

# Fatores determinantes da morbimortalidade na cardiopatia chagásica crônica

## *Determinant factors of morbidity and mortality in chronic chagas heart disease*

Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>1</sup>, Manoel Otávio da Costa Rocha<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença de Chagas é um dos principais problemas de saúde pública na América Latina. A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença, sendo o elemento determinante do prognóstico de seus portadores. O curso clínico da cardiopatia chagásica é variável, desde quadros assintomáticos até formas graves, com insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco e fenômenos tromboembólicos. Os mecanismos que determinam o padrão evolutivo da cardiopatia ainda não foram completamente esclarecidos. Várias características individuais podem prever prognóstico desfavorável, como a classe funcional avançada, presença de arritmias ventriculares complexas e a disfunção ventricular esquerda. Recentemente, a função do ventrículo direito e o volume do átrio esquerdo destacaram-se como preditores independentes de morte. Eventos tromboembólicos são frequentes na cardiopatia chagásica, representando importante causa de morbimortalidade. A estratificação de risco dos pacientes com doença de Chagas é essencial para se definir estratégias terapêuticas com impacto na sobrevida.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Morbidade.

### ABSTRACT

*Chagas disease is a major health problem in the Latin America. Chronic cardiopathy is the most important and severe manifestation of Chagas disease, causing heart failure, hearth rhythm disturbances, thromboembolic events and sudden death. However, the clinical course of Chagas disease is variable with wide variation in the clinical course and prognosis, from asymptomatic cases to severe form of heart failure. The mechanisms that can determine the pattern of the Chagas cardiopathy evolutionary pattern have not been fully understood. Several individual characteristics can predict poor prognosis, such as advanced functional class, ventricular arrhythmias and left ventricle systolic dysfunction. Recently, right ventricular function and left atrial volume have been emerged as an independent predictors of death. Thromboembolic events are common in Chagas cardiopathy, representing important cause of morbidity and mortality. The risk stratification in patients with Chagas disease is essential to define therapeutic strategies with impact on survival.*

**Key words:** Chagas Disease; Heart Failure; Chagas Cardiomyopathy; Prognosis; Morbidity.

Recebido em: 12/11/2009  
Aprovado em: 20/11/2009

#### Instituição:

Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

#### Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica - UFMG  
Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia  
Belo Horizonte, MG  
CEP 30130-100  
Email: mcarmo@waymail.com.br  
rochamoc@terra.com.br

## INTRODUÇÃO

### Importância epidemiológica da doença de Chagas nos dias atuais

A doença de Chagas é dos principais problemas de saúde pública na América Latina. Um século após a sua descoberta, milhões de pessoas ainda se encontram cronicamente infectadas, com disseminação da doença também para áreas não-endêmicas.<sup>1,3</sup> A incidência da doença de Chagas com a instituição das medidas de controle vem diminuindo progressivamente, mas ainda está estimada em oito milhões de pessoas infectadas e cerca de 50.000 novos casos por ano nos países da América Latina.<sup>4</sup> No Brasil, graças às medidas preventivas, casos novos são atualmente raros em regiões antes consideradas endêmicas, a despeito de ocorrerem surtos isolados.<sup>3</sup>

A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença de Chagas, sendo o elemento determinante de incapacidade laborativa e do prognóstico de seus portadores.<sup>5,6</sup> O curso clínico da cardiopatia chagásica é variável, desde assintomática a formas graves, com insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco e fenômenos tromboembólicos.<sup>5</sup> Os mecanismos intrínsecos e peculiares de cada paciente que determinam o padrão evolutivo da cardiopatia ainda não foram completamente esclarecidos.<sup>7</sup> Estudos longitudinais realizados em pacientes na fase crônica da doença demonstraram que várias características individuais podem predizer prognóstico desfavorável. Os resultados, entretanto, são inconsistentes nos diferentes estudos e a identificação das variáveis preditoras de mortalidade não foram bem estabelecidas.<sup>8</sup>

A insuficiência cardíaca na doença de Chagas cursa inicialmente com predomínio da disfunção ventricular esquerda, apresentando a dispneia e a limitação funcional progressiva como principal sintomatologia. À medida que progride, notam-se manifestações clínicas de origem biventricular, sendo que muitas vezes as manifestações de disfunção direita dominam a apresentação clínica.<sup>5,6,9</sup> A determinação da classe funcional pela classificação da *New York Heart Association* (NYHA) é validada como fator prognóstico de importância na determinação do risco cardiovascular.<sup>6,8-12</sup>

