



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS  
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS

ALEJANDRO MARCEL HASSLOCHER MORENO

**BAIXA TAXA DE PROGRESSÃO PARA  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA EM UMA  
COORTE URBANA COM DOENÇA DE CHAGAS SEM  
CARDIOPATIA APARENTE**

RIO DE JANEIRO

2015

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

H355 Hasslocher Moreno, Alejandro Marcel

Baixa taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica em uma coorte urbana com Doença de Chagas sem cardiopatia aparente / Alejandro Marcel Hasslocher Moreno. – Rio de Janeiro, 2015.  
xvi,81 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2015.  
Bibliografia: f. 60-69

1. Doença de Chagas. 2. Forma Indeterminada. 3. Cardiopatia. 4. Eletrocardiograma. I. Título.

CDD 616.9363

**BAIXA TAXA DE PROGRESSÃO PARA  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA EM UMA  
COORTE URBANA COM DOENÇA DE CHAGAS SEM  
CARDIOPATIA APARENTE**

**ALEJANDRO MARCEL HASSLOCHER MORENO**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Orientadores: Andrea Silvestre de Sousa  
Marcus Tullius Teixeira da Silva

Rio de Janeiro

2015

## Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

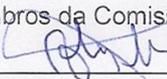
### Ata da Sessão Pública de nº. 90 de Defesa de Tese de Doutorado

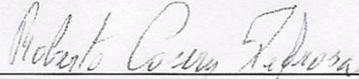
Nos 22 dias do mês de maio de 2015, às 09 horas, realizou-se no Auditório do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas a sessão pública para defesa da tese intitulada “**Progressão para cardiopatia chagásica crônica em uma coorte urbana com doença de Chagas sem cardiopatia aparente**”, apresentada por **Alejandro Marcel Hasslocher Moreno**, sob a orientação do Dr. Marcus Tullius Teixeira da Silva e da Dr<sup>a</sup>. Andrea Silvestre de Sousa. A Comissão Examinadora indicada para esta defesa foi constituída pelos seguintes membros: Dr. Armando de Oliveira Schubach – INI/Fiocruz (Presidente); Dr. Roberto Coury Pedrosa – UFRJ (Membro); Dr. José Borges Pereira – IOC/Fiocruz (Membro); Dr<sup>a</sup>. Joseli Lannes Vieira – IOC/Fiocruz (Membro); Dr. Sérgio Salles Xavier – INI/Fiocruz (Membro e Revisor); Dr. Luiz Henrique Conde Sangenis – INI/Fiocruz (Suplente) e do Dr. Mauro Felipe Felix Mediano – INI/Fiocruz (Suplente). De acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, após a apresentação do (a) candidato (a) e arguição da Comissão Examinadora, os membros desta se pronunciaram, avaliando o (a) candidato (a) como APROVADO (aprovado (a) ou reprovado (a)).

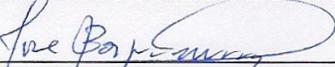
A Comissão Examinadora é:

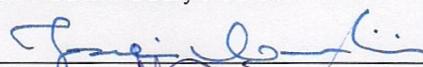
- Favorável à divulgação da dissertação em sua forma atual.  
 Favorável à divulgação da dissertação após as modificações sugeridas pela Comissão\*.

Uma vez encerrado o exame, eu Paulo Henrique da Costa Ferreira, Analista em Gestão de Saúde Pública do Programa de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas INI/Fiocruz, redigi a presente ata que assino juntamente com os membros da Comissão Examinadora.

  
 Dr. Armando de Oliveira Schubach

  
 Dr. Roberto Coury Pedrosa

  
 Dr. José Borges Pereira

  
 Dr<sup>a</sup>. Joseli Lannes Vieira

  
 Dr. Sérgio Salles Xavier

  
 Paulo Henrique da Costa Ferreira

\* Preencher adendo anexo.

A minha amada Christie

Aos meus adorados Germano e Guilherme

## AGRADECIMENTOS

A Serginho, meu grande mestre, que me introduziu no mundo da cardiologia chagásica. Este trabalho não teria acontecido se, em 1990, ele não tivesse chegado ao antigo Hospital Evandro Chagas, hoje INI, e estruturado o atendimento cardiológico aos pacientes com doença de Chagas. Serginho padronizou o ECG, introduzindo o “D2 longo” para identificação das extra-sístoles erráticas características da doença de Chagas; trouxe o ecocardiograma para a rotina assistencial cardiológica, quando, entre 1990 e 2000, realizou este exame em TODOS os pacientes em acompanhamento no ambulatório; incorporou o teste de esforço e o holter de 24h, tanto na assistência como na pesquisa clínica; realizou vários estudos eletrofisiológicos intra cardíaco em parceria com o Serviço de Cardiologia do HUCFF; inovou, no contexto da doença de Chagas, o tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de cardiopatia chagásica ao utilizar conceitos novos à época, como ser o uso de inibidores de ECA para prevenção secundária de disfunção cardíaca, bem como o uso de carvedilol em portadores de insuficiência cardíaca; desenvolveu scores clínicos de prognóstico de grande impacto no tratamento dos cardiopatas com doença de Chagas, o que permitiu identificar precocemente quais pacientes estavam sob risco de morte súbita, de desenvolver insuficiência cardíaca ou de sofrer eventos tromboembólicos. Além disso, demonstrou grande apreço pelos pacientes, cuidando-os com carinho e atenção redobrada. Enfim, foi e ainda é um grande exemplo de médico e de ser humano.

A Andrea Silvestre, minha orientadora “favorita”, que assim que chegou a nossa instituição em 1998, incorporou o espírito do nosso laboratório de pesquisa clínica e deu continuidade aos trabalhos que envolviam a cardiopatia chagásica. Assim sendo, realizou o seu mestrado e doutorado envolvendo nossas linhas de pesquisa, cujos resultados e conclusões retornaram a prática clínica e foram aplicados na abordagem propedêutica de nossos pacientes, beneficiando-os de forma incomensurável. Andrea, como não podia ser diferente, espelhou toda sua capacidade técnica científica na relação com os pacientes, onde demonstrou uma grande preocupação com a realidade psicossocial e cultural dos mesmos, respeitando-os não somente como pacientes, mas também como pessoas. Como minha orientadora conduziu-se com parcimônia quando pertinente e com firmeza quando necessário, sabendo respeitar os meus tempos de doutorando. A ela, os meus sinceros agradecimentos.

A Pedro Brasil, meu colega infectologista, que de forma espontânea, ainda como sextoanista de medicina em 2001, resolveu fazer no antigo IPEC (hoje INI) seu TCC em doença de Chagas, e nunca mais parou de lidar com este tema, inclusive realizando seu doutorado nesta área. Pedro sempre se conduziu de forma profissional, demonstrando zelo, capricho e qualidade em seu trabalho. Por suas valiosas contribuições na minha formação como pesquisador, o meu muito obrigado.

A Roberto Saraiva, cardiologista e pesquisador nato, que conciliou a pesquisa de base à pesquisa clínica em doença de Chagas, com muita dedicação e seriedade. Ao chegar em 2008, incorporou o ecocardiograma 4D, introduzindo uma nova linha de pesquisa cujo objetivo é identificar biomarcadores de progressão clínica na doença de Chagas. Não posso deixar de agradecer pela pronta disponibilidade em traduzir para o inglês o resumo do trabalho.

Ao meu querido Gilberto Sperandio, espírito iluminado, que foi responsável por desenvolver importantíssima linha de pesquisa na área de atenção farmacêutica em doença de Chagas. Se tem algo que eu acertei em cheio, na minha condução como chefia do laboratório em 2008, foi tê-lo convidado (e ele aceito) para fazer parte de nosso laboratório. Que Deus sempre esteja ao seu lado.

A Sangenis, médico infectologista, que foi pinçado a dedo para trabalhar com doença de Chagas. Uma vez incorporado ao nosso ambulatório, Sangenis foi o principal responsável pelo acompanhamento regular dos pacientes na forma indeterminada e com isso permitiu o acesso atualizado as informações clínicas e epidemiológicas que balizaram este trabalho. Além disso, demonstra excelente relacionamento com os pacientes, assim como com os colegas de trabalho.

A Mauro Mediano, recém-chegado em 2013, educador físico, fisioterapeuta e pesquisador, que como todos os colegas anteriores também introduziu nova linha de pesquisa, abordando o estudo da síndrome metabólica em pacientes com doença de Chagas. Mauro é um entusiasta de seu trabalho e exemplo para todos nós.

A Marcus Tullius, pela disponibilidade e gentileza de me acolher formalmente como orientando, quando da reestruturação do corpo docente do programa de pós-graduação strito senso do INI em 2012.

A Gecio, recentemente aposentado, que por 13 anos foi o esteio do atendimento ambulatorial aos pacientes de doença de Chagas na forma indeterminada.

Agradeço a todos os médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e fisioterapeutas dos antigos HEC, Ipec e do atual INI, que acompanharam, orientaram e atenderam os pacientes com doença de Chagas em suas mais variadas necessidades.

A Inge, responsável pelos exames sorológicos para doença de Chagas, que ao longo de mais de 25 anos na realização das sorologias, recebeu; dessorou; armazenou; e cuidou de milhares de amostras de pacientes, sempre com a preocupação pela qualidade, atendendo com sorriso todos que a demandavam.

A Angela Junqueira, Carlos José, Maria Celeste, Valeria, Cristina e Zezé, do Laboratório de Doenças Parasitárias do IOC, pela realização do xenodiagnóstico ao longo destes anos.

A Oscar Noya, Rodolfo Viotti e Sergio Sosa pela gentileza de terem atendido ao meu pedido e enviado artigos originais e fundamentais para a revisão bibliográfica e a discussão desta tese.

Seria imperdoável da minha parte se esquecesse de agradecer aos vice-diretores do INI, que na minha ausência involuntária nestas últimas semanas, assumiram responsabilidades em vários momentos críticos da gestão. São eles: Marília Santini, André Curi, Roberto Reis, José Cerbino e Mauro Brandão.

Para finalizar, agradeço a minha família:

A Christie pela extrema dedicação que teve comigo, me apoiando e incentivando o tempo todo que esta tese “durou dentro de casa”.

A Germano, que se mostrou solícito e, sobretudo, paciente em atender meus pedidos para a montagem dos fluxogramas, refazendo e refazendo todas as vezes que solicitei, sem reclamar.

A Guilherme, pela compreensão e percepção do momento que passei durante o processo da escrita da tese, quando não pude lhe dar a atenção desejada, nem compartilhar com ele momentos de lazer tão importantes na vida de pai e filho.

A minha mãe, que agora se encontra no céu, e que teria ficado muito feliz com esta realização acadêmica e profissional.

Ao meu pai, que me acompanhou desde os primórdios da faculdade de medicina, que sempre expressou o seu carinho de forma descomprometida e é o meu espelho de vida.

*“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância, é a ilusão do conhecimento”*

Stephen Hawking

Hasslocher-Moreno, AM. **Baixa taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica em uma coorte urbana com doença de Chagas sem cardiopatia aparente.** Rio de Janeiro, 2015. 81 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

**Fundamentos:** Estima-se em 8 milhões o número de indivíduos com doença de Chagas, cuja forma clínica predominante é a forma indeterminada, presente em 50 a 70% dos casos. A taxa de progressão para cardiopatia, condição clínica de pior prognóstico, não é conhecida em séries/coortes urbanas não selecionadas por sintomas. **Objetivo:** Estimar a taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente / forma indeterminada. **Pacientes e métodos:** Estudo longitudinal de coorte histórica, constituída por pacientes com doença de Chagas, submetidos a protocolo de avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica. A estimativa de taxa de progressão para cardiopatia chagásica foi analisada, tendo como desfecho de interesse o surgimento de alterações eletrocardiográficas típicas da doença de Chagas. **Resultados:** Foram estudados 550 pacientes. A média de idade dos pacientes progressores no início do seguimento foi de  $47,8 \pm 12,2$  anos, com 48,9% do sexo masculino. Após uma mediana de seguimento 54 meses (25-75% 29,9-91,6) foram observados 37 casos de progressão eletrocardiográfica, resultando em incidência-cumulativa de 6,7% e incidência-densidade de 1,48 por 100/pacientes-ano. Em 10 anos de estudo permaneciam 430 pacientes em seguimento (78%). Na análise univariada, houve diferença entre progressores e não-progressores em relação a: presença de outras cardiopatias ( $p < 0,0001$ ); idade ( $p = 0,05$ ); tempo de afastamento de área endêmica  $\geq 20$  anos ( $p = 0,002$ ); xenodiagnóstico positivo ( $p = 0,007$ ) e naturalidade de BA e MG ( $p = 0,018$ ). Não houve diferença quando considerados sexo, comorbidades, uso de benzonidazol e ecocardiograma alterado no início do seguimento. Cardiopatia prévia não chagásica permaneceu como única variável associada de forma independente à progressão na regressão multivariada de Cox ( $p = 0,002$ ). Ocorreu um óbito associado à cardiopatia isquêmica e um caso de insuficiência cardíaca por taquicardiomiopatia associada à fibrilação atrial em idoso. Não houve progressão clínica associada à doença de Chagas entre indivíduos inicialmente na forma indeterminada. **Conclusão:** A taxa de progressão para cardiopatia foi baixa e inferior a estudos prévios conduzidos em áreas endêmicas, porém similar aos estudos de áreas urbanas. A presença de outras cardiopatias é um fator de risco independente para progressão. Pacientes que progrediram o eletrocardiograma não apresentaram evolução clínica associada à doença de Chagas. Concluímos que a forma indeterminada da doença de Chagas é uma condição clínica benigna, tendo excelente prognóstico, semelhante a população geral que não possui a doença.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Forma Indeterminada; Cardiopatia; Eletrocardiograma.

Hasslocher-Moreno, AM. **Low rate of progression to chronic Chagas heart disease in an urban cohort of Chagas disease with no apparent heart disease.** Rio de Janeiro, 2015. 81 f. Thesis [PhD in Clinic Research in Infectious Diseases] - Evandro Chagas Infectious Diseases National Institute

## ABSTRACT

**Background:** Chagas disease affects around 8 million people throughout Latin America and 50 to 70% of the patients present the indeterminate form of the disease. The progression rate from the indeterminate to the cardiac form, which has an ominous prognosis, is still unknown among urban patient series. **Objective:** To estimate the progression rate from the indeterminate form (no evidence of cardiac disease) to the cardiac form in patients with Chagas disease. **Patients and Methods:** This study is a historical cohort study composed of Chagas disease patients with the indeterminate form who were followed by means of clinical evaluation, electrocardiogram and echocardiograms at our outpatient clinical service. The study endpoint was the progression to the cardiac form defined by the diagnosis of new electrocardiographic changes typical of Chagas disease. The progression rate to the cardiac form was calculated as the cumulative progression rate and the incidence progression rate per 100 patient-year. **Results:** The studied population consisted of 550 patients (44.2±11.6 years old, 48.9% male). A total of 37 patients progressed to the cardiac form of Chagas disease within a median of 54 months of follow-up (25%-75% 29.9-91.6 months) which resulted in 6.7% cumulative progression rate and incidence rate of 1.48 cases per 100 patient-year. Patients who progressed aged 47.8±12.2 years at the beginning of the follow-up and 48.6% of them were male. Patients who progressed were older ( $p=0.05$ ), had a higher prevalence of associated cardiovascular disease ( $p<0.0001$ ) and of a positive xenodiagnosis ( $p=0.007$ ), and were more likely to have moved away from endemic areas more than 20 years ago ( $p=0.002$ ), and to be born in Bahia or Minas Gerais States ( $p=0.018$ ) than patients who did not progress. There was no significant difference between patients who progressed or did not progress regarding gender, comorbidities, history of benznidazole treatment, and changes in echocardiogram at the beginning of the follow-up. Associated cardiovascular disease remained the only variable associated with Chagas disease progression after multivariate Cox proportional hazards regression analysis ( $p=0.002$ ). During the study follow-up, one patient died due to coronary artery disease and one patient developed heart failure due to tachycardiomyopathy secondary to atrial fibrillation. There was no case of clinical progression associated with Chagas disease among patients with the indeterminate form. **Conclusion:** The progression rate to the cardiac form was low and inferior to the previously reported by studies conducted in endemic areas but similar to studies developed in urban areas. Patients who present the indeterminate form of Chagas disease have a benign condition with excellent prognosis similar to the population who do not present Chagas disease.

**Key-words:** Chagas disease; Indeterminate Form; Heart disease; Electrocardiogram.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. História natural da doença de Chagas.	6
Figura 2. Fluxograma de atendimento dos pacientes com doença de Chagas.	19
Figura 3. Fluxograma de seleção de pacientes.	26
Figura 4. Classificação clínica da coorte de pacientes com doença de Chagas.	30
Figura 5. Curva sobrevida livre de progressão e número de pacientes em risco	37
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier estratificada por idade no ponto de corte de 60 anos	40
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier estratificada por presença de cardiopatia não-Chagas	40
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier estratificada por naturalidade.	41
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier estratificada por tempo de afastamento área endêmica	41
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier estratificada por xenodiagnóstico positivo	42

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Estudos longitudinais de progressão eletrocardiográfica na FI da DCh	14
Quadro 2 Alterações eletrocardiográficas da doença de Chagas.	22
Quadro 3 Sexo, idade e tempo de seguimento dos pacientes progressores	32
Quadro 4. Tipos de comorbidades presentes nos pacientes progressores	33
Quadro 5 Eventos cardiológicos que incidiram nos pacientes progressores	34
Quadro 6 Idade, tempo de seguimento e alterações no ECG e ECO dos progressores	35
Quadro 7 Xenodiagnóstico, uso de BZN e tipo de alteração eletrocardiográfica dos progressores	36

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Naturalidade dos pacientes com doença de Chagas	28
Tabela 2. Análise univariada de progressores e não progressores	38
Tabela 3. Análise univariada da regressão de Cox de progressores e não progressores	39
Tabela 4. Análise multivariada da regressão de Cox de progressores e não progressores	39

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BENEFIT	<i>Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis</i>
BZN	Benzonidazol
CCC	Cardiopatía Chagásica Crônica
DC	Doença de Chagas
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FI	Forma Indeterminada
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus T-linfotrópico Humano
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IFI	Imunofluorescência Indireta
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
XENO	Xenodiagnóstico

### Ecocardiograma

ANEU	Aneurisma
DIA	Diastólica
DIF	Difuso
DIS	Disfunção
FE	Fração de Ejeção
FSG	Função Sistólica Global
GRA	Grave
HVE	Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo
HIP	Hipocinesia
LEV	Leve
MOD	Moderado
SEG	Segmentar

**Eletrocardiograma**

APRV	Alteração Primária da Repolarização Ventricular
AS	Arritmia Sinusal
ASRV	Alteração Secundária da Repolarização Ventricular
ARV	Alteração da Repolarização Ventricular (ST-T)
BAV1	Bloqueio Átrio Ventricular de 1º grau
BAV2	Bloqueio Átrio Ventricular de 2º grau
BAVT	Bloqueio Átrio Ventricular Total
BRADI	Bradicardia Sinusal
BRDC	Bloqueio de Ramo Direito Completo
BRDI	Bloqueio de Ramo Direito Incompleto
BREC	Bloqueio de Ramo Esquerdo Completo
BREI	Bloqueio de Ramo Esquerdo Incompleto
BV	Baixa Voltagem
DCI	Distúrbio da Condução Intraventricular
DEEE	Desvio de Eixo Elétrico para Esquerda
ESSVF	Extra-Sístole Supraventricular Frequente
ESSVI	Extra-Sístole Supraventricular Isolada
ESVF	Extra-Sístole Ventricular Frequente
ESVB	Extra-Sístole Ventricular Bigeminada
ESVI	Extra-Sístole Ventricular Isolada
ESVM	Extra-Sístole Ventricular Multiforme
ESVP	Extra-Sístole Ventricular Pareada
FA	Fibrilação Atrial
FTA	Fluter Atrial
HBAE	Hemibloqueio Anterior Esquerdo
RMPM	Ritmo de Marcapasso Migratório
ZEI	Zona Eletricamente Inativa

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	7
<b>3. OBJETIVOS</b>	8
3.1 GERAL	8
3.2 ESPECÍFICOS	8
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b>	9
<b>5. METODOLOGIA</b>	18
5.1 DESENHO DO ESTUDO	18
5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	18
5.3 SELEÇÃO DE PACIENTES	18
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	19
5.5 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS	20
5.6 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL	20
5.7 AVALIAÇÃO CLÍNICA	21
5.8 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	21
5.9 AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA	21
5.10 TRATAMENTO TRYPANOSSOMICIDA	21
5.11 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA	22
5.12 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA	23
5.13 PLANO DE ANÁLISE	24
5.14 DEFINIÇÕES	25
<b>6. RESULTADOS</b>	26
6.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES DA COORTE	26
6.2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES SEGUIDOS	28
6.3 PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES DA COORTE	29
6.4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PROGRESSORES	31
6.5 PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES PROGRESSORES	32
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
<b>7. DISCUSSÃO</b>	43
7.1 PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES	43
7.2 ANÁLISE DOS ESTUDOS LONGITUDINAIS	46

7.3 ANÁLISE DAS TAXAS DE PROGRESSÃO	47
7.4 FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO ELETROCARDIOGRÁFICA	48
7.4.1 IDADE	48
7.4.2 TEMPO DE AFASTAMENTO DE ÁREA ENDÊMICA	50
7.4.3 NATURALIDADE DE BAHIA E MINAS GERAIS	50
7.4.4 XENODIAGNÓSTICO POSITIVO	51
7.4.5 CARDIOPATIA NÃO CHAGÁSICA	52
7.5 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS	54
7.6 EVOLUÇÃO CLÍNICA	55
7.7 LIMITAÇÕES	56
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>57</b>
<b>9. CONCLUSÕES</b>	<b>59</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>60</b>
<b>11. ANEXOS</b>	<b>72</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ainda representa nos dias de hoje um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da Organização Mundial de Saúde estimam em torno de 8 milhões de pessoas infectadas em 21 países latino-americanos, sendo que destas um a dois milhões vivem no Brasil, mantendo uma incidência anual de 41.000 casos, mortalidade de 12.000 indivíduos por ano, além de dezenas de milhares de vidas que são precocemente alijadas do processo laborativo. É considerada a doença de maior impacto socioeconômico na América Latina, responsável pela perda de produtividade a um custo estimado de US\$ 1,2 bilhões por ano. Além dessa perda, os custos médicos para o tratamento de indivíduos infectados que desenvolvem complicações cardíacas ou digestivas graves são várias vezes esse valor<sup>1,2,3</sup>. Em função do processo de globalização, imigrantes com a doença se deslocaram nos últimos anos para áreas não endêmicas, em países do hemisfério norte, constituindo novo desafio no enfrentamento desta doença<sup>4</sup>.

Programas de controle de transmissão vetorial e transfusional, muito bem sucedidos, implantados no Brasil a partir da década de 1980, envolvendo o combate ao vetor, a melhoria das condições habitacionais e o controle sorológico efetivo nos bancos de sangue, resultaram em diminuição bastante significativa da transmissão<sup>5,6,7</sup>. Em paralelo, mudanças socioeconômicas do país nas últimas décadas, promovendo a urbanização da doença de Chagas, modificaram o seu perfil epidemiológico, evidenciando aumento da faixa etária dos pacientes com a doença<sup>8</sup>. Devido ao sucesso no controle da transmissão da doença, as atenções hoje devem estar voltadas para o grande contingente de pacientes já infectados<sup>9</sup> por *Trypanosoma cruzi*, cuja parcela significativa irá desenvolver a cardiopatia chagásica crônica (CCC), maior determinante de morbidade e mortalidade<sup>10</sup>.

A doença de Chagas é uma zoonose transmitida na natureza dentro de um contexto ecológico, geograficamente bem definido, onde reservatórios/hospedeiros e vetores, infectados por *T. cruzi*, mesmo na ausência de seres humanos, perpetuam o ciclo. Símios, marsupiais, roedores e lagomorfos, reservatórios silvestres, bem como gatos, cães, porcos e cabras, reservatórios domésticos e peri domésticos, se constituem como os principais reservatórios. Triatomíneos, conhecidos popularmente como “barbeiros”, são vetores da doença e duas espécies, dentre uma centena, foram predominantemente responsáveis pela transmissão intradomiciliar em humanos: *Triatoma infestans* e *Rhodnius prolixus*, na América

do Sul e na América Central/México, respectivamente<sup>11</sup>. Estas condições de transmissão estão presentes da latitude 42°N até latitude 40°S, o que significa que a doença de Chagas ocorre desde o sul dos Estados Unidos da América até o sul da Argentina<sup>12</sup>.

O agente etiológico da doença de Chagas é um protozoário flagelado, denominado *T.cruzi*. Em recente revisão taxonômica foram definidos seis genótipos, distribuídos no continente americano<sup>13</sup>. O parasita é transmitido através do contato de mucosa ou pele lesionada com fezes de barbeiros contaminadas, resultantes do repasto sanguíneo no homem de triatomíneos infectados ou pela ingestão acidental destes ou de suas excretas em alimentos contaminados. Fora do ambiente natural, outros mecanismos estão envolvidos na transmissão: transfusão sanguínea; transmissão congênita; acidente ocupacional / laboratorial, via oral e transplante de órgãos<sup>14,15,16</sup>.

A história natural da doença de Chagas, a partir da infecção primária, se caracteriza por diminuição progressiva da parasitemia e posterior soroconversão em 100% dos casos. Os métodos de detecção direta do parasito são indicados na fase aguda e as provas sorológicas na fase crônica. Pesquisa em sangue periférico, através de esfregaço sanguíneo, com visualização de *T.cruzi* estabelece o diagnóstico definitivo da doença na fase aguda. Hemocultivo, xenodiagnóstico e mais recentemente a detecção do DNA do parasita usando a PCR (polymerase chain reaction), quando positivos, também cancelam o diagnóstico, tanto na fase aguda quanto na crônica, embora nesta última a sensibilidade fique muito aquém da primeira<sup>17,18,19</sup>. Os testes sorológicos de imunofluorescência indireta (IFI), de hemoaglutinação (HA) e ELISA são os mais utilizados em laboratórios diagnósticos<sup>20,21,22,23</sup>.

