variáveis de predição independentes de mortalidade. Foram identificadas oito variáveis em relação à mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular e morte súbita: idade acima de 39 anos, raça negra, bloqueio avançado de ramo direito, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, bloqueio avançado de ramo direito associado a bloqueio divisional anterossuperior, bloqueio avançado de ramo esquerdo, extrassístoles ventriculares polimórficas e intervalo PR  $\geq 0,16$  segundos. Os fatores considerados como piores diagnósticos foram presença de extrassístoles ventriculares polimórficas e o bloqueio de ramo esquerdo. Estes estavam relacionados não só à mortalidade por todas as causas, como também mortalidade cardiovascular e morte súbita. O fato da avaliação desses

pacientes ter sido entre 1976 e 1978, com reavaliação entre 1995 e 2000 trouxe algumas limitações ao estudo, como, por exemplo, a análise do ecocardiograma e monitorização pelo sistema Holter não realizados na primeira fase da avaliação.<sup>(78)</sup>

Em estudo envolvendo 373 pacientes com Cardiopatia Chagásica, entre janeiro de 1989 a dezembro de 1999, foi desenvolvido um escore de predição de risco de morte súbita. Esse estudo foi diferente do estudo de Rassi *et al.*,<sup>(43)</sup> no qual foi desenvolvido um escore para predição de risco de todas as mortes. Pela análise proporcional de Cox, 43 pacientes apresentaram morte súbita durante a avaliação e foram identificadas apenas quatro variáveis de predição independentes. A pontuação foi atribuída em concordância com os coeficientes da regressão: dispersão do intervalo QT (3 pontos), síncope (2 pontos), extrassístoles ventriculares (1 ponto), disfunção grave do ventrículo esquerdo (1 ponto).<sup>(95)</sup>

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

---

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1. Casuística**

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto - SP. Este hospital é centro de referência para tratamento em várias especialidades médicas para o município, região e outros estados, também se dedica a áreas de ensino, pesquisa e extensão.

#### **3.2. Delineamento da Pesquisa**

Trata-se de um estudo de coorte, longitudinal, prospectivo, em que foram analisados 339 prontuários de pacientes, sendo 233 com diagnóstico de CCC com disfunção sistólica ventricular esquerda constatada, e 106 pacientes com CCC sem disfunção ventricular, que eram acompanhados rotineiramente no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2010. A coleta de dados foi feita por meio da análise de prontuários médicos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística deste Hospital.

#### **3.3. Critérios de Inclusão**

Para o diagnóstico de CCC foi considerado o paciente que apresentou a positividade de duas reações sorológicas (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático) e a presença de pelo menos uma alteração eletrocardiográfica patológica.

Todos os pacientes com o diagnóstico de doença de Chagas foram submetidos à história clínica e exame físico completo no exame admissional.



Posteriormente, todos foram submetidos a eletrocardiograma convencional, dosagem sérica de sódio, potássio, creatinina, hemoglobina, e ecocardiografia bidimensional. Foram incluídos no estudo: 1) todos os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda <55% à ecocardiografia, de acordo com os métodos de Teicholz, ou <50% à ventriculografia radioisotópica; 2) todos os pacientes com anormalidades eletrocardiográficas no ECG convencional ainda que não tivessem disfunção ventricular esquerda.

No exame admissional, todos os pacientes foram avaliados quanto à classe funcional de acordo com a Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia (NYHA -I a IV), internação no Hospital de Base de São José do Rio Preto, medida da pressão arterial sistêmica, de acordo com as recomendações convencionais, e frequência cardíaca basal.

Os pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foram tratados com agentes betabloqueadores, nas doses-alvo respectivas, bem como os antagonistas da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina (IECA). Naqueles intolerantes aos IECA, foi usado o inibidor do receptor da angiotensina tecidual losartana, em virtude da disponibilidade dessa droga no Sistema Único de Saúde (SUS).

Até 2008, pacientes com insuficiência cardíaca classe I/II receberam inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina seguidos de betabloqueadores. Após 2008, tais pacientes foram tratados primeiramente com betabloqueadores na dose alvo, seguidos por inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, na dose alvo ou na máxima

tolerada. (45,103). As dosagens dos fármacos analisadas para todo o grupo foram aquelas obtidas na última avaliação do paciente no serviço (internação ou consulta).

Os pacientes categorizados na classe funcional III e IV da NYHA receberam diuréticos e digoxina para alívio dos sintomas de congestão sistêmica ou pulmonar. Em geral, utilizava-se furosemida; quando não era suficiente, associava-se hidroclorotiazida, até a compensação da sintomatologia. Além disso, esses pacientes recebiam digitálicos, de acordo com a idade e função renal.

Este estudo faz parte de um projeto mãe intitulado: “Fatores de risco para mortalidade geral, curso clínico comparado a outras cardiomiopatias e efeito de comorbidades em pacientes com Doença de Chagas Crônica” que está de acordo com a resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse Comitê de Ética em Pesquisa sob o protocolo CAAE nº 02716112.6.0000.5415 sob a responsabilidade do Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti, parecer nº 21781 (Anexo I).

Como os pacientes receberam os cuidados habituais e o estudo consistiu em revisão de prontuários desses pacientes, não foi considerada necessária a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.4. Análise Estatística**

Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão, ao passo que as variáveis contínuas sem distribuição Gaussiana são dadas como mediana (25% e 75%, respectivamente). As

variáveis categóricas são apresentadas como números e proporções (%). O teste T para amostras não pareadas foi utilizado para comparar variáveis contínuas entre pacientes com cardiomiopatia Chagásica e demais etiologias, enquanto que o teste  $\chi^2$  foi aplicado para comparação de variáveis categóricas entre os grupos.

O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para estabelecer preditores independentes de mortalidade nas populações estudadas. Variáveis com reconhecida significância prognóstica na Doença de Chagas e demais etiologias das cardiomiopatias foram incluídas na análise univariada. Dentre elas, destacam-se: idade, gênero, pressão sistólica e diastólica, sódio sérico, creatinina sérica, hemoglobina, uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina II, terapia betabloqueadora, digoxina, espironolactona, amiodarona, marcapasso definitivo artificial, fibrilação atrial, bloqueio completo de ramo esquerdo ou direito, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, baixa voltagem do complexo QRS, ectopias ventriculares, diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo e direito, disfunção segmentar contrátil esquerda e fração de ejeção ventricular esquerda.

As variáveis associadas à mortalidade no modelo univariado foram consideradas para análise multivariada. Quando diversas variáveis contínuas foram correlacionadas no modelo univariado, apenas aquela com coeficiente de Wald maior foi incluída na análise multivariada, com o intuito de manter uma taxa de pelo menos uma variável para cada 10 óbitos no modelo multivariado, visando evitar o excesso de variáveis incluídas no modelo multivariado, o que

poderia comprometer a análise estatística. <sup>(17)</sup> Variáveis estatisticamente significantes no modelo multivariado são consideradas como preditores independentes de mortalidade nessas populações.

A probabilidade de sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. A comparação da probabilidade de sobrevida entre os grupos foi realizada com o teste de log-rank. Da mesma forma, os diferentes valores do score de risco foram utilizados para a construção da curva de sobrevida acima mencionada para relativizar o impacto das variáveis na sobrevida da coorte. Em todas as circunstâncias, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente relevante.

## 4. RESULTADOS

---

#### 4. RESULTADOS

A Tabela 1 resume os dados demográficos e laboratoriais da população de pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Tabela 1. Características basais da população estudada (n=339)

Variáveis	Frequências
Idade	56,17± 14,18
Sexo masculino	202 ( 59,6%)
Classe funcional I /II	252 ( 74,3%)
Classe funcional III/IV	79 (23,3%)
Hospitalização	193 (56,9%)
PAS (mm Hg)	111,08±17,98
PAD (mm Hg)	72,11±11,73
FC (bpm)	70,16±13,72
Sódio (mEq/L)	141,06±5,14
Potássio (mEq/L)	4,40±0,60
Creatinina (mg/dL)	1,18±0,40
Hemoglobina (g/L)	13,44±1,58

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

A Tabela 2 mostra os medicamentos utilizados pelos pacientes envolvidos no estudo observados na última consulta. A Tabela 3 resume os dados eletrocardiográficos da população alocada no estudo. É interessante notar que 42% dos pacientes usavam marcapasso cardíaco artificial; um terço dos pacientes apresentava bloqueio completo do ramo direito do feixe de His ou bloqueio fascicular anterior esquerdo. A Tabela 3 apresentava as variáveis eletrocardiográficas da população de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Os dados ecocardiográficos são sumariados na Tabela 4.

Tabela 2. Medicamentos utilizados pelos pacientes na última avaliação clínica (n=339).

<b>Variável</b>	<b>n=339</b>	<b>Média ± desvio padrão</b>
Captopril	88 (26,0)	80,82±43,38
Enalapril	88 (26,0)	15,19±8,77
Losartana	65 (19,2)	47,12±18,84
Ramipril	12 (3,5)	8,12±2,41
Atenolol	2 (0,6)	75,00±35,35
Bisoprolol	3 (0,9)	5,41±6,16
Carvedilol	93 (27,4)	26,01±18,50
Metoprolol	63 (18,6)	112,70±61,38
Propranolol	3 (0,9)	80,00±40,00
Digoxina	179 (52,8)	0,18±0,06
Amiodarona	97 (28,6)	226,80±96,30
Espironolactona	171 (50,4)	27,85±12,43
Hidroclorotiazida	36 (10,6)	29,51±10,41
Furosemida	212 (62,5)	87,26±56,72

Tabela 3. Dados eletrocardiográficos da população estudada (n=339).

