

Aneurisma Apical na Fase Crônica da Doença de Chagas: Prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes

Artigo
Original

10

Apical Aneurysm in the Chronic Phase of Chagas Disease:
Prevalence and Prognostic Value in an Urban Cohort of 1053 Patients

Sérgio Salles Xavier; Andréa Silvestre de Sousa, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil, Francisco Gonçalves Gabriel, Marcelo Teixeira de Holanda, Alejandro Hasslocher-Moreno

Fiocruz, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Doença de Chagas, Aneurisma apical, Prognóstico

Key words: Chagas' disease, Apical aneurysm; Prognosis

Resumo

Abstract

Objetivos: Avaliar a prevalência e o valor prognóstico do aneurisma apical em uma coorte urbana de pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

Objectives: To evaluate the prevalence and the prognostic value of apical aneurysm in an urban cohort of patients in the chronic phase of Chagas Disease.

Métodos: Estudo prospectivo, longitudinal, de uma coorte de 1053 pacientes com doença de Chagas, recrutados no período de 03/1990 a 03/2002 e acompanhados até 03/2003. Todos foram submetidos a exame clínico, ECG, RX de tórax e ecocardiograma na admissão. Aneurisma apical foi diagnosticado ao ecocardiograma pela presença de deformidade, para fora, da linha endocárdica, persistindo em sístole e diástole. Na análise estatística univariada foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas, e o teste t de Student para a comparação de médias entre dois grupos. Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier), estratificadas de acordo com a presença ou ausência de aneurisma apical, foram construídas para a coorte como um todo e para subgrupos específicos. O teste de log-rank foi utilizado para a comparação das curvas de sobrevivência. Análise uni e multivariada de Cox foram realizadas para avaliar o valor prognóstico do aneurisma apical.

Methods: Prospective longitudinal study of a cohort of 1053 Chagas Disease patients recruited between March 1990 and March 2002 and followed up until March 2003. All patients underwent clinical examination, ECG, thoracic X-ray and echocardiography on admission to the hospital. The apical aneurysm was diagnosed by echocardiography in the presence of endocardial off-line deformity and persisting systole and diastole. For the univariate statistical analysis, we employed the Chi-square test to compare categorical variables and Student's t test to compare mean values of both groups. Survival curves (Kaplan-Meier), stratified according to the presence or absence of apical aneurysm, were built for the cohort as a whole as well as for specific subgroups. We applied the log-rank test to compare the survival curves. Univariate and multivariate Cox analysis were employed to evaluate the prognostic value of the apical aneurysm.

Resultados: A prevalência de aneurisma ventricular foi de 14%, sendo que 24% entre os pacientes com ECG alterado e 2% naqueles com ECG normal. Aneurisma apical foi associado à maior frequência de insuficiência cardíaca e cardiomegalia (índice cardiotorácico >0,5), menor fração de ejeção de VE, maiores diâmetros cavitários e maior frequência de trombo mural, quando comparados aos pacientes sem aneurisma apical. Em um período de acompanhamento de 66±43 meses, a mortalidade global foi de 10%, sendo que 21% nos pacientes com aneurisma e 8% nos demais (p<0,0001 – RR: 3,2 – IC=2-5,3). Na análise univariada de Cox, a presença de aneurisma apical foi significativamente associada à maior mortalidade geral, à cardíaca e à súbita. Na análise

Results: The prevalence of ventricular aneurysm was 14%, with 24% of the patients showing abnormal ECG and 2% showing normal ECG. Apical aneurysm was associated with a higher frequency of cardiac insufficiency and cardiomegaly (cardiothoracic index >0.5), lower left ventricular ejection fraction, larger cavity diameters and a higher frequency of mural thrombosis when compared to patients without apical aneurysm. During a 66±43-month-follow-up, global mortality rate was 10% affecting 21% of the patients with aneurysm and 8% of the remaining patients (p<0.0001 – RR: 3.2 – IC=2-5.3). At the univariate Cox analysis, presence of apical aneurysm was strongly associated with higher general, cardiac, and

multivariada, no entanto, quando ajustada para a função ventricular, o aneurisma apical deixou de ser um preditor independente de óbito, tanto para a população amostral quanto para o subgrupo específico de pacientes com ECG alterado.