Na década de 1980 definiu-se que o diagnóstico sorológico da doença de Chagas somente poderia ser confirmado quando dois testes, utilizando métodos diferentes, fossem concomitantemente reagentes<sup>24</sup>. Em casos de testes sorológicos discordantes, diretrizes recomendam a realização de um terceiro teste ou a repetição dos mesmos, em uma segunda amostra, para confirmar ou excluir o diagnóstico<sup>25</sup>. O diagnóstico da doença é pautado em provas sorológicas de alta sensibilidade, exames parasitológicos de alta especificidade e avaliação clínica-epidemiológica. Estes três aspectos devem ser considerados para confirmação diagnóstica na prática médica.

Sob o ponto de vista clínico, a doença apresenta duas fases distintas: aguda e crônica. A primeira se expressa próxima ao momento da contaminação, com sintomatologia febril e sistêmica, fisiopatogenia de caráter inflamatório e altamente responsiva ao tratamento específico com droga trypanossomicida. A segunda fase ocorre logo após a regressão da fase aguda até décadas após a contaminação, podendo ocorrer envolvimento do trato digestivo e

ou cardíaco<sup>26</sup>. Na CCC, a destruição do tecido miocárdico, provavelmente causada por uma combinação de processos autoimunes e inflamatórios, leva a fibrose focal e intersticial<sup>27</sup>. Nas alterações digestivas da doença ocorre miosite e gangliosite com maior frequência nos megas quando comparado ao esôfago ou cólon sem mega. Do ponto de vista qualitativo, o surgimento de infiltrado inflamatório é semelhante, com intenso predomínio de linfócitos T (CD3 +). Já, quantitativamente, os órgãos com mega mostraram aumento do número de células inflamatórias tanto no plexo muscular como no mioentérico<sup>28</sup>.

A passagem da fase aguda, sintomática ou não, para a crônica é bem conhecida<sup>29</sup>. Há uma progressiva diminuição da parasitemia, cuja detecção passa a ser de caráter intermitente ou até ausente<sup>30</sup>. Conforme a parasitemia diminui ocorre a soroconversão. A sorologia positiva se mantém ao longo de toda a vida do indivíduo e, por conseguinte, o torna portador da doença de Chagas.

A fase crônica se constitui em três formas clínicas bem definidas. A primeira é a forma indeterminada (FI), que se inicia com o término da fase aguda e termina com o aparecimento de manifestações no aparelho digestivo e ou no coração. Esta forma se caracteriza pela ausência de sintomas e sinais, na qual não se identifica nenhuma alteração nos exames de avaliação cardíaca, do trato gastrointestinal e de qualquer outro órgão. A segunda é a forma cardíaca, que se manifesta através de distúrbios de ritmo e ou condução, disfunção ventricular sem ou com insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos. A terceira é a forma digestiva, que se apresenta com disfunção na peristalse do esôfago e do intestino, e cursa com manifestações provenientes de megaesôfago e megacólon, podendo ocorrer de forma isolada ou concomitante à cardiopatia<sup>31</sup>.

Independente da forma clínica na fase crônica, os pacientes podem apresentar variados graus de disfunção autonômica. Esta disfunção foi bem estudada e parece estar relacionada com morte súbita e outros eventos cardiológicos responsáveis pela deterioração da função cardíaca<sup>32</sup>, assim como na presença de acalasia<sup>33</sup>. Porém, outros aspectos de menor repercussão clínica podem expressar-se através de: alterações oculares, em especial a anisocoria<sup>34</sup>, neuropatia periférica<sup>35</sup>, dor torácica por espasmo esofágico (sem presença de mega) e dispepsia por retardamento do esvaziamento gástrico<sup>36</sup>.

Na fase crônica, a doença de Chagas se caracteriza por um período latente, sem agressão aparente ao organismo pelos métodos disponíveis. Aproximadamente, metade dos pacientes permanece indefinidamente nesta situação e passam a constituir o grupo com a forma indeterminada. A outra metade progride para a cardiopatia, em suas variadas manifestações, e/ou para o surgimento de megas<sup>37</sup>.

No caso da forma indeterminada, sua patogenia é pouco conhecida. Seu substrato anatômico e histopatológico é representado pelas lesões inflamatórias microscópicas focais, no seio das quais os parasitos são raramente encontrados pelos métodos histológicos comuns. O significado das lesões tem sido discutido, pois para alguns autores elas seriam cumulativas e com o tempo resultariam no comprometimento difuso e confluyente do miocárdio, enquanto para outros elas representariam um estado de equilíbrio parasito-hospedeiro. Em função desta última hipótese, as lesões da miocardite focal na forma indeterminada foram interpretadas como sujeitas a um ciclo evolutivo, autolimitado, equilibrado pelo aparecimento de umas lesões e desaparecimento de outras, o que permitiria longa sobrevivência do hospedeiro<sup>38</sup>.

A quebra da homeostase imunológica parece estar relacionada com a possibilidade de desenvolvimento de doença manifesta. Pacientes na forma indeterminada quando submetidos a imunossupressão desenvolvem miocardite aguda, o que sinaliza a presença latente do parasito no coração<sup>39</sup>. Postula-se que fatores genéticos do paciente estejam relacionados com a diversidade da evolução clínica. Biomarcadores de progressão para cardiopatia estão sendo estudados no âmbito imunológico e molecular, no qual as interações enzimáticas, humorais e imunológicas podem estar relacionadas a um conjunto de marcadores genéticos (polimorfismos) já existentes no indivíduo quando este é infectado. Estas diferenças na resposta ao parasito, quando da infecção inicial, podem determinar a progressão da doença<sup>40</sup>.

Vários mediadores inflamatórios têm sido associados com as formas clínicas da doença de Chagas, numa tentativa de identificar diferenças entre a forma indeterminada, a forma cardíaca incipiente e a forma cardíaca de maior gravidade. Níveis plasmáticos aumentados de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) são detectados na doença de Chagas, tanto em cardiopatas quanto na forma indeterminada, provavelmente como resposta à persistência do parasito. Resposta imunológica por linfócitos T Helper Tipo 1 está mais presente em cardiopatas quando comparados a pacientes com forma indeterminada. Isto sugere que células T podem ter um papel no controle da intensidade da inflamação na doença de Chagas crônica<sup>41</sup>. O fator de transformação de crescimento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) pode influenciar no desenvolvimento da CCC por facilitar a invasão de células pelo parasita, inibir a resposta imunitária contra o parasita e induzir fibrose e remodelação do miocárdio<sup>42,43</sup>. O aumento sérico de TGF- $\beta$ 1 em pacientes com doença de Chagas é diretamente proporcional a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, constituindo-se em biomarcador de prognóstico clínico<sup>44</sup>.

A FI têm geralmente um bom prognóstico<sup>45,46</sup> e os pacientes podem permanecer por muitos anos sem manifestar progressão da doença<sup>47</sup>. O prognóstico do paciente com doença

de Chagas na forma indeterminada é semelhante ao da população geral, enquanto o eletrocardiograma estiver normal, sendo que a realização desse exame de maneira seriada pode detectar a evolução para a forma cardíaca<sup>48</sup>.

Atualmente, como reflexo da interrupção da transmissão vetorial ocorrida nas últimas décadas, observa-se que o número de indivíduos com doença de Chagas vem diminuindo, não somente pelos óbitos que vão ocorrendo, mas também pela ausência de aporte de novos casos. Assim, os indivíduos que sobrevivem com a doença são, predominantemente, os portadores de forma indeterminada e a maioria destes tem idade superior a 50 anos. Por consequência, pode-se aferir que o aumento de prevalência desta forma clínica da doença em relação às outras serve como indicador tardio de interrupção de transmissão<sup>49</sup>.

A taxa de progressão da FI para a cardiopatia é pouco conhecida. Em função da relevância clínica da CCC e seu impacto na morbimortalidade, com alta prevalência e pior prognóstico, se fazem necessários estudos que identifiquem essa progressão.

A maioria dos estudos longitudinais em doença de Chagas tem sido desenvolvida em áreas rurais. A partir do projeto pioneiro de Bambuí, algumas áreas de estudo foram implantadas em diversos estados do Brasil contribuindo de forma extraordinária para o melhor conhecimento da história natural desta doença<sup>50,51,52,53</sup>.

Estes estudos, apesar de sua importância, refletiam a realidade do campo, e a extrapolação dos seus resultados para pacientes de grandes centros urbanos pode não ser adequada nos dias de hoje. As condições de moradia, trabalho e acesso a assistência médica, em área rural, além do contato mais prolongado com o vetor transmissor, determinando a possibilidade de reinfecções frequentes, podem ter definido diferenças na evolução da doença<sup>54</sup>. Métodos diagnósticos mais sofisticados e precisos para avaliação cardiológica, como o ecocardiograma, amplamente disponíveis nos centros urbanos, não foram utilizados nos estudos longitudinais de campo, que avaliaram apenas dados clínicos, eletrocardiográficos e, eventualmente, radiológicos.

Portanto, é de fundamental importância conhecer a história natural da doença de Chagas, identificar precocemente a progressão para cardiopatia, sua incidência e seus eventuais marcadores clínicos de progressão (Figura 1).

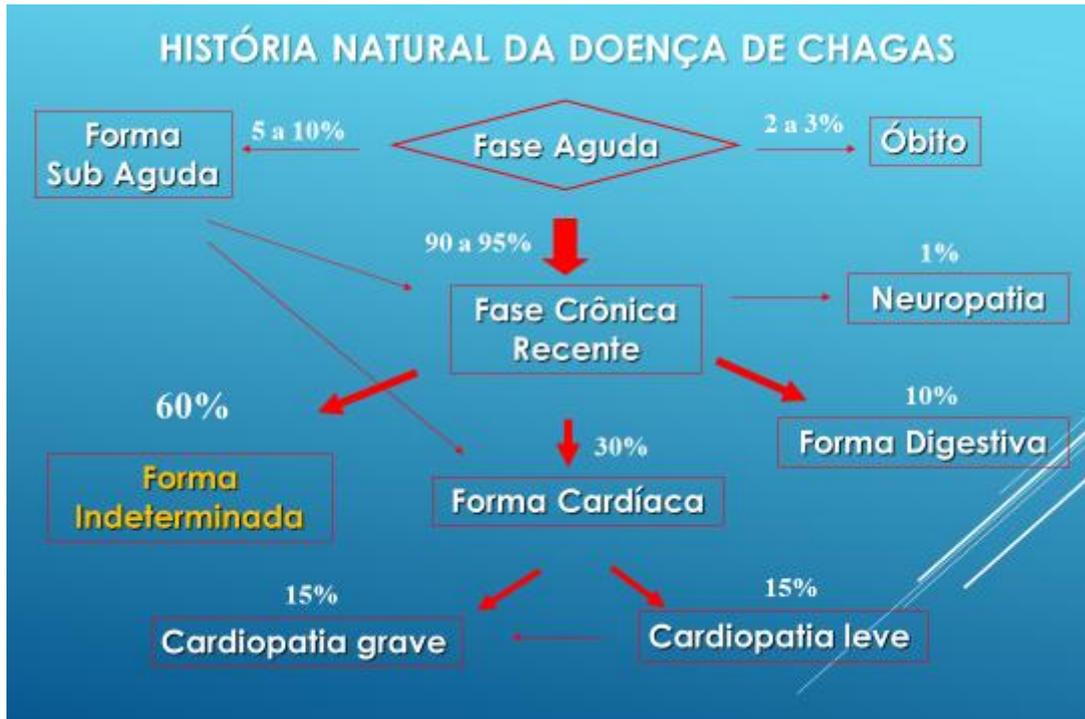


Figura 1. História natural da doença de Chagas<sup>29</sup> ( adaptado Dias JCP; 1995)

## 2. JUSTIFICATIVA

No atual Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), antigo HEC e Ipec, da Fundação Oswaldo Cruz, foi desenvolvido um estudo em coorte ambulatorial. Este estudo deu-se a partir da avaliação e acompanhamento de uma coorte de pacientes residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro e afastados da área endêmica há muitos anos. Por incorporar métodos diagnósticos e intervenções terapêuticas modernas e disponíveis para todos os pacientes, este estudo difere dos realizados no campo. Difere também dos estudos urbanos existentes devido à sua natureza prospectiva e por incluir uma população não selecionada por sintomas.

A importância de identificar taxas de progressão da doença, em pacientes na forma indeterminada residentes em centros urbanos, tem como principal escopo estimar o tempo de sobrevida destes pacientes bem como o grau de morbimortalidade da doença. Além disso, sinaliza possibilidades de planejamento de estratégias terapêuticas e alocação de recursos econômicos, e fornece os quesitos básicos para estudos clínicos, nos quais são fundamentais a definição de critérios de inclusão e cálculo de tamanho amostral.

A taxa de progressão para CCC nos pacientes sem cardiopatia aparente, residentes em grandes centros urbanos e afastados há muitos anos da área endêmica, é pouco conhecida. Estudos prévios, na maioria realizados nas décadas de 1980 e 1990, descrevem taxas de progressão para CCC, em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente, de 1 a 8% ao ano. Porém estes estudos foram conduzidos, em grande parte, em áreas endêmicas e em populações de área rural<sup>55,56,57</sup>.

Os estudos de morbimortalidade da doença de Chagas realizados em grandes centros urbanos, no entanto, são geralmente de hospitais terciários, de natureza transversal e/ou retrospectiva, usualmente envolvendo populações pequenas e selecionadas de pacientes mais graves, que procuram assistência médica por já apresentarem sintomas da doença<sup>58</sup>.

Portanto, este trabalho pretende contribuir com o conhecimento sobre a progressão da doença de Chagas em população urbana não selecionada por sintomas, fora do contexto de campo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Estudar, através de estudo observacional/longitudinal, a progressão para cardiopatia chagásica crônica em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Descrever aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente.
2. Estimar taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica nos pacientes com Doença de Chagas sem cardiopatia aparente.
3. Descrever aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente, que evolutivamente apresentaram alterações no ECG.
4. Relacionar progressão eletrocardiográfica com evolução clínica.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

Quando Carlos Chagas descreve, em 1909, o primeiro caso de tripanossomíase americana, identifica-se o relato clínico de um quadro febril agudo<sup>59</sup>. Naquele momento, não se tinha a dimensão da doença sobre o ponto de vista evolutivo, ou seja, do seu caráter iminentemente progressivo a longo prazo. Somente alguns anos depois, em 1916, o próprio Carlos Chagas identifica a forma crônica indeterminada da doença<sup>60</sup>.

O entendimento da forma aguda assintomática/oligossintomática, bem como a cronificação sem agressão aparente ao organismo, não fizeram parte do contexto dos estudos clínicos à época. Curiosamente, o primeiro caso descrito na literatura (a menina Berenice) se configurou ao longo dos anos como “forma indeterminada” da doença, tendo a paciente falecido aos 72 anos sem sinais de cardiopatia<sup>61</sup>.

A partir da década de 1930, em paralelo aos estudos brasileiros, a doença de Chagas também passa a ser estudada na Argentina e em outros países latino americanos. Seguindo o mesmo caminho, o foco inicial destes estudos se concentra prioritariamente na fase aguda da doença. Neste contexto temos a descrição do sinal de Romana<sup>62</sup> e o brilhante trabalho feito por Mazza no acompanhamento de milhares de pacientes nas áreas rurais do chaco argentino<sup>63</sup>.

Somente em estudos nas décadas de 1920 e 1930 surgem os primeiros relatos das formas indeterminadas, porém invariavelmente associados ao conceito de “etapa de transição”, onde em tese todos estes indivíduos obrigatoriamente evoluiriam para a forma cardíaca da doença. Este conceito é reforçado na década de 1940 por Laranja, quando este explicita a seguinte afirmação: *“Os doentes com infecção crônica e sem evidências de comprometimento cardíaco foram classificados como pertencendo à forma crônica indeterminada da esquistripanose e considerados como cardíacos potenciais, visto haver sido demonstrado a possibilidade de sua passagem para a forma cardíaca (cardiopatia crônica), com o aparecimento de alterações eletrocardiográficas”*<sup>64</sup>.

Com a estruturação do centro de Bambuí, inicia-se uma nova fase de pesquisa clínica na doença de Chagas e a abordagem epidemiológica assume um viés prospectivo, permitindo a observação da história natural da doença<sup>65</sup>. A partir destes estudos no campo, passa-se a identificar e conhecer melhor a forma indeterminada, e o conceito de “etapa de transição obrigatória” começa a ser questionado.

Entre o primeiro caso relatado da doença e o primeiro consenso sobre forma indeterminada houve um longo período. Foi em Araxá/MG, em 1985, que especialistas na doença, tendo acumulado conhecimentos sobre ela, ratificam formalmente o conceito da forma indeterminada: **”1. Positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos; 2. Ausência de sintomas e/ou sinais da doença; 3. Eletrocardiograma convencional normal; 4. Coração, esôfago e cólons radiologicamente normais”**<sup>66</sup>

Baseado neste conceito, autores incluem a forma indeterminada no efetivo estudo da forma crônica da doença, antes restrita à cardiopatia. Estudos transversais, realizados em áreas endêmicas, sinalizavam que em torno de 50% dos pacientes com doença de Chagas apresentavam a forma indeterminada. Este grupo de indivíduos se caracteriza por apresentar baixa morbidade, capacidade laborativa plena e excelente prognóstico a médio prazo (5 a 10 anos). Quando submetidos a exames tecnologicamente mais sofisticados como: ergometria, eletrocardiografia dinâmica, ecocardiografia, estudos hemodinâmicos e eletrofisiológicos, avaliação de fenômenos autonômicos e até mesmo biópsia endomiocárdica, uma variável proporção destes indivíduos apresenta anormalidades em alguns destes exames, muitas vezes de baixa intensidade e frequência isolada, o que pode ocasionalmente ser encontrado também em indivíduos saudáveis<sup>37</sup>.

Porém, a maioria destes estudos são transversais e se propõem a descrever a prevalência da forma indeterminada, sendo raros os estudos de caráter prospectivo. Em função destes poucos trabalhos, todos sem exceção realizados no campo, surgem as primeiras informações sobre o comportamento evolutivo da forma indeterminada. O objetivo destes estudos passa a ser identificar taxas de progressão para a forma cardíaca, utilizando como único método diagnóstico e de monitoramento o eletrocardiograma (ECG). Posteriormente, em estudos mais recentes, acrescenta-se o ecocardiograma (ECO) nesta avaliação, bem como muda-se o foco de trabalho do ambiente rural para as áreas urbanas, principalmente para as grandes capitais do país<sup>67</sup>.

Os trabalhos que abordam a forma indeterminada, sejam de caráter transversal ou prospectivo, pouco esclarecem sobre o real significado desta forma clínica sob o ponto de vista do prognóstico, ou seja, sobre o seu impacto em termos de morbidade e mortalidade na vida destes indivíduos. Além disso, os critérios eletrocardiográficos utilizados para definir progressão não estão claros, o que pode levar a resultados não comparáveis entre si.

Em 1985, o Ministério de Saúde da Argentina divulga o primeiro manual de padronização eletrocardiográfica na doença de Chagas: *“Nomenclatura y criterios de diagnóstico electrocardiográfico: criterios de diagnóstico electrocardiográfico en la*

*cardiopatía chagásica crónica: Programa de Salud Humana de Argentina*<sup>68</sup>. Antes desta normativa, algumas publicações de órgãos governamentais já sinalizavam a necessidade de critérios eletrocardiográficos para avaliação de progressão da doença<sup>69,70,71</sup>.

Ao longo das décadas de 1970 e 1980 dois métodos de interpretação de ECG foram amplamente utilizados em pacientes com CCC: a nomenclatura da New York Heart Association<sup>41</sup> e o Código de Minnesota adaptado<sup>72</sup>. Somente em 1998, foi definido um consenso latino-americano de interpretação de ECG na doença de Chagas, denominado “Método de Buenos Aires”<sup>73</sup>.

Recentemente, as alterações eletrocardiográficas relacionadas diretamente à doença foram sistematizadas de forma mais específica, à luz de critérios metodológicos em ensaios clínicos, que abordam progressão da doença. O primeiro ensaio que padroniza claramente os desfechos eletrocardiográficos é o estudo BENEFIT<sup>74</sup>.

Já na década de 2000, a partir de um cabedal de informações e dados acumulados, vários consensos foram produzidos, todos abordando a forma indeterminada<sup>75,76,77,78,79,80,81</sup>. Porém, estas diretrizes não necessariamente convergem para o mesmo entendimento do comportamento clínico sobre o aspecto evolutivo da doença. Isto é claramente identificado na “I Diretriz Latino Americana”<sup>78</sup>, que considera a forma indeterminada com potencial evolutivo para a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), se contrapondo ao “Consenso Brasileiro de Doença de Chagas”<sup>75</sup>, que não inclui a forma indeterminada como fator de risco para ICC.

A definição clássica de forma indeterminada passou por uma reconfiguração conceitual nos últimos anos. Por conta das limitações reais do acesso aos exames contrastados de esôfago e, especialmente de cólon, a maioria dos pacientes deixou de ser avaliada através de esofagografia e ou enema opaco, exames considerados padrão ouro no diagnóstico dos megas<sup>82,83</sup>. Em 2010, o *Comité Científico de Enfermedad de Chagas de la Federación Argentina y Interamericana de Cardiología* critica a denominação “forma indeterminada” por entender que representa: “... *algo incierto e impreciso, que NO implica determinación. Sirve para designar una persona o cosa de la que todavía no se ha hablado o precisado, que NO tiene término o forma conocida. Aquello que presenta falta de determinación si es una cosa o de resolución si es una persona. La situación definitivamente no es clara, estamos frente a una problemática que involucra dialéctica, semántica, filosofía de la interpretación*”. E continua: “... *durante años por diferentes razones, la interpretación general estableció una suerte de "Oscura Sinonimia" entre etapa indeterminada y portador sano. Se instala, de esta manera, en el escenario de la patología la relación de los términos "Portador Sano" y*

*"Persona Infectada no enferma", trasladando un problema de definición e incertidumbre médica a nuestros pacientes. Para el común de la gente ser SANO significa No tener enfermedad; para los médicos implica NO tener evidencia de evolución clínica. Claro está que NO disponer de evidencia NO significa que NO exista".* A partir desta análise propõe mudar a classificação da doença de Chagas e sinaliza o termo “sem patologia aparente” para substituir o termo forma indeterminada<sup>77</sup>.

Em função da restrição propedêutica do comprometimento digestivo, alguns autores passam a utilizar o termo “sem cardiopatia aparente” para estes indivíduos assintomáticos que apresentam ECG normal, quando da impossibilidade de detectar a presença de megas. Pioneiro, Marins, em 1981, publica o primeiro trabalho introduzindo, apropriadamente, o termo “sem cardiopatia aparente” em substituição a “forma indeterminada”.<sup>84</sup>

Na literatura, estudos avaliaram clínica e prospectivamente a forma indeterminada, cujo principal desfecho era a progressão da doença para a cardiopatia. No período de 1956 a 2006, foram publicados 20 trabalhos sobre este tema.

No primeiro grande estudo de Laranja<sup>50</sup> sobre cardiopatia chagásica, publicado no *Circulation* (conforme Pinto Dias, *“trata-se do trabalho mais famoso de Bambuí, provavelmente o mais citado sobre a clínica da esquistripanose”*<sup>85</sup>), todos os elementos de caracterização e reconhecimento da CCC são definidos. Porém, este trabalho do ponto de vista epidemiológico identifica a forma indeterminada como a mais frequente apresentação clínica da doença de Chagas. Neste trabalho, Laranja acompanha 40 pacientes na forma indeterminada, com história recente de fase aguda, e observa progressão para cardiopatia de 42,5%, em 10 anos.

A partir de 1968 iniciam-se estudos cujo objetivo principal é conhecer a história natural da DC. Avaliações longitudinais são realizadas cujo foco de interesse, além do da cardiopatia instalada, também é conhecer a progressão das formas crônicas indeterminadas para a cardiopatia.

Puigbo<sup>86</sup> acompanhando 353 pacientes de área rural venezuelana, durante 4 anos, encontra 4,2% de progressão, enquanto Moleiro<sup>87</sup> em 181 pacientes acompanhados ao longo de 7 anos encontra 27,2%. Macedo<sup>54</sup> em acompanhamento de 5 anos, também em área rural, acompanha 471 pacientes com 40,3% de progressão.

Na década de 1980, mais seis trabalhos são publicados. Manzullo<sup>88</sup>, acompanhando a mesma coorte por 3, 5 e 9 anos, encontra progressão de 27%, 33%, 53,5%, respectivamente. Maguire<sup>89</sup>, acompanhando 32 pacientes em 3 anos, observa 21,8% de progressão. Espinosa e Maguire<sup>56,52</sup>, em seguimento de 7 anos, sinalizam progressão de 16,1% em 31 pacientes e

20% em 263, respectivamente. Coura e Borges-Pereira<sup>55,57</sup>, em estudos de campo no estado de Minas Gerais, com seguimentos de 10 e 6 anos, sinalizam progressão de 23% em ambos trabalhos. O primeiro com 60 e o segundo com 71 pacientes.

Na década de 1990 Borges-Pereira<sup>90</sup>, em seguimento de 92 pacientes em 4,5 anos, sinaliza progressão de 12%. Mota<sup>91</sup>, em estudo longitudinal de 9 anos, avaliou 248 pacientes e encontrou progressão de 15,3%. Madoery<sup>92</sup> acompanhando 100 pacientes, também por 5 anos, sinaliza progressão de 25%. Quando 97% destes mesmos pacientes são acompanhados até 10 anos, a progressão é de 48%. Storino<sup>93</sup>, acompanhando 78 pacientes por 5 anos, identifica progressão de 20,5%, enquanto Castro<sup>94</sup> acompanhando 131 pacientes, no maior tempo de seguimento destes estudos, 13 anos, sinaliza progressão de 14,4%. Viotti<sup>95</sup>, em seu trabalho clássico sobre avaliação longitudinal do tratamento específico com benzonidazol (BZN), acompanha 67 pacientes de FI durante 8 anos, metade tratada e a outra não, tendo apenas 1 deles progredido com alterações eletrocardiográficas, configurando 1,37% de progressão. Silva<sup>96</sup>, avaliando 73 pacientes em 8 anos, identifica progressão de 10,92%. Araujo<sup>97</sup>, em acompanhamento de 36 pacientes por 10 anos, encontra 25% de progressão.

A partir da década de 2000, além do ECG, alguns autores incluem outros exames diagnósticos na avaliação clínica dos pacientes, porém mantêm os critérios eletrocardiográficos consagrados, ou seja, ECG normal como definição de forma indeterminada, independente de possíveis alterações nos outros exames complementares. Castro<sup>94</sup>, acompanhando pacientes por 13 anos, encontra progressão de 14,4%. Ianni<sup>67</sup> em seguimento de 8 anos acompanha 159 pacientes com progressão de 21,3%, enquanto Viotti<sup>98</sup> em seguimento de 10 anos acompanha 360 pacientes, metade tratada com BZN, com progressão de 26,7%.

