

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Cesar Maistro Guimarães**

**ANÁLISE DE FATORES ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO DA FORMA  
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA COORTE PROSPECTIVA  
DE LONGO PRAZO**

**CURITIBA**

**2016**

Guimarães, Cesar Maistro

Análise de fatores envolvidos na progressão da forma indeterminada da Doença de Chagas: uma coorte prospectiva de longo prazo / Cesar Maistro Guimarães – Curitiba, 2016.

72 f. ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Iara José de Messias-Reason

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia chagásica. 3. *Trypanosoma cruzi*. I. Messias-Reason, Iara José de. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.9363

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Cesar Maistro Guimarães**

**ANÁLISE DE FATORES ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO DA FORMA  
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA COORTE PROSPECTIVA  
DE LONGO PRAZO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do título de Mestre, pelo Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências  
da Saúde, Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Iara Jose de Messias-  
Reason

CURITIBA

2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Cesar Maistro Guimarães**

**ANÁLISE DE FATORES ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO DA FORMA  
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS: UMA COORTE PROSPECTIVA  
DE LONGO PRAZO**

**Área de Concentração:** Doenças do sistema imunológico.

**Instituição:** Hospital de Clínicas - UFPR, Curitiba – PR.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Iara Jose de Messias-Reason  
Laboratório de Imunopatologia Molecular UFPR

**Colaboradora Especial:** Msc. Kárita Cláudia Freitas Lidani.

CURITIBA

2016



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
= MESTRADO e DOUTORADO =

---

## PARECER

Aos vinte e dois dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon (Departamento de Infectologia - UFPR), Dra. Chiu-Yun Yu Braga (UP - Pr) e Dra. Iara Taborda de Messias - Reason - (UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por CÉSAR MAISTRO GUIMARÃES, aluno concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado da Universidade Federal do Paraná. Intitulada: "ANÁLISE DE FATORES ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO DA FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS: UM ESTUDO PROSPECTIVO DE LONGO PRAZO". A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das argüições cumpridas em outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Professor Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

Professora Dra. Chiu-Yun Yu Braga

Professora Dra. Iara Taborda de Messias - Reason

*“Não temas, porque eu sou contigo; não te assombres, porque eu sou teu Deus; eu te fortaleço, e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça”. Isaías 41:10*

*“Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez” Jean Cocteau*

A minha Esposa Lilian e aos meus filhos  
Raphael, Isabela e Heitor, os presentes de  
Deus, que agradeço todos os dias.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre estar comigo me abençoando, confortando e dando-me forças e especial protegendo minha família.

Agradeço a minha amada esposa e amiga Lilian Barth Guimarães pelo apoio constante e amor contínuo durante esses meses de trabalho árduo.

Agradeço a minha amada irmã Carla Guimarães, pelo seu constante incentivo, apoio e amor incondicional.

Agradeço ao meu cunhado Roberto Valente, pelo apoio durante o trabalho de pesquisa e desenvolvimento da Tese.

Agradeço a minha sobrinha amada Vitória Valente, por seu incentivo e por ser uma grande inspiração para novas conquistas.

Agradeço a minha orientadora Dr<sup>a</sup>. Iara Jose de Messias-Reason, primeiramente pela confiança depositada, paciência, pelas inúmeras correções e orientações de como fazer ciência.

Agradeço em especial a minha colaboradora Kárita Cláudia Freitas Lidani, pela sua disponibilidade e paciência, em todos os momentos que partilhou comigo seu tempo exíguo, sempre com bom humor. Posso afirmar que sem seu apoio esse trabalho não seria concluído.

Agradeço a todos os colegas do laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, que de alguma forma participaram desse trabalho.

Agradeço aos familiares e amigos pelo apoio e incentivo.

Agradeço a secretária do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO E DOUTORADO, Sra. Valeria Knapp, por sempre estar disposta a resolver nossos problemas.

Por último, mas não de menor importância, agradeço ao meu pai, Saul Xavier Guimarães (*In Memoriam*), pela sua educação maravilhosa, e por ter sido o meu melhor amigo e companheiro, com certeza absoluta, foi a pessoa que mais me compreendeu, obrigado a Deus por ter me dado o enorme presente de ser seu filho.



## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	VIII
RESUMO .....	XI
ABSTRACT.....	XII
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE TABELAS .....	XVI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	XVII
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 Agente etiológico e vetores.....	19
2.2 Ciclo de vida do T. cruzi .....	20
2.3 Epidemiologia .....	22
2.4 Formas clínicas da DC .....	25
2.4.1 Forma aguda da DC.....	25
2.4.2 Forma indeterminada.....	27
2.4.3 Forma crônica da DC .....	28
2.5 Diagnóstico laboratorial .....	31
2.6 Reativação da doença.....	31
2.7 Tratamento .....	32
2.8 Prognóstico.....	33
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
4.1 Pacientes.....	35
4.1.1 Avaliação clínica de laboratorial.....	36
4.1.2 Critérios de exclusão .....	37
4.1.3 Determinação da gravidade da forma cardíaca .....	37
4.2 Análise Estatística .....	38
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
5.1 Progressão dos pacientes.....	39
5.2 Classificação do estadiamento cardíaco nos progressores .....	40
5.3 Comorbidades e hábitos de vida.....	42
5.4 Taxa de progressão da forma indeterminada da DC .....	44

5.5	Análise dos fatores clínicos e ecocardiográficos relacionados com a progressão.....	44
5.5.1	Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE em 2005.....	45
5.5.2	Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE em 2015.....	48
5.5.3	Avaliação através da análise multivariada .....	51
5.5.4	Proposta de medicação para a forma indeterminada .....	52
5.5.5	Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE 2005 vs. 2015 nos não progressores.....	52
5.5.6	Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE nos progressores.....	55
5.6	Lipidograma e a progressão da DC.....	57
5.6.1	Avaliação do lipidograma nos pacientes que permaneceram na forma indeterminada..	57
5.6.2	Avaliação do lipidograma nos pacientes que progrediram vs. os que permaneceram na forma indeterminada .....	60
6.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	63
7.	<b>CONCLUSÕES</b> .....	64
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
	<b>APÊNDICES</b> .....	69

## RESUMO

A Doença de Chagas (DC) é uma doença infecciosa causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, descoberto em 1909 pelo brasileiro Carlos Chagas. A DC é caracterizada por dois estágios: agudo e crônico. Estima-se que a doença acometa em torno de 6-8 milhões de pessoas no mundo, dos quais 30-40% irão desenvolver cardiomiopatia, alterações digestivas ou ambas manifestações. Programas exaustivos de controle do vetor, foram iniciados há décadas e conseguiram reduzir drasticamente a transmissão vetorial. Atualmente devido à intensa migração da população de áreas endêmicas, a doença chegou a países que não possuem o vetor da doença, incluindo Espanha e outros países da Europa e da América do Norte, onde representa um problema emergente de saúde pública. A forma indeterminada da DC, se caracteriza pela ausência de sintomas, assim como exames radiológicos do coração, esôfago, cólon e eletrocardiograma normais, sendo a positividade para a doença somente verificada por exames sorológicos. Até o presente, não existe marcador laboratorial capaz de indicar quais pacientes irão evoluir da forma indeterminada para as formas sintomáticas da DC. Este estudo teve como objetivo relacionar a presença de achados clínicos e laboratoriais com a progressão clínica da forma indeterminada para as formas sintomáticas da DC. Neste trabalho realizou-se uma coorte prospectiva dos pacientes com DC crônica atendidos no Ambulatório de Atenção ao paciente chagásico do Hospital de Clínicas da UFPR (Curitiba, Paraná), no período de 2005 a 2015. A população foi composta por 89 pacientes com a forma indeterminada da DC, sendo 81 (91%) euro-brasileiros e 8 (9%) afrodescendentes, sendo 59 (66,3%) mulheres e 30 homens (33,7%), com idade média de 54 (34-77) anos. Os resultados demonstraram uma taxa de progressão geral de 29% nos 11 anos e anual de 2,3%. Nos pacientes que progrediram, a prevalência das formas clínicas foi: 77% forma cardíaca, 19% forma digestiva e 4% forma cardio-digestiva. A medida do diâmetro ventricular esquerdo (VE) apresentou associação significativa com a progressão da doença em ambos os períodos analisados (2005 e 2015), com  $p=0,004$  e  $p=0,016$ , respectivamente. Analisando os dados obtidos em 2005, verificamos que acima do percentil 75 do VE ( $VE \geq 50\text{mm}$  para IND; e  $\geq 55\text{mm}$  para PROG), o Risco Relativo para a progressão foi de 3,712 com  $p=0,0015$ . As concentrações séricas de HDL se mostraram associadas com proteção contra a progressão da forma indeterminada ( $p=0,04$ ). Os resultados obtidos neste estudo sinalizam a necessidade de outros estudos de acompanhamento do paciente indeterminado, a fim de confirmar esses relevantes achados.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia Chagásica. *Trypanosoma cruzi*.