<b>Variáveis eletrocardiográficas</b>	<b>n=339</b>	<b>%</b>
Fibrilação atrial	78	23,0
Bloqueio de ramo esquerdo	42	12,4
Bloqueio divisional anterossuperior	112	33,0
Bloqueio de ramo direito	118	34,8
Baixa voltagem	14	4,1
Extrassístole ventricular	118	34,8
Cardioversor desfibrilador implantável	31	9,1
Marca-passo	143	42,2

Tabela 4. Dados ecocardiográficos da população alocada no estudo (n=339).

<b>Variáveis</b>	<b>Média ± desvio padrão</b>
DDVE (mm)	60,47±10,44
DSVE (mm)	47,34±13,49
VD (mm)	24,34±7,17
FEVE (%)	43,88±18,45
Disfunção segmentar	96 (28,3%)

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VD: diâmetro do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

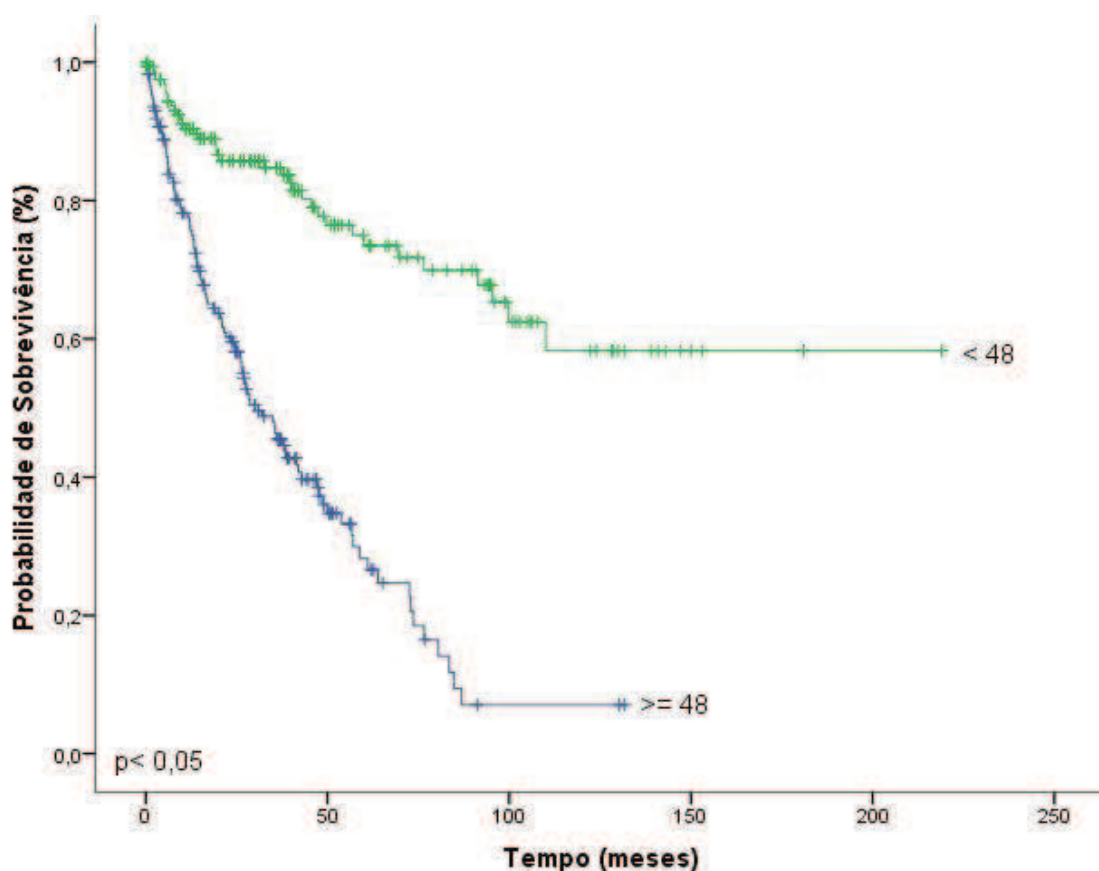
Dos 143 (42,2%) pacientes que morreram, 136 (95,1%) apresentaram disfunção ventricular, 42 (29,4%) eram do sexo feminino e 101 (70,6%) sexo masculino (p=0,000); 45 (31,5%) foram da classe funcional I; 46 (32,2%) classe funcional II; 26 (18,2 %) classe funcional III; 26 (18,2%) classe funcional IV (p= 0,000); 96 (67,1%) dos pacientes hospitalizados morreram (p=0,001); 14 (9,8%) apresentaram cardioversor desfibrilador implantável; 74 (51,7%) usavam marcapasso (p=0,002); 44 (30,8%) apresentaram disfunção segmentar.

Do total de 233 pacientes avaliados com disfunção, 136 (58,4%) foram a óbito (p= 0,000); 80 (34,3%) eram do sexo feminino e 153 (65,6%) sexo masculino (p= 0,001); 157 (67,4%) foram da classe funcional I/II (p= 0,000) e 76 (32,6%) classe III/IV (p= 0,000).

Ainda avaliando os pacientes com disfunção ventricular, verificou-se que 155 (66,5%) foram hospitalizados (p= 0,000), 26 (11,2%) utilizavam cardioversor desfibrilador implantável (p= 0,067), 121 (51,9%) marcapasso (p= 0,000) e 90 (38,6%) apresentavam disfunção segmentar (p= 0,000). Já os pacientes sem disfunção ventricular 38 (35,8%) foram hospitalizados, 5 (4,7%) utilizavam cardioversor desfibrilador implantável, 22 (20,8%) marcapasso e 6 (5,7%) apresentavam disfunção segmentar.



A Figura 1 ilustra a probabilidade de sobrevida no grupo total de pacientes com Doença de Chagas Crônica.



A Tabela 5 sumaria os dados eletrocardiográficos em relação ao óbito dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Tabela 5. Percentuais das variáveis eletrocardiográficas em relação à ocorrência de óbito (n=339).

Variáveis	Óbito			
	Não (n=196)		Sim (n=143)	
	n	%	n	%
Fibrilação atrial	31	15,8	47	32,9*
Bloqueio de ramo esquerdo	16	8,2	26	18,2**
Bloqueio divisional anterossuperior	44	22,4	68	47,5*
Bloqueio de ramo direito	55	28,1	63	44,0***
Baixa voltagem	7	3,6	7	4,9
Extrassístole ventricular	49	25,0	69	48,2*

\*P=0.000; \*\*P=0.007; \*\*\*P=0.003

Quanto as variáveis eletrocardiográficas e ocorrência de disfunção ventricular esquerda, 66 (28,3%) apresentaram fibrilação atrial; 38 (16,3%) bloqueio de ramo esquerdo; 92 (39,5%) bloqueio divisional anterossuperior; 92 (39,5%) bloqueio do ramo direito; 12 (5,1%) baixa voltagem; 107 (45,9%) extrassístole ventricular. Tais dados são sumariados na Tabela 6.

Tabela 6. Percentuais das variáveis eletrocardiográficas em relação à ocorrência de disfunção ventricular.

<b>Variáveis</b>	<b>Com disfunção (n=233)</b>		<b>Sem disfunção (n=106)</b>	
Fibrilação atrial	66	28,3	12	11,3*
Bloqueio de ramo esquerdo	38	16,3	4	3,8**
Bloqueio divisional anterossuperior	92	39,5	20	18,9*
Bloqueio de ramo direito	92	39,5	26	24,5***
Baixa voltagem	12	5,1	2	1,9
Extrassístole ventricular	107	45,9	11	10,4*

\*P=0.000; \*\*P=0.001; \*\*\*P=0.010

A Tabela 7 compara as variáveis ecocardiográficas e laboratoriais em relação ao óbito dos pacientes envolvidos na investigação.

Tabela 7. Comparação entre variáveis associadas ao óbito em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (n=339)

Variáveis contínuas	Óbito		
	Sim (n=143)	Não (n=196)	
Clínicas	FC (bpm)	72,46±16,08	68,48±11,46*
	PAS (mm Hg)	106,43±16,49	114,46±18,30
	PAD (mm Hg)	70,07±11,65	73,59±11,59
	Tempo de seguimento (meses)	26,22±25,13	45,69±40,49
Ecocardiográficas	DDVE (mm)	66,01±9,63	56,43±9,08
	DSVE (mm)	55,09±10,97	41,69±12,31**
	VD (mm)	25,44±7,49	23,53±6,83
	FEVE (%)	33,83±12,38	51,21±18,71***
Exames laboratoriais	Sódio (mEq/L)	140,52±6,15	141,44±4,23***
	Potássio (mEq/L)	4,45±0,67	4,36±0,54*
	Creatinina (mg/dL)	1,25±0,47	1,13±0,34**
	Hemoglobina (g/L)	13,31±1,72	13,54±1,47

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; \* p=0.008; \*\*p=0.001; \*\*\*p=0.000

A Tabela 8 mostra as estatísticas descritivas das variáveis contínuas (clínicas, ecocardiográficas e exames laboratoriais) de acordo com a ocorrência de disfunção ventricular.