O que variou entre estes trabalhos foi: a idade e o número de pacientes avaliados, tempo de acompanhamento dos mesmos, o critério eletrocardiográfico de progressão utilizado, a área geográfica (em função de latitude e longitude) e se os pacientes permaneceram em áreas endêmicas, com transmissão vetorial ativa ou não, ou migraram para áreas urbanas.

No caso específico dos trabalhos de campo, apesar de terem sido usadas metodologias similares, estes foram levados a cabo em três países distintos: Brasil, Argentina e Venezuela. Estes países apresentam configurações geográficas e climáticas, ecossistemas e dinâmica de transmissão vetorial diferentes<sup>99</sup>, o que pode explicar a variação das taxas de progressão anual de 1,06% a 8,06% (quadro 1).

AUTOR	ÁREA	LOCALIDADE	TEMPO SEGUIMENTO	PROGRESSÃO TOTAL	PACIENTE (n)	ECG ALTERADO (n)	TAXA ANUAL	ECG ALTERADO AJUSTADO (n)	TAXA ANUAL AJUSTADA
LARANJA (1956)	RURAL	BAMBUÍ (BR)	10 anos	42,0%	40	17	4,25%	—	—
PUIGBÓ (1968)	RURAL	BELÉN (VE)	4 anos	4,2%	353	15	1,06%	15	1,06%
MOLEIRO (1973)	RURAL	CARABOBO (VE)	7 anos	27,2%	181	49	3,86%	—	—
MACEDO (1976)	RURAL	SÃO FELIPE (BR)	5 anos	40,3%	471	190	8,06%	120	5,09%
MANZULLO (1982)			3 anos	27,0%	3336	771	7,70%	—	—
MANZULLO (1982)	URBANA	BUENOS AIRES (AR)	5 anos	33,0%	2840	938	6,60%	—	—
MANZULLO (1982)			9 anos	53,5%	522	280	5,95%	—	—
MAGUIRE (1982)	RURAL	CASTRO ALVES (BR)	3 anos	21,8%	32	7	7,29%	—	—
BORGES (1985)	RURAL	VIRGEM DA LAPA (BR)	6 anos	23,0%	71	23	5,39%	—	—
COURA (1985)	RURAL	PAINS-IGUATAMA (BR)	10 anos	23,0%	60	23	3,83%	14	2,33%
ESPINOSA (1985)	RURAL	(?) (VE)	5 anos	16,1%	31	5	3,22%	—	—
MAGUIRE (1987)	RURAL	CASTRO ALVES (BR)	7 anos	20,0%	263	52	2,85%	—	—
BORGES (1990)	RURAL	SERTÃO PARAIBA (BR)	4 anos	12,0%	92	12	2,89%	9	2,17%
MOTA (1990)	RURAL	CASTRO ALVES (BR)	9 anos	15,3%	248	38	1,70%	—	—
MADOERY (1992)			5 anos	25,0%	100	25	5,00%	—	—
MADOERY (1992)	URBANA	CORDOBA (AR)	10 anos	48,0%	97	47	4,80%	—	—
STORINO (1993)	URBANA	BUENOS AIRES (AR)	5 anos	20,5%	78	16	4,10%	—	—
VIOTTI (1994)	URBANA	BUENOS AIRES (AR)	8 anos	1,4%	67	1	0,17%	0	0%
SILVA (1994)	URBANA	SÃO PAULO (BR)	8 anos	10,9%	73	8	1,35%	—	—
ARAUJO (1998)	RURAL	BERILO (BR)	10 anos	25,0%	36	9	2,50%	4	1,11%
CASTRO (2001)	RURAL	MAMBAÍ (BR)	13 anos	14,4%	131	19	1,11%	—	—
IANNI (2001)	URBANA	SÃO PAULO (BR)	8 anos	26,7%	159	34	2,67%	24	1,88%
VIOTTI (2006)	URBANA	BUENOS AIRES (AR)	10 anos	21,3%	360	77	2,13%	—	—

Quadro 1 - Estudos longitudinais de progressão eletrocardiográfica na forma indeterminada da doença de Chagas conforme: autor; área; localidade; tempo de seguimento; número de pacientes seguidos; incidência de progressão e taxa anual de progressão.

Algumas considerações sobre o eletrocardiograma, como método diagnóstico e de avaliação, se fazem necessárias.

O ECG vem sendo o exame de maior valia no estudo da cardiopatia na doença de Chagas, pela sua praticidade, baixo custo e boa sensibilidade para detectar, quantificar e acompanhar a maioria das manifestações da cardiopatia chagásica. Tem grande valor

epidemiológico, sendo o método de escolha em estudos populacionais longitudinais em áreas endêmicas<sup>100</sup>.

Contudo, o ECG não é um exame estático sob o ponto de vista clínico e diagnóstico. Estudos procuraram quantificar o ECG normal e relacioná-lo com características populacionais de uma determinada região. Imigrantes chineses no Peru apresentaram maior prevalência de bloqueio de ramo direito quando comparados à população autóctone<sup>101</sup>. Portanto, verificou-se que as questões étnicas podem ser relevantes, visto que os valores do eletrocardiograma normal foram divergentes em relação aos estudos realizados com populações não brasileiras. Prováveis diferenças de gênero nas correntes iônicas a nível celular e os papéis desempenhados por hormônios sexuais em cada gênero podem influenciar na repolarização cardíaca<sup>102</sup>. Mesmo na ausência de drogas, o comprimento do intervalo QT é influenciado por numerosos fatores, incluindo frequência cardíaca, idade, sexo e o tom autônomo. A frequência cardíaca é o mais importante desses fatores<sup>103</sup>.

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em relação à normatização para análise e emissão do laudo eletrocardiográfico, foi publicada em 2009<sup>104</sup>. Nela são discutidos critérios de avaliação técnica dos traçados voltados para: calibração do eletrocardiógrafo; posicionamento dos eletrodos; laudos automatizados e laudos via Internet.

Prineas e Blackburn<sup>105</sup> desenvolveram um esquema de classificação para aplicação em pesquisas populacionais e subseqüentes análises estatísticas sobre doenças coronarianas. Este método para a leitura eletrocardiográfica foi o primeiro adequado para aplicação em estudos longitudinais e ficou conhecido como código de Minnesota.

Habitualmente, três códigos são utilizados para a leitura de eletrocardiograma: a nomenclatura da New York Heart Association (NYHA)<sup>106</sup>, o código de Minnesota adaptado<sup>72</sup> e o método de Buenos Aires<sup>73</sup>.

Gonçalves e Prata<sup>100</sup>, em revisão sobre códigos de leitura em DC, concluem que em alguns estudos o código de Minnesota foi empregado na avaliação do ECG na doença de Chagas<sup>107,65</sup>, porém, como ele não permitia codificar as arritmias complexas, assim como os distúrbios característicos da condução ventricular da doença de Chagas, Maguire et al.<sup>72</sup> o modificaram, criando assim o código de Minnesota adaptado”.

Diversos pesquisadores utilizaram este código adaptado em seus trabalhos sobre a doença de Chagas<sup>89,91</sup>. Mesmo com a indiscutível melhora do código de Minnesota adaptado, algumas imperfeições continuaram dificultando a comparação de resultados.

Apesar do surgimento do código de Minnesota adaptado, a nomenclatura da NYHA permaneceu sendo utilizada<sup>94,55,54,57,90</sup>, tornando ainda mais difícil a comparação de resultados nos estudos sobre a doença de Chagas.

Em encontro promovido pela OMS, seis cardiologistas de cinco países (Argentina, Bolívia, Brasil, México e Venezuela) se reuniram em Buenos Aires e elaboraram um método de padronização para leitura de eletrocardiogramas para estudos epidemiológicos na doença de Chagas. Esse método de leitura eletrocardiográfica ficou conhecido como “método de Buenos Aires”<sup>73</sup>.

Para a comparação tanto de eletrocardiogramas, quanto de resultados de estudos que abordam esse tema, é necessária a padronização da leitura dos eletrocardiogramas. A padronização não deve se limitar somente às leituras dos traçados obtidos, mas, também, às condições e normas para execução do eletrocardiograma<sup>100</sup>.

Reunião da OMS, sobre a viabilidade de estudos epidemiológicos e analíticos na doença de Chagas, identificou a necessidade de padronizar protocolos de interpretação eletrocardiográfica e recomendou a implementação de normatizações e critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico da CCC, com o objetivo de padronizar a interpretação dos achados no ECG.

A partir desta recomendação, o Ministério da Saúde da Argentina<sup>108</sup> disponibilizou o primeiro documento que sistematizava quais eram as alterações eletrocardiográficas definidoras de CCC. Vinte anos após, o Ministério da Saúde do Brasil, através do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas<sup>48</sup>, também normatizava as alterações compatíveis com CCC (Quadro 2). Em publicação mais recente e no contexto dos ensaios clínicos, o BENEFIT<sup>74</sup> sistematizou quais alterações estariam relacionadas diretamente a CCC.

Um outro aspecto importante refere-se a reprodutibilidade e a mutabilidade dos achados eletrocardiográficos, em especial no que tange à doença de Chagas.

Brasil<sup>109</sup>, em 1941 na Semana de Carlos Chagas, foi o primeiro médico cardiologista que usou o termo “*mutabilidade eletrocardiográfica*” para sinalizar “*as inesperadas alterações que muitas vezes são registradas no ecg de casos de cardiopatia crônica chagásica*”

Muynck<sup>110</sup> avaliou a reprodutibilidade do diagnóstico eletrocardiográfico da CCC com uso do ECG. Constatou que a reprodutibilidade intra-observador era de 85% e a inter-observador de 75% em média. Entre os achados eletrocardiográficos o BRDC foi o de maior reprodutibilidade em ambas observações: 100% na intra-observação e 65% na inter-observação. Os demais achados tiveram reprodutibilidade limitada.

Lazzari<sup>73</sup>, em estudo similar, mostrou um alto grau de concordância inter-observador quando considerado ECG normal vs ECG anormal. A concordância intra-observador foi uniformemente mais alta do que a concordância inter-observador. Embora as interpretações de algumas categorias de anormalidades no ECG fossem altamente reprodutíveis outras, especialmente aquelas com baixa frequência, mostravam níveis mais baixos de concordância.

Mudanças eletrofisiológicas no processo patogênico da doença de Chagas justificariam as flutuações nos traçados eletrocardiográficos. Em função desta característica, a mutabilidade intrínseca das alterações eletrocardiográficas seria maior na doença de Chagas.

Borges-Pereira<sup>57</sup> ao discutir a regressão de alterações no ECG de extrassístoles ventriculares isoladas e distúrbios de despolarização e repolarização ventricular, atribui como causa deste evento a mutabilidade eletrocardiográfica. O mesmo autor, em outro estudo longitudinal, observa a normalização do ECG mais frequentemente no grupo de pacientes com DC, caracterizando a mutabilidade eletrocardiográfica que provavelmente expressa a maior dinâmica eletrofisiológica nos corações desses pacientes, indicando para nós muito mais um processo de reorganização evolutiva no sentido progressivo do que regressivo<sup>90</sup>.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do Estudo**

Estudo retrospectivo, observacional de coorte histórica, constituída por pacientes com diagnóstico de doença de Chagas (DC), sem evidências de cardiopatia aparente, incluídos para acompanhamento ambulatorial no INI /Fiocruz de novembro de 1986 a dezembro de 2005 e seguidos até 2008.

### **5.2 Considerações Éticas**

O presente estudo foi aprovado, em 14/10/2011, pelo parecer consubstanciado nº 054/2011, referente ao parecer consubstanciado número 0049.0.009.000-10, do Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz (anexo 1).

Trata-se de um estudo apenas observacional. Não foram testadas intervenções diagnósticas ou terapêuticas novas. Portanto, não houve riscos envolvidos na participação dos pacientes no estudo. Todos os pacientes tiveram acesso a exames complementares, medicações e intervenções terapêuticas não farmacológicas de forma ampla e gratuita, recomendadas pelas diretrizes atuais para diagnóstico e tratamento da doença de Chagas<sup>75,78</sup>.

### **5.3 Seleção de Pacientes**

Foram identificados, no Serviço de Documentação de Pacientes do INI, aqueles que abriram prontuário com diagnóstico de DC, no período de 1986 a 2005.

Profissionais médicos, que atendiam pacientes com diagnóstico de DC no ambulatório do INI, construíram prospectivamente desde 1990 (onde também foram incluídos, retrospectivamente, pacientes que ingressaram no INI entre 1986 e 1989) um banco de dados clínicos e epidemiológicos. A partir deste banco foram selecionados pacientes que, no início do acompanhamento, apresentavam a forma indeterminada da DC (Figura 2).

## 5.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para o presente estudo foram incluídos pacientes com sorologia positiva para DC e que, no início do seguimento, apresentavam ECG normal ou com alterações inespecíficas, não compatíveis com cardiopatia chagásica.

Foram excluídos os pacientes que, após o recrutamento, não permaneceram em acompanhamento por pelo menos um ano ou não realizaram ECG pareado ao longo do seguimento.

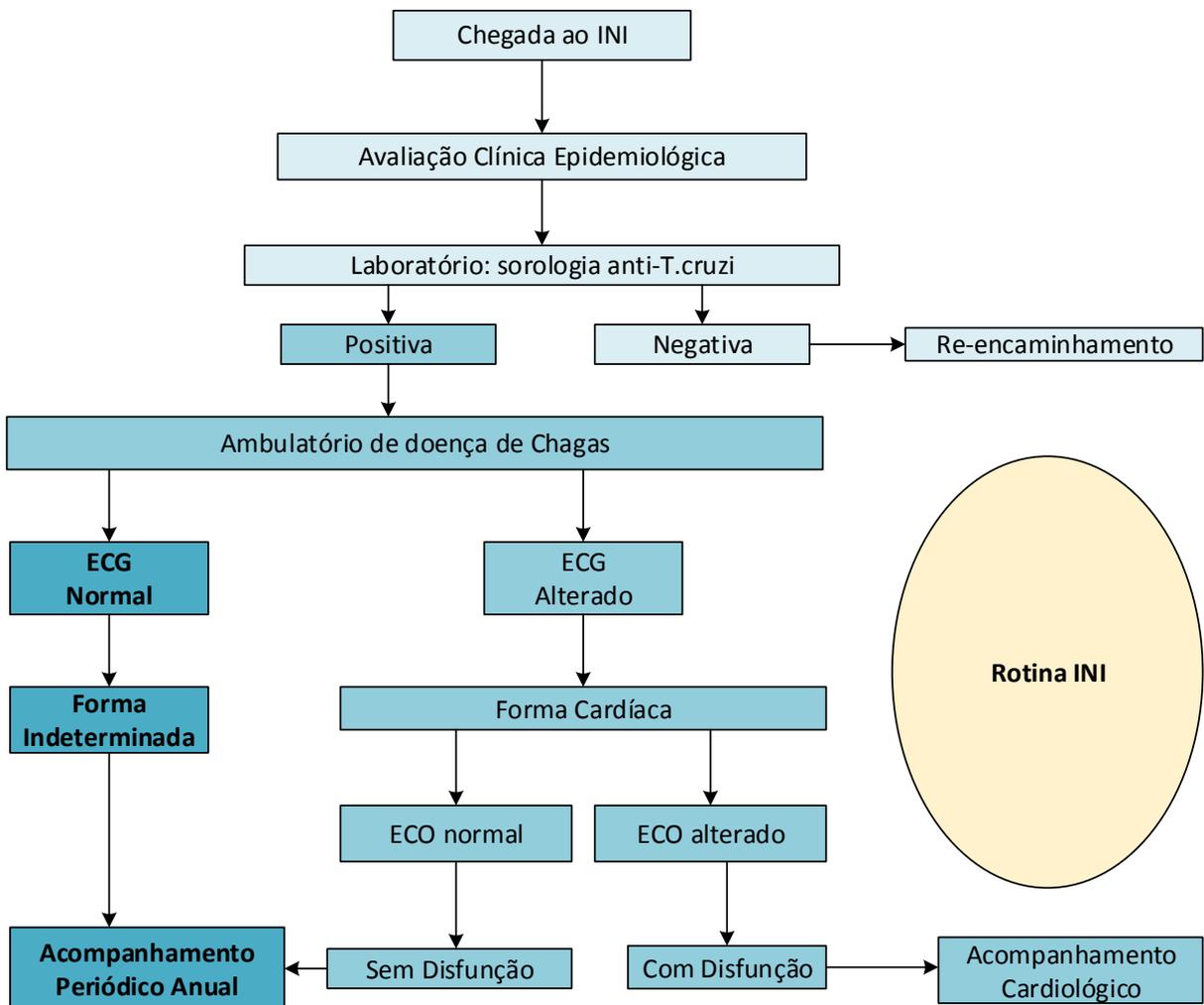


Figura 2: Fluxograma de atendimento dos pacientes com doença de Chagas (INI / Fiocruz)

### 5.5 Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas

Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-*T.cruzi* no Serviço de Imunodiagnóstico do INI, através de duas técnicas sorológicas distintas<sup>21,23</sup>:

- Imunofluorescência Indireta (IFI): considerada positiva em caso de títulos  $> 1/40$ .
- ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*): considerada positiva quando índice de reatividade  $> 1,2$  (razão entre a densidade óptica e o valor limiar de reatividade).

O diagnóstico sorológico de DC foi confirmado quando as duas técnicas empregadas foram reagentes. Em caso de resultados discordantes ou inconclusivos, novas amostras foram colhidas e testadas. Caso persistissem resultados discordantes, o diagnóstico era confirmado se o teste de Elisa, apesar de fraco reator ( $< 1,2$ ), viesse acompanhado de IFI com diluição  $> 1/80$ . O diagnóstico não era confirmado em caso de Elisa negativo e IFI positiva, independentemente de sua titulação.

Todos os pacientes, com diagnóstico sorológico de DC realizado no INI, foram submetidos a um protocolo de avaliação inicial que incluiu história epidemiológica, exame clínico, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler (ECO).

### 5.6 Acompanhamento Ambulatorial

Após a avaliação inicial, os pacientes foram mantidos em acompanhamento ambulatorial regular, com periodicidade definida de acordo com a apresentação clínica:

- Acompanhamento anual para a forma indeterminada.
- Acompanhamento semestral para a forma cardíaca e ou digestiva assintomática.
- Acompanhamento bimestral para a forma cardíaca e ou digestiva sintomática, porém estável.
- Acompanhamento por intervalos variáveis conforme a necessidade, em função da gravidade clínica.

### **5.7 Avaliação Clínica**

Exame clínico foi realizado na consulta inicial de todos os pacientes sem conhecimento dos resultados de qualquer método complementar. História epidemiológica, anamnese dirigida e exame físico foram realizados, com especial atenção à presença de sinais e sintomas cardiovasculares relacionados à DC e a comorbidades. Os dados clínicos foram registrados em Banco de Dados específico, baseado nas recomendações contidas no relatório técnico nº 1 do CNPq sobre a epidemiologia da doença de Chagas, objetivos e metodologia dos estudos longitudinais<sup>70</sup>.

### **5.8 Avaliação Laboratorial**

Exames laboratoriais de rotina foram realizados, no início e durante o seguimento, em todos os pacientes, incluindo: hemograma completo, tipagem sanguínea, níveis plasmáticos de sódio, potássio, ureia e creatinina, glicemia, lipidograma, hepatograma, exame de urina (EAS) e exame parasitológico de fezes.

### **5.9 Avaliação Parasitológica**

Alguns pacientes foram submetidos a avaliação parasitológica através de xenodiagnóstico (XENO). Inicialmente utilizou-se o XENO direto, no período de 1987 a 1994, e posteriormente o XENO indireto, no período de 1995 a 2005. Ambos os métodos seguiram as recomendações de Cerisola<sup>111</sup>. Este exame foi realizado pelo Laboratório de Doenças Parasitárias do Departamento de Medicina Tropical do IOC.

### **5.10 Tratamento Trypanossomicida**

Pacientes que se encontravam na forma indeterminada da doença foram tratados com benzonidazol. A posologia utilizada variou de 3 a 5 mg por quilo de peso, com dose mínima de 200 mg e máxima de 400 mg. O tempo de tratamento variou de 30 dias a 120 dias, com média de 60 dias. Este tempo dependia da tolerância e da adesão do paciente.

### 5.11 Avaliação Eletrocardiográfica

Eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado na admissão à coorte e repetido anualmente em todos os pacientes, em repouso, com um registro longo em D2 para avaliação de arritmias. A análise eletrocardiográfica foi realizada de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares. O código de Minnesota<sup>105</sup>, modificado para doença de Chagas, foi usado para padronizar a interpretação do eletrocardiograma. A presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica foram definidas de acordo com os critérios preconizados pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2005<sup>75</sup> (Quadro 2).

INESPECÍFICAS	ESPECÍFICAS
Bradicardia Sinusal $\geq 40$ bat/min	Bradicardia Sinusal $\leq 40$ bat/min
EV isolada ( 1 por ECG ) .	EV frequentes (> 1 por ECG) ; polimórficas e repetitivas.
BRDI	BRDC associado ou não ao HBAE
Alteração Secundária da Repolarização Ventricular	Alteração Primária da Repolarização Ventricular
BAV de 1º	BAV 2º e BAVT
BREI	BREC
Desvio do Eixo Elétrico para esquerda	Zona Eletricamente Inativa
Arritmia Sinusal	Disfunção de Nódulo Sinusal
Taquicardia Sinusal	Taquicardia Ventricular não sustentada
HBAE	Fibrilação Atrial
Baixa Voltagem	Flutter Atrial
Marca Passo Migratório	Fibrilação Ventricular

Quadro 2: Alterações eletrocardiográficas da doença de Chagas (adaptado de Biolo e col<sup>10</sup>)

## 5.12 Avaliação Ecocardiográfica

Ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler foi realizado em todos os pacientes na admissão à coorte. Diversos equipamentos ecocardiográficos foram utilizados ao longo do período de recrutamento e seguimento dos pacientes, todos com capacidade para imagem uni e bidimensional e análise dos fluxos através de Doppler espectral e, a partir de 1998, de Doppler colorido. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais paraesternais, supraesternais, 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<sup>112</sup>, e mais recentemente Simpson. Devido ao caráter frequentemente segmentar da CCC, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, leve, moderada ou gravemente deprimida<sup>113</sup>. A presença de remodelação ventricular foi analisada pela medida dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, em sístole e diástole, conforme recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>114</sup>. O tipo de acometimento miocárdico foi definido como segmentar quando em pelo menos um segmento o déficit contrátil era significativamente mais acentuado do que nos demais, ou difuso, quando todos os segmentos apresentaram déficit contrátil semelhante. Na análise segmentar foi adotado o modelo de 17 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e os segmentos foram classificados, de acordo com a mobilidade parietal e o espessamento sistólico, em normais, hipocinéticos, acinéticos e discinéticos. Para facilitar a descrição da localização das alterações segmentares, os 17 segmentos analisados foram agrupados em 6 grandes grupos: apical, posterior, inferior, septal, anterior e lateral. Aneurisma ventricular foi diagnosticado na presença de deformidade, para fora, da linha endocárdica, persistindo em sístole e diástole<sup>115</sup>. Análise dos fluxos intra-cardíacos ao Doppler foi realizado com a metodologia padrão recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>116</sup>.

### 5.13 Plano de Análise

A progressão da doença de Chagas foi analisada através de estudo longitudinal. Pacientes incluídos, entre novembro de 1986 e dezembro de 2005, foram seguidos até julho de 2008.

Neste estudo, foram analisadas a incidência do surgimento de alterações no ECG e ECO. Na análise da incidência foi descrita a incidência acumulada, expressa como a proporção entre todos que estavam expostos no início e quantos apresentaram o evento de interesse no período de observação, e a densidade de incidência, que é expressa como o número de eventos x pessoa-tempo<sup>116</sup>

Um banco de dados com todas as variáveis estudadas foi construído ao longo do tempo, inicialmente no programa Epi Info<sup>117</sup> e posteriormente exportadas para o programa SPSS<sup>118</sup>, onde todas as análises estatísticas foram realizadas.

Na análise descritiva as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência (percentual) e as variáveis numéricas por sua média e desvio padrão, no caso de distribuição normal ou por sua mediana e intervalo interquartil, em caso de distribuição assimétrica

Na análise univariada foi utilizado o teste do chi-quadrado ou o teste exato de Fisher para comparação de variáveis categóricas, e o teste t de Student ou Mann Whitney para comparação de variáveis numéricas, de acordo com o padrão de distribuição.

Análise uni e multivariada de Cox foram realizadas para identificar preditores de progressão.

Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) livre de progressão foi construída para o seguimento. Curvas de sobrevida estratificadas de acordo com a presença ou ausência de variáveis associadas à progressão também foram construídas e comparadas através do teste log-rank.

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

#### 5.14 Definições

“**Forma Indeterminada**”: Paciente que apresenta positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos para DC; ausência de sintomas e/ou sinais da doença; eletrocardiograma convencional normal, e coração, esôfago e cólons radiologicamente normais.

“**Paciente sem Evidência de Cardiopatia Aparente**”: Paciente que apresenta sorologia positiva para DC e ECG não definidor de cardiopatia chagásica crônica, independente da presença de alterações ecocardiográficas e ou visceromegalias.

“**Progressão eletrocardiográfica na Doença de Chagas**”: Paciente com ECG dentro dos padrões de normalidade ou com alterações inespecíficas, não compatíveis com cardiopatia chagásica, que ao longo do acompanhamento, desenvolve alterações eletrocardiográficas definidoras de cardiopatia chagásica crônica.

“**Evolução Clínica na Doença**”: Paciente assintomático, com ECG dentro dos padrões de normalidade, que ao longo do acompanhamento, desenvolve alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia crônica chagásica e, concomitantemente, apresenta sinais e sintomas relacionados à cardiopatia chagásica crônica.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Perfil Epidemiológico dos Pacientes da Coorte

De um total de 1606 pacientes com doença de Chagas, que se encontravam em acompanhamento ambulatorial no INI, 701 atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 151 foram excluídos por não atenderem os critérios de seguimento. No total, foram seguidos longitudinalmente 550 pacientes, dos quais 37 progrediram (Figura 3).