Conclusões: A prevalência de aneurisma apical nesta coorte foi inferior ao descrito na literatura. No presente estudo, o aneurisma apical foi um marcador de maior acometimento da função miocárdica, mas não se constituiu em um preditor independente de óbito (morte geral, morte cardíaca ou morte súbita).

Introdução

Quase um século após a sua descrição inicial, a doença de Chagas permanece um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da OMS estimam em 16 a 18 milhões o número de infectados na América Latina, sendo 5 milhões no Brasil¹. A lesão apical da cardiopatia chagásica crônica, geralmente manifestada como aneurisma, foi descrita inicialmente por Carlos Chagas, em 1916² e, desde então, tem sido considerada como um dos aspectos mais característicos, embora não patognomônico, desta doença. Diversos estudos anatomopatológicos, ou de métodos diagnósticos como a ventriculografia contrastada e a ecocardiografia, têm sido publicados, descrevendo aspectos diversos do aneurisma apical na doença de Chagas³⁻⁹. Esses estudos, no entanto, são geralmente de natureza transversal, com casuística pequena e selecionada de pacientes. O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência e o valor prognóstico independente do aneurisma apical, em uma grande série não-selecionada de pacientes, na fase crônica da doença de Chagas.

Metodologia

Estudo prospectivo, longitudinal, de coorte, constituída por 1053 pacientes consecutivos com diagnóstico de doença de Chagas, confirmado por pelo menos duas técnicas sorológicas distintas (imunofluorescência e ELISA), recrutados no período de 03/1990 a 03/2002, e seguidos até 03/2003. Pacientes com evidências de cardiopatia não-chagásica foram excluídos da coorte.

Os pacientes incluídos são de procedências diversas: 37% são representados por candidatos a doadores de sangue, encaminhados de bancos de sangue a partir de uma sorologia positiva para doença de Chagas; 13% foram recrutados a partir de busca ativa, através da realização de exame sorológico em parentes e conhecidos dos pacientes da coorte que tivessem história epidemiológica positiva; e os demais pacientes foram encaminhados da rede

sudden mortality. However, at the multivariate analysis, when applied to ventricular function, was no longer an independent death predictor neither for the sample population nor the specific group of patients with abnormal ECG.

Conclusion: The prevalence of apical aneurysm in this cohort was smaller than that described in the literature. In the present study, apical aneurysm was a more relevant myocardial function marker, but it did not prove to be an independent death predictor (general, cardiac, and sudden mortality).

hospitalar (42%) ou por procura espontânea (8%).

Todos os pacientes foram submetidos, no momento de admissão na coorte, a um protocolo de avaliação que incluía exame clínico completo, eletrocardiograma de 12 derivações, RX de tórax e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler.

Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único observador, sendo utilizados três ecocardiógrafos distintos ao longo dos 12 anos de recrutamento. Foram realizados os cortes convencionais paraesternais, supra-esternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares).

A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen. Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida¹⁰.

Aneurisma ventricular foi diagnosticado na presença de deformidade, para fora, da linha endocárdica, persistindo em sístole e diástole^{3,11}.

Os óbitos foram classificados como de origem cardíaca ou não-cardíaca. Foram considerados óbitos de origem cardíaca os causados por:

- Morte súbita: definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência no prazo de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável¹²
- Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações.
- Morte por um evento embólico: definido como óbito

decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio isquêmico-sistêmico presumivelmente embólico

Na análise estatística univariada foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas, e o teste t de Student para a comparação de médias entre 2 grupos. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição da amostra.

Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) estratificadas de acordo com a presença ou ausência de aneurisma apical foram construídas para a coorte populacional e para subgrupos específicos (com e sem disfunção ventricular). O teste de log-rank foi utilizado para a comparação das curvas de sobrevida.

A análise multivariada de Cox, incluindo diversas variáveis clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, foi realizada para avaliar o valor prognóstico independente do aneurisma apical para morte total, morte cardíaca e morte súbita. Regressão logística (*stepwise*) foi utilizada para testar o valor preditor independente do aneurisma apical para a presença de trombo mural ao ecocardiograma. O nível de significância para todos os testes foi de 5%.