Tabela 8. Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas de pacientes com cardiopatia chagásica crônica com e sem disfunção ventricular esquerda (n=339)

<b>Variáveis contínuas</b>	<b>Com disfunção (n=233)</b>	<b>Sem disfunção (n=106)</b>
FC (bpm)	70,71±14,74	68,95±11,15*
PAS (mm Hg)	107,36±16,40	119,25±18,65**
PAD (mm Hg)	70,56±11,10	75,51±12,39***
Tempo de seguimento (meses)	33,79±30,61	45,59±45,07
DDVE (mm)	65,13±8,67	50,23±5,54**
DSVE (mm)	54,55±9,30	31,50±5,10**
VD (mm)	25,04±7,29	22,79±6,67#
FEVE (%)	33,18±10,24	67,39±7,22**
Sódio (mEq/L)	140,74±5,41	141,75±4,42
Potássio (mEq/L)	4,39±0,63	4,40±0,52
Creatinina (mg/dL)	1,24±0,43	1,05±0,29
Hemoglobina (g/L)	13,43±1,61	13,48±1,53

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; \* p=0.008; \*\* p=0.000; \*\*\*p=0.006; # p=001

A Tabela 9 mostra análise univariada das variáveis associadas com mortalidade geral, e a tabela 10 exibe a análise multivariada de mortalidade geral. Após ajuste para os potenciais fatores de confusão, a frequência cardíaca (RR= 1,019; intervalo de confiança 95% de 1,007 a 1,031; p=0,002); diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (RR= 1,075; intervalo de confiança 95% de 1,058 a 1,092; p = 0,000), fibrilação atrial (RR= 0,600; intervalo de confiança 95% de 0,423 a 0,852; p=0,004), foram encontrados como variáveis de predição independentes de mortalidade nesses pacientes.

Tabela 9. Resultado da análise univariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox na população total.

<b>Variáveis</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
FC (bpm)	1,019	1,007 a 1,031	0,002
PA sistólica (mmHg)	0,976	0,966 a 0,987	0,000
PA diastólico (mmHg)	0,980	0,967 a 0,993	0,002
Sexo	0,531	0,370 a 0,762	0,001
DDVE (mm)	1,074	1,057 a 1,091	0,000
DSVE (mm)	1,075	1,059 a 1,091	0,000
VD (mm)	1,041	1,020 a 1,064	0,000
FEVE (%)	0,951	0,940 a 0,963	0,000
Creatinina (mg/dL)	1,793	1,312 a 2,450	0,000
Hospitalização	0,507	0,356 a 0,723	0,000
FA	0,511	0,360 a 0,725	0,000
Marcapasso	0,628	0,452 a 0,873	0,006
BRE	0,566	0,370 a 0,866	0,009
BDAS	0,517	0,372 a 0,719	0,000
BRD	0,641	0,460 a 0,893	0,009
ESvent	0,584	0,421 a 0,812	0,001

RR: Razão de Risco; IC: Intervalo de Confiança; P: Valor de p; FC: Frequência Cardíaca; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; VD: Ventrículo Direito; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; FA: Fibrilação Atrial; BRE: Bloqueio de Ramo Esquerdo; BDAS: Bloqueio Difusional Anterosseptal; BRD: Bloqueio de Ramo Direito; ESvent: Extrasístole Ventricular.

Tabela 10. Resultado da análise multivariada de acordo com o modelo de risco proporcional de Cox na população total.

<b>Variável</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
FC (bpm)	1,019	1,007 a 1,031	0,002
DSVE (mm)	1,075	1,058 a 1,092	0,000
FA	1,667	0,423 a 0,852	0,004

RR: Razão de Risco; IC: Intervalo de Confiança; p: Valor de p; FC: Frequência Cardíaca; DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; FA: Fibrilação Atrial.

Durante o seguimento morreram 136 (58,4%) pacientes do grupo com CC com disfunção ventricular e 7(6,6%) no grupo CC sem disfunção ventricular ( $p < 0,05$ ). A mediana do seguimento foi de 27 meses no grupo total, sendo o tempo médio de seguimento de  $33,8 \pm 30,6$  meses no grupo de CC com disfunção ventricular e  $45,66 \pm 45,1$  no grupo sem disfunção.

A Figura 1 mostra a curva ROC feita para a análise da sensibilidade e especificidade dos diferentes valores do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo associados com mortalidade geral. A área sob a curva é igual a 0,78.

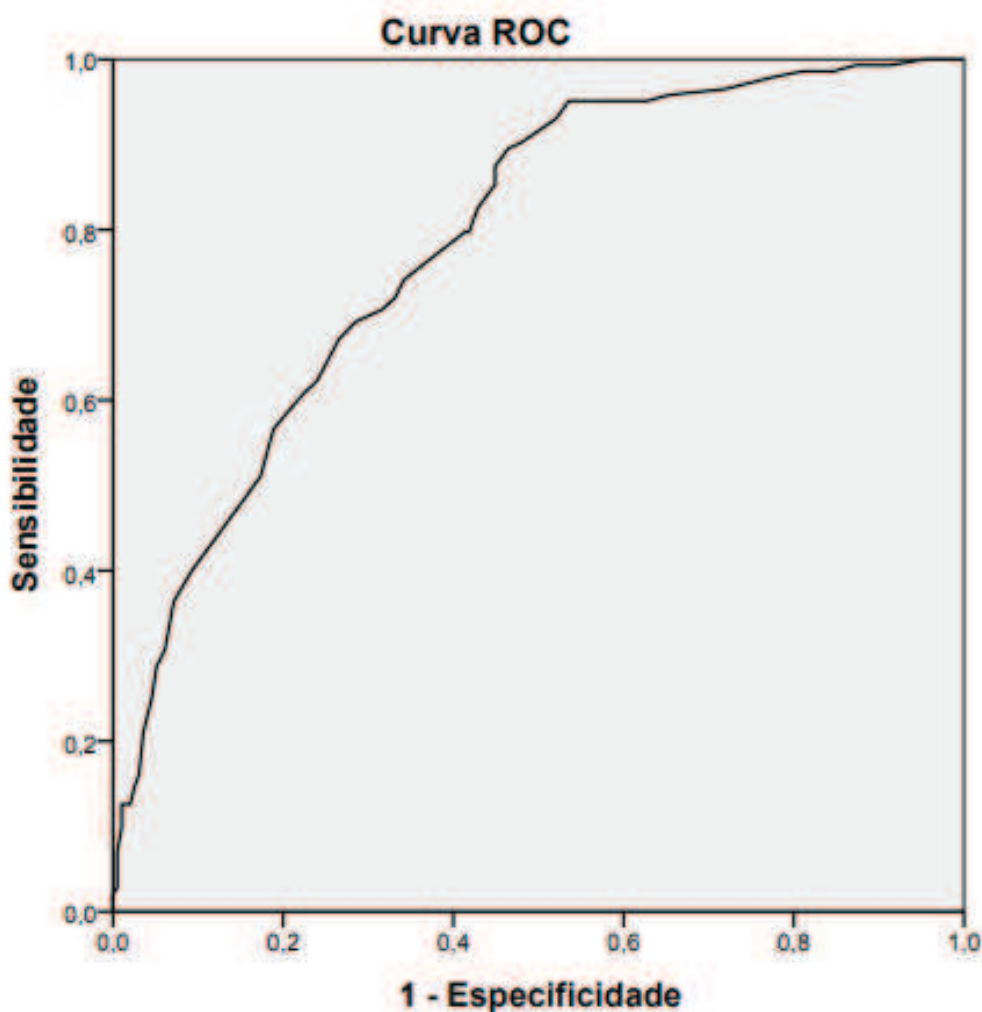


Figura 1. Curva ROC para as variáveis do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

A Figura 2 exibe a sensibilidade e a especificidade dos valores de frequência cardíaca para prever mortalidade geral. A área sob a curva é igual a 0.57.