As arritmias ventriculares complexas, tais como extrassístoles ventriculares polimórficas e taquicar-

dia ventricular não-sustentada, assim como bradiarritmias, revelam a característica arritmica peculiar presente nessa cardiopatia, que se traduz em risco elevado de morte súbita e determina fator prognóstico significativo na sobrevida.<sup>8,10,11,13</sup>

### Marcadores prognósticos na cardiopatia chagásica

#### Alterações eletrocardiográficas

Várias anormalidades eletrocardiográficas podem ser encontradas na cardiopatia chagásica, com predominância das alterações da formação e condução do estímulo cardíaco. Parece haver progressão entre ECG normal, com alterações limítrofes e inespecíficas, para alterações cada vez mais complexas no mesmo traçado, sendo mais frequentes naqueles com cardiopatia mais avançada e de pior prognóstico.<sup>14</sup> Embora apresente especificidade para o acometimento miocárdico, as alterações do traçado elétrico também podem ocorrer em outros processos patogênicos, de modo que o eletrocardiograma não é método com alta especificidade na detecção da cardiopatia chagásica.<sup>14-18</sup>

As alterações eletrocardiográficas mais sugestivas da cardiopatia chagásica localizam-se no feixe de Hiss, constituídas pelo bloqueio do seu ramo direito, completo ou incompleto, associado ao hemibloqueio anterior esquerdo, e as extrassístoles ventriculares. O bloqueio de ramo direito é o distúrbio de condução mais frequente, encontrado em 13 a 35% dos pacientes com cardiopatia, quase sempre associado ao bloqueio do fascículo ântero-superior do ramo esquerdo do feixe de His.<sup>16-18</sup>

A duração do complexo QRS relaciona-se de forma direta e inversamente com as dimensões e a função sistólica do ventrículo esquerdo, respectivamente, principalmente em se tratando do bloqueio de ramo esquerdo (15-19). O aumento na duração do QRS também significa fator prognóstico, independentemente da função ventricular esquerda, na cardiopatia chagásica.<sup>13</sup>

A atividade ectópica ventricular é também muito frequente na cardiopatia chagásica, acometendo 15 a 55% dos indivíduos sorologicamente positivos.<sup>5,17</sup> Extrassístoles isoladas, embora sejam comuns, possuem relação com a gravidade da cardiopatia, com a função ventricular esquerda e com as dimensões

do ventrículo esquerdo em sístole e diástole quanto mais numerosa, polimórfica e complexas as suas formas, principalmente se associadas a outras alterações eletrocardiográficas. A taquicardia ventricular sustentada e mesmo não-sustentada (TVNS) confere fator prognóstico independente, principalmente para morte súbita, com relatos, inclusive, desse evento como primeira manifestação clínica da doença.<sup>8,10,13</sup> A arritmia ventricular pode ser registrada em curtos traçados de rotina, porém o caráter paroxístico faz com que o eletrocardiograma convencional não seja o método ideal para sua detecção, sendo mais utilizada a eletrocardiografia dinâmica.<sup>6, 8,10,13</sup>

A atividade ectópica supraventricular é incomum, sendo que as extrassístoles supraventriculares ocorrem entre 1,5 e 12% dos chagásicos. Estudos recentes não parecem defini-la como fator de risco independente para sobrevida.<sup>8,10</sup>

O acometimento do sistema de condução acontece em elevada proporção dos pacientes, com manifestações eletrocardiográficas da disfunção do nó sinusal e do nó AV. Os bloqueios atrioventriculares podem se associar aos distúrbios da condução intraventricular, denotando lesão avançada e difusa do sistema de condução.<sup>5,6,17</sup> O paciente com bloqueio atrioventricular avançado, além do risco de morte súbita cardiovascular, já possui, em geral, cardiopatia estrutural significativa, mantendo condição de alto risco cardiovascular mesmo após implante de marca-passo.<sup>8,10,17</sup>

Podem ser encontradas também outras alterações significativas, como a baixa voltagem periférica, principalmente em fases avançadas da cardiopatia, apresentando, de acordo com alguns autores, valor prognóstico independente.<sup>8,10,13,17</sup> A mensuração do intervalo QT máximo corrigido pela frequência cardíaca constitui potencial marcador de risco de morte súbita e mortalidade em geral na doença de Chagas, com reprodutibilidade e validação para uso correto na prática clínica, que podem ser mais bem definidas.<sup>20</sup>

