

## Artigo Original

# Modelos Preditivos de Disfunção Sistólica Moderada ou Grave na Doença de Chagas Baseados em Dados Clínicos, Eletrocardiográficos e Radiológicos

Andréa Silvestre de Sousa, José Borges-Pereira, Alejandro Hasslocher-Moreno, Sérgio Salles Xavier

**Resumo:** **Objetivo:** Desenvolver modelos preditivos de disfunção sistólica moderada ou grave na doença de Chagas, avaliada pelo ecocardiograma, a partir de dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos. **Métodos:** Estudo seccional em uma coorte de 604 pacientes com doença de Chagas, recrutados no período de 03/90 a 12/97, submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica. A probabilidade de disfunção ( $FE < 45\%$ ) foi estimada pelos coeficientes das variáveis selecionadas na regressão logística "stepwise". O ponto de corte utilizado para identificar a disfunção foi o definido pela curva ROC como o de melhor acurácia. **Resultados:** Com o valor preditivo negativo de 100%, o eletrocardiograma normal excluiu a presença de disfunção, tornando desnecessária a aplicação dos modelos multivariados. O modelo com sexo e variáveis eletrocardiográficas obteve sensibilidade de 81% e especificidade de 78% para o diagnóstico de disfunção, com valor preditivo positivo de 61% e negativo de 91%, quando aplicado aos pacientes com ECG alterado. Índice cárdio-torácico  $> 0,5$  apresentou especificidade de 93%. A adição desta variável ao modelo eletrocardiográfico resultou em aumento de sua acurácia, com valor preditivo positivo de 70% entre os pacientes com ECG alterado. A adição de outras variáveis clínicas (sintomas e comorbidades) não resultou em aumento significativo da acurácia. O modelo eletrocardiográfico foi validado através de sua aplicação em 263 pacientes com doença de Chagas de uma coorte rural, com excelente reprodutibilidade (sensibilidade=83% e especificidade=76%). **Conclusão:** Com o uso dos modelos preditivos foi possível identificar disfunção moderada ou grave na doença de Chagas a partir de dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos.

## Instituições:

Hospital Evandro Chagas- Fundação Oswaldo Cruz  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- UFRJ  
ProEcho- Universidade Estácio de Sá  
Rio de Janeiro- RJ

## Correspondência:

Andréa Silvestre de Sousa  
Rua 19 de fevereiro, 185/605  
Botafogo- Rio de Janeiro- RJ  
CEP 22280-030

## Descritores:

Doença de Chagas, Cardiopatia Chagásica Crônica, Disfunção Ventricular.

onde se estimam entre 16 a 18 milhões de pessoas infectadas<sup>1</sup>, 5 milhões das quais estão no Brasil<sup>2,3</sup>. A cardiopatia chagásica crônica é a forma clínica mais freqüente da doença e a maior determinante de sua morbi-mortalidade, definida pela extensão do acometimento miocárdico, que se expressa pelo grau de disfunção ventricular.

Ensaio clínico têm demonstrado os benefícios de intervenções farmacológicas, principalmente dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em prolongar a sobrevida de pacientes com fração de ejeção abaixo de 40%, mesmo assintomáticos<sup>4-6</sup>, o que também tem sido recomendado na cardiopatia chagásica<sup>7</sup>. Considerando-se que a prevalência de disfunção ventricular moderada ou grave na doença de Chagas tem sido estimada entre 14 a 18%<sup>8,9</sup>,

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas permanece como um grave problema de saúde pública na América Latina,

haveria no Brasil um contingente de 750 a 900 mil indivíduos com cardiopatia chagásica já com indicação de intervenção farmacológica específica, capaz de promover uma redução no risco relativo de morte na ordem de 12 a 40%<sup>4-6</sup>. No entanto, identificar estes pacientes apenas com dados clínicos seria inadequado, pois mais da metade deles é completamente assintomática<sup>9</sup>. Dos métodos existentes capazes de avaliar a função ventricular, o ecocardiograma é o mais utilizado, por ser um exame não invasivo, amplamente disponível, de relativo baixo custo. No entanto, sua utilização é restrita na zona rural do nosso país, onde a doença é endêmica, e mesmo nos centros urbanos. A melhor estratégia seria desenvolver métodos complementares ainda mais simples que pudessem prever a disfunção ventricular.