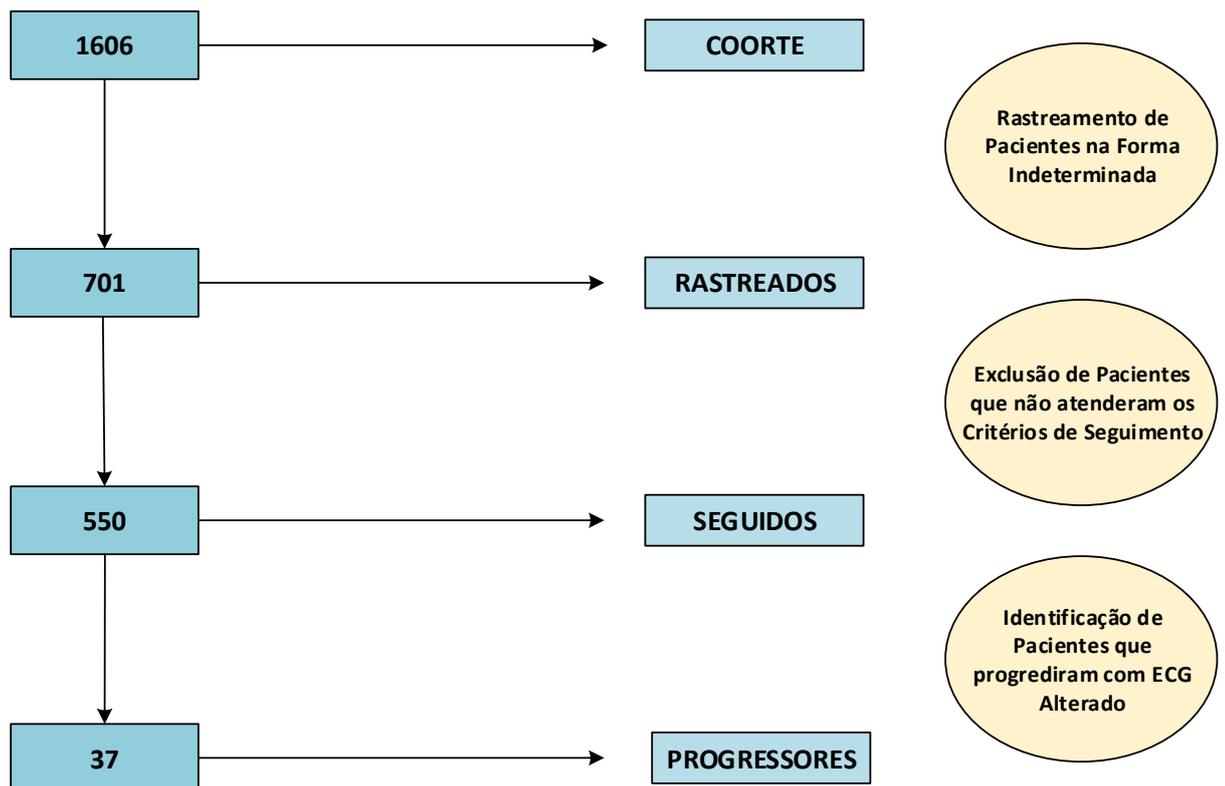


Figura 3. Fluxograma de seleção de pacientes

A chegada dos pacientes ao INI, com suspeita diagnóstica da doença, foi referenciada pelos seguintes encaminhamentos:

- Rede de Saúde de Atenção Primária ou Terciária (SUS);
- Bancos de Sangue;
- Clínica Privada;
- Demanda Espontânea;
- Busca Ativa (a partir de familiares com DC em acompanhamento no INI);
- Indicação de Terceiros.

A média de idade dos 1606 pacientes da coorte geral foi de 46,5 anos, com 48,9% do sexo masculino.

Quanto a naturalidade dos pacientes, Bahia e Minas Gerais representaram quase 50% da coorte, com 24,7% e 22,3% respectivamente, seguido de Paraíba, Pernambuco e Ceará com 10,6%, 10,1% e 8,5% respectivamente. O restante dos pacientes, menos de 25% da casuística, era natural de 14 Estados, sendo 9,5% da região Nordeste, 7,4% da região Sudeste, 2,9% da região Sul, 2,1% da região Centro Oeste e 0,6% da região Norte. Vinte e três pacientes eram oriundos de 5 países da América do Sul (1,5%), predominando neste grupo os bolivianos com 17 pacientes (Tabela 1)

Tabela 1: Naturalidade dos pacientes com doença de Chagas

UF	COORTE		SEGUIDOS		PROGRESSORES	
	N	%	N	%	N	%
AL	100	6,2	25	4,5	1	2,7
BA	397	24,7	129	23,2	13	35,15
CE	136	8,5	58	10,4	4	10,82
ES	11	0,7	2	0,4	-	-
GO	26	1,6	9	1,6	-	-
MA	6	0,4	1	0,2		
MG	358	22,3	127	22,8	11	29,73
MS	7	0,4	4	0,7	-	-
MT	2	0,1	-	-	-	-
PA	9	0,6	2	0,4	1	2,7
PB	170	10,6	54	9,7		
PE	162	10,1	53	9,5	2	5,4
PI	11	0,7	4	0,7	-	-
PR	13	0,8	6	1,1	-	-
RJ	83	5,2	25	4,5	-	-
RN	18	1,2	8	1,4	2	5,4
RS	33	2,1	22	3,9	1	2,7
SE	17	1,1	8	1,4	-	-
SP	24	1,4	12	2,2	1	2,7
EX	23	1,3	1	1,4	1	2,7
TOTAL	1606	100	550	100	37	100

## 6.2 Perfil Epidemiológico dos Pacientes Seguidos

A média de idade dos 550 pacientes em seguimento foi de  $44,2 \pm 11,6$  anos, com 48,9% do sexo masculino, seguidos por um período de 54 meses (mediana), intervalo interquartil 25-75% = 29,9-91,6 meses.

Quanto á naturalidade dos pacientes, Bahia e Minas Gerais tiveram a maior prevalência, com 23,3% e 22,9% respectivamente, seguido de Ceará, Paraíba e Pernambuco com 10,2 %, 9,8% e 9,6%, respectivamente. O restante dos pacientes, era natural de 14 Estados, sendo 8% da região Nordeste; 7,1 da região Sudeste; 4,9% da região Sul; 2,3% da

região Centro Oeste e 0,4% da região Norte. Oito pacientes (1,5%) eram naturais da Bolívia (Tabela 1).

O Banco de sangue representou 50,5% da procedência dos pacientes, seguido da busca ativa (15,6%) e da indicação de terceiros (11,5%). A rede terciária e primária foi responsável pelo encaminhamento de 9,3% e 5,6% dos pacientes, respectivamente. Já a Clínica privada referenciou 7,5% destes pacientes.

O tempo de afastamento da área endêmica de mais de 20 anos foi evidenciado na maioria do grupo: 53,9%. Entre 10 e 20 anos de afastamento foram 18,3%, menos de 10 anos foram 14,5% e não afastados, ou seja, que permaneceram em área endêmica durante o seguimento, foram de 3,4%. Pacientes naturais do Estado do Rio de Janeiro, área considerada não endêmica para a DC, totalizaram 4 % dos pacientes. Em 7,6% a informação era ignorada.

Em relação ao provável mecanismo de transmissão, 60,4% respondem pela via vetorial, 5,8% por transfusão de hemoderivados, 1,5% por transmissão vertical (congênito) e em 32,3% não se teve acesso a esta informação.

### 6.3 Perfil Clínico dos Pacientes da Coorte

Para classificação do perfil clínico dos pacientes com DC foram utilizados os critérios do “Consenso Brasileiro em Doença de Chagas”<sup>75</sup>.

Os pacientes, no ato da entrada na coorte, foram classificados como forma indeterminada; forma cardíaca (sem ou com mega) ou forma digestiva pura. (Figura 4).

Prevalências conforme forma:

- **Forma Indeterminada:** 44%
- **Forma Cardíaca:** 51%, grupo: **A** 30,5%; **B1** 8,4%; **B2** 4,6%; **C** 6,7%; **D** 1%
- **Forma Digestiva:** 5%, Megaesôfago 72%; Megacólon 28%

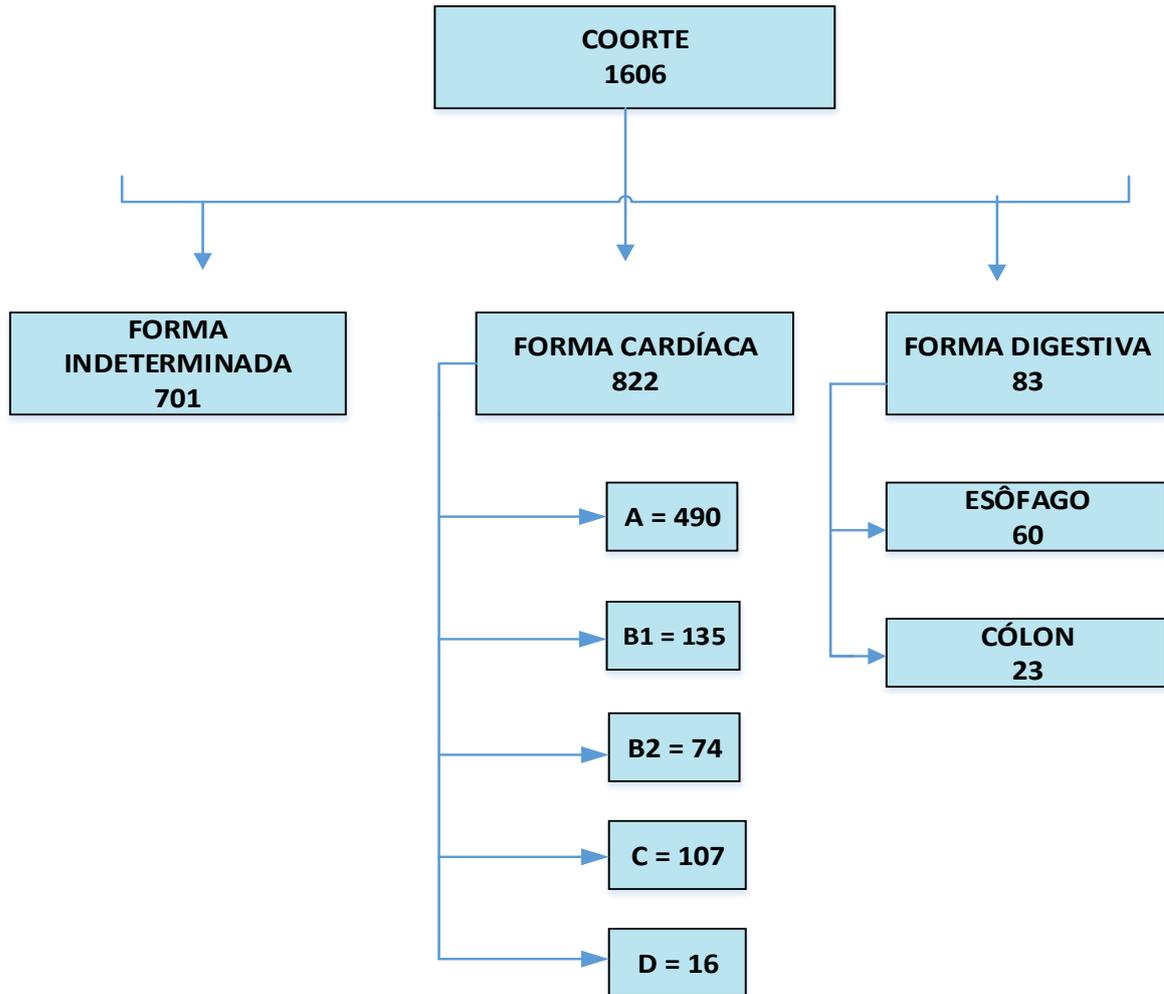


Figura 4. Classificação clínica da coorte de pacientes com doença de Chagas  
(Obs. para fins esquemáticos, a forma mista não foi considerada)

Principais comorbidades apresentadas nos pacientes em seguimento, que necessitaram de abordagem clínica especializada: Hipertensão Arterial; Dislipidemia; Cardiopatia Hipertensiva; Diabetes; Cardiopatia Isquêmica; Hipotireoidismo; Asma Brônquica; Esquistossomose; Coinfecções (HIV/HTLV/Hepatite); Neoplasia; Alcoolismo; Cardiopatia Reumática; Colagenoses.

No início do seguimento, dos 550 pacientes da coorte acompanhada, 519 (94%) tinham ECO normal e 31 (6%) tinham ECO alterado. Entre os ECOs alterados, predominava a alteração segmentar de VE em 75% dos casos alterados. Dentre os pacientes com ECO alterado, a maioria (n=19; 61%) apresentavam a função sistólica preservada, sendo a disfunção leve encontrada no restante (n=12; 39%), não sendo evidenciados graus mais acentuados de disfunção.

Quanto ao XENO, foram realizados exames em 107 pacientes, dos quais 37 (34,5%) eram positivos e 70 negativos (65,5%). Dos 550 pacientes em seguimento, 99 (18%) fizeram uso de BZN no início do seu acompanhamento no INI.

#### **6.4 Perfil Epidemiológico dos Pacientes Progressores**

Após um seguimento, em média, de  $65\pm 42$  meses (mediana de 54 meses: 25-75% 29,9-91,6), foram observados 37 casos de progressão eletrocardiográfica, resultando em incidência-cumulativa de 6,7% e incidência-densidade de 1,48 por 100/pacientes/ano.

Pacientes que evoluíram para progressão tiveram maior mediana de seguimento (69 meses; 25-75% 31,5-96,5) e maior tempo médio de seguimento ( $73\pm 48$  vs  $64\pm 42$  meses) em relação aos não-progressores.

A média de idade dos pacientes progressores no início do seguimento foi de 47,8 anos, com 48,64% do sexo masculino. A média de idade quando da progressão do ECG foi de 56,2 anos (Quadro 3).

Quanto à naturalidade dos 37 pacientes que progrediram com alterações ao ECG, 13 pacientes eram da Bahia; 11 de Minas Gerais; 4 do Ceará; 2 de Pernambuco e 2 do Rio Grande do Norte. Cinco pacientes eram naturais dos Estados da Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Sul e São Paulo, e 1 paciente era natural da Bolívia (Tabela 1).

Quanto a procedência, 13 pacientes vieram de Bancos de sangue; 10 referenciados pelo SUS; 7 por busca ativa; 5 encaminhados por terceiros e 2 por clínica privada.

Vinte e nove pacientes estavam afastados da área endêmica há mais de 20 anos; 4 entre 10 e 20 anos; 2 com menos de 10 anos de afastamento e 2 que permaneceram em área rural e endêmica durante o seguimento.

Em relação ao provável mecanismo de transmissão, 30 pacientes referiram contato com o “barbeiro”, 1 tinha história de transfusão sanguínea e em 6 pacientes não se teve acesso a esta informação.

PACIENTE	SEXO	DATA INICIO SEGUIMENTO	DATA PROGRESSÃO	TEMPO SEGUIMENTO	IDADE INICIO	IDADE PROGRESSÃO
1	MASC	13/05/2004	22/05/2006	48	67	69
2	MASC	22/02/1991	10/09/2001	127	45	55
3	MASC	19/08/1998	09/11/2004	75	33	39
4	MASC	18/01/1995	01/03/2002	84	35	42
5	MASC	29/05/1996	10/06/1998	22	56	58
6	MASC	29/06/2004	29/01/2006	43	43	45
7	MASC	14/08/1998	22/09/2001	35	47	50
8	FEM	27/04/1990	28/10/1997	90	74	81
9	MASC	31/03/1993	17/08/2000	89	59	66
10	MASC	05/03/1993	23/01/2008	178	44	59
11	MASC	27/03/1998	13/12/2007	117	20	29
12	FEM	07/06/1999	10/07/2001	25	37	39
13	FEM	01/04/1996	10/11/1999	43	57	60
14	MASC	19/01/1994	15/08/1996	31	29	31
15	MASC	10/04/1995	14/11/2001	79	20	26
16	FEM	24/01/1991	08/08/1999	103	56	63
17	FEM	16/12/1994	06/02/2001	84	42	49
18	FEM	08/04/1991	23/08/1998	88	54	61
19	FEM	25/10/2000	02/06/2004	44	47	51
20	MASC	13/05/1991	01/11/2002	138	55	66
21	FEM	09/08/1990	01/03/2000	89	60	70
22	MASC	03/04/1998	26/07/2001	33	60	63
23	MASC	20/09/1989	01/02/2003	168	50	54
24	FEM	14/07/1995	05/11/2005	124	40	50
25	FEM	22/05/1998	20/06/2000	19	48	50
26	FEM	04/09/1998	01/05/2000	21	43	45
27	FEM	07/05/1993	18/10/1995	19	43	45
28	FEM	05/09/1990	01/08/2006	192	50	66
29	FEM	08/09/1993	20/03/1996	30	31	34
30	FEM	07/04/2004	01/08/2004	4	64	64
31	MASC	18/06/1997	19/03/2001	45	57	61
32	MASC	06/02/2004	19/10/2006	32	37	39
33	MASC	10/08/1990	27/12/1995	64	60	65
34	FEM	06/01/2003	05/08/2005	31	50	52
35	FEM	31/01/1992	20/07/1998	79	54	60
36	FEM	06/10/1995	13/07/2000	69	52	57
37	FEM	04/05/1990	24/10/1995	130	50	55

Quadro 3 - Sexo, idade e tempo de seguimento dos pacientes progressores

## 6.5 Perfil Clínico dos Pacientes Progressores

Entre os 37 pacientes progressores, 26 apresentavam comorbidades, isoladas ou concomitantes. Dezesesseis apresentavam HAS, sendo 6 com cardiopatia hipertensiva, evidenciada no ECO pela presença de HVE. Doze pacientes tinham dislipidemia. Três apresentavam a forma digestiva da doença, com presença de megaesôfago, e todos evoluíram

com piora sintomática. Quatro pacientes tinham diagnóstico de diabetes. Onze pacientes não apresentaram comorbidades significativas ao longo do seguimento (Quadro 4).

PACIENTE	HAS	DIABETES	DISLIPIDEMIA	CARD HIPERT	MEGAESÔFAGO
1	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
2	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
4	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
9	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
10	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
13	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
14	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
15	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
20	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
21	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
22	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
23	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
24	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
26	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
28	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
29	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
30	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
32	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
33	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
35	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
36	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
37	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO

Quadro 4 - Tipos de comorbidades presentes nos pacientes progressores

Quatro eventos cardiológicos incidiram. Ocorreu um óbito associado à cardiopatia isquêmica e um caso de insuficiência cardíaca por taquicardiomiopatia associada à fibrilação atrial em idoso. Não houve progressão clínica associada à doença de Chagas. (Quadro 5).

PACIENTE	ECG INICIAL	ECO INICIAL	EVENTO	ÓBITO
1	DEEE	NORMAL	NÃO	NÃO
2	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
3	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
4	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
5	RMPM	ALTERADO	NÃO	NÃO
6	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
7	BAV1+BRADI+DEEE+ASRV	ALTERADO	NÃO	NÃO
8	BAV1	ALTERADO	BAVT	NÃO
9	NORMAL	NORMAL	ICC	NÃO
10	DEEE	NORMAL	NÃO	NÃO
11	AS	ALTERADO	NÃO	NÃO
12	ASRV	ALTERADO	NÃO	NÃO
13	ASRV+BRADI	ALTERADO	NÃO	NÃO
14	HBAE	NORMAL	NÃO	NÃO
15	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
16	ESVI	NORMAL	NÃO	NÃO
17	ESVI	ALTERADO	NÃO	NÃO
18	BAV1+DEEE	NORMAL	NÃO	NÃO
19	BRD1+DEEE	NORMAL	NÃO	NÃO
20	APRV	NORMAL	FA	NÃO
21	BRE1	ALTERADO	IAM	SIM
22	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
23	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
24	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
25	BRADI+ESSVI	NORMAL	NÃO	NÃO
26	HBAE+BV	NORMAL	NÃO	NÃO
27	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
28	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
29	BRADI+BRE1	NORMAL	NÃO	NÃO
30	ASRP	NORMAL	NÃO	NÃO
31	AS	ALTERADO	NÃO	NÃO
32	BRADI	NORMAL	NÃO	NÃO
33	ASRV+DEEE	ALTERADO	NÃO	NÃO
34	NORMAL	ALTERADO	NÃO	NÃO
35	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
36	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO
37	NORMAL	NORMAL	NÃO	NÃO

Quadro 5 - Eventos cardiológicos que incidiram nos pacientes progressores

Entre os progressores, em relação ao ECG, predominaram os distúrbios de condução intraventricular (75%), seguidos das alterações da repolarização ventricular e das arritmias, ambas com incidência de 30%. Em relação ao ECO, 70% tinham ECO normal e 30% tinham ECO alterado no início do seguimento. Nestes, predominaram as alterações segmentares de ventrículo esquerdo e a hipertrofia concêntrica de VE.

Oito pacientes progressores com ECO normal evoluíram com alteração. Ao concluir o período de seguimento, metade apresentava ECO alterado (Quadro 6)

P	S	Data início	Data progr	Tempo seguim	Idade início	Idade progr	ECG início	ECG progressão	ECO início	ECO alteração	FE início	ECO evolutivo
1	M	5/04	05/06	48	67	69	DEEE	APRV	N	-	77%	-
2	M	2/91	09/01	127	45	55	NORMAL	BRD3+HBAE+ESVI	N	HVE	56%	ANEU/DIS/FE 52%
3	M	8/98	11/04	75	33	39	NORMAL	APRV+BRD2	N	-	63%	-
4	M	1/95	03/02	84	35	42	NORMAL	BRD3+ESVF	N	-	71%	HVE
5	M	5/96	06/98	22	56	58	RMPM	ESVM+ESVP	ALT	DIS SEG	50%	-
6	M	6/04	01/06	43	43	45	NORMAL	BRD2	N	-	67%	-
7	M	8/98	09/01	35	47	50	BAV1+BRADI	APRV+ESVF+ESVM	ALT	DIS SEG	55%	HVE+DIS/FE 40%
8	F	4/90	10/97	90	74	81	BAV1	HBAE+FTA	ALT	DIS SEG	54%	-
9	M	3/93	08/00	89	59	66	NORMAL	FA	N	-	64%	HVE/DIS/FE 53%
10	M	3/93	01/08	178	44	59	DEEE	APRV+BAV1+HBAE+BRE2	N	-	64%	DIS/FE 54%
11	M	3/98	12/07	117	20	29	AS	BRE3	ALT	HVE	56%	HVE/DIS/FE 49%
12	F	6/99	07/01	25	37	39	ASRV	ZEI	ALT	ANEU	61%	-
13	F	4/96	11/99	43	57	60	ASRV+BRADI	APRV	ALT	HVE	74%	-
14	M	1/94	08/96	31	29	31	HBAE	APRV+HBAE	N	-	70%	-
15	M	4/95	11/01	79	20	26	NORMAL	BRADI+BAV1+BRD3+HBAE	N	-	69%	-
16	F	1/91	08/99	103	56	63	ESVI	APRV+ESSVI	N	-	84%	-
17	F	2/94	02/01	84	42	49	ESVI	BRD3	ALT	HVE	73%	-
18	F	4/91	08/98	88	54	61	BAV1+DEEE	BRE2	N	-	79%	HVE
19	F	10/00	06/04	44	47	51	BRD1+DEEE	APRV+BRE1+BV	N	-	72%	-
20	M	5/91	11/02	138	55	66	APRV	FA	N	-	63%	-
21	F	8/90	03/00	89	60	70	BRE1	BRD2+HBAE+ESVI	ALT	HVE	75%	ANEU
22	M	4/98	07/01	33	60	63	NORMAL	ZEI	N	-	69%	-
23	M	9/89	02/03	168	50	54	NORMAL	BRD2+HBAE	N	-	73%	-
24	F	7/95	11/05	124	40	50	NORMAL	APRV+ESVI	N	-	68%	HVE/DIS/FE 54%
25	F	5/98	06/00	19	48	50	BRADI+ESSVI	BRADI+BRD2	N	-	66%	-
26	F	9/98	05/00	21	43	45	HBAE+BV	BRD2+HBAE+BV	N	-	74%	-
27	F	5/93	10/95	19	43	45	NORMAL	BRD2+HBAE	N	-	64%	HVE
28	F	9/90	08/06	192	50	66	NORMAL	ARPV+BRADI	N	-	68%	-
29	F	9/93	03/96	30	31	34	BRADI+BRE1	APRV+HBAE+ESVB+ESVM	N	-	65%	-
30	F	4/04	08/04	4	64	64	ASRP	BRE3	N	-	60%	-
31	M	6/97	03/01	45	57	61	AS	RMPM+BRE1+ESSVI+ESVI	ALT	HVE	74%	SEG/DIS/FE 52%
32	M	2/04	10/06	32	37	39	BRADI	BRE3+RMPM	N	-	63%	-
33	M	8/90	12/95	64	60	65	ASRV+DEEE	BRD3+HBAE+ESVI	ALT	HVE	58%	-
34	F	1/03	08/05	31	50	52	NORMAL	APRV	ALT	HVE	74%	-
35	F	1/92	07/98	79	54	60	NORMAL	BRD2	N	-	62%	-
36	F	10/95	07/00	69	52	57	NORMAL	BRD2+ESVI	N	-	?	-
37	F	5/90	10/95	130	50	55	NORMAL	BRD3+HBAE+ESVI	N	-	64%	HIP DIF

Quadro 6- Idade, tempo de seguimento e alterações no ECG e ECO dos pacientes progressores

Dos 550 pacientes do estudo, 107 fizeram xeno no início do acompanhamento. Destes 34,5 % foram positivos. Entre os 37 pacientes progressores, 7 fizeram XENO, sendo 6 positivos e 1 negativo. Dos 550 pacientes do estudo, 99 pacientes foram tratados com BZN. Entre os progressores, 6 receberam tratamento específico com BZN (Quadro 7).