Resultados

O tempo médio de acompanhamento da coorte foi de 66±43 meses, com taxa de seguimento completo de 84%. Aneurisma apical foi encontrado em 140

pacientes, determinando uma prevalência de 14%. As características gerais da população amostral e dos subgrupos com e sem aneurisma apical são descritas nas Tabelas 1 e 2. Não houve diferenças entre os grupos em relação à idade e ao sexo. Aneurisma apical foi associado à maior frequência de insuficiência cardíaca, cardiomegalia ao RX tórax e eletrocardiograma anormal. **A prevalência de aneurisma apical foi de 24% entre os pacientes com eletrocardiograma alterado e de 2% entre os pacientes com ECG considerado normal.** Com exceção do BRD, todas as outras alterações eletrocardiográficas foram mais frequentes entre os pacientes com aneurisma apical.

Do ponto de vista ecocardiográfico, os pacientes com aneurisma apical apresentaram menor fração de ejeção de VE, maiores diâmetros cavitários e maior prevalência de disfunção sistólica global de VE de grau moderado a grave (FE <45%), além de maior frequência de trombo mural, quando comparados aos pacientes sem aneurisma apical.

Aneurisma apical e prognóstico

Durante o período de acompanhamento, ocorreram 93 óbitos, sendo 78 de causa cardíaca. O mecanismo mais freqüente de óbito foi a morte súbita (53 casos), seguida por morte por insuficiência cardíaca progressiva (20 casos) e morte por AVE

Tabela 1
Dados clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos da coorte populacional

	Coorte n = 1053	Sem aneurisma n = 913	Com aneurisma n = 140	Valor de p
Idade	46 ± 12	46 ± 12	47 ± 10	0,28
Sexo masc	47,0%	47,0%	48,0%	0,81
Insuf. cardíaca	7,0%	5,0%	21,0%	<0,0001
ECG normal	49,0%	55,0%	9,0%	<0,0001
BRD+HBAE	22,0%	18,5%	42,0%	<0,0001
EV	21,0%	14,0%	61,0%	<0,0001
BRD	12,0%	12,0%	13,0%	
APRV	8,5%	7,0%	26,0%	<0,0001
ZEI	4,0%	2,0%	14,0%	<0,0001
BRE	2,0%	1,5%	7,0%	0,002
ICT > 0,5	22,0%	18,5%	42,0%	<0,0001

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas pelo valor percentual

Tabela 2
Dados ecocardiográficos da coorte populacional

	Coorte	Sem aneurisma	Com aneurisma	p
FE	61 ± 14	63 ± 13	47 ± 15	<0,0001
Ved	53 ± 7	52 ± 6	59 ± 9	<0,0001
Ves	36 ± 10	34 ± 9	45 ± 11	<0,0001
FE < 45%	15,0%	9,5%	54,0%	<0,0001
Trombo VE	0,9%	0,2%	6,0%	<0,0001

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas pelo valor percentual

presumivelmente embólico (5 casos). A mortalidade global foi de 10%, sendo que 21% nos pacientes com aneurisma e 8% nos demais ($p < 0,0001$ – RR: 3,2 – IC=2-5,3). A mortalidade cardíaca foi de 19% no grupo com aneurisma e de 6% no grupo sem ($p < 0,0001$ – RR: 4 – IC=2,4-6,9) e a taxa de morte súbita foi de 12% vs 4%, respectivamente ($p < 0,0001$ – RR: 3,4 – IC=1,7-6,4). Na análise univariada de Cox, a presença de aneurisma apical foi significativamente associada à maior mortalidade geral, à cardíaca e à súbita (Tabela 3). As curvas de sobrevida da coorte (morte cardíaca) estratificadas de acordo com a presença ou a ausência de aneurisma apical estão representadas na Figura 1.

Na análise multivariada, no entanto, quando ajustada para a fração de ejeção, o aneurisma apical deixou de ser um preditor independente de óbito (Tabela 4). Isto também ficou demonstrado na análise das curvas de sobrevida estratificadas por aneurisma apical, de acordo com a presença ou a ausência de disfunção ventricular moderada ou grave (FE <45%). A presença de aneurisma apical não acarretou em piora significativa da sobrevida em nenhum dos 2 subgrupos analisados (Figuras 2 e 3).