A proposta deste trabalho é desenvolver modelos preditivos de disfunção ventricular moderada ou grave na doença de Chagas, a partir de dados clínicos objetivos e de métodos complementares simples, como o ECG e o RX de tórax.

## MÉTODOS

### SELEÇÃO DE PACIENTES

No período de março de 1990 a dezembro de 1997, 697 pacientes com diagnóstico sorológico para doença de Chagas confirmado por pelo menos duas técnicas distintas (uma das quais a imunofluorescência indireta) foram incluídos em um estudo longitudinal de morbimortalidade, desenvolvido no Hospital Evandro Chagas (HEC), FIOCRUZ. Foram excluídos 93 pacientes por estarem impossibilitados de continuar o acompanhamento no HEC, ou por apresentarem cardiopatia não chagásica, permanecendo 604 pacientes que constituem a população estudada.

## METODOLOGIA

Os pacientes incluídos na coorte foram submetidos à avaliação clínico-epidemiológica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica na semana de admissão do estudo, sendo acompanhados regularmente no ambulatório do HEC.

A avaliação clínico-epidemiológica foi registrada em ficha específica, baseada nas recomendações contidas no relatório técnico nº 1 do CNPq (1974) sobre epidemiologia da doença de Chagas<sup>10</sup>. O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado nos critérios definidos no estudo de Framingham<sup>11</sup>.

A avaliação eletrocardiográfica foi realizada por dois cardiologistas de forma cega, que utilizaram o código de Minnesota<sup>12</sup>, adaptado para doença de Chagas<sup>13</sup>.

A avaliação radiológica foi feita por uma única examinadora, radiologista, que identificou cardiomegalia através do índice cárdio-torácico acima de 0,5.

Ecocardiograma uni e bidimensional foi realizado em todos os pacientes por um único examinador utilizando os aparelhos: Shimadzu, modelo Shimasonic SDU-700 (1990 a 1994); Interspec, modelo Apogee (1995 a 1996); Hitachi (a partir de 1997). Foram utilizados os cortes convencionais para-externais, apicais, subcostais e supra-externais, além de variações dos mesmos, visando uma melhor identificação de alterações segmentares localizadas, como os aneurismas de ponta.

A função sistólica foi avaliada de forma objetiva através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teichholz e Kreulen<sup>14</sup>, além de avaliação semi-quantitativa, definindo a disfunção como leve, moderada ou grave, o que é mais importante para cardiopatias com acometimento segmentar, como a chagásica<sup>15</sup>.



## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis estudadas foram armazenadas em um banco de dados do programa EpilInfo, versão 6.04. A análise univariada foi realizada no próprio EpilInfo, utilizando o teste chi-quadrado ou o teste exato de Fisher, para comparação de variáveis categóricas. Teste t de *Student* e análise de variância (ANOVA) foram utilizados para comparação de médias. Para realização de análise multivariada, foi empregado o programa estatístico SPSS, versão 9.0, sendo utilizada a regressão logística, que permitiu estimar a probabilidade de disfunção moderada ou grave pela seguinte equação:

$$\text{Pr (disfunção)} = \frac{e^{a+b*x_1+c*x_2+d*x_3}}{1+e^{a+b*x_1+c*x_2+d*x_3}}$$

Onde:

- a** é o intercepto;
- b, c e d** são os coeficientes estimados das variáveis  $x_1$ ,  $x_2$  e  $x_3$ , respectivamente;
- $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$**  são as variáveis selecionadas.

Para determinar o ponto de corte a partir do qual era estabelecida a presença de disfunção, curvas ROC (*receiver operator characteristic*) foram construídas, definindo a acurácia dos diversos modelos propostos.

O nível de significância para todos os testes foi estabelecido em 5%.

## VALIDAÇÃO DOS MODELOS PREDITIVOS

Para validação dos resultados da série urbana, um dos modelos preditivos desenvolvidos foi aplicado a uma coorte rural de 298 pacientes com doença de Chagas, residentes no município de Virgem da Lapa, Minas Gerais, selecionados aleatoriamente e submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica, em 1995. Todos os ecocardiogramas foram realizados pelo mesmo ecocardiografista responsável pelos exames da coorte urbana, que utilizou um equipamento portátil, marca ESAOTE, modelo

SIM 5000. A avaliação clínica e eletrocardiográfica foi realizada pelo primeiro autor do trabalho<sup>16</sup>, infectologista, responsável pela coorte rural. O modelo preditivo contendo apenas variáveis clínicas simples (sexo e idade) e alterações eletrocardiográficas foi aplicado nesta população rural, após exclusão dos pacientes com evidências de cardiopatia não chagásica.