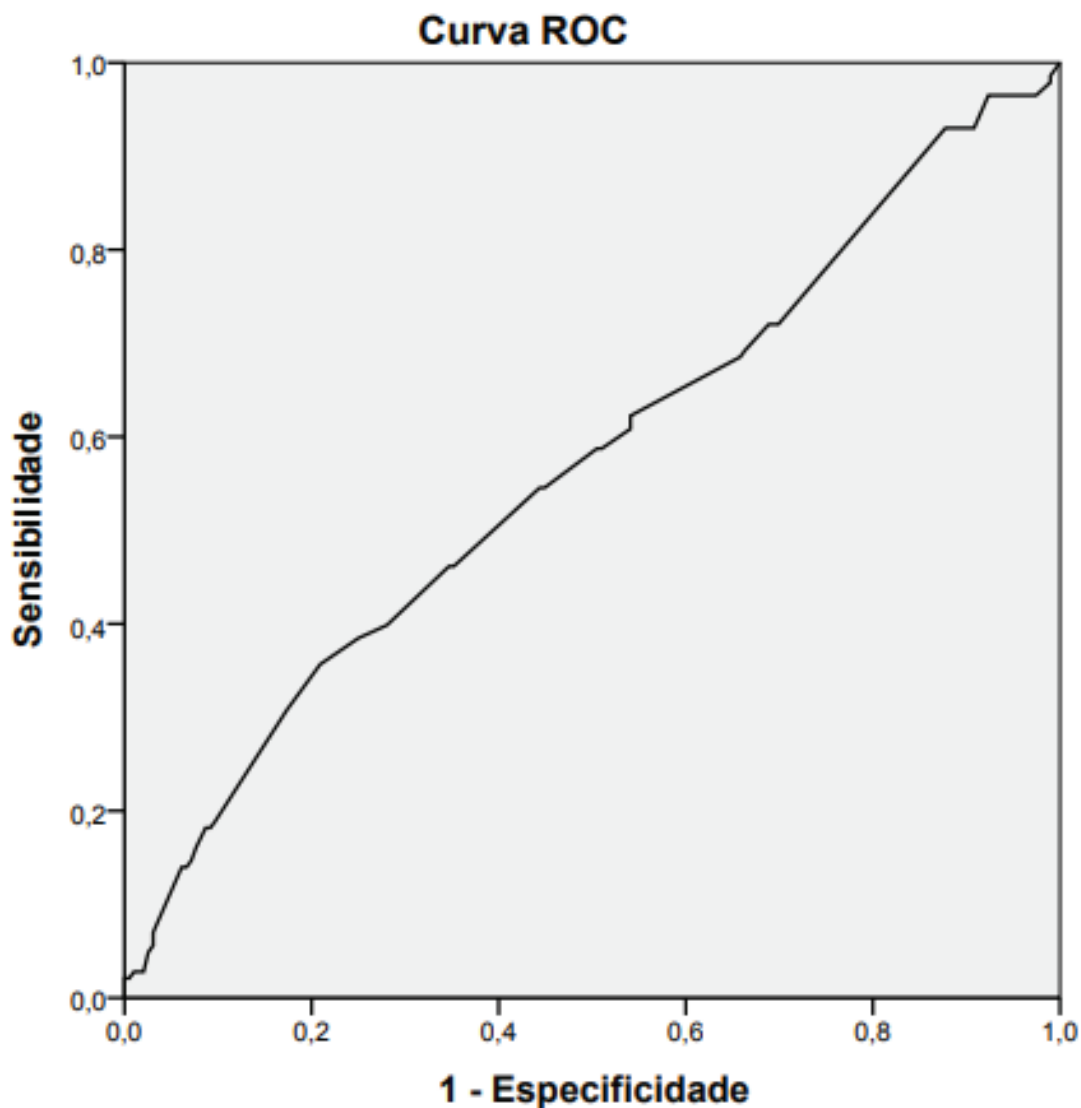


Figura 2. Curva ROC para os dados de frequência cardíaca.

A Figura 3 ilustra a probabilidade de sobrevida de pacientes de acordo com a mediana do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. A Figura 4 mostra a comparação da probabilidade de sobrevida de acordo com a mediana dos valores de frequência cardíaca. A Figura 5 exibe a comparação da probabilidade de sobrevida de pacientes de acordo com a presença ou não de

fibrilação atrial persistente. A Figura 6 ilustra a comparação da probabilidade de sobrevida em comparação a quantidade de fatores de risco.

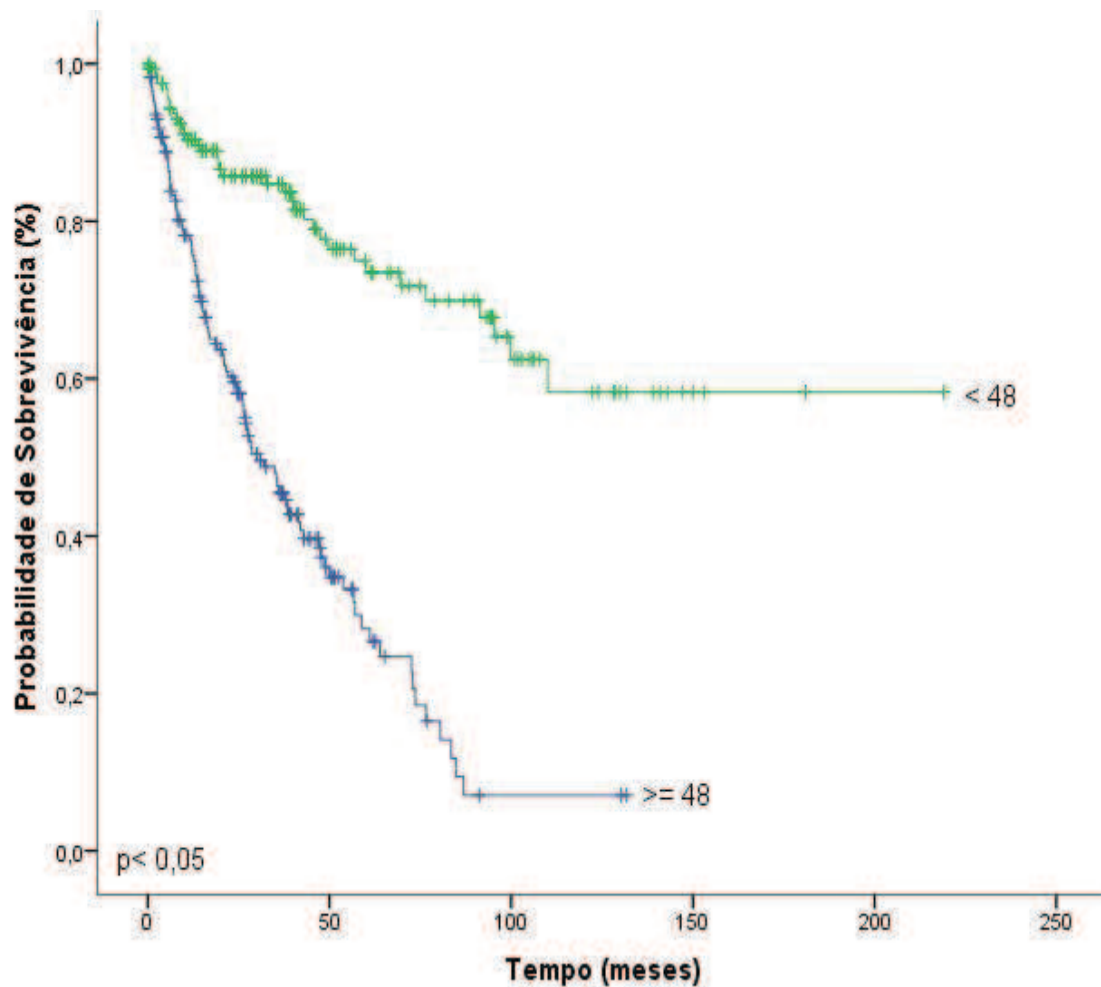


Figura 3. Probabilidade de sobrevida de pacientes com Doença de Chagas Crônica de acordo com a mediana do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo



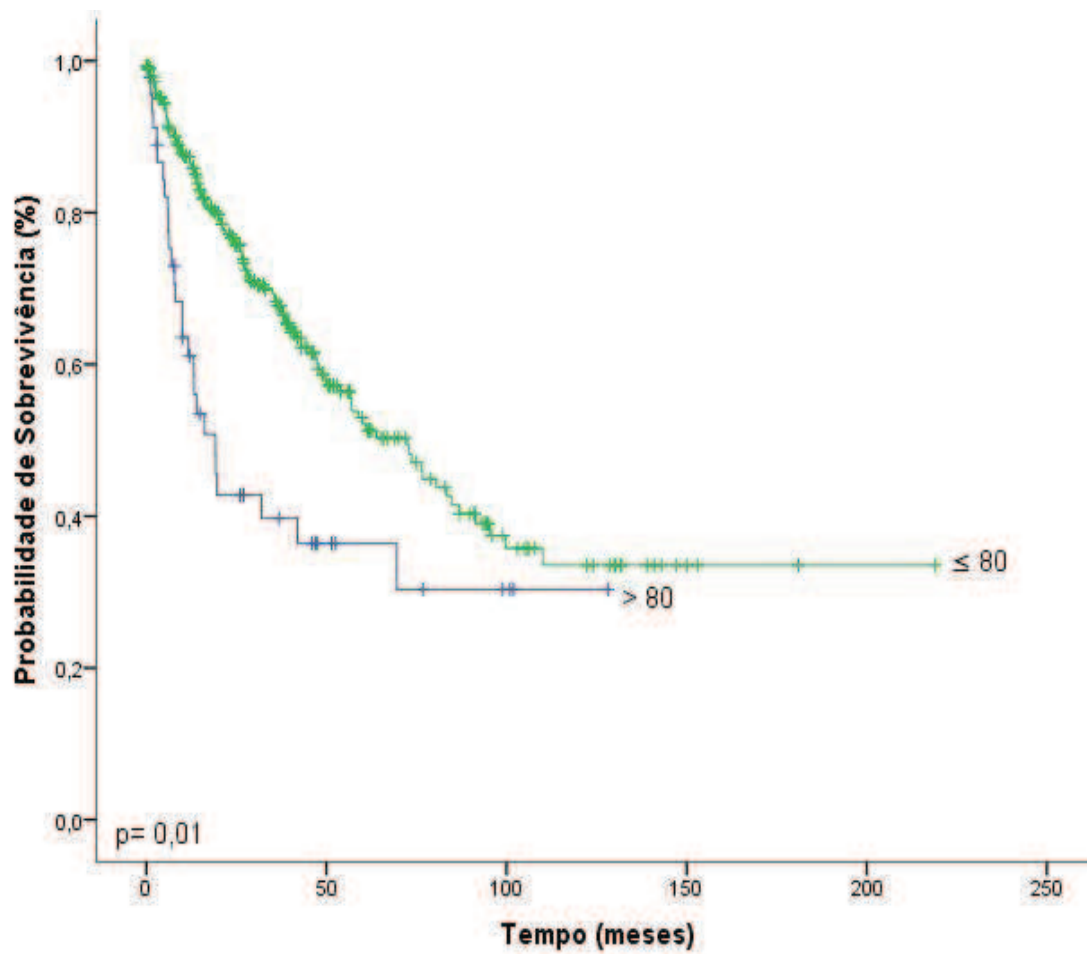


Figura 4. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Doença de Chagas Crônica de acordo com a mediana da frequência cardíaca