Devido ao potencial de morbidade clínica da trombose mural, foi realizada análise multivariada para avaliar se o aneurisma apical era um preditor independente de trombo de VE. No modelo de regressão logística, a presença de aneurisma apical foi o mais forte preditor de trombo mural, seguido pela presença de insuficiência cardíaca, enquanto a

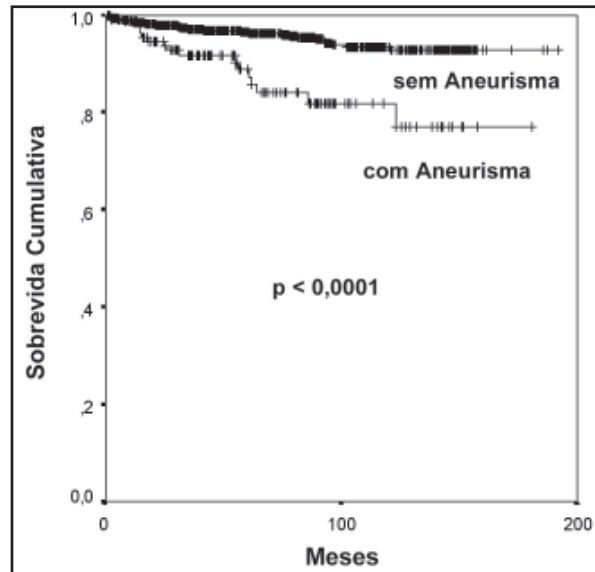


Figura 1

Curva de sobrevida (morte cardíaca) estratificada por aneurisma apical

fração de ejeção não foi selecionada como um preditor independente (Tabela 5).

Discussão

Este é, possivelmente, o maior estudo sobre aneurisma apical na doença de Chagas publicado na literatura, apresentando importantes diferenças em relação a estudos prévios. A prevalência de 14% da presente coorte é inferior à descrita por estudos

Tabela 3

Análise univariada de Cox: Aneurisma apical e Mortalidade

Variável	Tipo de óbito	B	Wald	p	HR (IC 95%)
Aneurisma apical	Morte geral	1,1	25,6	<0,0001	3 (2 – 4,6)
	Morte cardíaca	1,3	30	<0,0001	3,7 (2,3 – 5,9)
	Morte súbita	1,2	16,7	<0,0001	3,3 (1,9 – 5,9)

Tabela 4

Análise multivariada de Cox. Mortalidade total, mortalidade cardíaca e morte súbita

Variável	Tipo de óbito	B	Wald	p	HR (IC 95%)
Aneurisma apical	Morte total	-0,01	0,04	0,95	0,98 (0,60 – 1,50)
Fração de ejeção	Morte total	-0,09	216,8	<0,0001	0,91 (0,90 – 0,92)
Aneurisma apical	Morte cardíaca	0,08	0,11	0,73	1,10 (0,70 – 1,80)
Fração de ejeção	Morte cardíaca	-0,09	200	<0,0001	0,91 (0,89 – 0,92)
Aneurisma apical	Morte súbita	-0,12	0,002	0,97	0,99 (0,50 – 1,80)
Fração de ejeção	Morte súbita	-0,09	128	<0,0001	0,91 (0,89 – 0,93)

Tabela 5

Regressão logística: Preditores de trombo de VE

Variável	B	Wald	p	OR	IC (95%)
Aneurisma apical	3,5	10,2	0,001	33	3,8 – 278
Insuf. cardíaca	1,8	6,3	0,012	6	1,4 – 25
Fração de ejeção	–	–	0,39	–	–

Insuf. cardíaca = insuficiência cardíaca

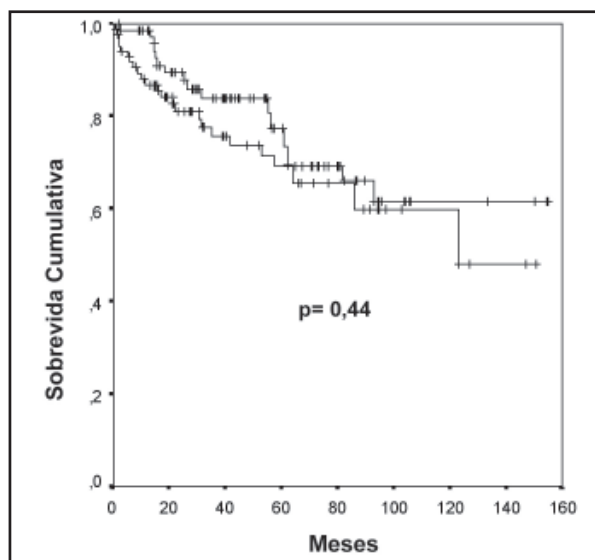


Figura 2
Curva de Sobrevida (morte cardíaca) estratificada por aneurisma apical em pacientes com FE <45%