## RESULTADOS

### Características Gerais da População

A média de idade dos 604 pacientes incluídos no estudo foi de  $46,6 \pm 12$ , mediana de 46, variando de 16 a 84 anos, com predomínio do sexo feminino (332 pacientes – 55%).

Quanto às co-morbidades, hipertensão arterial sistêmica foi diagnosticada em 110 pacientes da coorte (18%) e diabetes mellitus em 16 (3%). A maioria dos pacientes (61%) era assintomática. O sintoma cardiovascular mais freqüente foi palpitação (143 pacientes – 24%). Insuficiência cardíaca foi diagnosticada em 52 pacientes (9%).

O ECG foi considerado anormal em 345 pacientes (57%). Distúrbio da condução intraventricular foi encontrado em 267 pacientes (44%) sendo o bloqueio de ramo direito (BRD) a alteração eletrocardiográfica mais freqüente (226 pacientes – 38%).

Cardiomegalia esteve presente em 100 pacientes (17%).

Alteração da contratilidade miocárdica (segmentar ou difusa) foi encontrada em 187 pacientes (31%). Na avaliação ao bidimensional, a função ventricular foi estimada como normal em 462 pacientes (76%), levemente deprimida em 37 (6%), moderadamente deprimida em 45 (8%) e gravemente deprimida em 60 (10%).

## ANÁLISE UNIVARIADA

As variáveis que demonstraram associação com

a presença de disfunção ventricular moderada ou grave na análise univariada foram:

- clínicas: idade, dispnéia, dor precordial, palpitação, pré-síncope e síncope;
- radiológica: índice cárdio-torácico > 0,5;
- eletrocardiográficas: zona eletricamente inativa (ZEI), alteração primária da repolarização ventricular (APRV), extra-sístole ventricular (ESV), sobrecarga ventricular esquerda (SVE), bloqueio do ramo esquerdo (BRE), bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo (BDASE), BRD+BDASE, bloqueio átrio-ventricular (BAV) de 1º grau e ritmo de marca-passo (MP).

Tanto o ECG como o RX de tórax normais apresentaram alto valor preditivo negativo (100% e 92%, respectivamente) para a disfunção moderada ou grave. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos de cada uma das variáveis do ECG e RX de tórax diferiram de acordo com a força de associação individual destes dados com a disfunção moderada ou grave.

### ANÁLISE MULTIVARIADA E CURVAS ROC

Para identificar as variáveis que se associaram de forma independente à presença de disfunção moderada ou grave, foram construídos 4 modelos de regressão logística, capazes de prever a probabilidade do evento: Eletrocardiográfico (A), Clínico Restrito (B), Clínico Ampliado (C), Clínico Completo (D). Em cada modelo foi definido um ponto de corte como o de maior acurácia da curva ROC, a partir do qual os pacientes devem ter o diagnóstico de disfunção presumido.

Na *Tabela 1* estão descritas as variáveis explicativas e as selecionadas como independentes em cada um dos modelos, assim como o ponto de corte, com suas sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Na *Figura 1* são comparadas as curvas ROC dos 4 modelos.

### PROBABILIDADES ESTIMADAS DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR MODERADA OU GRAVE

Na *Tabela 2* estão descritas as probabilidades estimadas de disfunção moderada ou grave para

**TABELA 1. ANÁLISE MULTIVARIADA – MODELOS PREDITIVOS DE DISFUNÇÃO**

	Variáveis Explicativas	Variáveis Independentes	Corte	S	E	VPP	VPN
<b>A</b>	todas do ECG, sexo e idade	ZEI, APRV, ESV, BRE, BRD, BDASE, MP, sexo masculino	15%	81%	78%	43%	96%
<b>B</b>	todas de A, cardiomegalia	ZEI, APRV, ESV, BRE, MP, BRD + BDASE, sexo masculino, cardiomegalia	16%	85%	84%	53%	96%
<b>C</b>	todas de B, palpitação, dor precordial, síncope, pré-síncope	ZEI, APRV, ESV, BRE, BRD + BDASE, cardiomegalia, sexo masculino, síncope	18%	87%	84%	53%	97%
<b>D</b>	todas de C, HAS, DM	todas as de C, HAS	18%	86%	87%	58%	97%

S.: sensibilidade; E.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ZEI: zona eletricamente inativa; APRV: alteração primária da repolarização ventricular; ESV: extra-sístole ventricular; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BRD: bloqueio do ramo direito; BDASE: bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; MP: ritmo de marca-passo.