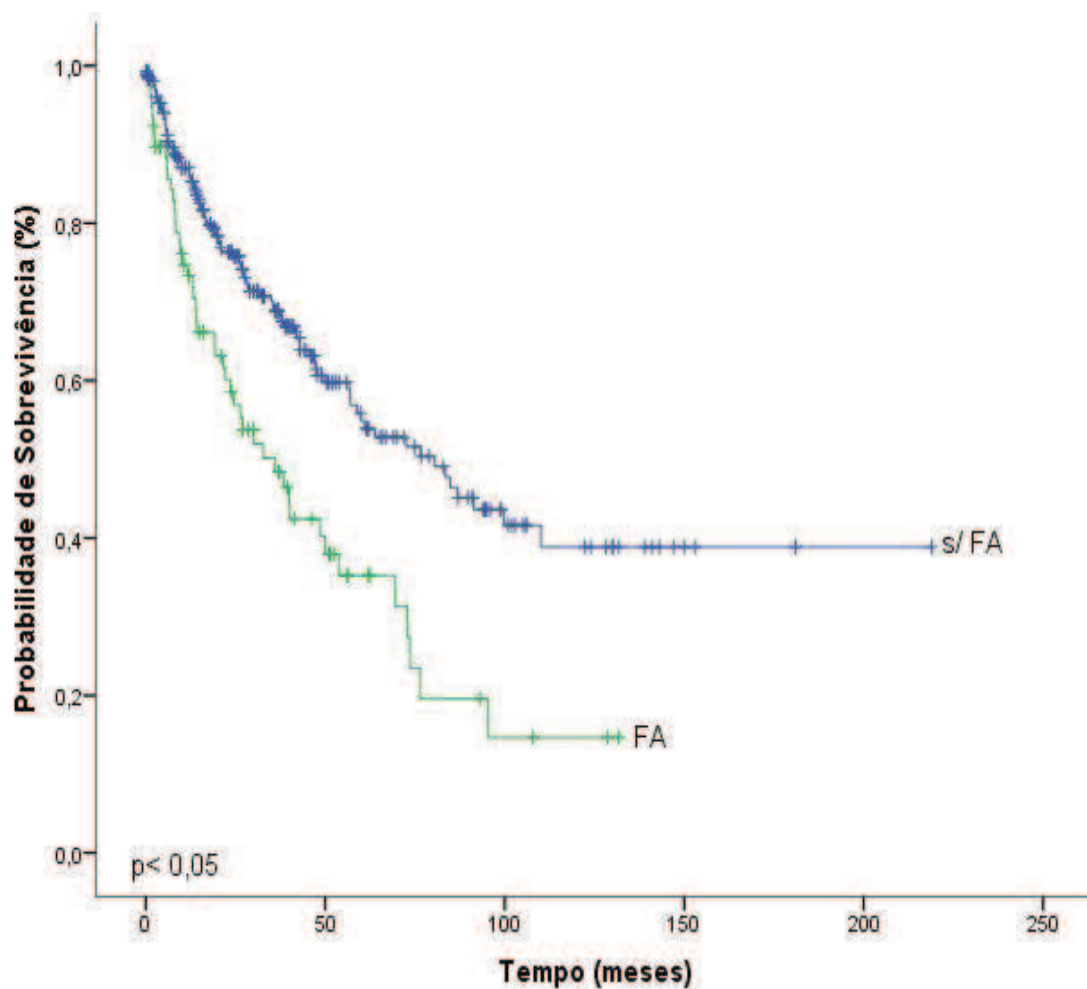


Figura 5. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Doença de Chagas Crônica de acordo com a presença ou ausência de fibrilação atrial persistente no ECG convencional.

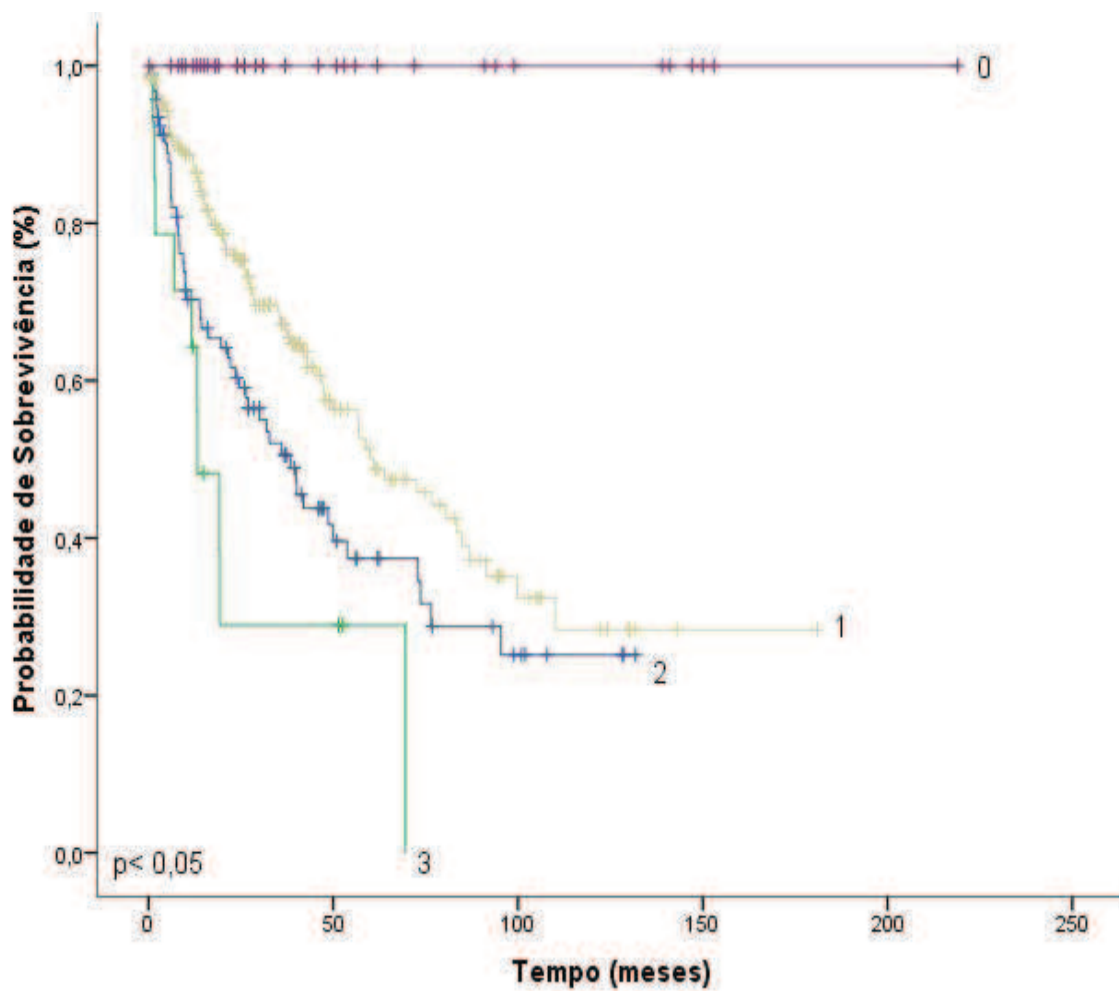


Figura 6. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Doença de Chagas Crônica de acordo com a quantidade de fatores de risco.

---

## 5. DISCUSSÃO

## 5. DISCUSSÃO

Esta investigação mostra que, na era contemporânea, a mortalidade dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica ainda é inaceitavelmente alta. Ainda, a frequência cardíaca no exame admissional do acompanhamento clínica ambulatorial, a presença de fibrilação atrial no eletrocardiograma convencional, e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foram as variáveis que, de forma independente, predisseram o óbito de pacientes com essa doença.

Nesse sentido, este trabalho contribui de forma adicional para melhor estratificação de risco de pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas, pois as variáveis de predição de mortalidade geral descobertas nesta investigação raramente o foram em estudos anteriores. Além do mais, tais dados são também relevantes na medida em que são potencialmente modificáveis com o tratamento clínico disponível nos dias de hoje.

A frequência cardíaca como variável de predição de mortalidade geral foi encontrada por Carrasco et al.<sup>(98)</sup> Esses autores observaram que valores de frequência cardíaca maiores do que 89 batimentos por minuto predisseram, de forma independente, a mortalidade de pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas. Foi um achado relativamente surpreendente tendo em vista a frequente presença de disfunção do nó sinusal em pacientes com essa doença, o que tende a resultar em bradicardia.