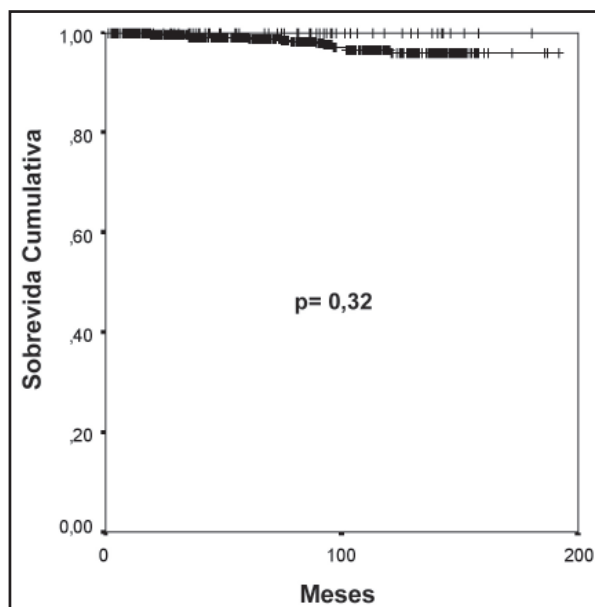


Figura 3
Curva de Sobrevida (morte cardíaca) estratificada por aneurisma apical em pacientes com FE ≥45%

ecocardiográficos anteriores, que encontraram valores variando de 21% a 46%^{3,4,10}, por estudos de ventriculografia contrastada que descreveram prevalências variando de 40% a 77%^{7,8} e por estudos de necropsia, com valores de 30% a 86,9%^{5,6}. Essa diferença, provavelmente, decorre do caráter selecionado da população incluída nesses estudos, geralmente realizados em hospitais terciários, em pacientes na sua maioria sintomáticos. Um aspecto muito importante da presente coorte, que a diferencia das demais casuísticas, é a origem dos pacientes. Por ser um centro de referência em doença de Chagas, o IPEC/FIOCRUZ recebe um grande contingente de indivíduos assintomáticos, encaminhados de bancos

de sangue, o que, associado a uma busca ativa de pacientes, determina um perfil de morbidade diferente dos demais estudos urbanos, geralmente realizados em hospitais terciários, que envolvem pacientes sintomáticos.

A prevalência de aneurisma apical, no presente trabalho, por outro lado, é bastante semelhante à encontrada em estudo ecocardiográfico de campo (16%), realizado pelo presente grupo de pesquisa em 298 pacientes, aleatoriamente selecionados em área endêmica¹³. Da mesma forma, um estudo de necropsia em pacientes com doença de Chagas que faleceram de forma acidental (e não pela doença de Chagas), revelou uma prevalência de apenas 9% de aneurisma apical, bastante inferior à encontrada nos outros estudos descritos¹⁰. É provável, portanto, que os números do presente estudo sejam mais próximos da real prevalência de aneurisma apical na população geral de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, do que estudos previamente descritos.

Embora muito mais freqüente entre os pacientes com eletrocardiograma alterado, aneurismas apicais também foram encontrados em 2% dos pacientes sem alterações eletrocardiográficas. Esse achado já foi descrito previamente e é mais uma evidência de que um ECG normal não exclui a presença de cardiopatia em pacientes com doença de Chagas¹⁴. Foi por esse motivo que se optou por incluir também os pacientes com ECG normal na análise do valor prognóstico do aneurisma apical, apesar de, pela classificação tradicional (eletrocardiográfica), eles não apresentarem ainda “cardiopatia chagásica crônica.”

Os resultados encontrados demonstram que o aneurisma apical não é um preditor independente de óbito, sendo na verdade um marcador de maior acometimento miocárdico. Os pacientes com aneurisma apical apresentaram maior grau de disfunção ventricular quando comparados aos pacientes sem aneurisma, e por isso tiveram um pior prognóstico. Isto ocorreu tanto para a mortalidade geral, quanto para a morte considerada cardíaca e para a morte súbita, que tem um mecanismo reconhecidamente arritmogênico.