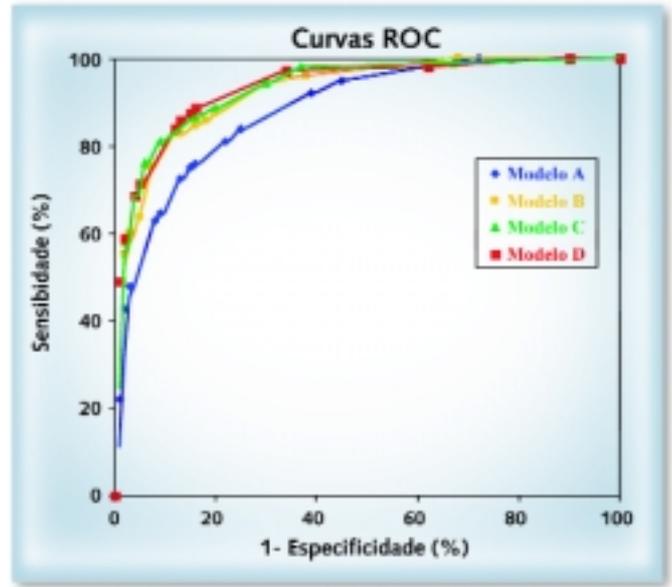
as diversas combinações de alterações eletrocardiográficas, radiológicas e sexo. As combinações de ECG descritas correspondem a 98% das alterações na população estudada.

**VALIDAÇÃO DO MODELO PREDITIVO A EM UMA COORTE RURAL**

A média de idade dos pacientes da série rural foi superior a deste estudo, sem diferenças em relação ao sexo. Quando comparadas as prevalências das alterações eletrocardiográficas entre as duas séries, apenas ESV demonstrou diferença estatisticamente significativa, sendo mais freqüente na coorte rural. Não houve diferenças significativas na análise da função ventricular entre as duas populações, tanto ao modo M, como ao bidimensional.

Quando o modelo preditivo A foi aplicado à coorte rural, mantendo-se a análise eletrocardio-

**FIGURA 1- CURVAS ROC DOS QUATRO MODELOS**



gráfica do primeiro autor, infectologista, observou-se expressiva similaridade no poder diagnóstico do teste, como demonstrado na

**TABELA 2: PROBABILIDADES ESTIMADAS DE DISFUNÇÃO MODERADA OU GRAVE DE ACORDO COM O PADRÃO ELETROCARDIOGRÁFICO, SEXO E RX DE TÓRAX**

ECG	n (%)	Masculino			Feminino		
		RX ausente	RX normal	RX anormal	RX ausente	RX normal	RX anormal
BRD+BDASE	81(23)	15%	3%	64%	8%	4%	42%
BRD+BDASE+ESV	54(16)	62%	40%	92%	44%	21%	82%
BRD+BDASE+ZEI	4(1)	73%	51%	95%	57%	29%	88%
BRD	61(18)	8%	3%	34%	4%	1%	17%
BRD+ESV	18(5)	44%	16%	77%	27%	7%	57%
ESV	30(9)	26%	16%	77%	14%	7%	57%
APRV	24(7)	21%	22%	84%	12%	10%	67%
APRV+ESV	9(3)	71%	65%	97%	54%	43%	93%
BDASE	14(4)	7%	3%	34%	4%	1%	17%
BDASE+ESV	14(4)	42%	16%	77%	25%	7%	57%
BRE	7(2)	33%	20%	82%	19%	9%	64%
BRE+ESV	7(2)	82%	62%	97%	68%	39%	92%
ZEI+ESV+APRV	4(1)	97%	95%	99%	95%	88%	99%
MP+ESV	8(2)	64%	36%	91%	46%	18%	80%
MP	4(1)	16%	8%	61%	8%	3%	38%

BRD: bloqueio do ramo direito, BDASE: bloqueio da divisãc antero-superior do ramo esquerdo, ESV: extra-sístolia ventricular, ZEI: zona eletricamente inativa, APRV: alteração primária da repolarização ventricular, BRE: bloqueio do ramo esquerdo, MP: marca-passo.