Todavia, essa frequência cardíaca elevada é encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, de maneira similar ao que acontece no contexto da insuficiência

---

cardíaca crônica de etiologia não chagásica, ocasião em que ocorre aumento dos níveis de noradrenalina circulantes no sangue periférico e potencial aumento da frequência cardíaca.<sup>(85)</sup> No estudo de Carrasco et al., aproximadamente 20% dos pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica.<sup>(98)</sup>

Nesse sentido, é importante observar-se que, na época em que o estudo de Carrasco et al. foi realizado, não existiam as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida com o uso de betabloqueadores.<sup>(98)</sup> Dessa forma, isso pode ter contribuído para a frequência cardíaca elevada observada naqueles pacientes. Em pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica, a elevação da frequência cardíaca está associada a mortalidade geral. Embora não se saiba ao certo a causa disso, a frequência cardíaca elevada implica em maior consumo de oxigênio miocárdico, o que pode resultar em isquemia subendocárdica crônica, apoptose, necrose e fibrose reparativa, levando ao agravamento do processo de remodelamento miocárdico.<sup>(104)</sup>

No contexto da cardiomiopatia da doença de Chagas, a situação pode ser agravada pelo aumento da frequência cardíaca de duas maneiras. A primeira, nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, de maneira semelhante ao que se discutiu anteriormente. Nesse sentido, é importante realçar que aproximadamente a metade dos pacientes arrolados nesta investigação apresentavam disfunção do ventrículo esquerdo com insuficiência cardíaca crônica.

A segunda, pela presença de doença microvascular coronariana,<sup>(60)</sup> que, a par da indução de angina microvascular, parece contribuir ainda mais para o processo de remodelamento ventricular esquerdo.<sup>(74)</sup>

Além disso, deve-se levar em conta que, nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, aproximadamente 40% dos pacientes não toleram a dose indicada de betabloqueadores.<sup>(79)</sup>, o que contribui para não atingir a desejada da frequência cardíaca (< 70 batimentos por minuto).

Em que pese os fatos acima mencionados, e apesar da frequência cardíaca ter se revelado variável de predição independente de mortalidade geral, a razão de risco associada à frequência cardíaca foi pequena, ao redor de dois por cento. Além do mais, na análise de sobrevida, o valor da área sob a curva ROC associada à predição de mortalidade foi de 0.57, também marginal. Finalmente, não houve a possibilidade de se dicotomizar um valor de frequência cardíaca que pudesse separar duas curvas de sobrevida para os pacientes envolvidos na investigação. Portanto, apesar da frequência cardíaca se revelar um marcador de mortalidade geral, ela tem pouca utilidade prática na estratificação de risco de mortalidade geral em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Outra importante contribuição dada por este estudo é a descoberta de que a fibrilação atrial é variável de predição independente de mortalidade geral em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Neste estudo, de um total de 339 pacientes avaliados, 78 (23,0%) apresentaram fibrilação atrial; 10% deles não apresentavam disfunção ventricular esquerda.

Essa prevalência de fibrilação atrial bem maior do que a observada em outras populações<sup>(105)</sup>, em estágio ainda precoce, é consistente com a gravidade da doença, e semelhante à observada em outros estudos envolvendo pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>(106)</sup>

Embora a presença de fibrilação atrial seja um fator complicador no curso clínico da cardiopatia chagásica crônica, a importância dessa arritmia no prognóstico desses pacientes tem sido raramente observada. Em pacientes com eletrocardiograma anormal, a exemplo do que aconteceu nesta investigação, estudo realizado por Espinosa et al. mostrou que a fibrilação atrial foi um marcador independente de mau prognóstico em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>(97)</sup>

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, a fibrilação atrial não se revelou um marcador de prognóstico desfavorável. Além disso, na análise de sobrevida, a presença de fibrilação atrial não foi associada a maior mortalidade em pacientes com aquela condição clínica.<sup>(105)</sup> Sendo assim, é interessante a constatação de que em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, não necessariamente com disfunção ventricular sistólica ou insuficiência cardíaca crônica, a fibrilação atrial crônica ensombrece o prognóstico.

Em assim sendo, a presença de fibrilação atrial, na ausência de insuficiência cardíaca crônica, pode agravar o prognóstico de pacientes com cardiopatia chagásica crônica em virtude da ocorrência de fenômenos tromboembólicos, principalmente os sistêmicos, uma vez que a tromboembolia



---

pulmonar ocorre, majoritariamente, em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica.<sup>(107)</sup>

É importante ressaltar, todavia, que tromboembolismo sistêmico também pode ocorrer em decorrência da presença de trombose no ventrículo esquerdo.<sup>(107)</sup> Portanto, a presença de fibrilação atrial pode contribuir sobremaneira para o êxito letal de 2.5% observado em pacientes com cardiopatia chagásica crônica que sofrem tromboembolismo sistêmico.<sup>(98)</sup>

Além do mais, é de fundamental importância ressaltar-se que um contingente apreciável dos pacientes arrolados neste estudo (três quartos deles) apresentaram insuficiência cardíaca crônica leve a moderada, com disfunção ventricular esquerda leve. Nessa circunstância, a incidência de tromboembolia cerebral é mais alta do que a observada em pacientes com grave insuficiência cardíaca.<sup>(98)</sup> Isso pode explicar a diferença observada neste estudo em relação ao de <sup>(105)</sup> com relação à utilidade da presença de fibrilação atrial predizer mortalidade geral, posto que essa autora estudou apenas pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica.

Sendo a fibrilação atrial uma variável de predição independente de mortalidade geral em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, e tendo em vista a recomendação unânime para anti-coagulação de pacientes com cardiopatia estrutural e o score CHA2DS2VASc maior que 2 em homens, e maior que 3 em mulheres.<sup>(108)</sup> torna-se crucial a identificação de pacientes que necessitam de anti-coagulação. Por um lado, a anti-coagulação, no presente momento, teria que ser feita com o uso de antagonistas da vitamina K.

---

Isso é um problema, pois necessita de monitoramento frequente e o entendimento do doente sobre a gravidade da hipercoagulação que pode ocorrer no caso da anti-coagulação não for controlada. Infelizmente, o nível cultural dos pacientes chagásicos é baixo, mesmo na região do estado de São Paulo<sup>(109)</sup> o que, muitas vezes, não permite a anti-coagulação desses pacientes. É possível que a disponibilização de outros fármacos anticoagulantes que não necessitem de controle no Sistema Único de Saúde possa ajudar na resolução do problema.

Por outro lado, é preciso que se reconheça que nem todos os pacientes com cardiopatia chagásica crônica e fibrilação atrial, particularmente os homens, necessitarão de anti-coagulação de acordo com o critério acima mencionado. Isso certamente diminui a problemática acima discutida.

Nesta investigação, o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi o marcador prognóstico de mortalidade geral mais consistente. A dilatação dessa câmara cardíaca é indicador ecocardiográfico por excelência do processo de remodelamento ventricular na cardiopatia chagásica crônica, a exemplo do que acontece em outras doenças miocárdicas. Tal fenômeno pode se iniciar com a necrose, isquemia e apoptose induzidas pela infecção crônica pelo T. cruzi, que induziriam o aparecimento de um estado pró-inflamatório generalizado.

Tal alteração patológica estimularia as células endoteliais coronarianas a produzir substâncias reativas ricas em oxigênio (ROS), as quais limitariam a disponibilidade de óxido nítrico (NO) para os cardiomiócitos adjacentes. Em consequência disso, ocorreria diminuição da atividade da proteína G-kinase (PKG), levando a aumento da matriz extracelular.

Ao mesmo tempo, ocorreria aumento persistente dos níveis de TGF-beta, que estimulariam a fibrose crônica do miocárdio em substituição aos cardiomiócitos destruídos. A substituição dos cardiomiócitos levaria à perda da contratilidade cardíaca, com consequente dilatação do ventrículo esquerdo, exteriorizada pelo aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo e da diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.<sup>(110)</sup> A maioria dos estudos anteriormente mencionados mostraram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi a variável de predição de mortalidade geral mais importante. Contudo, poucos estudos desvendaram a dilatação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo como variável de predição de mortalidade geral. A razão para isso é desconhecida, embora o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo talvez traduza a remodelação do ventrículo esquerdo de forma mais consistente. No presente trabalho, ambas as variáveis foram preditoras de mortalidade na análise univariada. Todavia, como o coeficiente de Wald for maior para o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, tal variável foi utilizada na análise multivariada.

Num estudo arrolando 738 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, Salles et al. observaram que o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi uma variável de predição independente de mortalidade geral e morte súbita cardíaca, juntamente com a dispersão do intervalo QT, a presença de onda Q patológica, cardiomegalia na radiografia de tórax, idade e frequência cardíaca.<sup>(54)</sup> Nesse estudo, a mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 63, enquanto que a mediana do diâmetro sistólico do ventrículo

esquerdo foi de 34, sugerindo que os pacientes estudados por Salles et al. eram menos graves do que aqueles alocados no presente estudo.<sup>(54)</sup>

Em outro estudo, Viotti et al. acompanharam 849 pacientes com doença de Chagas crônica durante um follow up médio de 9,9 anos. A maioria deles não tinha doença cardíaca (505/849, 59%), ou apresentavam apenas anormalidade eletrocardiográfica (257/849, 30%); apenas 11% tinham cardiomegalia.<sup>(111)</sup>

A fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de 69%, enquanto que o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi 29 mm, ainda dentro dos limites de normalidade. Dessa forma, os pacientes desse estudo apresentavam cardiopatia chagásica crônica leve, bem diferente do estudo em tela. No estudo de Viotti et al., o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi uma variável de predição independente de mortalidade geral.

Assim, a presente investigação adiciona nova informação referente ao prognóstico de pacientes com cardiopatia chagásica crônica ao mostrar que o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo também é variável de predição de mortalidade geral para pacientes com cardiopatia chagásica crônica de moderada gravidade.