PACIENTE	ECG INICIAL	ALT ECG	XENO	BZN
1	DEEE	APRV	IGN	NÃO
2	NORMAL	BRD3+HBAE+ESVI	IGN	NÃO
3	NORMAL	APRV+BRD2	IGN	NÃO
4	NORMAL	BRD3+ESVF	IGN	NÃO
5	RMPM	ESVM+ESVP	IGN	NÃO
6	NORMAL	BRD2	IGN	NÃO
7	BAV1+BRADI+DEEE+ASRV	APRV+ESVF+ESVM	IGN	NÃO
8	BAV1	HBAE+FTA	IGN	NÃO
9	NORMAL	FA	IGN	NÃO
10	DEEE	APRV+BAV1+HBAE+BRE2	IGN	NÃO
11	AS	BRE3	IGN	SIM
12	ASRV	ZEI	IGN	NÃO
13	ASRV+BRADI	APRV	IGN	NÃO
14	HBAE	APRV+HBAE	IGN	SIM
15	NORMAL	BRADI+BAV1+BRD3+HBAE	POS	NÃO
16	ESVI	APRV+ESSVI	POS	SIM
17	ESVI	BRD3	POS	SIM
18	BAV1+DEEE	BRE2	IGN	NÃO
19	BRD1+DEEE	APRV+BRE1+BV	IGN	NÃO
20	APRV	FA	NEG	NÃO
21	BRE1	BRD2+HBAE+ESVI	IGN	NÃO
22	NORMAL	ZEI	IGN	NÃO
23	NORMAL	BRD2+HBAE	POS	SIM
24	NORMAL	APRV+ESVI	IGN	NÃO
25	BRADI+ESSVI	BRADI+BRD2	IGN	NÃO
26	HBAE+BV	BRD2+HBAE+BV	POS	NÃO
27	NORMAL	BRD2+HBAE	IGN	NÃO
28	NORMAL	APRV+BRADI	POS	SIM
29	BRADI+BRE1	APRV+HBAE+ESVB+ESVM	IGN	NÃO
30	ASRP	BRE3	IGN	NÃO
31	AS	RMPM+BRE1+ESSVI+ESVI	IGN	NÃO
32	BRADI	BRE3+RMPM	IGN	NÃO
33	ASRV+DEEE	BRD3+HBAE+ESVI	IGN	NÃO
34	NORMAL	APRV	IGN	NÃO
35	NORMAL	BRD2	IGN	NÃO
36	NORMAL	BRD2+ESVI	IGN	NÃO
37	NORMAL	BRD3+HBAE+ESVI	IGN	NÃO

Quadro 7 - Xenodiagnóstico, uso de benzonidazol e tipo de alteração eletrocardiográfica dos pacientes progressores

## 6.6 Análise Estatística

Após dez anos de seguimento da coorte, 78% dos pacientes permaneciam em acompanhamento (Figura 5)

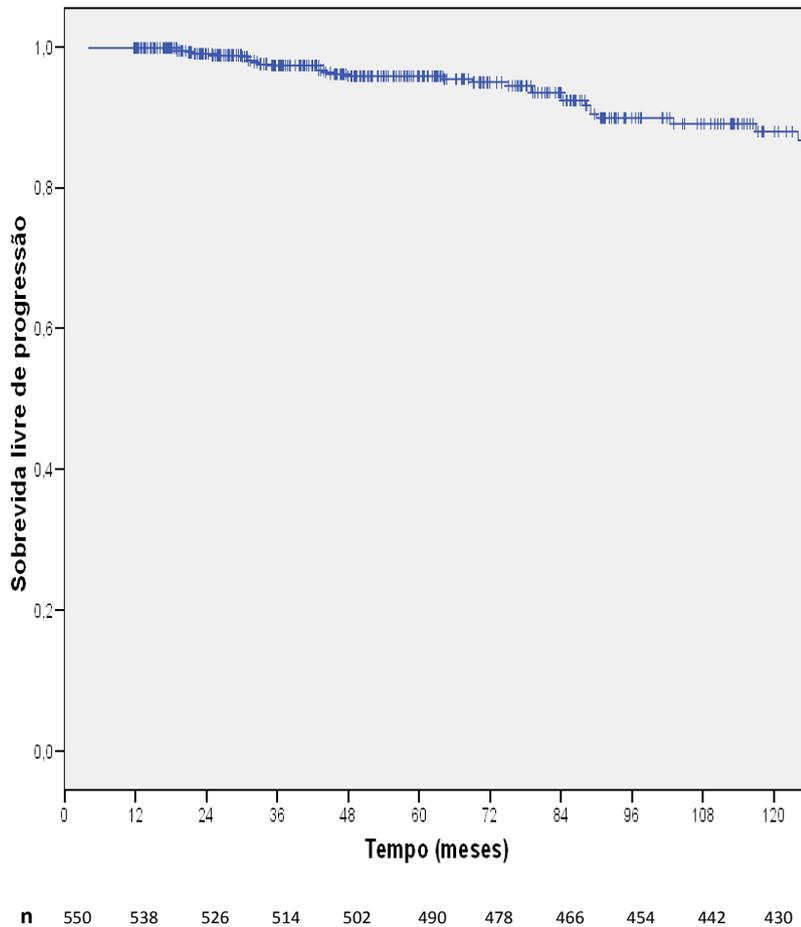


Figura 5: Curva de sobrevivida livre de progressão e número de pacientes em risco

Na análise univariada, houve diferença entre progressores e não-progressores em relação a: presença de cardiopatia não chagásica ( $p < 0,0001$ ); idade ( $p = 0,05$ ); tempo de afastamento de área endêmica  $\geq 20$  anos ( $p = 0,002$ ); xenodiagnóstico positivo ( $p = 0,007$ ) e naturalidade de BA e MG ( $p = 0,018$ ). Não houve diferença quando considerados sexo, comorbidades não cardíacas, uso de benzonidazol e ecocardiograma alterado no início do seguimento (Tabela 2).

As cinco variáveis que inicialmente se associaram à progressão na análise univariada foram testadas pela regressão de Cox univariada. Na análise univariada de Cox, idade;

presença de cardiopatia não chagásica e tempo afastamento  $\geq 20$  anos ainda permaneceram associados à progressão eletrocardiográfica (Tabela 3).

Quando aplicado o modelo multivariado de Cox, incluindo as três variáveis que permaneceram na análise univariada de Cox, a presença de cardiopatia não chagásica foi selecionada como única variável associada de forma independente à progressão ( $p=0,002$ ) (Tabela 4).

Tabela 2. Análise univariada – progressores e não progressores

Variável	Pacientes Seguidos (n=550)	Progressores (n=37)	Não Progressores (n=513)	p
Idade*	44,25±11,55	47,8±12,2	44±11,5	0,05
Tempo Seguimento	65±42	73±48	64±42	0,25
Sexo Masculino	269 (48,9%)	18 (48,7%)	251 (48,9%)	0,97
HAS	180 (32,7%)	16 (43,2%)	164 (32%)	0,16
DM	23 (4,2%)	4 (10,8%)	19 (3,7%)	0,06
Dislipidemia	133 (24,2%)	13 (35,1%)	120 (23,4%)	0,11
Cardiopatia*	16 (2,9%)	6 (16,2%)	10 (1,95%)	<0,001
Natural BA/MG*	254 (46,2%)	24 (64,9%)	230 (44,8%)	0,018
Afast $\geq 20$ anos*	299 (54,4%)	29 (78,4%)	270 (52,6%)	0,002
Xeno positivo*¥	37 (34,6%)	6/7 (85,7%)	31/100 (31%)	0,007
Benzonidazol	99 (18%)	6 (16,2%)	93 (18,1%)	0,77
ECO alterado	31 (5,6%)	3 (8,1%)	28 (5,5%)	0,46

Idade e tempo seguimento (média±desvio padrão);

\*  $p<0,05$ ;

¥ n amostral 107 pacientes (7 progressores e 100 não progressores);

Afast: afastamento; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; BA: Bahia; MG: Minas Gerais;

Xeno: xenodiagnóstico; ECO: ecocardiograma.

Tabela 3. Análise univariada da regressão de Cox - progressores e não progressores

Variável	B	Exp (B)	95% IC Exp (B)	p
Idade*	0,033	1,033	1,003-1,064	0,03
Cardiopatia*	1,681	5,37	2,22-13	<0,001
Natural BA/MG	0,518	1,68	0,85-3,34	0,14
Afast≥20anos*	0,89	2,44	1,10-5,38	0,03
Xeno positivo	0,07	1,07	0,35-3,29	0,89

\*p<0,05; B: coeficiente; IC: intervalo de confiança; BA: Bahia; MG: Minas Gerais; Afast: afastamento; Xeno: xenodiagnóstico.

Idade, cardiopatia prévia e tempo afastamento  $\geq$  20 anos ainda permanecem associados à progressão na análise univariada de Cox.

Tabela 4. Análise multivariada da regressão de Cox - progressores e não progressores

Variável	B	Exp (B)	95% IC Exp (B)	P
Idade	0,015	1,015	0,98-1,05	0,37
Cardiopatia*	1,409	4,1	1,65-10,2	0,002
Afast≥20anos	0,593	1,809	0,77-4,26	0,175

\*p<0,05; B: coeficiente; IC: intervalo de confiança; Afast: afastamento.

No modelo multivariado foi selecionada a cardiopatia prévia como única variável associada de forma independente à progressão eletrocardiográfica.

Curvas de sobrevida estratificadas foram construídas de acordo com a presença de variáveis que, na análise univariada para comparação de variáveis categóricas e numéricas, se associaram à progressão eletrocardiográfica (Figuras: 6,7,8,9 e 10).

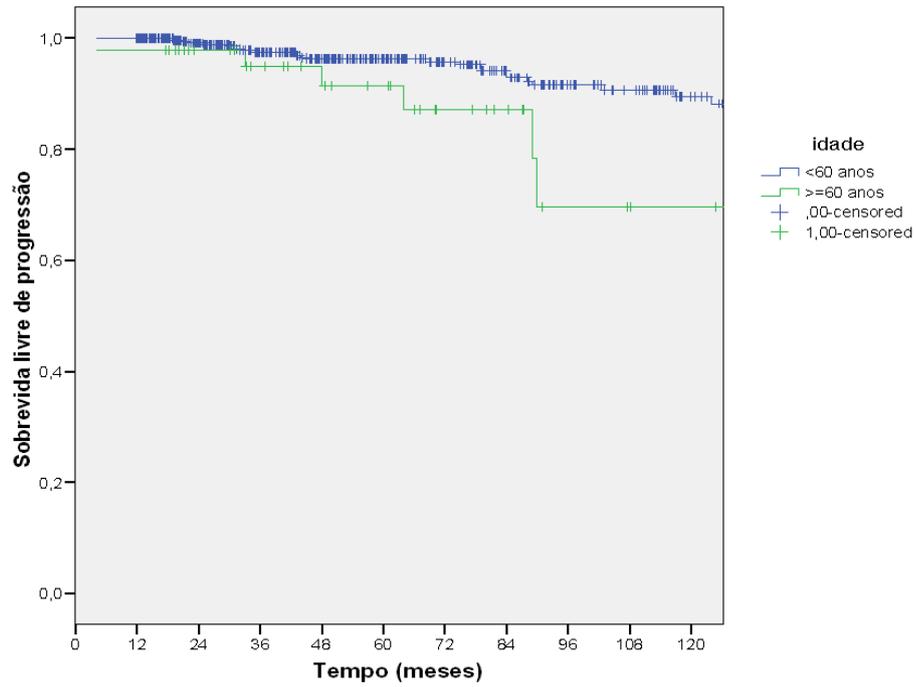
Log Rank  $p = 0,03$ 

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier estratificada por idade no ponto de corte de 60 anos

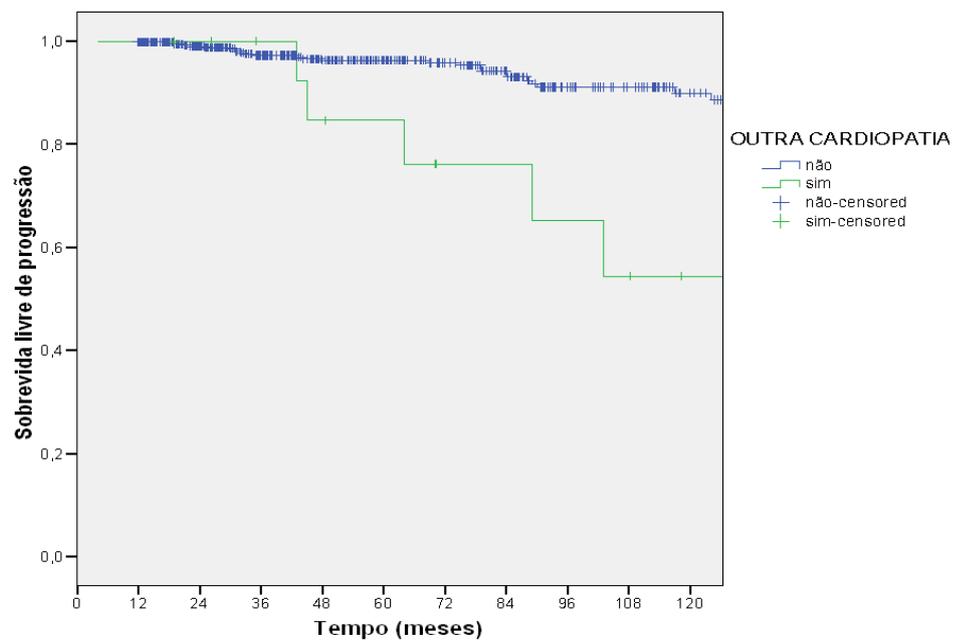
Log Rank  $p < 0,001$ 

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier estratificada por presença de cardiopatia não chagásica

Log Rank  $p = 0,32$

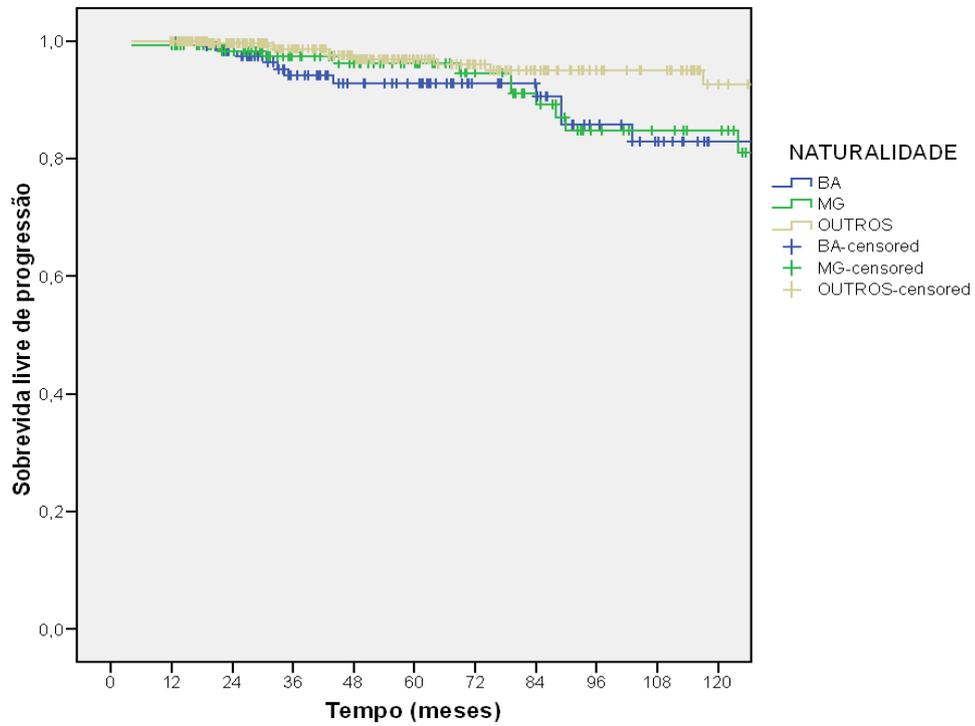


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier estratificada por nacionalidade

Log Rank  $p = 0,075$

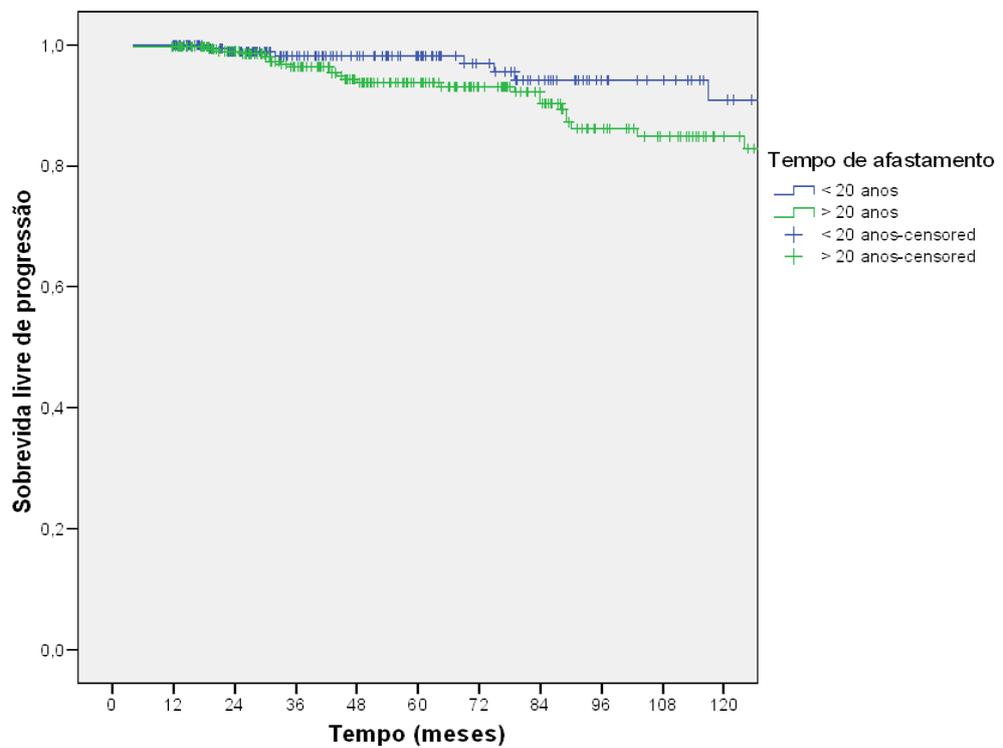


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier estratificada por tempo de afastamento de área endêmica

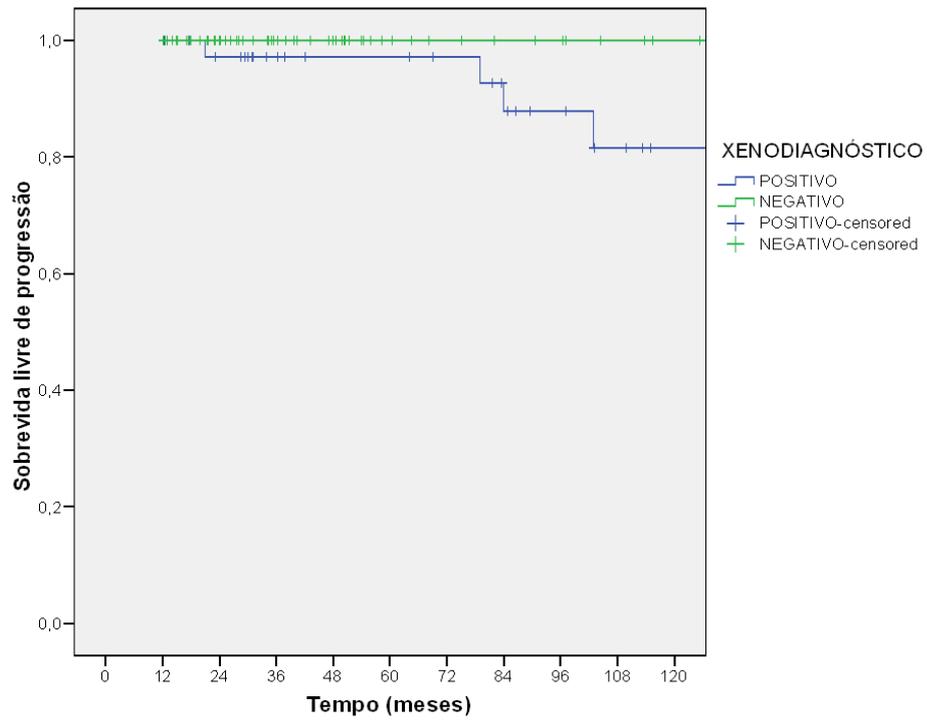
Log Rank  $p = 0,16$ 

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier estratificada por xenodiagnóstico positivo

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. Perfil Clínico-Epidemiológico dos Pacientes.

Por ser o principal centro de referência de diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no Rio de Janeiro, o INI recebe um grande número de indivíduos com suspeita da doença. Entre 1986 e 2005, foram registrados para acompanhamento na instituição um total de 1606 pacientes. Setecentos e um pacientes encontravam-se classificados na forma indeterminada. Destes, 550 pacientes, que entraram no estudo entre 1986 e 2005, foram acompanhados ao longo de até 22 anos, entre novembro de 1986 e julho de 2008.

A média de idade dos pacientes da coorte estudada foi de 44,25 anos. Média similar foi encontrada por Coura<sup>55</sup> (45 anos) e Castro<sup>94</sup> (44,5 anos), em trabalhos de campo, e Viotti<sup>95</sup> (46,8 anos). Manzullo<sup>88</sup> e Storino<sup>93</sup>, em trabalhos em área urbana, encontraram 30,6 anos e 29,4 anos de média, respectivamente nos anos oitenta. Nos trabalhos de campo realizados nas décadas de 1960 e 1970, as médias de idade dos estudos de campo de Puigbo<sup>86</sup>, Moleiro<sup>87</sup> e Macedo<sup>54</sup> foram  $\leq 25$  anos. Este aumento progressivo da idade média dos pacientes no início dos estudos, ao longo dos anos, reflete o controle bem sucedido da transmissão vetorial<sup>119</sup>. Portanto, é esperado que nos estudos mais antigos predominassem crianças, adolescentes e adultos jovens, que reconhecidamente poderiam contribuir com maior número de progressões<sup>120</sup>. Por sua vez, os estudos a partir da década de 1990 tendem a incluir adultos  $\geq 40$  anos e idosos, como ocorreu no estudo de Silva<sup>96</sup> (55,6 anos), que de acordo com o conhecimento da história natural da DC, teriam menor probabilidade de progressão para cardiopatia.

Nesta coorte houve um discreto predomínio do sexo feminino (51,1%), o que caracteriza uma coorte bastante equilibrada em relação ao gênero. Nos estudos realizados predominaram as mulheres: Macedo<sup>54</sup> (60,1%), Coura<sup>55</sup> (61,8%), Viotti<sup>95</sup> (58%), Castro<sup>94</sup> (62,6%), Silva<sup>96</sup> (60%) e Ianni<sup>67</sup> (62,2%). Isto provavelmente reflete a maior disponibilidade das mulheres, de uma forma geral, de se manterem em acompanhamento médico. Por outro lado, em função da sua maior participação na força de trabalho, os homens têm menor disponibilidade de tempo e tendem a procurar assistência médica apenas quando sintomáticos.

Todos estes pacientes, com raras exceções, eram moradores de longa data da região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, afastados há muitos anos das áreas endêmicas.

Perfil similar é encontrado nos estudos de Viotti<sup>95,98</sup>, cujos pacientes são residentes da grande Buenos Aires, e de Silva<sup>96</sup> e Ianni<sup>67</sup>, com moradores da cidade de São Paulo. Coura em 1966, analisando o tempo de afastamento da área endêmica em migrantes com DC residentes na cidade do Rio de Janeiro, sinaliza somente 26% dos pacientes com afastamento  $\geq 20$  anos, predominando a maioria entre 10 e 20 anos de afastamento. Considerando que se passaram no mínimo 20 anos até o início da nossa coorte em 1986, é esperado que a maioria de nossos pacientes com DC estejam afastados há mais de 20 anos da área endêmica.

Apesar dos pacientes residirem no Rio de Janeiro, a maioria deles é migrante de 19 estados do Brasil, oriundos predominantemente dos estados da Bahia e Minas Gerais, que constituem praticamente 50% da coorte estudada.

Coura<sup>121</sup>, avaliando pacientes com doença de Chagas moradores da cidade do Rio de Janeiro, encontra a mesma prevalência em relação à naturalidade. Dias<sup>99</sup>, em estudo realizado sobre a doença de Chagas na região Nordeste, demonstra que o estado da Bahia apresenta a maior prevalência da doença na região, similar ao estado de Minas Gerais, e discute as causas sociais que determinaram a forte emigração para os grandes centros da região sudeste. Gonçalves (2011) analisando o inquérito eletrocardiográfico nacional realizado entre 1977 e 1981, e que tinha como objetivo avaliar a prevalência da CCC no Brasil, identificou que os maiores percentuais de alterações eletrocardiográficas entre os indivíduos com soros reagentes foram encontrados nos Estados de Goiás (63,6%), Minas Gerais (57,6%), Ceará (57,3%), Paraná (54,5%), Piauí (53,2%) e Paraíba (52,3%). Entre os controles, nestes estados, a prevalência das alterações eletrocardiográficas foi de 25%, 25,7%, 25%, 12,5%, 22,9% e 26,5% respectivamente. Observou-se diferença estatisticamente significativa em relação à prevalência das alterações eletrocardiográficas, entre os indivíduos soro reagentes e os não reagentes, em todos os estados, exceção feita para o de Alagoas.

Quanto aos prováveis mecanismos de transmissão, a maioria dos pacientes referiu terem morado em área rural e em casas “de pau a pique” com telhados de palha ou capim. Também demonstraram conhecer o triatomíneo, vetor da doença, e relataram terem convivido com estes insetos dentro de casa, bem como terem sido “picados” por eles. Este fato sinaliza, por parte destes pacientes, a falta de informação sobre a doença de Chagas e a falta de percepção sobre o risco de “conviver” com triatomíneos. Na verdade, a maioria dos pacientes com DC não considerava a convivência com “barbeiros” como uma ameaça à sua saúde<sup>122</sup>.

Pacientes referenciados de bancos de sangue predominaram neste grupo quando comparados aos pacientes encaminhados pela rede de atenção, tanto primária como terciária. Outra fonte de encaminhamento foi a busca ativa a partir de convite, para comparecer ao INI,

feito aos familiares dos pacientes em acompanhamento. Manzullo<sup>88</sup>, em seu trabalho, descreve o referenciamento dos pacientes reforçando que estes vinham também de bancos de sangue e de contatos feitos com familiares. Este fato é justificado pela condição assintomática da maioria destes pacientes, inclusive ignorando a sua situação de portador da DC.