**TABELA 3: VALIDAÇÃO DO MODELO PREDITIVO A – COMPARAÇÃO COM A COORTE RURAL**

Estudos	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
Coorte rural	83%	76%	35%	97%
Presente estudo	81%	78%	43%	96%

Tabela 3. O ponto de corte utilizado foi de 15%, como definido inicialmente para o modelo A.

**DISCUSSÃO**

O perfil de morbidade desta população foi bastante inferior ao habitualmente descrito para outros estudos urbanos, e muito semelhante ao de séries rurais, o que pode ser demonstrado pela elevada prevalência de indivíduos assintomáticos, com ECG normal e, principalmente, sem disfunção sistólica importante, dados comparáveis à coorte de Virgem da Lapa (MG). Este baixo perfil de morbidade em um centro urbano ocorre porque a maioria dos pacientes foi encaminhada de bancos de sangue, e não motivada por sintomas, como nos estudos de hospitais terciários. Devido à baixa prevalência de disfunção moderada ou grave, os valores preditivos positivos dos modelos probabilísticos descritos podem ser inferiores aos desejados. Com um valor preditivo negativo de 100%, a ausência de um ECG alterado excluiu a princípio a presença de disfunção moderada ou grave, não sendo necessária a aplicação dos modelos estatísticos em 43% desta população, cujo ECG foi normal. Contudo, em presença de ECG alterado, a probabilidade de disfunção variou de 4% a 97%, uma ampla faixa, sem poder diagnóstico, onde os modelos probabilísticos devem ser aplicados. A utilização dos modelos apenas em indivíduos com ECG alterado (57% desta série) aumentou o valor preditivo positivo do teste, já que neste subgrupo de pacientes a

prevalência de disfunção moderada ou grave foi maior. Assim, o VPP do modelo A subiu de 43% para 61% quando observados apenas os pacientes com ECG alterado.

A introdução da variável radiológica ao modelo B elevou a acurácia do teste, o que pode ser visualizado pelo deslocamento da curva ROC para a esquerda, atingindo um VPP de 70%, quando aplicado nos pacientes com ECG alterado. O poder discriminatório do RX de tórax permitiu tanto identificar a disfunção não observada com a informação isolada do ECG (ex.: probabilidade de disfunção de 8% para BRD + BDASE foi redefinida em 42% e 4%, com e sem cardiomegalia, respectivamente), como discriminar os dados em probabilidades limítrofes (ex.: probabilidade de 15%, valor do ponto de corte no modelo A, para BRD + BDASE e sexo masculino redefinida em 64% e 3%, com e sem cardiomegalia, respectivamente). Outras variáveis também apresentaram poder discriminatório quando adicionadas a outras alterações eletrocardiográficas. A extra-sístole ventricular, por exemplo, pela sua elevada prevalência, aumenta a probabilidade de disfunção quando associada a variáveis de menor morbidade (ex.: a probabilidade se eleva de 7% para 42% quando se acrescenta ESV ao BRD, no paciente do sexo masculino).

A adição de variáveis clínicas (modelo C) e comorbidades (modelo D) não elevou a acurácia do teste, o que pode ser observado pela superposição das curvas ROC destes modelos com a

de B. Síncopa, a variável clínica selecionada pelo modelo C, apesar de forte associação com a presença de disfunção, que foi demonstrada por um elevado coeficiente na regressão logística, foi pouco prevalente nesta série (3%), o que não permitiu um acréscimo no poder discriminatório deste modelo.