## 6. CONCLUSÕES

---

## **6. CONCLUSÕES**

Numa coorte de pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica, com 70% deles apresentando disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de moderada gravidade, acompanhados num centro de referência para o tratamento de Cardiomiopatias, e tratados com as medicações recomendadas na era contemporânea; a frequência cardíaca, a presença de fibrilação atrial e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo são variáveis de predição independentes de mortalidade geral.

Tendo em vista que tais marcadores são potencialmente modificáveis, a identificação precoce dessas variáveis pode alterar o curso clínico de pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Datasus [homepage na Internet]. São Paulo: CBCD; 2015 [acesso em 2016 Dez 10]. CID 10; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
2. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(Supl 1):75-85.
3. World Health Organization [homepage na Internet]. Genève: WHO; 2016 [acesso em 2016 Out 20]. Chagas disease (American trypanosomiasis); [aproximadamente 8 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en>.
4. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Biblioteca de Manguinhos [homepage na Internet]. Manguinhos: Fiocruz [acesso em 2016 Out 10]. Doença de Chagas; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/bibmang/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=88&sid=106>.
5. World Health Organization – WHO. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(6):33-43.
6. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz [homepage na Internet]. [acesso em 2016 Out 20]. Doença de Chagas; [aproximadamente 10 telas]. Disponível em: [http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacao\\_em\\_saude/CICT/Doenca\\_de\\_chagas.htm](http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacao_em_saude/CICT/Doenca_de_chagas.htm).



7. Drauzio Varella [homepage na Internet]. [acesso em 2016 Out 20].  
Doenças e sintomas. Doença de Chagas; [aproximadamente 5 telas].  
Disponível em: <https://drauziovarella.com.br/doencas-e-sintomas/doenca-de-chagas/>.
8. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 Supl 1):3-70.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Bol Epidemiol [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2016 Out 20];46(21):1-9.  
Disponível em:  
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/03/2014-020..pdf>.
10. Ministério da Saúde. Fiocruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos [homepage na Internet]. Manguinhos: Fiocruz; 2014 [acesso em 2016 Out 20]. Doença de Chagas: sintomas, transmissão e prevenção; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em:  
<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/doenca-de-chagas-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
11. Dias JCP. Doença de Chagas. In: Cimermam B, Cimermam S. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.81-111.
12. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. Int J Cardiol. 2008;131(1):9-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.024.

13. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neur Sci.* 2009;278(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.015.
14. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005;36(5):965-70.
15. Bestetti RB, Santos CR, Machado-Júnior OB, Ariolli MT, Carmo JL, Costa NK, et al. Clinical profile of patients with Chagas' disease before and during sustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol.* 1990;29(1):39-46.
16. Bestetti RB, Ariolli MT, Carmo JL, Passos AD, Santos CR, Machado Júnior O, et al. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1992;35(3):371-6.
17. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J.* 2008;156(3):422-30. doi: 10.1016/j.ahj.2008.04.023.
18. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1997;60(2):187-93.
19. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47.
20. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart

- disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol.* 2008;128(1):22-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.057.
21. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MJ, Theodoropoulos TA, et al. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(4):449-53. doi: 10.1016/j.healun.2009.10.014.
  22. Dib JA. Determinantes prognósticos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco [Tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2008.
  23. World Health Organization - WHO. TDR global report for research on infectious diseases of poverty [monografia na Internet]. Geneva: WHO; 2012 [acesso em 2016 Out 20]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44850/9789241564489\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44850/9789241564489_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
  24. Souza DSM, Pova RMS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da Doença de Chagas aguda no Brasil e na América Latina. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 2016;26(4):222-9.
  25. Ramos JM, Ponce Y, Gallegos I, Flóres-Chávez M, Cañavate C, Gutiérrez F. Trypanosoma cruzi infection in Elche (Spain): comparison of the seroprevalence in immigrants from Paraguay and Bolivia. *Pathog Glob Health.* 2012;106(2):102-6. doi: 10.1179/2047773212Y.0000000013.

26. World Health Organization – WHO. Control of Chagas Disease: second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 2002.
27. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):342-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1.
28. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
29. Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, Tames-Olmedo MT. Prospective evaluation of a patient with *Trypanosoma cruzi* Infection transmitted by transfusion. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1237-9.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chagas disease after organ transplantation-Los Angeles, California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(29):798-800.
31. Dias JCP, Amato Neto V, Luna EJA. Alternative transmission mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in Brazil and proposals for their prevention. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(3):375-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011005000032>.
32. Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AMA, Franco RMB, Dias VL, Passos LAC. Chagas' disease as a foodborne illness. *J Food Prot.* 2009;72(2):441-6.
33. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X).

- 
34. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):551-5.
  35. Souza DSM, Almeida AJB, Costa FA, Costa EG, Figueiredo MTS, Povoá RMS. O eletrocardiograma na fase aguda da Doença de Chagas por transmissão oral. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(2):127-30.
  36. Dias JCP. História natural da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):359-66.
  37. Ribeiro AL, Rocha MO. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(3):301-14.
  38. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Forma indeterminada da moléstia de Chagas: proposta de novos critérios de caracterização e perspectivas de tratamento precoce da cardiomiopatia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):623-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002001500008>.
  39. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
  40. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Supl 3):1-48.
  41. Acquatella H, Catalioti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic

- findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*. 1987;76(3):556-62.
42. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in áreas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):285-93.
43. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
44. Ribeiro ALP, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes MDPC, Barros MVL, Rocha MODC. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(5):502-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01088.x.
45. Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65:377-87.
46. Barbosa MPT, Carmo AAL, Rocha MOC, Ribeiro ALP. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(1):4-10.
47. Braga JC, Labrunie A, Villaca F, Nascimento E, Quijada L. Thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):862-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200019>.
48. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.

- 
49. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Alejandro Hasslocher-Moreno A.  
Estratégias de prevenção do acidente vascular encefálico  
cardioembólico na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.*  
2008;91(5):306-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>.
  50. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
  51. Lopes ER. Sudden death in patients with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94(Suppl 1):321-4.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761999000700061>.
  52. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J.* 1993;14(12):1610-4.
  53. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology.* 1996;87(6):481-7.
  54. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C.  
Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification

- in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003;108(3):305-12.
55. Oliveira JSM, Barbieri-Neto J. Cardiopatia chagásica “Aneurisma da ponta” roto. *Arq Bras Cardiol*. 1970;23(5):335-8.
56. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Prado CM. Coronary microvascular disease in chronic chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e674. doi: 10.1371/journal.pntd.0000674.
57. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
58. Santos VM, Cunha SF, Santos JAM, Santos TAM, Santos LAM, Cunha DF. Frequência de precordialgia em mulheres chagásicas e não chagásicas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(1):59-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000100008>.
59. Silva MA, Costa JM, Barbosa JM, Cabral F, Fo AAF, Correa EB, et al. Fase crônica da doença de Chagas. Aspectos clínicos e evolutivos. *Arq Bras Cardiol*. 1994;63(4):281-5.
60. Bestetti RB, Restini CBA. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):309-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.112.
61. Simões MV, Dantas RO, Ejima FH, Meneghelli UG, Maciel BC, Marin-Neto JA. Origem esofágica de dor precordial em pacientes chagásicos com



- 
- artérias coronárias subepicárdicas normais. *Arq Bras Cardiol.* 1995;64:103-7.
62. Bestetti RB, Finzi LA, Oliveira JS. Chronic Chagas' heart disease presenting as an impending myocardial infarction: a case favoring the neurogenic pathogenesis concept. *Clin Cardiol.* 1987;10(6):368-70.
63. Lage SG, Mansur AP, Ramires JA, Luz P, Bellotti G, Pileggi F. Acute myocardial infarction in chronic Chagas' cardiomyopathy. Report of two cases with no obstructive coronary artery lesions. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1986;28(2):131-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651986000200010>.
64. Epelde F, Iglesias-Lepine ML, Bermudo G. Alteraciones electrocardiográficas sugestivas de infarto agudo de miocardio en un paciente con enfermedad de Chagas. *Med Clin.* 2012;138(8):367-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.06.004
65. Machado MN, Suzuki FA, Mouco OCC, Hernandez ME, Lemos MABT, Maia LN. Troponina T positiva em paciente chagásico com taquicardia ventricular sustentada e cinecoronariografia sem lesões obstrutivas. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):182-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005000200019>.
66. EIMunzer BJ, Sallach SM, McGuire DK. Cardiac chagas disease masquerading as an acute myocardial infarction. *Cardiol Rev.* 2004;12(2):69-72.