Marcolino<sup>123</sup> avaliou a prevalência de ECGs normais em pacientes de cuidados primários e encontrou que mais de 50% destes pacientes apresentavam ECG normal. Também, evidenciou que esta proporção diminuía com a idade e com a presença de comorbidades. Em nosso estudo, em relação às comorbidades, o percentual de HAS (32,7%), DM (4,2%) e dislipidemia (24,2%) no início do seguimento é semelhante à prevalência estimada destas complicações na população brasileira. A prevalência estimada de HAS no Brasil varia de 16 a 37%<sup>124,125</sup>, e avaliando pacientes com DC, esta prevalência tem sido descrita entre 26 e 37%<sup>126</sup>. Gurgel e Almeida<sup>124</sup>, avaliaram a repercussão clínica da coexistência de HAS e DC, com ênfase na doença cardíaca, e concluíram que a concomitância de HAS e DC não muda a história natural de nenhuma das duas doenças. Ianni<sup>127</sup> observou, num grupo de pacientes na FI da doença de Chagas, o aparecimento de doenças cardiovasculares e sua possível relação com a doença de base. Concluiu que a alteração clínica mais frequente foi o aparecimento de HAS, seguida de arritmias ventricular e supraventricular e, menos frequentemente, de AVCs e coronariopatia. Aparentemente, não houve relação direta entre o aparecimento dessas alterações e a DC em si, confirmando um bom prognóstico, a longo prazo, para os pacientes na forma indeterminada.

Apenas 16 pacientes (2,9% da coorte com FI) apresentavam outra cardiopatia no início do estudo, predominando a cardiopatia hipertensiva manifesta apenas como hipertrofia ventricular concêntrica, com mínimo ou nenhum grau de disfunção sistólica. Identificamos apenas 5 casos de cardiopatia isquêmica no universo de 550 pacientes acompanhados, com 3 únicos casos de infarto agudo do miocárdio. As alterações eletrocardiográficas eventualmente associadas a esses eventos (zonas eletricamente inativas ou alterações primárias da repolarização isoladas) não foram consideradas critérios de progressão para DC, mas tão somente manifestações da cardiopatia subjacente.

## 7.2 Análise dos Estudos Longitudinais

O presente estudo foi realizado em um centro urbano. Entre os trabalhos publicados que analisaram a progressão eletrocardiográfica da FI, 13 foram levados a cabo em áreas rurais e 7 em áreas urbanas, distribuídos entre três países: Argentina, Brasil e Venezuela. Estudos longitudinais de sobrevivência com populações rurais chilenas e mexicanas abordaram, essencialmente, a cardiopatia chagásica, sem focar a FI<sup>128,129</sup>.

Os trabalhos longitudinais de campo se caracterizaram por analisar comunidade rurais, tanto quanto a prevalência da DC, no início do estudo, quanto a incidência da doença ao longo do acompanhamento. Nestes estudos, a maioria dá ênfase à progressão da cardiopatia já instalada e não aborda especificamente a progressão do ECG nos portadores de FI.

Os trabalhos em centros urbanos foram conduzidos em âmbito ambulatorial. Nestes estudos, a ênfase também foi na progressão da cardiopatia já instalada. Semelhante ao nosso estudo, somente o de Ianni<sup>67</sup> que acompanhou exclusivamente pacientes com FI.

O tempo médio de seguimento dos estudos publicados foi de 7,4 anos, variando de 3 a 13 anos. Considerando-se a história natural da doença de Chagas, um longo tempo de seguimento seria o ideal para avaliar a taxa de progressão para a cardiopatia. O tempo de seguimento total de nosso trabalho, 22 anos, é o maior tempo de seguimento dos estudos longitudinais até o presente momento. A mediana de acompanhamento foi de 54 meses (4,5 anos), contudo em 10 anos de estudo nós observamos que 78% dos pacientes encontravam-se em seguimento, o que torna nossos dados extremamente robustos em relação ao tempo necessário para se identificar a progressão.

Pelo fato de ter sido um longo período de acompanhamento, houve perdas de seguimento (22%) que não comprometeram os resultados do estudo. Manzullo<sup>88</sup> sinalizou índices de perda de seguimento de 12,6% em 3 anos, 17,6% em 5 anos e 24,8% em 9 anos, demonstrando uma relação direta entre abandono do paciente (perda de seguimento) e tempo de acompanhamento. Quanto mais longo é o tempo de acompanhamento maiores são as perdas de seguimento.

O nosso trabalho difere dos trabalhos de campo, onde as avaliações longitudinais se deram através de avaliações transversais pareadas em intervalos de tempo. Além disso, em alguns desses trabalhos, foram estudados grupos soropositivos para DC vs. controles soronegativos.

### 7.3 Análise das Taxas de Progressão

A incidência de progressão eletrocardiográfica na coorte acompanhada em nosso estudo foi de 1,48 por 100/pacientes-ano. Nos estudos prévios, a taxa anual de progressão eletrocardiográfica variou de 0,17 a 8,06%, com média de 4,42 %. Estudos em áreas rurais apresentaram taxa anual média bem mais elevada (7,38 %), quando comparada a estudos em áreas urbanas (4,04 %).

A análise da taxa de progressão deve levar em conta alguns fatores: a padronização dos critérios eletrocardiográficos estabelecidos como definidores de progressão; o local do estudo (estudos em áreas endêmicas com ou sem possibilidade de reinfecção vs. estudos urbanos); idade de entrada no estudo (maior chance de progressão entre os mais jovens) e longo tempo de observação necessário para avaliar a história natural de uma doença insidiosa.

Os critérios de progressão eletrocardiográfica utilizados em nosso estudo basearam-se nas diretrizes do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas<sup>75</sup>, que foram sistematizados em artigo de revisão por Biolo e col<sup>10</sup>. Excetuando o trabalho de Puigbó<sup>86</sup> todos os outros trabalhos, ou não explicitaram individualmente os dados eletrocardiográficos ou explicitaram, porém, utilizando critérios de progressão eletrocardiográfica diferentes do nosso.

Apesar da taxa de progressão de nosso estudo ter sido uma das mais baixas, entre todos os estudos, não se justifica somente pelo fato de terem sido usados critérios mais rígidos (quando se desconsiderou as alterações inespecíficas do ECG). Aplicando nosso critério de progressão eletrocardiográfica aos demais estudos, ou seja, ajustando a taxa de progressão, ainda assim a taxa de progressão de nosso estudo permaneceu uma das mais baixas.

Além da padronização de critérios eletrocardiográficos que definem a progressão, vários fatores podem justificar as diferenças de taxas encontradas nos estudos. Especificamente, nos trabalhos de campo executados nas décadas de 1960 e 1970, um aspecto importante a ser considerado é a possibilidade de reinfecções. Macedo<sup>54</sup>, em inquérito clínico-epidemiológico realizado em três comunidades de São Felipe (BA), sinaliza maior progressão para cardiopatia naquela onde os níveis de infestação de triatomíneos nos domicílios eram mais altos, sugerindo a possibilidade de reinfecções que levariam ao aumento de morbidade da cardiopatia chagásica crônica.

Outro fator, já discutido anteriormente, é a idade média dos pacientes quando da entrada no seguimento. Quanto mais jovens estes forem, maior o potencial evolutivo para a cardiopatia<sup>29</sup> e, portanto, maior a probabilidade de apresentarem alterações no ECG durante o acompanhamento. Isto se explica pelo fato de crianças e adolescentes estarem temporalmente

próximos da fase aguda e apresentarem infecção crônica recente. Macedo<sup>130</sup>, em análise de estudos longitudinais de campo, refere que menores de 10 anos apresentaram prevalência de FI de 63% a 100%, enquanto indivíduos entre 20 e 29 anos de 42% a 58% e maiores de 50 anos em torno de 30%.

Borges-Pereira<sup>131</sup> sinaliza que a idade dos pacientes revela a importância do tempo de infecção no desenvolvimento da doença na fase crônica. Emmanuel Dias e Laranja<sup>132</sup> já enfatizavam que o tempo de doença era, sem dúvida, um fator de grande importância na incidência da cardiopatia nas formas crônicas da DC. Pedrosa<sup>133</sup>, acompanhando através de ECG seriados 42 pacientes a partir de fase aguda sintomática por 9 anos, observa que à medida que aumentam os anos de acompanhamento, há um menor número de ECGs normais, com uma tendência de aumento gradativo das alterações no ECG na proporção de 2,52% ao ano. Sabino<sup>134</sup>, em estudo retrospectivo de coorte de doadores de sangue saudáveis, observou taxa de progressão para cardiopatia de 1,85 % ao ano e reforçou que o tempo de seguimento de 10 anos foi suficiente para identificar esta incidência de cardiopatia. Assim, além da idade de entrada no estudo e a manutenção dos pacientes em áreas endêmicas com transmissão ativa, o tempo adequado de observação também é importante variável, capaz de explicar as variadas taxas de progressão para a cardiopatia descritas entre os estudos.

#### **7.4 Fatores Associados à Progressão Eletrocardiográfica**

Cinco fatores foram associados à progressão eletrocardiográfica em análise univariada: idade, tempo de afastamento  $\geq 20$  anos de área endêmica, naturalidade de BA/MG, xenodiagnóstico positivo e a presença de outras cardiopatias.

##### **7.4.1 Idade**

Conforme discutido previamente, espera-se maior percentual de cardiopatia com o avançar da idade, em função da natureza lentamente progressiva da DC. Neste caso, a idade estaria traduzindo apenas o tempo de evolução da doença. No entanto, em nosso estudo e em outras séries urbanas, a idade média mais avançada no início do seguimento, provavelmente, reflete um momento em que essa progressão já possa ter ocorrido na maior parte dos casos, e talvez por isso a taxa de progressão seja mais baixa nestes estudos. Em nosso caso, de fato, a

idade não se sustenta na análise multivariada como fator de risco independente relacionado à progressão eletrocardiográfica.

Outras questões associadas à idade devem ser discutidas. Uma delas é o surgimento de outras alterações cardiológicas que são esperadas com o avançar da idade, como alterações degenerativas do sistema de condução, ou complicações de outras morbidades, como HAS e doença aterosclerótica.

Em relação ao envelhecimento, em países em desenvolvimento, considera-se idoso todo indivíduo a partir de 60 anos. O ingresso de pacientes na faixa etária dos 40 anos ou mais leva a questões que envolvem comorbidades e envelhecimento, o que por si só constituem fatores que podem explicar as alterações eletrocardiográficas evolutivas nesta faixa etária específica. Dos 37 pacientes que progrediram em nosso estudo, 13 (35%) tinham 60 anos ou mais no momento da progressão, sendo que em um dos casos a progressão ocorreu aos 81 anos de idade.

Almeida<sup>8</sup>, comparando pacientes com DC idosos e não idosos com ou sem HAS, verificou que não houve diferenças clínicas entre ambos e concluiu que a hipertensão arterial, provavelmente, manifestava-se com o avançar da idade independentemente da evolução da doença de Chagas. Neste trabalho, a forma indeterminada predominou nos indivíduos abaixo dos 60 anos. Guariento<sup>8</sup> (2009) objetivando avaliar o perfil sociodemográfico e identificar as principais comorbidades de idosos com DC, buscou associação entre forma clínica da doença de Chagas e enfermidades crônicas. Concluiu que os pacientes idosos com DC são uma população particularmente vulnerável em relação aos efeitos prejudiciais de uma combinação da DC com outras doenças crônicas degenerativas.

Borges-Pereira<sup>131</sup> sugere que outros fatores etiopatogênicos da miocardiopatia nos idosos possam estar influenciando no incremento da progressão para a CCC com a idade. Estudos com pareamento de indivíduos chagásicos e não-chagásicos têm mostrado que a proporção do componente etiológico exclusivamente chagásico na cardiopatia aumenta até a quinta década da vida, decrescendo nas décadas seguintes.

Embora a idade em si não tenha se caracterizado como fator de risco independente para a progressão eletrocardiográfica, sem dúvida é um fator que influencia nesta evolução, o que pode ser observado nas curvas de sobrevida livre de progressão entre idosos e não idosos, (Log Rank  $p = 0,03$ ).

#### 7.4.2 Tempo de Afastamento da Área Endêmica

Pacientes que permanecem em áreas endêmicas, com risco de eventuais reinfecções, aparentemente tenderiam a apresentar maior prevalência de cardiopatia chagásica, e esta talvez seja uma das justificativas para a presença de maiores taxas de progressão em estudos rurais. No entanto, encontramos em nosso estudo uma associação entre tempo de afastamento de área endêmica  $\geq 20$  anos com a progressão para cardiopatia. Neste caso, certamente o tempo de afastamento está simplesmente refletindo a associação entre idade e progressão, já que esta associação não se mantém na análise multivariada de Cox. Também não se observa nas curvas de sobrevida livre de progressão estratificadas para o tempo de afastamento uma associação estatisticamente significativa (Log Rank  $p = 0,07$ ).

#### 7.4.3 Naturalidade de Bahia e Minas Gerais

Em relação as diferenças de taxas de progressão eletrocardiográficas, outro aspecto importante a ressaltar é a dinâmica que ocorre na relação entre parasito e hospedeiro e que pode se expressar através do padrão de morbi mortalidade regional.

Conforme Borges-Pereira<sup>90</sup>, a importante diferença regional da morbidade na DC no Brasil pode ser resultante de variados graus patogênicos do *T.cruzi*. O mesmo autor compara a morbidade da cardiopatia chagásica na Bahia e em Minas Gerais daquela encontrada em estudos realizados no Rio Grande do Sul e no sertão da Paraíba. Mostra que a prevalência de CCC na Bahia e em Minas Gerais é maior, indicando para estas regiões provavelmente maior patogenicidade na interação *T.cruzi*-homem<sup>131</sup>.

Gonçalves<sup>135</sup> relata que o padrão das formas clínicas da DC encontradas mostra diferenças regionais tanto na gravidade da doença como na predominância da localização das lesões no ser humano. A interpretação das causas dessas variações é bastante complexa. Entretanto, determinados fatores, alguns ligados ao indivíduo parasitado (estado imunológico, estado nutricional, fator genético, esforço físico), outros relacionados ao parasito (diferentes cepas do *T.cruzi*, intensidade do parasitismo, reinfecções), exercem influência importante para o achado destas discrepâncias regionais.

Bellini<sup>136</sup> indica que há variações geográficas na prevalência das formas clínicas e morbidade da doença de Chagas, provavelmente devido a variação genética do *T.cruzi* e a fatores genéticos do hospedeiro. Devido ao polimorfismo biológico, em diferentes clones de

*T. cruzi*, uma linhagem pode apresentar tropismo para diferentes tecidos, tornando-se um fator determinante para o curso clínico da doença.

Ayo<sup>137</sup> sinaliza que o espectro de expressão da doença de Chagas traz evidências fortes da influência dos fatores genéticos no seu curso clínico. O avanço do conhecimento sobre a infecção e a doença alterou o conceito de doenças infecciosas e hoje marcadores genéticos desempenham um papel importante nesta área.

Em nossa série, pacientes naturais de Bahia ou Minas Gerais apresentaram maior progressão para cardiopatia em relação aos pacientes de outros estados brasileiros apenas na análise univariada, e este comportamento pode ser observado nas curvas de sobrevida livre de progressão estratificadas pela naturalidade. Essa diferença regional não se manteve, contudo, quando realizada a regressão multivariada de Cox.

#### **7.4.4 Xenodiagnóstico positivo**

Considerando o papel que o *T. cruzi* circulante pode desempenhar na evolução da cardiopatia chagásica, avaliamos a relação entre a positividade do xeno e a progressão eletrocardiográfica. Nos pacientes que foram acompanhados em nosso estudo, a frequência de positividade do XENO (34,5%) foi similar aos trabalhos de Pineda, Franco e dos Santos<sup>138,139,140</sup>, que encontraram 32%, 44% e 35% de positividade, respectivamente. Entre os progressores, 7 pacientes realizaram XENO, sendo 6 (85%) positivos. A diferença na análise univariada foi importante ( $p = 0,007$ ), no entanto, apesar da alta prevalência de exames parasitológicos positivos entre os progressores, não houve associação entre a positividade do XENO e a progressão na regressão multivariada de Cox, provavelmente pela limitação da pequena amostra de pacientes submetidos a este protocolo de avaliação. Nas curvas de sobrevida livre de progressão estratificadas para o XENO demonstra-se a diferença de evolução entre os grupos, principalmente após 6 anos de seguimento.

Castro<sup>141</sup> em estudo transversal de campo aplicou o xenodiagnóstico em pacientes com DC, e identificou que pacientes na FI tinham o maior índice de positividade (50,4%). Entre os pacientes com xeno positivo, a alta parasitemia também predominou na FI com 74,1%. Em concordância com nossos dados, o mesmo autor, agora em estudo longitudinal de treze anos, na mesma região do estudo transversal, analisou a presença de parasitemia e sua intensidade com a evolução clínica dos pacientes. Concluiu que não havia relação entre o nível de parasitemia e a evolução da doença de Chagas na fase crônica<sup>142</sup>. Borges-Pereira<sup>131</sup>, em estudo longitudinal de 8 anos no campo, analisou a relação entre xenos positivos e progressão

eletrocardiográfica, sugerindo que o aparecimento ou a progressão para cardiopatia não se mostraram associadas ao tipo de parasitemia, mas sim ao sexo masculino e ao aumento da idade dos pacientes e que, portanto, a parasitemia não estaria relacionada com o agravamento da cardiopatia chagásica crônica.

#### **7.4.5 Cardiopatia não chagásica**

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, representando 30% do número total anual de mortes. Elas compreendem as principais doenças do coração e dos vasos sanguíneos, que incluem doença cardíaca coronariana e acidente vascular cerebral. Hoje em dia, este grupo de doenças não é considerada como sendo um problema exclusivo dos países desenvolvidos, uma vez que as estimativas para 2010 mostraram que os países de baixa e média renda foram mais afetados, tendo respondido por 80% destas mortes<sup>143</sup>.

No Brasil, as doenças cardiovasculares são a causa mais freqüente de morbimortalidade (300.000 mortes/ano), sendo responsáveis por 34% das causas de óbito no município de São Paulo<sup>144</sup>. Trabalho que avaliou tendências de risco de morte por doenças cardíacas, doença isquêmica e cerebrovascular em cinco regiões do Brasil, identificou que o risco de morte por estas doenças diminuiu no Sul e no Sudeste, que são as regiões mais desenvolvidas, ao passo que o risco aumentou nas menos desenvolvidas, principalmente na região Nordeste. Sabe-se que a prevenção primária e secundária das doenças do aparelho circulatório é mais adequada nas regiões mais desenvolvidas, onde foram observadas reduções significativas de mortalidade<sup>145</sup>.

Portanto, as condições socioeconômicas facilitam uma melhor resposta na redução da morbimortalidade por doenças do aparelho circulatório. No entanto, os recursos destinados a serviços públicos de saúde nos países em desenvolvimento são conhecidos por serem escassos e muito menor do que os sugeridos pela OMS. Isso também ocorre entre as regiões dentro de um mesmo país, como é o caso do Brasil, onde existem diferenças regionais de acesso a serviços de saúde<sup>146,147</sup>.

De acordo com o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), no ano de 2009, a maior causa de internação entre os idosos foram as doenças do aparelho circulatório (27,5%); constituindo-se, também, na principal causa de mortalidade (40,8%)<sup>148</sup>. Considerando as mulheres, a doença cardiovascular ainda é a principal causa de morte neste grupo. Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, mais de meio milhão

de mulheres morrem de doenças cardiovasculares a cada ano, excedendo os homens em número de mortes por este agravo<sup>149</sup>.

Com relação a atividade laborativa, trabalhadores mais expostos ao stress físico, apresentam maior incidência de infarto do miocárdio. Trabalho realizado por Alquimim<sup>150</sup> demonstrou que o infarto agudo do miocárdio em grupo de motoristas de ônibus atingiu níveis superiores a de outras doenças nesse mesmo grupo, sendo o risco maior nos que trabalhavam na área urbana.

Dentre os diversos fatores de risco para doença cardiovascular, a dislipidemia vem surgindo com um dos mais importantes. Diversos estudos randomizados e controlados com placebo já demonstraram que a diminuição dos níveis do colesterol total e LDL-colesterol está associada a uma menor incidência de eventos cardiovasculares<sup>151</sup>.

O aumento na expectativa de vida observado nos indivíduos infectados pelo *T.cruzi* bem como a migração de grande parte da população da zona rural para os grandes centros urbanos, expõem estes indivíduos a uma série de hábitos de vida que favorecem o desenvolvimento de alterações crônico-degenerativas, tais como obesidade, resistência insulínica, hipertensão arterial e dislipidemia<sup>152,153,154</sup>, que associado ao envelhecimento elevam de forma significativa o risco de eventos cardiovasculares e de morte<sup>155</sup>.

Ao longo das últimas décadas, tem aumentado o conhecimento de que pacientes portadores de DC apresentam comorbidades que se tornam cada vez mais frequentes, na medida em que essa população vem envelhecendo. O próprio status socioeconômico desses pacientes, por si só, já predispõe ao surgimento de outros agravos. A dificuldade de implementação de hábitos saudáveis os torna mais vulneráveis ao surgimento concomitante de outras doenças crônicas. Outro aspecto importante a ser ressaltado é o fato de quanto maior o número de comorbidades, maior será o impacto adverso no prognóstico com aumento da morbimortalidade. A presença de doença isquêmica agrava a função ventricular e pode exacerbar o quadro clínico da DC, redundando em pior prognóstico. Vale ressaltar, ainda, que a doença arterial coronária (DAC) aumenta o risco de morte súbita, fato esse já presente nos portadores de CCC.

Como na população em geral, a HAS é a comorbidade com maior prevalência nos pacientes portadores de DC<sup>156</sup>. Sabe-se que os pacientes hipertensos têm 40% a mais de chance de apresentar quadro de Insuficiência Cardíaca, quando comparados com os não hipertensos<sup>157</sup>. Esse risco aumenta na presença de outros agravos associados, a exemplo da DAC, do diabetes e da hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Em nossa série, a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular foi semelhante à esperada na população brasileira, e nenhum deles esteve associado à progressão eletrocardiográfica. Contudo, os indivíduos que no início do seguimento já apresentavam alguma cardiopatia, basicamente graus leves de cardiopatia hipertensiva e cardiopatia isquêmica, tiveram risco aumentado de evoluir com alterações eletrocardiográficas típicas da doença de Chagas. Embora o número total de pacientes com cardiopatia prévia fosse bastante reduzido (apenas 16 pacientes entre os 550 seguidos), sua associação com a progressão foi expressiva ( $p < 0,001$ ), sendo este o único fator de risco associado de forma independente ao desfecho na análise multivariada. Essa diferença é bem marcada, conforme visualizado nas curvas de sobrevida livre de progressão estratificadas para a presença de cardiopatia prévia. No entanto, provavelmente porque a cardiopatia subjacente era leve em todos os casos (ECO inicial com função sistólica preservada ou no máximo disfunção leve), não foi associada a pior prognóstico ou a progressão clínica da doença de Chagas.

### **7.5 Alterações Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas**

Em nossa coorte, ao longo do seguimento, além de identificar a incidência de alterações no ECG, também foram descritos os tipos de alterações. Predominaram majoritariamente as alterações dos distúrbios de condução intraventriculares (DCIs). Este achado está compatível com os vários trabalhos que mostram os DCIs como sendo os mais prevalentes na DC ao lado das arritmias, além de se apresentarem em associação com as alterações da repolarização (ARVs), sendo frequente também a presença de mais de um tipo de DCI no mesmo ECG<sup>50,158,159,160,161</sup>.

Puigbó<sup>86</sup>, em pacientes progressores, sinaliza incidência similar de DCI e ARV, constituindo-se nas mais prevalentes alterações daquele estudo. Pereira<sup>57</sup> encontra nos progressores predominância de DCI em jovens, e de arritmias em idosos. Coura<sup>55</sup> e Borges-Pereira<sup>90</sup>, em metade dos progressores, identifica as ARV como as mais incidentes. Ianni também sinaliza as ARV como as mais frequentes na progressão do ECG.

Como já colocado anteriormente, a caracterização das alterações no ECG em outros estudos não seguiu um padrão homogêneo, tendo sido usados códigos de classificação e critérios de progressão eletrocardiográfica distintos. De uma forma geral, os estudos consideraram as alterações secundárias de repolarização ventricular; os distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular de primeiro grau; e as extrassístoles supraventriculares e ventriculares isoladas como achados de progressão no ECG. Como

consequência, relacionar alterações inespecíficas do ECG às alterações da cardiopatia chagásica, certamente, superestima a taxa de progressão eletrocardiográfica.

No ECO, as alterações segmentares predominaram em quem já tinha ECO alterado no início do acompanhamento, enquanto as alterações difusas predominaram nos pacientes que tinham ECO normal na entrada, o qual se alterou ao longo do seguimento. Isto pode sugerir que as alterações eletrocardiográficas identificadas nos pacientes progressores podem ter como substrato fisiopatogênico as alterações ecocardiográficas, que indicariam um processo incipiente de comprometimento da função sistólica global (FSG).

Xavier<sup>162</sup>, em estudo que avaliou a prevalência de aneurisma de VE na nossa coorte com DC, identificou prevalência de 24% entre os pacientes com eletrocardiograma alterado e de 2% entre os pacientes com ECG considerado normal. Siciliano<sup>163</sup> avaliou o padrão da função diastólica no ECO em nossa coorte, correlacionando-o com a gravidade da forma clínica. Dos 902 pacientes avaliados 412 (45,6%) apresentavam ECG normal, destes 74 (18%) apresentavam déficit do relaxamento e o restante tinha função diastólica normal. Pazin-Filho<sup>164</sup>, comparando pacientes com FI, pacientes com CCC e grupo controle em relação a função diastólica, encontrou o mesmo resultado, não tendo observado alterações na função diastólica. Concluiu que quanto mais tempo o paciente permanece na FI, melhor é seu prognóstico a longo prazo.

## 7.6 Evolução Clínica

É importante ressaltar que apesar da evidência de progressão eletrocardiográfica, esta não se repercute sobre a clínica do paciente.

Em nenhum dos 37 pacientes que iniciaram o acompanhamento na FI e que apresentaram alterações evolutivas no ECG e ou no ECO, pode-se observar sinais ou sintomas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica.

Os eventos clínicos cardiológicos (IAM, FA, BAVT e ICC), que incidiram nos pacientes progressores, parecem estar mais relacionados a outras cardiopatias (isquêmica e/ou hipertensiva) e/ou ao envelhecimento. O único caso de ICC foi diagnosticado como taquicardiomiopatia associada a FA (regressão da disfunção sistólica grave após reversão ao ritmo sinusal), tendo ocorrido em paciente com grave cardiopatia hipertensiva e idoso. A FA e o BAVT também se deram em pacientes idosos, o primeiro com 66 anos e o segundo com 85 anos. O único óbito registrado nestes pacientes progressores foi consequência de um IAM confirmando-se assim a natureza benigna da FI da doença de Chagas.