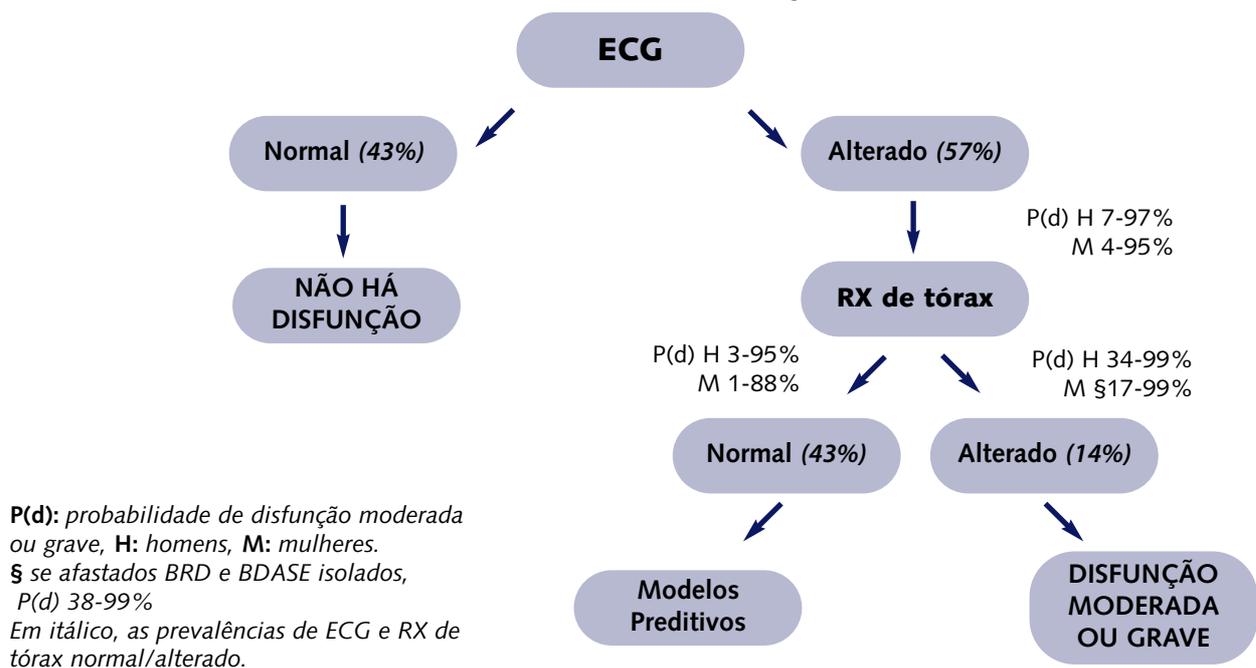
Os pacientes com ECG alterado e cardiomegalia ao RX de tórax (14% da casuística), apresentaram uma probabilidade de disfunção de 34% a 99% entre homens, e 17% a 99% entre mulheres, independente da alteração do ECG. Entre as mulheres, o valor de 17% ocorreu apenas nos casos de BRD e BDASE isolados. Se afastadas estas duas alterações, a probabilidade de disfunção nas mulheres aumenta para 38% a 99%. Utilizando o ponto de corte de 16% do modelo B, é possível fazer o diagnóstico de disfunção moderada ou grave em todos os pacientes com cardiomegalia e ECG alterado (afastando BRD e BDASE isolados em mulheres), restando apenas 43% da população onde necessariamente devem ser aplicados os modelos preditivos. Nestes últimos a probabilidade de

disfunção pode ser calculada pela fórmula da regressão logística, ou simplificada pesquisada na Tabela 2. Esta estratégia diagnóstica foi esquematizada na Figura 2.

O algoritmo foi iniciado com um teste de elevada sensibilidade – 100% (ECG normal vs. alterado), o que é recomendado no estágio inicial de um processo diagnóstico, permitindo a exclusão da doença (VPN de 100%). Em seguida foi utilizado um teste mais específico para confirmar o diagnóstico, afastando os falsos-positivos, o que foi possível neste modelo quando a cardiomegalia se associou ao ECG alterado. Em todos os testes o ponto de corte foi definido como o de maior acurácia, o que pode ser modificado pelo pesquisador: reduzindo-o, quando se deseja maior sensibilidade (em detrimento de tratamentos desnecessários) ou elevando-o, o que aumenta sua especificidade (objetivando tratar apenas os indivíduos mais graves, na escassez de recursos).

O modelo preditivo A foi aplicado em uma população rural, com perfil de morbidade semelhante ao deste série, mantendo a avaliação

**FIGURA 2- ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA DE DISFUNÇÃO MODERADA OU GRAVE**



eletrocardiográfica inicial do primeiro autor<sup>16</sup>, não cardiologista. A similaridade dos dados, descrita na *Tabela 3*, permitiu a validação do modelo, confirmando que os resultados deste estudo podem ser reproduzidos em outras populações, inclusive no campo, não necessitando da presença de um cardiologista, identificando os pacientes com indicação para tratamento específico com inibidores da enzima de

conversão de angiotensina.