### **Congestão pulmonar à telerradiografia de tórax**

A realização da telerradiografia de tórax auxilia no diagnóstico da dispneia pela congestão pulmonar, com uso frequente na condução clínica dos episódios de descompensação cardíaca. Diversos

autores chamam a atenção para o grau leve de sua intensidade na maioria dos casos estudados ou para a relativa desproporção entre a intensidade dos sinais radiológicos de congestão e o grau de cardiomegalia apresentado pelos pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Destarte, Brasil<sup>21</sup> diz que “nem sempre a miocardite chagásica crônica, mesmo gravíssima, é sintomática.[...] A insuficiência ventricular direita e esquerda concomitantes, ou especialmente a do ventrículo direito, condiciona pulmões sem congestão, razão pela qual não há dispneia.”

Ferreira<sup>22</sup>, discorrendo sobre os aspectos radiológicos na cardiopatia chagásica crônica (CCC), afirma que “na fase crônica da cardiopatia chagásica os achados observados na radiografia do tórax são semelhantes aos de outras miocardiopatias de modo geral, ou seja, os sinais não são específicos. [...]. Os pulmões apresentam, habitualmente, transparência e circulação normais. Os pacientes com CCC que evoluem para insuficiência cardíaca congestiva podem portar grande cardiomegalia, com ou sem derrame pericárdico, sinais de congestão pulmonar e derrame pleural.”

Comparando o grau de congestão pulmonar entre pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica e não-chagásica, percebe-se que o grau de congestão pulmonar é mais baixo no grupo chagásico. As pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, entretanto, foram mais altas no grupo dos não-chagásicos.<sup>23</sup> Quanto à aparente ausência de sinais radiológicos de congestão pulmonar, embora pareça constituir-se em aspecto característico da miocardiopatia chagásica, ainda inexistem estudos que a expliquem definitivamente.<sup>22, 24,25</sup>

### **Anormalidades morfofuncionais cardíacas ao ecocardiograma**

A ecocardiografia é método complementar essencial na avaliação da cardiopatia chagásica. O ecocardiograma fornece localização das alterações patogênicas e permite determinar o estágio evolutivo e a gravidade do comprometimento cardíaco, fornecendo, assim, dados fundamentais para a orientação terapêutica e do prognóstico.<sup>12,26-28</sup> Dos parâmetros avaliados, destacam-se a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) mensurada pela fração de ejeção (FE), alterações segmentares, aneurisma vorticular ou de ponta do VE, (Figura 1) aumento das dimensões e dos volumes do VE e disfunção do ventrículo direito.<sup>12,28</sup> Desses índices, o preditor de risco mais fidedig-

no e independente é representado pela disfunção de VE, que se traduz em aumento acentuado da mortalidade tanto por progressão da insuficiência cardíaca quanto por morte súbita e por acidente vascular encefálico (AVE).<sup>6,8, 10-12, 29-31</sup>

A disfunção de VE constitui processo fisiopatológico de base da cardiopatia chagásica, levando à síndrome clínica de insuficiência cardíaca. A abordagem da insuficiência cardíaca, até recentemente, restringia-se à análise da função sistólica do VE. Há evidências crescentes, entretanto, de que anormalidades no ventrículo direito e na função diastólica de VE exercem importante papel na fisiopatologia da insuficiência cardíaca.<sup>32</sup>

A diástole constitui-se em sequência complexa de eventos inter-relacionados, susceptíveis a variações nas condições de carga, frequência cardíaca e contratilidade. Os parâmetros ecocardiográficos convencionais possuem limitações para análise da função diastólica.<sup>32-33</sup> Vários estudos demonstraram melhor avaliação das pressões de enchimento do VE com o emprego do doppler tecidual. A relação E/E' constitui marcador acurado das pressões de enchimento<sup>34,35</sup>, com valor prognóstico estabelecido em várias doenças cardíacas.<sup>36</sup> Da mesma forma, o volume do átrio esquerdo representa marcador estável da gravidade e da duração da disfunção diastólica, com valor prognóstico estabelecido na miocardiopatia dilatada.<sup>36</sup>

Foram estudados prospectivamente 192 pacientes<sup>29</sup> (121 homens, idade de  $48 \pm 12$  anos) selecionados por apresentarem sorologia positiva para doença de Chagas e miocardiopatia dilatada quanto ao desfecho de morte cardíaca ou necessidade de transplante cardíaco durante o acompanhamento de 33,8 meses. A morte de causa cardíaca foi observada em 60 pacientes e seis submeteram-se ao transplante cardíaco de urgência (66 eventos). O volume do átrio esquerdo e a relação E/E', marcadores de pressões de enchimento elevadas, destacaram-se como preditores independentes de sobrevida, com valor prognóstico adicional à classe funcional, fração de ejeção do VE e função ventricular direita.