## 7.7 Limitações

Como a doença de Chagas é uma doença de curso evolutivo lento e os pacientes na FI apresentam poucas alterações ao longo do tempo, é esperado uma quantidade pequena de eventos/desfechos ao longo do seguimento.

Por conta desta questão, quando se desenha uma pesquisa quantitativa, é desejável que, quando a diferença real entre os grupos estudados for grande em termos práticos a quantidade  $n$  de elementos em cada grupo deve ser suficientemente grande<sup>165</sup>.

Neste estudo, a comparação entre os progressores (evento estudado) e não-progressores (população acompanhada), em função do pequeno número de eventos/desfechos ocorridos ao longo do seguimento, está sujeita a algum grau de imprecisão na análise estatística.

Em função do poder  $\beta$  desta análise ser baixo, a comparação de variáveis entre os grupos progressor e o não-progressor, mesmo quando considerado um intervalo de confiança de 95%, está sujeita ao erro tipo II (quando se aceita a hipótese nula sendo ela falsa).

O tamanho mínimo da amostra deve ser calculado previamente para que uma diferença estatística possa ser detectada com maior grau de confiabilidade. Neste sentido, o cálculo amostral realizado para este estudo, levando em consideração a pequena incidência de eventos/desfechos, indicou um  $n$  ideal de pacientes na faixa de 1150 a 1200 pacientes.

Portanto, do ponto de vista estatístico, e por conta da casuística (550 pacientes) do nosso estudo, há uma limitação que deve ser considerada na interpretação dos resultados. Para se diminuir o impacto desta questão, está sendo proposto a continuação deste trabalho, iniciando novo estudo retrospectivo, onde pretende-se incluir todos os pacientes que entraram na coorte entre 2006 e 2014.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expressão “Indeterminada” foi usada pela primeira vez por Carlos Chagas, e entre as várias denominações atribuídas após a descoberta da doença, a mais usada, diga-se de forma equivocada, foi a “Assintomática”. Este termo, além de não expressar a verdadeira condição clínica do paciente em face à doença de Chagas, foi também utilizado por vários autores para a forma cardíaca sem manifestações clínicas evidentes, gerando confusão na interpretação dos resultados dos trabalhos científicos.

O termo “Forma Indeterminada” talvez traduza a melhor concepção sobre a boa performance laborativa destes pacientes. A FI da doença de Chagas chegou a constituir preocupante problema médico-social nas décadas de 1960 e 1970, já que muitos pacientes nessa forma clínica eram considerados incapacitados para o trabalho nos testes de seleção laboral. Ainda nos dias de hoje, exames admissionais para as Forças Armadas incluem a sorologia para DC. Portanto, estes pacientes não devem ser excluídos das atividades diárias normais, já que eles são totalmente capazes de se candidatar e executar todos os tipos de trabalho. De certa maneira, ainda há necessidade de ressaltar o bom prognóstico do paciente na FI, impedindo a estigmatização e a discriminação no mercado de trabalho.

Vários trabalhos identificam a ocorrência de distúrbios funcionais em pacientes na FI, especialmente quando diversos exames de avaliação cardiológica são realizados concomitantemente. Pacientes na FI nem sempre são discerníveis de controles saudáveis, com base em alguma ou várias anormalidades funcionais e/ou estruturais. Não há, até o presente, evidências de que quaisquer dessas anormalidades cardíacas, funcional e/ou estruturalmente detectadas em pacientes com a forma indeterminada, tenham influência sobre a história natural da doença. Ainda mais relevante, não se dispõe de qualquer indício de que essas alterações se associem a mecanismos fisiopatogênicos, responsáveis por desencadear a forma cardíaca.

O bom prognóstico, a médio prazo, dos pacientes com a FI da doença de Chagas foi demonstrado por grande número de estudos longitudinais, que confirmaram que as taxas de mortalidade são similares entre pacientes com a FI da doença de Chagas e indivíduos sem a doença da mesma faixa etária. No entanto, alguns autores argumentam que a forma indeterminada acarreta um risco aumentado de morte súbita, embora nenhum estudo foi projetado especificamente para esclarecer esta questão. A incidência anual de morte súbita,

entre os pacientes com DC com eletrocardiograma normal, é baixa e se assemelha a população não portadora de DC. Podemos postular, assim, que a morte súbita, quando ocorre em paciente na FI, é uma complicação rara que incide de igual forma na população geral e, portanto, não deve ser atribuída a doença de Chagas.

Muita controvérsia existe sobre quais fatores poderiam influenciar na evolução da doença de Chagas. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de cardiopatia temos: sexo masculino; cor negra; atividade física intensa; nível de parasitemia; cepa do parasita; fatores geográficos; idade e gravidade da infecção aguda inicial; exposição à reinfeção pelo *T. cruzi*; história familiar de doença cardiovascular; estado nutricional, alcoolismo e presença de doenças concomitantes.

Tudo indica que nos próximos anos teremos que lidar, predominantemente, com os indivíduos que foram infectados há algumas décadas antes, e que se apresentarão, de forma majoritária, na forma indeterminada da doença de Chagas. Pelas evidências disponíveis, conclui-se que a forma indeterminada da doença de Chagas se associa a uma condição clínica benigna e, portanto, deve-se permitir que levem uma vida normal, sem restrições em função do fato de serem portadores da doença de Chagas. Também, devem ser informados sobre a benignidade de sua doença, esclarecidos quanto ao prognóstico e, sobretudo, tranquilizados para que levem uma vida normal.

## 9. CONCLUSÕES

1. Nesta coorte de um grande centro urbano de pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente (forma indeterminada), a média de idade dos pacientes foi acima de 40 anos, com discreto predomínio do sexo feminino; a maioria estava afastada da área endêmica há várias décadas; predominaram os naturais de Minas Gerais e Bahia; a principal provável via de transmissão foi a vetorial; a maioria era oriunda de bancos de sangue; a positividade do xenodiagnóstico foi similar a descrita na literatura; a prevalência de comorbidades, em especial a hipertensão arterial, a dislipidemia e o diabetes, foi semelhante à população geral.
2. A taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica foi baixa e inferior a estudos prévios conduzidos em área endêmica e rural. No entanto, foi compatível com estudos realizados a partir da década de 2000, em áreas urbanas e não endêmicas.
3. Entre os pacientes progressores, cinco fatores foram associados à progressão eletrocardiográfica na análise univariada: presença cardiopatia não chagásica, idade, tempo de afastamento de área endêmica ( $\geq 20$  anos), naturalidade e xenodiagnóstico positivo. A presença de cardiopatia de origem não chagásica, em especial a hipertensiva, foi associada de forma independente à progressão em análise multivariada. O envelhecimento parece ter impacto na progressão eletrocardiográfica e no surgimento de alterações cardíacas, porém não compatíveis com cardiopatia chagásica crônica.
4. Os pacientes que apresentaram progressão eletrocardiográfica não apresentaram evolução clínica compatível com cardiopatia chagásica crônica.
5. Concluimos que a forma indeterminada da doença de Chagas é uma condição clínica benigna, tendo excelente prognóstico semelhante a população geral que não possui a doença.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and Leishmaniasis. World Health Organization Technical Report Series, n. 975. (2012).
2. WHO/TDR. Report of the Scientific Working Group on Chagas disease, Buenos Aires, Geneva, p.7. (2006).
3. Lee, B. Y., Bacon, K. M., Bottazzi, M. E. & Hotez, P. J. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 342–348 (2013).
4. Gascon, J., Bern, C. & Pinazo, M.-J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* **115**, 22–27 (2010).
5. Silveira, A. C. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Rev Soc Bras Med Trop* **44**, 122–124 (2011).
6. Dias, J. C. P. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **104**, 41–45 (2009).
7. Luquetti, A. O. *et al.* O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop* **44**, 108–121 (2011).
8. Alves, R. M. de A., Thomaz, R. P., Almeida, E. A. de, Wanderley, J. da S. & Guariento, M. E. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **42**, 622–628 (2009).
9. Martins-Melo, F. R., Ramos, A. N., Alencar, C. H. & Heukelbach, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* **130**, 167–174 (2014).
10. Biolo, A., Ribeiro, A. L. & Clausell, N. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years? *Prog. Cardiovasc. Dis.* **52**, 300–316 (2010).
11. Silveira, A. in *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas* 75–87 (Guanabara Koogan Editora, 2000).
12. Lisboa, C. V., das Chagas Xavier, S. C., Herrera, H. M. & Jansen, A. M. The ecology of the *Trypanosoma cruzi* transmission cycle: Dispersion of zymodeme 3 (Z3) in wild hosts from Brazilian biomes. *Vet. Parasitol.* **165**, 19–24 (2009).
13. Zingales, B. *et al.* A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **104**, 1051–1054 (2009).
14. Brener, Z. Laboratory-acquired Chagas disease: comment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **81**, 527 (1987).

15. Villalba, R. *et al.* Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. *Clin. Infect. Dis.* **14**, 594–595 (1992).
16. Dias, J. C. P., Amato Neto, V. & Luna, E. J. de A. Alternative transmission mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in Brazil and proposals for their prevention. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **44**, 375–379 (2011).
17. Abramo Orrego, L., Lansetti, J. C., Bozzini, J. P. & Wynne de Martini, G. J. Hemocultivo como método de diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Med. B. Aires* **40**, 56–62 (1980).
18. Cerisola, J. A., Rohwedder, R. W. & Del Prado, C. E. Yield of xenodiagnosis in human chronic Chagas' infection using nymphs of different species of triatomid bugs. *Bol. Chil. Parasitol.* **26**, 57 (1971).
19. Avila, H. A., Sigman, D. S., Cohen, L. M., Millikan, R. C. & Simpson, L. Polymerase chain reaction amplification of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease. *Mol. Biochem. Parasitol.* **48**, 211–221 (1991).
20. Luquetti, A. O. & Rassi Jr, A. in *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas* 345–378 (Guanabara Koogan Editora, 2000).
21. Camargo, M. E. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **8**, 227–234 (1966).
22. Cerisola, J. A., FATALA, C. M. & Lazzari, J. O. Hemagglutination test for the diagnosis of Chagas' disease. *Prensa Médica Argent.* **49**, 1761 (1962).
23. Voller, A., Draper, C., Bidwell, D. & Bartlett, A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. *The Lancet* **305**, 426–428 (1975).
24. Camargo, M. E. *et al.* Three years of collaboration on the standardization of Chagas' disease serodiagnosis in the Americas: an appraisal. *Bull Pan Am Health Organ* **20**, 233–44 (1986).
25. WHO. World Health Organization Expert Committee . Control of Chagas disease. Brasilia, Brazil. Technical Report Series 905. (2002).
26. Marin-Neto, J. A. & Rassi Jr, A. Pathology and pathogenesis of Chagas disease. UpToDate 19.3. (2011). at <<http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?1/40/1664>>
27. Strauss, D. G., Cardoso, S., Lima, J. A., Rochitte, C. E. & Wu, K. C. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart* **97**, 357–361 (2011).

28. Côbo, E. de C., Silveira, T. P., Micheletti, A. M., Crema, E. & Adad, S. J. Research on *Trypanosoma cruzi* and analysis of inflammatory infiltrate in esophagus and colon from chronic chagasic patients with and without mega. *J. Trop. Med.* **2012**, (2011).
29. Dias, J. C. P. História natural da doença de Chagas. *Arq. Bras. Cardiol.* **65**, 359–366 (1995).
30. Siqueira, A. F. de. in *Doença de Chagas* 261–278 (J. Romeu Cançado, 1968).
31. Cançado JR. in 315–358 (Imprensa Oficial de Minas Gerais, 1968).
32. Junqueira Jr, L. F. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* **39**, 64–9 (2006).
33. Eckardt, V. F. *et al.* Autonomic dysfunction in patients with achalasia. *Neurogastroenterol. Motil.* **7**, 55–61 (1995).
34. Prata, J. A., Prata Jr, J. A., Correia, D. & Prata, A. R. Ocular alterations in chronic Chagas' disease: evidence at endemic Água Comprida region. *Arq. Bras. Oftalmol.* **63**, 445–448 (2000).
35. Córdova, E., Maiolo, E., Corti, M. & Orduña, T. Neurological manifestations of Chagas' disease. *Neurol. Res.* **32**, 238–244 (2010).
36. Madrid, A. M. *et al.* Alteraciones motoras gastrointestinales en la enfermedad de Chagas. *Rev. Médica Chile* **132**, 939–946 (2004).
37. Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect. Dis.* **1**, 92–100 (2001).
38. Andrade, Z. A. A Forma Indeterminada da Doença de Chagas em tempos de controle do *Triatoma infestans*. *Rev. Patol. Trop.* **34**, 105–12 (2007).
39. Perez-Ramirez, L. *et al.* Clinical analysis and parasite genetic diversity in human immunodeficiency virus/Chagas' disease coinfections in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **61**, 198–206 (1999).
40. Macedo, A. M., Machado, C. R., Oliveira, R. P. & Pena, S. D. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **99**, 1–12 (2004).
41. Cunha-Neto, E. & Chevillard, C. Chagas Disease Cardiomyopathy: Immunopathology and Genetics. *Mediators Inflamm.* **2014**, (2014).
42. Waghbi, M. C., Keramidas, M., Feige, J.-J., Araujo-Jorge, T. C. & Bailly, S. Activation of transforming growth factor  $\beta$  by *Trypanosoma cruzi*. *Cell. Microbiol.* **7**, 511–517 (2005).
43. Waghbi, M. C. *et al.* Uptake of host cell transforming growth factor- $\beta$  by *Trypanosoma cruzi* amastigotes in cardiomyocytes: potential role in parasite cycle completion. *Am. J. Pathol.* **167**, 993–1003 (2005).

44. Saraiva, R. M. *et al.* Predictive value of transforming growth factor- $\beta$ 1 in Chagas disease: towards a biomarker surrogate of clinical outcome. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* trt050 (2013).
45. Ribeiro, A. L. P. & Rocha, M. O. da C. Indeterminate form of Chagas' disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **31**, 301–314 (1998).
46. Gonzáles, J., Azzato, F., Ambrosio, G. & Milei, J. La muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas: una revisión sistemática. *Rev. Argent. Cardiol.* **80**, 242–249 (2012).
47. Dias, J. C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* **22**, 147–56 (1989).
48. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**, 1–30 (2005).
49. Prata, A. O aumento da prevalência da Forma Indeterminada em relação às outras formas clínicas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **33**, (2000).
50. Laranja, F. S., Dias, E., Nobrega, G. & Miranda, A. Chagas' disease A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* **14**, 1035–1060 (1956).
51. Kloetzel, K. & Dias, J. C. P. Mortality in Chagas' disease: life table for the period 1949-1967 in an unselected population. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **10**, 5 (1968).
52. Maguire, J. H. *et al.* Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* **75**, 1140–1145 (1987).
53. Borges-Pereira. Doença de Chagas Humana: estudo da infecção crônica, morbidade e mortalidade em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. (1976-1996). (Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, 1997).
54. Macedo, V. Influência da exposição à reinfeção na evolução da doença de Chagas. Estudo longitudinal de 5 anos. *Rev. Patol. Trop.* **5**, 33–116 (1976).
55. Coura, J. R., Abreu, L. L. de, Pereira, J. B. & Willcox, H. P. Morbidity in Chagas' disease: IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **80**, 73–80 (1985).
56. Espinosa, R. *et al.* Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973–1983). *Int. J. Cardiol.* **8**, 45–56 (1985).
57. Pereira, J. B., Willcox, H. P. & Coura, J. R. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal de seis anos, em Virgem da Lapa, MG, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **80**, 63–71 (1985).

58. Bestetti, R. B. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. *Trop. Med. Int. Health* **6**, 476–483 (2001).
59. Chagas, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1**, 159–218 (1909).
60. Chagas, C. Processos patojenicos da tripanozomíase americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **8**, 5–36 (1916).
61. Salgado, J. A., Garcez, P. N., de Oliveira, C. A. & Galizzi, J. Revisão clínica atual do primeiro caso humano descrito da doença de Chagas. (1962). at [http://www.imtsp.fm.usp.br/portal/images/stories/dmdocuments/vol04\\_f1/330-337.pdf](http://www.imtsp.fm.usp.br/portal/images/stories/dmdocuments/vol04_f1/330-337.pdf)
62. Romaña, C. in *Clássicos em doença de Chagas: história e perspectivas no centenário da descoberta* 205–220 (Fiocruz, 2009). at <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=535945&indexSearch=ID>
63. Mazza, S. La enfermedad de Chagas en la República Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **47**, 273 (1949).
64. Laranja, F. S. Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas: Revisão crítica da literatura. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **47**, 605–669 (1949).
65. Dias, J. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. (Universidade Federal de Minas Gerais, 1982).
66. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **18**, 46 (1985).
67. Ianni, B. M., Arteaga, E., Frimm, C. de C., Barretto, A. C. P. & Mady, C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq. Bras. Cardiol.* **77**, 59–62 (2001).
68. Programa de Salud Humana. Nomeclatura y criterios de diagnostico electrocardiográfico. *B. Aires Univ. Salvador* (1985).
69. WHO/PHO. Clinical Aspects of Chagas' disease. Report of a WHO/PHO meeting of investigators. Caracas, Venezuela. (1971).
70. CNPQ. Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Brasília: Relatório Técnico no 1. (1974).

71. Cichero J & Madoery R. in *Enfermedad de Chagas* (Ministério de Salud, Argentina, 1981).
72. Maguire, J. H., Mott, K. E., Souza, J. A. A., Carvalho, E. & Borgues, N. Clasificación de electrocardiograma y sistema abreviado de derivaciones para encuestas de poblaciones en relación a la enfermedad de Chagas. *Bol Sanit Panam* **93**, 102–117 (1982).
73. Lázari, J. O. *et al.* Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: multicenter evaluation of a standardized method. *Rev. Panam. Salud Pública* **4**, (1998).
74. Marin-Neto, J. A. *et al.* Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am. Heart J.* **156**, 37–43 (2008).
75. Secretaria de Vigilância em Saúde & Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* **38**, (2005).
76. Gascón, J. *et al.* Diagnosis, management, and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **60**, 285–293 (2007).
77. Comité Científico de Enfermedad de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). & Consejo de Miocardiopatías y Enfermedad de Chagas de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Clasificación Enfermedad de Chagas. Consenso Internacional Buenos Aires 2010. (Buenos Aires, Argentina. Marzo 20 de 2010). ¿Por qué una "Nueva Clasificación de la Enfermedad de Chagas? *Rev. Fed. Argent. Cardiol.* **40**, (2011).
78. Andrade, J. P. *et al.* I Latin American Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. *Arq. Bras. Cardiol.* **97**, 01–48 (2011).
79. Ministerio de Salud, Chile. Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. (2011).
80. Ministerio del Poder Popular para la Salud - República Bolivariana de Venezuela. Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela (consenso 2011). (2014). at <[www.iaes.edu.ve](http://www.iaes.edu.ve)>
81. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev. Argent. Cardiol.* **79**, 544–564 (2011).
82. Rezende, J. M. de. in *Doença de Chagas* (J. Romeu Cançado, 1968).

83. Marin-Neto, J. A., Almeida Filho, O. C. de, Pazin-Filho, A. & Maciel, B. C. Forma indeterminada da Moléstia de Chagas: Proposta de novos critérios de caracterização e perspectivas de tratamento precoce da cardiomiopatia. *Arq. Bras. Cardiol.* **79**, 623–627 (2002).
84. Marins, N. *et al.* Estudo hemodinamico em individuos chagasicos sem cardiopatia aparente. *Arq Bras Cardiol* **37**, 463–6 (1981).
85. Dias, J. C. Cinquenta anos de Bambuí. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **26**, 4–8 (1993).
86. Puigbó, J. J., Nava Rhode, J. R., Garcia Barrios, H. & Gil Yopez, C. Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemicidad chagastica. *Bol. Oficina Sanit. Panam. OSP* **66**, 112–20 (1968).
87. Moleiro, F., Pifano, F., Anselmi, A. & Ruesta, V. La dinamica epidemiologica de la enfermedad de Chagas en el valle de los Naranjos. Estado Carabobo, Venezuela. *Arch. Venezolanos Med. Trop. Parasitol. Medica* **5**, 47–83 (1973).
88. Manzullo, E. Estudio longitudinal de la cardiopatia chagásica crónica. (1982). at <http://www.enfermedadchagas.com.ar/Librocompleto.pdf>
89. Maguire, J. H. *et al.* A three-year follow-up study of infection with *Trypanosoma cruzi* and electrocardiographic abnormalities in a rural community in northeast Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **31**, 42–47 (1982).
90. Pereira, J. B., Cunha, R. V. da, Willcox, H. P. F. & Coura, J. R. Evolução da cardiopatia chagásica crônica humana no sertão do Estado da Paraíba, Brasil, no período de 4, 5 anos. *Rev Soc Bras Med Trop* **23**, 141–147 (1990).
91. Mota, E. A. *et al.* A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **42**, 429–440 (1990).
92. Madoery, R. J., Dománico, A., Marcelino, A. & Madoery, C. Alteraciones electrocardiográficas durante el período intermedio, latente o indeterminado de la enfermedad de Chagas: consideraciones evolutivas. *Rev Lat Cardiol* **13**, 55–59 (1992).
93. Storino, R. & Milei, J. in *Actualizaciones en la enfermedad de Chagas*, Córdoba 67–77 (1993).
94. Castro, C., Prata, A. & Macêdo, V. A follow-up period of 13 years prospective study in 190 chagasic patients of Mambaí, Goiás, State, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **34**, 309–318 (2001).
95. Viotti, R., Vigliano, C., Armenti, H. & Segura, E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am. Heart J.* **127**, 151–162 (1994).

96. Silva, M. A. D. da *et al.* Fase crônica da doença de Chagas: aspectos clínicos e evolutivos. *Arq Bras Cardiol* **63**, 281–5 (1994).
97. Araújo, R. M. Morbidade da doença de Chagas no Município de Berilo, Minas Gerais, Brasil. Estudos seccional e longitudinal da cardiopatia chagásica crônica (1987-1997). (Instituto Oswaldo Cruz, 1998). at <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=319201&indexSearch=ID>>
98. Viotti, R. *et al.* Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann. Intern. Med.* **144**, 724–734 (2006).
99. Dias, J. C. P., Machado, E. M. M., Fernandes, A. L. & Marcio C Vinhaes. General situation and perspectives of Chagas disease in Northeastern Region, Brazil. *Cad. Saúde Pública* **16**, 13–34 (2000).
100. Gonçalves, J. G. F. & Prata, A. Estudo comparativo de três códigos para leitura de eletrocardiogramas na doença de Chagas crônica. *Rev. Panam. Salud Pública* **14**, 201–208 (2003).
101. Araya, M. *et al.* Estudio comparativo de los hallazgos electrocardiográficos en colonias india y china en la ciudad de Iquique, Chile. *Rev. Chil. Cardiol.* **28**, 193–197 (2009).
102. Brito, F. G. de. Prevalência das alterações eletrocardiográficas e discussão quantitativa do eletrocardiograma normal do Projeto Teleminas Saúde. (2013). at <<http://repositorio.ufu.br/handle/123456789/3918>>
103. Dmitrienke, A. A. *et al.* Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized clinical trial population. *Drug Inf. J.* **39**, 395–405 (2005).
104. Pastore, C. A., Pinho, C., Germiniani, H., Samesima, N. & Mano, R. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq. Bras. Cardiol.* **93**, 1–19 (2009).
105. Prineas, R. J., Crow, R. S. & Blackburn, H. The Minnesota manual of electrographic findings. *Bristol John Wright* (1982).
106. New York Heart Association Criteria Committee. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. (Little, Brown Medical Division, 1994).
107. Laranja, F. S., Dias, E., Duarte, E. & Pellegrino, J. Observações clínicas e epidemiológicas sobre a moléstia de Chagas no oeste de Minas Gerais. *O Hosp.* **40**, 945–988 (1951).
108. Programa de Salud Humana. Nomenclatura y Criterios de Diagnóstico Electrocardiográfico. Criterios de Diagnóstico Electrocardiográfico en la Cardiopatia Chagásica Conica. (1985).

109. Brasil, A. A Mutabilidade Electrocardiográfica na Cardiopatia Chagásica Crônica. *Rev. Assoc. Médica Minas Gerais* **IV**, 149–152 (1953).
110. Muynck, A. de & Romero, A. Reproducibilidad del diagnóstico de la miocardiopatia chagastica crónica por medio del electrocardiograma. *Bol. Inf. CENETROP* **IV**, 107–114 (1978).
111. Cerisola, J. A. *et al. El xenodiagnóstico*. (Imp Inst Nac Invest Cardiovasc, 1974).
112. Teichholz, L. E., Kreulen, T., Herman, M. V. & Gorlin, R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* **37**, 7–11 (1976).
113. Amico, A. F. *et al.* Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am. Heart J.* **118**, 1259–1265 (1989).
114. Sahn, D. J., DeMaria, A., Kisslo, J. & Weyman, A. ft. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* **58**, 1072–1083 (1978).
115. Câmara, E. J. N. Alterações segmentares da contratilidade do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica com e sem dilatação ventricular. *Arq Bras Cardiol* **60**, 151–5 (1993).
116. American Heart Association. American Heart Association Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. *Circulation* **105**, 539–542 (2002).
117. CDC. *Epi Info™*. (Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2000).
118. SPSS Inc. *SPSS for Windows*. (IBM, 2007).
119. Dias, J. C. P. Doença de Chagas: sucessos e desafios. *Cad Saúde Pública* **22**, 2020–2021 (2006).
120. Macedo, V. in *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral* 135–151 (Editora Fiocruz, 1997). at <<http://books.scielo.org>>
121. Coura, J. R. Contribuição ao estudo da doença de Chagas no Estado da Guanabara. *Rev. Bras. Malariol. E Doenças Trop.* **18**, 9–83 (1966).
122. Ventura-Garcia, L. *et al.* Socio-cultural aspects of Chagas disease: a systematic review of qualitative research. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **7**, e2410 (2013).
123. Marcolino, M. S., Palhares, D. M. F., Alkmim, M. B. M. & Ribeiro, A. L. Prevalence of normal electrocardiograms in primary care patients. *Rev. Assoc. Médica Bras.* **60**, 236–241 (2014).