Utilizando variáveis clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas, amplamente disponíveis e baixo custo, foi possível definir uma estratégia de rastreamento da disfunção sistólica moderada ou grave na doença de Chagas, identificando os pacientes que se beneficiam de terapêutica específica para insuficiência cardíaca, objetivando a redução da morbi-mortalidade desta doença.

## PREDICTIVE MODELS OF SEVERE OR MODERATE SYSTOLIC DYSFUNCTION IN CHAGAS' DISEASE BASED ON CLINICAL, ELECTROCARDIOGRAPHIC AND RADIOLOGIC DATA

**Descriptors:** Chagas' disease, Chronic Chagasic Cardiomyopathy, Ventricular Dysfunction.

**Summary: Objective:** Identify predictors of moderate or severe dysfunction in Chagas' disease patients, evaluated by echocardiography, based in clinical, electrocardiographic and radiological data. **Methods:** Prospective investigation of 604 Chagas' disease patients, recruited from 03/90 until 12/97, who underwent clinical evaluation, electrocardiogram, chest X-ray and two-dimensional echocardiography. The predicted probability of dysfunction (EF<45%) was estimated by the coefficients from the stepwise logistic regression model. The cutpoint used to identify dysfunction was that one defined by the ROC curve as being the most accurate. **Results:** The normal electrocardiogram displayed a 100% negative predictive value. It excluded the presence of dysfunction, so the multivariate models was not necessary. The model featuring sex and electrocardiographic variables showed a sensitivity of 81% and a specificity of 78% for a diagnosis of dysfunction with a positive predictive value of 61% and a negative value of 91% when applied to patients with an abnormal electrocardiogram. The cardiothoracic ratio>0.5 showed a specificity of 93%. The addition of this variable to the electrocardiographic model resulted in an increase in its accuracy, with a positive predictive value of 70% among patients with an abnormal electrocardiogram. Addition of other clinical variables (symptoms and comorbidities) did not result in a significant increase in accuracy. The electrocardiographic model was validated through its employment in 263 Chagas' disease patients from a rural cohort with an excellent reproducibility (sensitivity= 83% and specificity= 76%). **Conclusion:** The employment of predictive models made it possible to identify moderate or severe dysfunction in Chagas' disease based on clinical, electrocardiographic, and radiological data.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. World Health Organization. Control of Chagas' disease: report of a WHO expert committee. Geneva, 1991: 1-95 (Technical Report Series, 811).
02. Dias JCP. A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro 1993; **9**: 201-9.
03. Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, Silveira AC - Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil: 1975-1980. Rev Inst Med Trop São Paulo 1984; **26**: 192-204.
04. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; **316**: 1429-35.
05. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; **327**: 669-77.
06. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; **327**: 685-91.
07. Marin-Neto, JA, Simões MV, Sarabanda AVL - Forma crônica cardíaca. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M, eds. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2000. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 266-96.
08. Xavier SS, Borges-Pereira J, Pirmez C, Hasslocher-Moreno A - Estudo ecocardiográfico da doença de Chagas em área endêmica: um trabalho de campo. Anais do sétimo Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 1996; **17**.
09. Xavier SS - Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da doença de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999.
10. CNPQ. Epidemiologia da doença de Chagas: objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Brasília, 1974 (Relatório Técnico nº 1).
11. McKee, P.A.; Castelli, W.P.; McNamara, P.M.; Kannel, W.B. - The natural history of congestive heart failure, the Framingham study. N Engl J Med 1971; **285**: 1441-9.
12. Rose G, Blackburn H, Gillium RF, Prineas RJ - Cardiovascular survey methods. World Health Organization, Monograph Series nº 56 1982.
13. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleigh AC, Ramos NB et al. - Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of Brazilian community. Circulation 1987; **75**: 1140-5.
14. Teicholz LE, Kreulen T - Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; **37**: 7-11.
15. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS - Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. Am Heart J 1989; **118**: 1259-65.
16. Borges-Pereira J, Xavier SS, Pirmez C, Coura JR - Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. IV - Aspectos clínicos e epidemiológicos do aneurisma ventricular esquerdo. Rev Soc Bras Med Trop 1998; **31**: 457-63.