Vários estudos recentes em diversas cardiopatias têm enfatizado que a função do ventrículo direito, avaliada por diferentes técnicas, constitui-se em fator determinante do prognóstico e da tolerância ao exercício físico. De fato, em estudo prévio com 65 pacientes com cardiopatia chagásica<sup>37</sup>, a função ventricular direita foi o mais importante determinante da capacidade funcional. Nesse trabalho, a função do

ventrículo direito foi avaliada por meio de vários parâmetros ao ecocardiograma e a velocidade do anel tricúspide ao doppler tecidual (Figura 2) mostrou forte associação com o  $VO_2$  máximo, independentemente de gênero, idade e de outros parâmetros ecocardiográficos (Figura 3).

Em outra pesquisa<sup>12</sup>, 158 pacientes com miocardiopatia chagásica foram selecionados e acompanhados por  $34 \pm 23$  meses. Durante o seguimento, 44 morreram. A função do ventrículo direito, avaliada pelo índice de Tei, emergiu como fator independente preditor de sobrevida (razão de risco 5,7; IC 95%, 1,7 – 19,5;  $p < 0,001$ ). Essa variável apresentou valor prognóstico adicional à avaliação clínica e aos parâmetros ecocardiográficos convencionais preditores de mortalidade, incluindo a fração de ejeção do VE.

## Fenômenos tromboembólicos

Os eventos tromboembólicos são frequentes na doença de Chagas, representando importante causa de morbimortalidade. A disfunção ventricular significativa, alterações segmentares como aneurisma apical do VE e de fibrilação atrial aumentam substancialmente esse risco.<sup>30,31,38</sup>

A prevalência de trombos intracavitários nos pacientes com doença de Chagas varia amplamente. Muitos dados publicados são de estudos de necropsia, os quais excluem pacientes assintomáticos nos estádios iniciais da doença. Nesses estudos, trombos no VE foram detectados em 35-46% dos pacientes que morreram por insuficiência cardíaca ou morte súbita.<sup>38</sup>

A localização de trombos intracavitários cardíacos na miocardiopatia chagásica revela que a sua localização é variável, sendo de 23, 5 e 1%, respectivamente, no VE, no apêndice atrial esquerdo e no apêndice atrial direito<sup>39</sup>. A detecção de aneurisma apical foi observada em 47% dos pacientes. Os trombos foram mais frequentes na região apical do VE, principalmente no interior do aneurisma apical, como descrito em vários trabalhos, lesão bastante típica da cardiopatia chagásica. Acidente vasculo-encefálico (AVE) associou-se a trombos no VE, sendo observada essa alteração como primeira manifestação da doença de Chagas em 57% dos casos<sup>39</sup>. Assim, apesar de assintomáticos, por apresentarem leve disfunção ventricular, os pacientes apresentaram limitações físicas secundárias às sequelas impostas pelo AVE isquêmico.

Constituem fatores de risco na miocardiopatia chagásica na gênese do AVE: aneurisma apical, trombo mural, insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas.<sup>39-41</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca existe aumento do risco de eventos tromboembólicos na vigência de disfunção sistólica do VE.<sup>42</sup> A identificação dos fatores que podem predizer risco elevado de complicações embólicas é importante, porque influencia a decisão terapêutica de anticoagulação.

Foram acompanhados 213 pacientes com doença de Chagas e disfunção do VE, com o intuito de definir-se o risco de eventos cérebro-vasculares isquêmicos em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica.<sup>31</sup> A variável de desfecho incluiu eventos isquêmicos cérebro-vasculares, definidos como AVE (fatal e não-fatal) e ataque isquêmico transitório. A idade média foi de  $48,7 \pm 11,9$  anos e 82 (38%) eram mulheres. O primeiro exame ecocardiográfico detectou aneurisma apical em 95 pacientes (45%), associando-se a trombos, e trombos intracavitários em 30 pacientes (14%). À entrada no estudo, 39 pacientes (18%) relatavam AVE isquêmico prévio, o qual se correlacionou com aneurisma apical e trombos.