- 
67. De Moraes CF, Higuchi ML, Lage S. Chagas' heart disease and myocardial infarct. Incidence and report of four necropsy cases. *Ann Trop Med Parasitol.* 1989;83(3):207-14.
  68. Fontes VF, Sousa JE, Kormann DS, Jatene AD. Avaliação cineangiográfica da Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1972;25(5):375-81.
  69. Ferreira CS, Lopes ER, Chapadeiro E, Oliveira Almeida H, Souza WF, Silva Neto IJ. Coronariografia post mortem na cardite chagásica crônica. Correlação anátomo-radiológica. *Arq Bras Cardiol.* 1980;34(2):81-6.
  70. 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.
  71. Sambiasi NV, Higuchi ML, Benvenuti LA. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic chagasic patients is associated with ischemic lesions of segmental thinning of ventricles. *Invest Clin.* 2010;51(4):531-9.
  72. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart.* 1995;129(5):995-1001.
  73. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;69(8):780-4.
  74. Hiss FC, Lascalea TF, Maciel BC, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function

- in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2):164-75. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
75. Carvalho G, Rassi S, Bastos JMDA, Câmara SSP. Coronariopatia assintomática em chagásicos com insuficiência cardíaca: prevalência e fatores de risco. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):408-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000103>.
76. Petti MA, Viotti R, Armenti A, Bertocchi G, Lococo B, Alvarez MG, et al. Predictors of heart failure in chronic chagasic cardiomyopathy with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):116-22. DOI: 10.1016/S1885-5857(08)60086-9.
77. Gonçalves JGF, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):235-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.02.01.
78. Pazin-Filho A, Romano MMD, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400008>.
79. Bestetti RB, Daniel RAF. The treatment of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the contemporary era. *Int Cardiovasc Forum J*. 2016;7:19-25. DOI: 10.17987/icfj.v7i0.217.
80. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other

- etiologies. A subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2176. doi: 10.1371/journal.pntd.0002176.
81. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985;8(1):45-56.
  82. Bestetti RB, Ramos CP, Godoy RA, Oliveira JS. Chronic Chagas' heart disease in the elderly: a clinicopathologic study. *Cardiology*. 1987;74(5):344-51.
  83. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1Suppl 1):1-33.
  84. Bellabarba G, Davila DF, Torres A, Donis JH, Gonzalez JC, Figueroa O, et al. Plasma renin activity in chagasic patients with and without congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1994;47(1):5-11.
  85. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology*. 1995;86(3):202-6. <https://doi.org/10.1159/000176874>.
  86. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Martins DG, Billate A, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2006;7:162-7. <https://doi.org/10.3317/jraas.2006.026>.

- 
87. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J*. 1992;13(7):966-70.
  88. Szajnbok FEK, Pereira-Barretto AC, Mady C, Parga Filho J, Gruppi C, Alfieri RG, et al. Ação benéfica do enalapril sobre a função diastólica ventricular na miocardiopatia da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60(4):273-8.
  89. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, Okonko DO, Oliveira BMR, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-e8.
  90. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TAD, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):205-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.033.
  91. Dávila DF, Angel F, Arata de Bellabarba G, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2002;85(2-3):255-60.
  92. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SMA, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al.  $\beta$ -Blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Hear Fail*. 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.

- 
93. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Lemorvan C, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1996;57(1):21-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)02776-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)02776-3).
  94. Martinelli M, Rassi A, Marin-Neto JA. CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy study : rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2013;166(6):976-82.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027.
  95. Almeida DR. Transplante cardíaco na doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Est S Paulo.* 2016;26(4):266-71.
  96. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(Supl 1):152-8.
  97. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzales R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol.* 1991;30(2):195-202.
  98. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43(1):27-38.
  99. Mady C, Cardoso RHA, Barretto ACP, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102.

- 
100. Rodrigues-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Davalos V, Gomez- Mancebo JR, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in Chronic Chagas' disease. *Ecocardiography*. 1998;15(3):271-7.
  101. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*. 1994;84(4-5):261-7.
  102. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):167-78.
  103. Nunes MCP, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GAA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):372-9.
  104. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC, Horizonte B. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.015.
  105. Ardito SQ. Impacto da fibrilação atrial no prognóstico da insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2018.
  106. Benchimol-Barbosa PR, Barbosa-Filho J. Mechanical cardiac remodeling and new-onset atrial fibrillation in long-rterm follow-up of subjects with

- 
- chronic Chagas disease. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:251-262.
107. Bestetti RB. Cardiomiopatia chagásica crônica. Diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Cardiol Est S Paulo.* 2016;26(4):246-52.
108. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
109. Parra AV, Rodrigues A, Cancelli S, Cordeiro JÁ, Bestetti RB. Impact of socioeconomic status on outcome of a Brazilian heart transplant recipients cohort. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):142-3.
110. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
111. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60.





## 8. ANEXOS



**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**  
Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/04

Parecer n.º 21781

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O projeto de pesquisa CAAE n.º 02716112.6.0000.5415, sob a responsabilidade de Marcelo Arruda Nakazone, com o título "Fatores de risco para mortalidade geral, curso clínico comparado a outras cardiomiopatias e efeito de comorbidades em pacientes com Doença de Chagas Crônica" está de acordo com a resolução da CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 15 de maio de 2012.

  
Prof. Dr. Fernando Batigália  
Presidente do CEP/FAMERP

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 - CEP 15090-000 - São José do Rio Preto - SP - Brasil  
Tel. (17) 3201-6700 - Fax (17) 3229-1777 - [www.famerp.br](http://www.famerp.br)

## 9. APÊNDICES

---

## 9. APÊNDICES



## P3606 | BEDSIDE

**Comparison of the clinical course of Chagas cardiomyopathy with that of Chagas cardiomyopathy associated with chronic obstructive coronary artery disease**

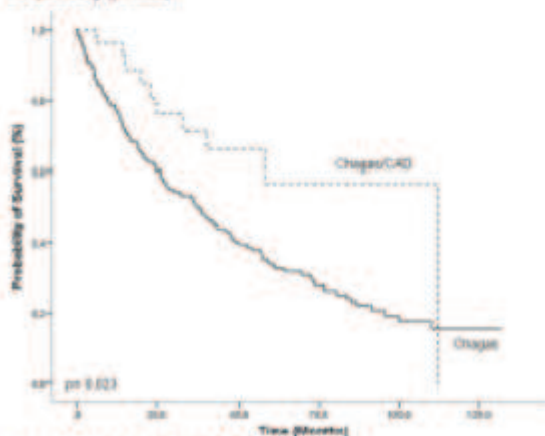
A.P. Otaviano, A. Cardinali-Nelo, A.M.S. Rodrigues, M.A. Nakazono, R. Bostaffi, Hospital de Base, Faculty of Medicine of São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, Brazil

**Background:** Chagas cardiomyopathy (ChCM) affects about 20% of patients with chronic Chagas disease. Chronic heart failure (CHF) may affect from 14% to 76% of patients with ChCM. The coronary arteries in ChCM patients are usually free of obstructive coronary artery disease (OCAD). In areas where the disease is endemic, however, ChCM and OCAD may coexist in a same patient with CHF. The clinical course of patients with CHF due to ChCM associated with OCAD (ChCM-OCAD) is not known.

**Purpose:** Accordingly, the aim of this study was to compare the clinical course of ChCM-OCAD patients with that of ChCM with CHF.

**Methods:** The study population comprised 217 patients with the diagnosis of CHF due to ChCM, and 28 patients with CHF due to ChCM-OCAD. All patients had a positive serology for Chagas disease, a left ventricular ejection fraction  $<55\%$  on 2-dimensional echocardiogram, and were followed from January, 2000 to January, 2010. Patients underwent coronary angiography because of precordial chest pain or major risk factors for OCAD. A luminal narrowing  $>70\%$  was diagnostic of OCAD. Patients received standard treatment for CHF.

**Results:** Mean age was  $57 \pm 14$  years in patients with ChCM and  $58 \pm 8$  years in those with ChCM-OCAD ( $p < 0.005$ ). On admission, mean systolic blood pressure was  $105.7 \pm 16.1$  in ChCM patients and  $118.2 \pm 15.9$  mmHg in those with ChCM-OCAD ( $p < 0.005$ ), whereas diastolic blood pressure was  $70.1 \pm 10.8$  in ChCM patients, and  $75.7 \pm 12.3$  mmHg in those with ChCM-OCAD ( $p < 0.01$ ). Pacemaker wear was seen in 116 out of 217 (53%) patients of the ChCM group, and in 9 out of 28 (32%) patients in the ChCM-OCAD group ( $p = 0.04$ ). Ventricular premature contractions were detected in 108 of 217 (47%) ChCM patients, and in 6 of 28 (21%) ChCM-OCAD patients ( $p = 0.009$ ). Segmental wall motion abnormalities on echocardiogram were observed in 78 of 217 (36%) ChCM patients, and in 17 of 28 (61%) ChCM-OCAD patients ( $p = 0.01$ ). Mean left ventricular diastolic diameter (LVDD) was  $54.6 \pm 9$  mm in ChCM patients and  $61.1 \pm 6.7$  in ChCM-OCAD patients ( $p = 0.05$ ). Median follow up was 27 (9, 48) months. There were 138 deaths (64%) in ChCM group, and 10 deaths (36%) in ChCM-OCAD group ( $p < 0.005$ ). A Cox-proportional hazards model established that the LVDD was the only independent predictor of mortality for this patient population [(Wald coefficient: 32; Hazard Ratio: 1.05 (95% Confidence Interval from 1.03 to 1.07);  $p < 0.005$ ]. Survival probability by Kaplan-Meier at 12, 24, 36, and 48 months were 78%, 61%, 51%, and 40% in ChCM patients, and 96%, 80%, 71%, and 66%, in ChCM-OCAD patients, respectively ( $p = 0.02$ ).



**Conclusion:** Therefore, patients with ChCM patients with CHF have a poor prognosis in comparison with patients with ChCM-OCAD patients. This fact can probably be ascribed to the more intense left ventricular remodeling process and poor hemodynamic profile on admission, observed in ChCM patients in comparison to those seen in ChCM-OCAD patients.