Esses resultados diferem de dois outros estudos encontrados na literatura. No estudo de Hagar et al.¹⁵, incluindo apenas 25 pacientes, a insuficiência cardíaca e a disfunção de VE ou aneurisma apical foram preditores de óbito. O aneurisma apical não foi testado como uma variável isolada nesse estudo, mas de forma associada à disfunção ventricular. O segundo estudo, de Bestetti et al.¹², incluiu apenas 74 pacientes, acompanhados por um período inferior a 3 anos. Na análise multivariada (regressão logística), o diâmetro diastólico do VE e o aneurisma apical foram os únicos

preditores independentes de morte súbita. É importante ressaltar, no entanto, que nesse estudo ocorreram apenas 8 mortes súbitas, número de eventos muito reduzido para resultados conclusivos.

Outro achado do presente estudo é que o aneurisma apical foi fortemente associado à presença de trombo mural, sendo o mais forte preditor independente selecionado em um modelo multivariado, que incluiu a presença de insuficiência cardíaca e da fração de ejeção. A importância do tromboembolismo sistêmico na cardiopatia chagásica crônica é bastante conhecida, a ponto de já ter sido qualificada como cardiomiopatia embolígena¹⁶. A incidência de eventos embólicos sistêmicos é superior a de outras cardiomiopatias dilatadas, podendo ocorrer mesmo na ausência de insuficiência cardíaca ou de disfunção ventricular significativa. Em estudo desenvolvido no Estado do Rio de Janeiro, Albanesi et al.¹⁶ descreveram uma elevada incidência de eventos tromboembólicos sistêmicos, em uma série de 55 pacientes portadores de lesão apical da cardiopatia chagásica crônica.

Além de um possível estado trombofílico, descrito em pacientes na fase crônica da doença de Chagas¹⁷, a presença dos aneurismas apicais, causando remora e estase sanguínea, constituem-se em importantes fatores predisponentes de trombose mural e suas conseqüências. Isto deve ser levado em consideração na elaboração de estratégias de prevenção dessa importante complicação da cardiopatia chagásica crônica.

Conclusões

A prevalência de aneurisma apical nesta coorte foi inferior ao descrito na literatura. No presente estudo o aneurisma apical foi um marcador de maior acometimento da função miocárdica, mas não se constituiu em um preditor independente de óbito (morte geral, morte cardíaca ou morte súbita). A presença de aneurisma apical foi um preditor independente de trombo mural, podendo portanto ser um marcador de risco de eventos tromboembólicos sistêmicos.

Referências bibliográficas

1. WHO. Control of Chagas disease. WHO Technical Report Series. 1991;811:1-95.
2. Chagas C. Processos patogênicos de tripanosomíase americana. Mem Inst Osw Cruz. 1916;8:5-37.
3. Câmara EJM. Alterações segmentares da contratilidade do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica com e sem dilatação ventricular. Arq Bras Cardiol. 1993;60:151-55.
4. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. Circulation. 1980;62:787-99.
5. Moia B, Rosenbaum MB, Hojman D. Aneurismas ventriculares em la miocarditis cronica chagastica. Rev Argent Cardiol. 1955;22:113-50.
6. Carvalho S, Campos FCM, Portugal O. Alteração do complexo QRS nas derivações precordiais e seu substrato anatômico em pacientes portadores de miocardite chagásica crônica. Rev Paulista Med. 1954;45:161-68.
7. Granzotti JA, Marin Neto JA, Galo Jr L, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Contribuição ao estudo do aneurisma de ponta na cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol. 1974;27:477-87.
8. Albanesi F^o FM, Gomes Filho JBM. Acometimento da ponta do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica: aspectos clínicos e ventriculográficos. Arq Bras Cardiol. 1989;52:115-20.
9. Oliveira JSM, Melo de Oliveira JA, Frederique Jr V, Lima Filho DC. Apical aneurysm of Chagas heart disease. Br Heart J. 1981;46:432-37.
10. Almeida HO. A lesão vorticiliar da cardiopatia chagásica. [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1978.
11. 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;118:1259-265.
12. Bestetti RB, Dalbo CMR, Correia-Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. Cardiology. 1996;87:481-87.
13. Borges-Pereira J, Xavier SS. 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.
14. Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. Am Heart J. 1982;104:595-602.
15. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' disease in the United States. N Engl J Med. 1991;325:763-68.
16. Albanesi F^o FM, Gomes Filho JBM. A lesão apical do ventrículo esquerdo na evolução clínica da cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol. 1991;56(6):457-63.
17. Herrea NR, Berman SG, Luciardi HL. Evidencia de un estado protrombótico en estadíos tempranos de la enfermedad de Chagas crónica. Arch Cardiol Mex. 2004;74:259-61.