124. Gurgel, C. B. F. M. & Almeida, E. A. de. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study. *Arq. Bras. Cardiol.* **89**, 191–200 (2007).
125. Guariento, M. E., Orosz, J. E. B. & Gontijo, J. A. R. Interação clínica entre moléstia de Chagas e hipertensão arterial primária em um serviço de referência ambulatorial. *Arq Bras Cardiol* **70**, 431–4 (1998).
126. Guariento, M. E., Ramos, M. de C., Gontijo, J. A. R. & Carvalhal, S. dos S. Doença de Chagas e hipertensão arterial primária. *Arq Bras Cardiol* **60**, 71–5 (1993).
127. Ianni, B. M., Mady, C., Arteaga, E. & Fernandes, F. Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* **71**, 21–24 (1998).
128. Arribada, A., Apt, W. & Ugarte, J. M. Evolución de la cardiopatía chagásica durante un período de cuatro años en un grupo de pacientes chilenos. *Bol Oficina Sanit Panam* **102**, 49–73 (1987).
129. Goldsmith, R. S. *et al.* Estudios clínicos y epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Oaxaca, México, y un estudio complementario de siete años: 1. Cerro del Aire. *Bol Oficina Sanit Panam* **100**, 145–69 (1986).
130. Macêdo, V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **94**, 311–316 (1999).
131. Pereira, J. B., Wilcox, H. P. F. & Coura, J. R. Evolucao da cardiopatia chagasica cronica, I-Influencia da parasitemia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **25**, 101–108 (1992).
132. Emmanuel Dias, Laranja, F. S. & Nobrega, G. Doença de Chagas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **43**, 495–581 (1945).
133. Pedrosa, R. C., Cançado, J. R. & Decache, W. Estudo longitudinal do eletrocardiograma na doença de Chagas desde a fase aguda. *Rev Soc Bras Med Trop* **26**, 163–174 (1993).
134. Sabino, E. C. *et al.* Ten-year Incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic, T. cruzi seropositive former blood donors. *Circulation* CIRCULATIONAHA–112 (2013).
135. Gonçalves, J. G. F., Prata, A., Dias, J. C. P. & Macêdo, V. The electrocardiographic survey. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **44**, 40–46 (2011).
136. Bellini, M. F., Silistino-Souza, R., Varella-Garcia, M., de Azeredo-Oliveira, M. T. V. & Silva, A. E. Biologic and genetics aspects of Chagas disease at endemic areas. *J. Trop. Med.* **2012**, (2012).

137. Ayo, C. M. *et al.* Genetic susceptibility to Chagas disease: an overview about the infection and about the association between disease and the immune response genes. *BioMed Res. Int.* **2013**, (2013).
138. Pineda, J. P., Luquetti, A. & Castro, C. Comparação entre o xenodiagnóstico clássico e artificial na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* **31**, 473–480 (1998).
139. Franco, Y. B. A. *et al.* Correlation among the positivity of the artificial xenodiagnosis and the amount of blood and triatomines used in the exam, in chronic chagasic patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **35**, 29–33 (2002).
140. Dos Santos, A. H., da Silva, I. G. & Rassi, A. Estudo comparativo entre o xenodiagnóstico natural e o artificial, em chagásicos crônicos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **28**, 367–373 (1995).
141. Nery de Castro, C. & others. Influence of parasitaemia on the clinical picture of Chagas' disease. *Rev. Patol. Trop.* **9**, 73–136 (1980).
142. Castro, C. N. de, Prata, A. & Macêdo, V. Influência da parasitemia na evolução da doença de Chagas crônica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**, 01–06 (2005).
143. Gawryszewski, V. P. & Souza, M. de F. M. de. Mortality due to cardiovascular diseases in the Americas by region, 2000-2009. *Sao Paulo Med. J.* **132**, 105–110 (2014).
144. Viebig, R. F., Valero, M. P., Araújo, F., Yamada, A. T. & Mansur, A. J. Cardiovascular health profile of an adult population from the metropolitan region of Sao Paulo. *Arq. Bras. Cardiol.* **86**, 353–360 (2006).
145. Souza, M. de F. M. de, Alencar, A. P., Malta, D. C., Moura, L. & Mansur, A. de P. Serial temporal analysis of ischemic heart disease and stroke death risk in five regions of Brazil from 1981 to 2001. *Arq. Bras. Cardiol.* **87**, 735–740 (2006).
146. Piola, S. F. & Vianna, S. M. Saúde no Brasil: algumas questões sobre o Sistema Único de Saúde (SUS). (2009). at  
<<http://www.cepal.org/brasil/publicaciones/sinsigla/xml/4/35734/LCBRSR200SaudenoBrasil.pdf>>
147. Ferraz, O. L. M. & Vieira, F. S. Direito à saúde, recursos escassos e equidade: os riscos da interpretação judicial dominante. *Dados* **52**, 223–251 (2009).
148. Diniz, M. A. & dos Santos Tavares, D. M. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos de um município do interior de Minas Gerais. *Texto Contexto Enferm.* **22**, 885–892 (2013).
149. Maturana, M. A., Irigoyen, M. C. & Spritzer, P. M. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics* **62**, 77–86 (2007).

150. Alquimim, A. F., Barral, A. B. C. R., Gomes, K. C. & Rezende, M. C. de. Evaluation of labor-related and physical risk factors for cardiovascular disease in drivers of urban transport buses in Montes Claros in the state of Minas Gerais. *Ciênc. Saúde Coletiva* **17**, 2151–2158 (2012).
151. Robert, A. Lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 423–437 (2002).
152. Santos, J. P. dos, Lima-Costa, M. F. & Peixoto, S. V. Aspectos nutricionais associados à infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi* (Chagas 1909) entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad Saúde Pública* **29**, 1141–1148 (2013).
153. Jackson, Y. *et al.* Metabolic, mental health, behavioural and socioeconomic characteristics of migrants with Chagas disease in a non-endemic country. *Trop. Med. Int. Health* **17**, 595–603 (2012).
154. Geraix, J., Ardisson, L. P., Marcondes-Machado, J. & Pereira, P. C. M. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. *Braz. J. Infect. Dis.* **11**, 411–414 (2007).
155. Eckel, R. H., Grundy, S. M. & Zimmet, P. Z. The metabolic syndrome. *The Lancet* **365**, 1415–1428 (2005).
156. Gurgel, C., Miguel-Jr, A., Mendes, C. R., Zerbini, C. O. & Carcioni, T. M. Frequency of arterial hypertension in chronic Chagas' disease. A retrospective study. *Arq Bras Cardiol* **81**, 541–544 (2003).
157. He, J. *et al.* Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch. Intern. Med.* **161**, 996–1002 (2001).
158. Rofeld, A. *et al.* Electrocardiogram in subjects with positive Guerreiro-Machado reaction. *Arq. Bras. Cardiol.* **31**, 191 (1978).
159. Rodrigues, N., Ferreira, E. & Dias, J. O eletrocardiograma na doença de Chagas crônica. Estudo de 100 casos. *Arq Bras. Cardiol* **19**, 225–234 (1966).
160. Acquatella, H., Cataliotti, F., Gomez-Mancebo, J. R., Davalos, V. & Villalobos, L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* **76**, 556–562 (1987).
161. Rassi, A. & Carneiro, O. Estudo clínico, eletrocardiográfico e radiológico da cardiopatia chagásica crônica. Análise de 106 casos. *Rev. Goiana Med.* **2**, 287–296 (1956).
162. Xavier, S. S. *et al.* Aneurisma apical na fase crônica da doença de Chagas: Prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes. *Rev. SOCERJ* **18**, 351–356 (2005).

163. Siciliano, A. P. dos R. V. *et al.* Padrão da função diastólica e relação com a gravidade da forma clínica em 902 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. *Rev. SOCERJ* **19**, (2006).
164. Pazin-Filho, A. *et al.* Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **20**, 1338–1343 (2007).
165. Barbetta, P. *Estatística aplicada às ciências sociais*. (editora UFSC, 2010).

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Descrição do Estudo

Estamos realizando um estudo chamado: *Estudo Longitudinal de Morbimortalidade na Cardiopatia Chagásica*, que tem como objetivo avaliar as complicações que a doença de Chagas pode causar no seu organismo, principalmente no seu coração. O melhor conhecimento destas complicações, da frequência em que ocorrem e de suas causas, são fundamentais para que se possa definir formas de tratamento mais eficientes e adequadas para sua doença.

O estudo se baseia no acompanhamento a nível ambulatorial de pacientes que, como você, tem o diagnóstico laboratorial confirmado de doença de Chagas. Este acompanhamento será feito de forma periódica e por tempo indefinido. Durante o acompanhamento serão realizados diversos exames (eletrocardiograma, raio X de tórax, ecocardiograma, exames de sangue e outros exames se necessário), que já são normalmente realizados na avaliação das possíveis complicações da doença de Chagas. Os dados sobre os seus sintomas, exame físico, resultados de exames e complicações da doença serão armazenados em um banco de dados específico para que possam ser analisados. Somente os pesquisadores do grupo de Chagas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) terão acesso a estas informações, sendo garantido sigilo absoluto sobre os seus dados. Sempre que os resultados do estudo forem apresentados, não haverá nenhuma menção ao seu nome ou de qualquer outro paciente participante do estudo.

Durante o acompanhamento ambulatorial você receberá o tratamento adequado a sua situação, de acordo com as recomendações atuais para o tratamento das possíveis complicações da doença de Chagas. Seu acesso ao ambulatório é livre e você poderá nos procurar sempre que tiver necessidade. Para qualquer emergência fora do horário do ambulatório você poderá procurar o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas onde terá um atendimento garantido 24 horas por dia.

Durante o acompanhamento ambulatorial é possível que você seja convidado a participar de estudos específicos sobre novos tratamentos ou novos exames diagnósticos na doença de Chagas. Você poderá decidir participar ou não destes estudos específicos, independentemente da sua participação no estudo geral.

Caso você decida não participar do Estudo Longitudinal de Morbimortalidade, você receberá o mesmo tratamento dos pacientes participantes do estudo, sem nenhum prejuízo para o seu acompanhamento. Você poderá também se retirar do estudo, a qualquer momento que desejar, sem nenhum prejuízo para o seu atendimento.

#### Consentimento

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que fui informado a respeito do Estudo pelo Dr. \_\_\_\_\_ e que, estando ciente e esclarecido do conteúdo do estudo, concordo por livre e espontânea vontade em participar.

-----  
Assinatura

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO B – Parecer CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO – 054/2011

CAAE 0036.0.009.000-11

### 1. Identificação:

**Título do Projeto:** "Progressão para cardiopatia chagásica crônica em uma coorte com doença de Chagas, sem cardiopatia aparente".

**Pesquisadora Responsável:** Doutorando Alejandro Marcel Hasslocher Moreno.

**Orientadores:** Andrea Silvestre de Sousa e Sergio Salles Xavier.

**Instituição Responsável:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC/FIOCRUZ.

**Data de Apresentação ao CEP:** 31/08/2011.

### 2. Sumário:

Visa a estudar, através de estudo longitudinal, a progressão da doença de Chagas em indivíduos sem cardiopatia aparente. Tem como objetivos especiais: a) Estimar taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica; 2) Construir modelos de predição clínica para identificação de indivíduos progressores; 3) Relacionar progressão com evolução clínica. Estudo longitudinal de coorte histórica, constituída por pacientes com diagnóstico sorológico confirmado de doença de Chagas, admitidos para acompanhamento ambulatorial no IPEC/FIOCRUZ a partir de 1990. Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo inicial que incluía avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica. Durante o acompanhamento os pacientes tiveram acesso pleno e gratuito às medidas terapêuticas recomendadas pelas diretrizes na época. Dados admissionais e evolutivos foram registrados prospectivamente em banco de dados específico e serão agora revistos e analisados. A estimativa de taxa de progressão para cardiopatia chagásica crônica em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente será analisada através de estudo longitudinal. No estudo longitudinal, será considerado desfecho de interesse o surgimento de alterações no ECG, ao longo do seguimento, sendo analisada sua incidência. O banco de dados inclui 1365 pacientes recrutados para acompanhamento no período de março de 1990 a dezembro de 2005 e seguidos até dezembro de 2006. Há leve predomínio do sexo feminino (52%) com idade média de  $46 \pm 11$  anos. A frequência de ECG normal na admissão é de 44%. Este estudo é o item 5 dos objetivos específicos do projeto "Estudo Longitudinal da Morbi-Mortalidade Cardíaca na Fase Crônica da Doença de Chagas", aprovado pelo CEP/IPEC em 25/10/2010, CAAE 0049.0.009.000-10.

### 3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. Pela natureza do projeto, em substituição ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi elaborado um Termo de Compromisso e Responsabilidade, onde o pesquisador responsável se compromete a manter a confidencialidade, assim como a privacidade dos participantes do projeto em qualquer publicação resultante deste estudo. Este projeto pretende atualizar e analisar um Banco de dados, portanto, não envolve custos diretos. Os recursos necessários fazem parte do POM do Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas do IPEC, responsável pela assistência clínica destes pacientes, e já estão alocados na rotina clínica de atendimento.

### 4. Diligências:

Não houve.

### 5. Parecer: APROVADO.

Data: 14 de outubro de 2011.

Assinatura do Coordenador:



Dr.<sup>a</sup> Léa Camillo-Cour.  
Coordenadora do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
IPEC / FIOCRUZ

## ANEXO C – Carlos Chagas; 1909

### Nova tripanozomiaze humana.

Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
agente etiologico de nova entidade morbida do homem

pelo

**Dr. Carlos Chagas,**

Assistente.

(Estampas 9 a 13 e 10 figuras no texto)

### Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen.

Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
Erreger einer neuen Krankheit des Menschen

von

**Dr. Carlos Chagas,**

Assistenten.

(Mit Tafeln 9–13 und 10 Textfiguren)

#### Introdução.

Em 1907 fomos incumbido pelo diretor Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, de executar a campanha anti-paludica nos serviços de construção da Estrada de Ferro Central do Brazil, na região norte do Estado de Minas Geraes. Tivemos informações da existencia ali do hematofago, denominado *barbeiro* pelos naturais da zona, que habita os domicilios humanos, atacando o homem á noite, depois de apagadas as luzes, ocultando-se, durante o dia, nas frestas das paredes, nas coberturas das cazas, em todos os esconderijos, enfim, onde possa encontrar guarida. De regra, é o hematofago visto em maior abundancia nas habitações pobres, nas choupanas de paredes não rebocadas e cobertas de capim. Ali a reprodução delle é consideravel; são encontrados em numero imenso nas frestas das paredes e constituem condição anti-vital das mais notaveis, pela dificuldade trazida ao repouzo do homem. Muita vez verificámos o ataque do homem pelo hematofago: Poucos minutos apoz a extinção da luz nos apo-

#### Einleitung.

Im Jahre 1907 wurde ich von Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, Leiter des Institutes von *Manguinhos* beauftragt, die Bekämpfung der Malaria bei der Konstruktion der brasilianischen Zentralbahn im Norden des Staates *Minas Geraes* zu organisieren. Dasselbst hörte ich von dem Vorkommen eines gefürchteten blutsaugenden Insektes, das bei den Einwohnern als *Barbier (Barbeiro)* bekannt ist. Dasselbe lebt in den menschlichen Wohnungen, woselbst es nachts, nach Löschen der Lichter, die Bewohner angreift, während es bei Tage sich in den Spalten der Wände, in den Zimmerdecken und wo es sonst eine sichere Zuflucht findet, versteckt hält. In der Regel wird dieser Blutsauger in grösster Menge in den Wohnungen armer Leute gefunden, welche nicht getüncht und nur mit Gras gedeckt sind. Hier vermehrt derselbe sich so sehr, dass er in ungeheurer Menge auftritt und durch die Störung des Schlafes eine höchst ungünstige Wirkung ausübt. Ich war oftmals Zeuge der Angriffe dieser Blutsauger, welche in den

## ANEXO D – Carlos Chagas; 1916

### Processos patojenicos da tripanozomíase americana.

pele

**DR. CARLOS CHAGAS**

(Chefe de Serviço)

(Com as estampas 4 e 5)

*Sinonímia da molestia:* **Tripanozomíase brasileira**  
**Tireoidite parasitaria (MIGUEL PEREIRA)**  
**Coreotripanose (ADOLPHO LUTZ)**  
**Molestia de Chagas (MIGUEL COUTO)**  
**Molestia de Carlos Chagas (AUSTREGESILO)**  
**Molestia de Cruz e Chagas (CLEMENTINO FRAGA)**

*Nome popular:* **molestia do barbeiro**

Ao iniciar o estudo das formas clinicas em que sistematizamos a tripanozomíase americana, julgamos vantajoso, num conceito etio-patojenico dos grandes sintomas, definir exatamente a doença. Será oportuno, deste modo, fundamentar o aspeto multiforme daquela tripanozomíase e tambem salientar a importancia excepcional de seu estudo, no ponto de vista da patolojia geral e especialmente da fisiolojia patolojica.

Aqui, aproveitando os elementos de prova colhidos em demoradas pesquisas, vamos procurar delimitar a tripanozomíase, estabelecendo seus fundamentos patojenicos irrefutaveis. Os pontos indecisos ou aqueles julgados duvidosos na historia da doença serão apreciados á luz de argumentos que nos pareçam de valia e sobre eles emitiremos juizo de convicção bem baseada.

Desejamos, especialmente, nesse capitulo, eliminar do criterio clinico toda confusão, acaso trazida pela deficiencia de publicações anteriores. Nestas, embora realizadas após noções exatas sobre a expressão clinica geral da tripanozomíase, é possível tenham faltado a algumas interpretações elementos demonstrativos convincentes. Agora não; o acervo de fatos adquiridos autoriza considerar definitivas as principais conclusões, a que vamos chegar, ficando assim nitidamente individualizada a molestia, no conjunto de syndromes que a observação e o estudo experimental evidenciaram.

Estabelecidas as noções que agora pairam acima das controversias, caracterizada, deste modo, a tripanozomíase em sua etio-patojenia verdadeira e em todas as modalidades de seu quadro sintomatico, os pontos duvidosos, aqui discutidos, não podem mais

## ANEXO E – Cecilio Romaña; 1935

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
 MISIÓN DE ESTUDIOS DE PATOLOGÍA REGIONAL ARGENTINA  
 JUJUY  
 Jefe: Doctor SALVADOR MAZZA

### INVESTIGACIONES SOBRE LA **ENFERMEDAD DE CHAGAS**

I  
**HALLAZGO DE TRIPANOSOMAS EN MURCIELAGOS DEL CHACO  
 Y LEDESMA, JUJUY**  
 Por el Doctor SALVADOR MAZZA

II  
**SOBRE EL HALLAZGO DE UN NUEVO EDENTADO, HUESPED NATURAL  
 DE «SCHIZOTRYPANUM CRUZI» EN LA PROVINCIA DE MENDOZA**  
 Por los Doctores SALVADOR MAZZA y J. S. MIYARA (Mendoza)

III  
**ACERCA DE UN SINTOMA INICIAL DE VALOR PARA EL DIAGNOSTICO  
 DE FORMA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**  
 Por el Dr. CECILIO ROMAÑA (Villa General San Martín, Santa Fe)

IV  
**COMPROBACION DE «TRITOMA PLATENSIS» NEIVA 1913  
 EN LA PROVINCIA DE MENDOZA**  
 Por los Doct. SALVADOR MAZZA, S. MIYARA y G. y R. BASSO



PUBLICACIÓN N° 22

BUENOS AIRES  
 IMPRENTA DE LA UNIVERSIDAD

1935

## ANEXO F – Salvador Mazza; 1949

### La enfermedad de Chagas en la Republica Argentina

por

Salvador Mazza

(Jefe de la Misión de Estudios de Patología Regional Argentina de la Universidad de Buenos Aires)

Casi siguiendo al descubrimiento de la Tripanosomiasis americana realizado por Carlos Chagas en Brasil, fue reconocido en Argentina el padecimiento justicieramente designado después con el nombre de aquel investigador brasileño. En efecto, LOZANO, MAGGIO y ROSSIGNOLI discutieron en forma adecuada el tema en dos conferencias proferidas en Buenos Aires durante 1911 ante la Sociedad Argentina de Higiene Pública e Ingeniería Sanitaria, donde presentaban materiales procedentes del Instituto Oswaldo Cruz, demostrativos del pasaje del insecto vector y de las principales lesiones entéricas conocidas de la enfermedad de Chagas descubierta algo menos de dos años antes en el Estado de Minas Gerais.

Poco después, en 1914, MAGGIO y ROSSIGNOLI efectuaron comprobaciones de infestaciones naturales considerables con formas evolutivas del *Schizotrypanum cruzi* del territorio y más debidamente tratadas respecto a Triatoma infestans. Demostraron por inoculaciones en animales sensibles variados, la capacidad infectante de los flagelados de direcciones de "vinchucas" del país para producir las lesiones características de la enfermedad de Chagas.

Esta infestación de tripanosomas argentinos se mostró ya desde esos primeros estudios de MAGGIO y ROSSIGNOLI muy difundida, comprendiendo casi todo el territorio nacional con la sola exclusión de las Gobernaciones del Sur: San Juan, Entre Ríos, Corrientes y Misiones no fueron entonces exploradas. Aún en las partes Norte y Oeste de la provincia Buenos Aires y en La Plata se reconocieron para ese tiempo "vinchucas" infestadas por *Schizotrypanum cruzi*.

En la provincia Salta, MAGGIO y ROSSIGNOLI establecieron que el 50% de *Triatoma infestans* de la Capital albergaban formas evolutivas virulentas del *S. cruzi*.

## ANEXO G – Francisco Laranja; 1949

### Evolução dos conhecimentos sôbre a cardiopatia da doença de Chagas

#### Revisão crítica da literatura

por

Francisco S. Laranja (\*)

- I — Introdução.
- II — Estudos iniciais de Chagas, Villela e Evandro Chagas, feitos em Lassance, Minas Gerais (1909-1915).
- III — Estudos sobre a lesão cardíaca (cardiomiopatia crônica) da doença de Chagas, feitos fora do Brasil (1934-1948).
- IV — Estudos sobre alterações cardíacas da esquistosomose aguda, feitas fora do Brasil (1934-1948).
- V — Estudos sobre alterações cardíacas da esquistosomose aguda e crônica, feitos no Brasil, fora de Lassance (1930-1948).
- VI — Síntese Geral.
- VII — Sumário.
- VIII — Bibliografia.

#### I — INTRODUÇÃO

A 9 de Abril de 1909 descobriu Carlos Chagas em Lassance, Minas Gerais, o primeiro doente humano de esquistosomose.

Acidentalmente história dos conhecimentos clínicos sôbre a nova moléstia estava reservada para as primeiras décadas após a sua descoberta. Ainda hoje, passados os primeiros sessenta anos, estamos longe de possuir conhecimentos clínicos completos e definitivos sôbre a tripanosomose americana.

Um dos aspectos de maior relevância na história clínica desta moléstia é o das alterações cardíacas por ela determinadas. É certamente o que mais tem sido estudado, sob o ponto de vista clínico. Sôbre ele já se acumulou abundante literatura. Julgamos oportuno fazer dela uma revisão crítica apurada na experiência adquirida nestes últimos anos no Posto do Instituto

(\*) Cardiologista do Instituto dos Indígenas e Dirigente de Clínica Geral do Ceará.

## ANEXO H – Francisco Laranja; 1956

## Chagas' Disease

## A Clinical, Epidemiologic, and Pathologic Study

By F. S. LARANJA, M.D., E. DIAS, M.D., G. NOBREGA, M.D., AND A. MIRANDA, M.D.

A study of the most important clinical and pathologic aspects of Chagas' disease has been presented, on the basis of the analysis of 180 cases of acute infection (11 with autopsy), 657 cases of chronic asymptomatic infection, and 688 cases of chronic Chagas' heart disease (21 autopsied cases with *Schistotrypanum cruzi* in myocardium).

CONSIDERABLE advances in the clinical aspects of Chagas' disease have been made in the last decade. In the historical review of our knowledge 3 periods may be recognized.<sup>1</sup> 1. The first period began with the clinical descriptions made by Chagas.<sup>2-4</sup> He described an acute form<sup>4</sup> and several chronic forms<sup>3, 5</sup> of American trypanosomiasis. He was greatly impressed<sup>4, 7</sup> by the cardiac disturbances exhibited by many persons from the region in which the disease was discovered and claimed that such cardiac disturbances were related to chronic American trypanosomiasis.

2. From 1913 to 1943 acute cases of Chagas' disease were described in 15 American countries. Various authorities doubted an etiologic relationship between *Schistotrypanum cruzi* (*Trypanosoma cruzi*) infection and the chronic forms described by Chagas; only a few cases of chronic Chagas' disease were reported up to 1945. The concept of Chagas' disease as an uncommon acute disease was generally accepted. The true medical and social importance of this endemic infection was not appreciated.

3. Carlos Chagas' original observations on the cardiac disturbances in chronic *S. cruzi* infection have been confirmed and considerably extended<sup>13-18</sup> in the last 10 years. Epidemiologic studies, observations of the clinical manifestations, the description of the electrocardiographic changes, improved laboratory diagnosis, the pathologic studies, and, finally, the production of a chronic type of heart

disease similar to the human in dogs experimentally infected with *S. cruzi*—all these studies have provided a firm basis for defining chronic Chagas' heart disease as a distinct clinicoanatomic entity.<sup>17</sup>

Observations have shown the common occurrence in some Brazilian districts of both cardiospasm (megacosophagus) and chronic trypanosomiasis. Patients from such areas with cardiospasm show a particularly high percentage (up to 97 per cent) of positive complement-fixation tests for Chagas' disease and electrocardiographic changes similar to those usually found in chronic Chagas' heart disease.<sup>19, 20</sup> These facts suggest a possible etiologic relationship between Chagas' disease and cardiospasm in those areas. The subject requires further investigation.

## ETIOLOGY

*S. cruzi* has a typical trypanosome blood form, characterized by a large, terminal or subterminal blepharoplast. In the tissues the flagellates undergo regressive changes resulting in the formation of leishmaniform organisms that divide by binary fission, thus forming intracellular colonies of parasites. The myocardial fibers seem to be the most important site of multiplication of *S. cruzi*.

In sections from the myocardium the parasite usually assumes the morphology of leishmania bodies (fig. 1a), which are round corpuscles measuring 4 by 2 or 3 by 1.5 microns, containing an ovoid nucleus and a rodlike blepharoplast. The fibers occasionally contain flagellate or preflagellate forms (fig. 1b) of *S. cruzi*; in this case the morphology of individual microorganisms usually is not clearly seen in

From the Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

This work was supported in part by the Conselho Nacional de Pesquisas.

1635

Circulation, Volume XXV, December 1952