Durante o seguimento de 35,8 meses (mediana de 27,6, variando de sete dias a nove anos) a esses pacientes, 69 faleceram e sete submeteram-se ao transplante cardíaco de urgência. Os eventos isquêmicos cérebro-vasculares acometeram 17 pacientes (8%), com incidência global de 2,67 por 100 pacientes-ano. Os fatores de risco independentes para os eventos isquêmicos foram a fração de ejeção do VE (razão de risco de 0,95; IC 95%, 0,91 a 0,99;  $p=0,009$ ) e volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea (razão de risco de 1,04; IC 95%, 1,01 a 1,07;  $p=0,007$ ), independentemente do uso de anticoagulantes orais.

A história prévia de AVE isquêmico não representou fator predisponente para novo AVE, entretanto, pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos foram rotineiramente anticoagulados, o que pode proteger em relação à formação de trombos e ocorrência de novos episódios tromboembólicos. Nesse estudo, a incidência anual de eventos cérebro-vasculares isquêmicos em pacientes com miocardiopatia dilatada e em ritmo sinusal foi relativamente baixa, considerando-se que pacientes de alto risco receberam anticoagulantes.

Em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, não se dispõe, até o momento, de ensaios clínicos analisando os riscos e os benefícios da anticoagulação de longo prazo. Assim, não se justifica

o uso rotineiro de anticoagulantes nessa condição, estando o tratamento indicado apenas naqueles que apresentam aneurisma apical com trombo, fibrilação atrial ou história de eventos isquêmicos prévios.<sup>43</sup>

## Tratamento

Inexiste ensaio clínico randomizado, até o momento, a respeito do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. A sua farmacoterapia representa extrapolação das recomendações da abordagem da insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica.

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca chagásica consiste basicamente na administração de diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, digital e agentes betabloqueadores.<sup>43</sup> Essas drogas diminuem a incidência de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica. A morte súbita acomete, preferencialmente, os chagásicos com insuficiência cardíaca de leve intensidade. Os betabloqueadores, por isto, podem ser administrados para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca nas classes I e II da *New York Heart Association*.<sup>44</sup> Devem ser adicionados posteriormente inibidores da enzima conversora da angiotensina. Recomenda-se a diminuição do inibidor da enzima conversora da angiotensina caso as doses-alvo desses fármacos não possam ser administradas por causa de hipotensão arterial sintomática.<sup>44</sup>

Botoni *et al.*<sup>45</sup> realizaram ensaio clínico randomizado em pacientes chagásicos com cardiopatia para avaliarem o resultado da otimização terapêutica para insuficiência cardíaca. Observaram, por período médio de 119 dias, que a otimização terapêutica foi segura, eficaz e caracterizada por melhora importante no exame clínico, na qualidade de vida e nos parâmetros radiológicos e ecocardiográficos.

## Tratamento etiológico da doença de Chagas

A despeito dos avanços significativos alcançados em relação ao conhecimento da imunobiologia da interação parasito-hospedeiro na doença de Chagas, a compreensão da patogenia ainda persiste inalcançada.<sup>46</sup> Neste contexto, o tratamento etiológico da doença de Chagas ainda é assunto controverso. A terapêutica contra o *Trypanosoma cruzi* ainda divide a opinião

dos pesquisadores quanto à sua indicação e eficácia em alterar sua história natural. A análise das informações disponíveis revela que é duvidosa a eficácia do tratamento específico na fase crônica da infecção. Os estudos geralmente salientam efeito benéfico do tratamento, embora possa ser de caráter marginal. A incerteza quanto a isso deriva principalmente das amplas diferenças entre as populações estudadas, desfechos escolhidos, períodos de observação e à falta de randomização das pesquisas disponíveis.<sup>47</sup> De acordo com o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical<sup>48</sup>, o tratamento específico da doença de Chagas está indicado consensualmente em casos agudos, na transmissão congênita, em crianças e em casos de contaminação acidental. Não consensualmente, poderá ser prescrito a pacientes com formas crônicas da doença, desde que adequadamente avaliados e esclarecidos quanto aos seus riscos e benefícios, por médicos com experiência no manuseio da medicação e com condições para acompanhamento posterior. A única medicação disponível é o benzonidazol, usado nas doses de 10 mg/kg/dia por 60 dias em crianças ou casos agudos e 5 mg/kg/dia por 60 dias em adultos crônicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A patogenia da cardiomiopatia chagásica crônica ainda é pouco conhecida e diversos mecanismos patogênicos foram propostos, como a disautonomia cardíaca, os distúrbios da circulação microvascular e o dano tecidual imunológico-inflamatório.

Os mecanismos intrínsecos e peculiares a cada paciente que determinam o padrão evolutivo da cardiopatia chagásica crônica ainda não foram completamente desvendados. Há evidências, entretanto, de que o prognóstico dessa cardiopatia depende da expressão do acometimento miocárdico, sendo fatores que contribuem para o risco de morte: alterações eletrocardiográficas, disfunção autonômica, arritmias cardíacas e o grau de comprometimento do desempenho ventricular.

## REFERÊNCIAS

- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007; 102 (Suppl 1):75-85.
- Milei J, Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J*. 2009; 157:22-9.
- Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104( Suppl. 1):31-40.
- Grupo de Trabajo Científico sobre la Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Argentina, 17 a 20 de abril de 2005, atualizado em julho de 2007. Felipe GUHL, Janis K. Lazdins-Helds. Editors. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2007. [Citado em 2009 out. 10]. Disponível em: [www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr).
- Rocha MOC, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosc*. 2003; 8: E44-54.
- Mady C, Cardoso RHA, Barretto ACP, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994; 90:3098-102.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007; 115:1109-23.
- Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007; 115:1101-8.
- Marin-Neto JA, Andrade ZA. Why is there predominance of right heart failure in Chagas' disease? *Arq Bras Cardiol*. 1991; 57:181-3.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, *et al*. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:799-808.
- Rocha MOC, Ribeiro AL, Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Kamath SA, *et al*. A Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:2488-91.
- Nunes MC, Rocha MOC, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, *et al*. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008; 127:372-9.
- Ribeiro AL, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes MC, Barros MV, Rocha MOC. Prognostic Value of Signal-averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:502-9.
- Araújo CG. Significado da evolução eletrocardiográfica na doença de Chagas [mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008. 46p.
- Dias JCP, Kloetzel K. The prognostic value of electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1968; 10:158-62.
- Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, *et al*. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987; 75: 1140-5.
- Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995; 113:802-813.
- Ribeiro ALP, Rocha MOC, Barros MV, Rodrigues AR, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23:2014-7.

19. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J.* 1955; 50: 492-527.
20. Xavier SS, Salles GF, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A, Cardoso CRL. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. *Circulation.* 2003; 108: 305-12.
21. Brasil A. Cardiopatia chagásica crônica. In: Cançado JR, editor. *Doença de Chagas*, Belo Horizonte: Imprensa Oficial; 1968. p.481-500.
22. Ferreira CS. Aspectos Radiológicos. In: Cançado JR, Chuster M., editores. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 169-83.
23. Barral MM. Comparação às alterações do fluxo venoso pulmonar à telerradiografia do tórax em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica dilatada e pacientes com cardiomiopatia dilatada de outras etiologias [doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2006. 150p.
24. Guimarães AC. Cardiopatia crônica: insuficiência cardíaca. In: Dias JCP, Coura JR, editores. *Clínica e terapêutica da Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1997. cap.13. p.223-36.
25. Rassi Jr A, Marin Neto JA. Cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 2000; 10:6-32.
26. Acquatella H, Shiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, *et al.* Mode M and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation.* 1980; 62:787-99.
27. Nunes MCP, Barbosa MM, Brum VAA, Rocha MOC. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas'dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004; 94: 79-85.
28. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007, 115:1124-31.
29. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MOC. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy. *Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:82-8.
30. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104 (Suppl. 1):159-66.
31. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci.* 2009; 278:96-101.
32. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:8-18.
33. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10:246-70.
34. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1527-33.
35. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation.* 2000; 102:1788-94.
36. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, Larizza C, Marioni R, D'Armini A, *et al.* Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 12:756-65.
37. Beloti FR. Correlação entre função ventricular direita e capacidade funcional em pacientes com cardiopatia chagásica crônica [mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008. 94 p.
38. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 52:147-51.
39. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:761-7.
40. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005; 36:965-70.
41. Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Vargas AP. Awareness of stroke risk in chagasic stroke patients. *J Neurol Sci.* 2007; 263:35-9.
42. Klein L, O'Connell J B. Thromboembolic Risk in the Patient with Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007; 9:310-7.
43. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinali Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J.* 2008; 156:422-30.
44. Reinaldo B, Bestetti A, Cardinali Neto L. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica secundária a cardiomiopatia da Doença De Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2009; 19:25-31.
45. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, *et al.* A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007; 153(4):544-8.
46. Gutierrez FRS, Guedes PMM, Gazzinelli RT, Silva JS. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. *Parasite Immunol.* 2009; 31:673-85.
47. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Oct 9; 64(6):1139-47.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38 (Supl. 3):1-30.