## ABSTRACT

Chagas disease (CD) is an infectious disease caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*, discovered in 1909 by the Brazilian Carlos Chagas. CD is characterized by two stages: acute and chronic. It is estimated that the disease affects about 6-8 million people worldwide, with 30-40% of them developing cardiomyopathy, digestive disorders or both. Vector control comprehensive programs were started decades ago and managed to reduce dramatically the vector transmission. Currently due to the intense migration of the population from endemic areas, the disease has reached countries which do not have the vector of the disease, including Spain and other countries of Europe and North America. Thus, CD has become an emerging public health problem worldwide. The indeterminate form of CD, characterized by the absence of symptoms, as well as normal radiological examinations of the heart, esophagus, colon as well as electrocardiogram, the disease is only confirmed by serological tests. To date, there is no biomarker able to indicate which patients will progress from indeterminate form to the symptomatic forms of CD. This study correlated the presence of clinical and laboratory findings with clinical progression of indeterminate to symptomatic forms of CD. In this work we performed a prospective cohort study of patients with chronic CD attending the Chagas Disease Ambulatory of the Clinical Hospital, Federal University of Paraná (Curitiba, Parana - Brazil), from 2005 to 2015. The population consisted of 89 patients with the form undetermined CD, and 81 (91%) of them were Euro-Brazilian and 8 (9%) African descents, 59 (66.3%) were women and 30 men (33.7%) with mean age of 54 (34-77) years. The results demonstrated an overall progression rate of 29% in 11 years and 2.3% per year. In patients who progressed, the prevalence of the clinical forms was: 77% cardiac form, 19% digestive form and 4% cardio-digestive form. The measurement of left ventricular diameter (LV) showed significant association with disease progression in both periods analyzed (2005 and 2015), with  $p=0.004$  and  $p=0.016$ , respectively. Analyzing the data obtained in 2005, we found that above the 75th percentile LV ( $LV \geq 50\text{mm}$  for indeterminate form, and  $\geq 55\text{mm}$  for symptomatic form), the Relative Risk for progression was 3.712 with  $p=0.0015$ . Serum concentrations of HDL were associated with protection against the progression of indeterminate form ( $p=0.04$ ). The results of this study points out the need for further follow-up studies with patients having the indeterminate form in order to confirm these relevant findings.

**Key-words:** Chagas Disease. Chagas Cardiomyopathy. *Trypanosoma cruzi*.

**LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 - INSETO DO GÊNERO TRIATOMA E SUA CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA	19
FIGURA 2 - CICLO DE VIDA DO <i>Trypanosoma cruzi</i> .	21
FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DO <i>T. cruzi</i>	23
FIGURA 4 - ESTIMATIVA GLOBAL DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS, DE 1960 A 2014.	25
FIGURA 5 - SINAL DE ROMAÑA	26
FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS.	36
FIGURA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA A FORMA SINTOMÁTICA DA DC EM RELAÇÃO AOS QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS, NO PERÍODO DE 2005-2015.	39
FIGURA 8 - TAXAS DE PROGRESSÃO DA FORMA INDETERMINADA PARA FORMAS SINTOMÁTICAS, CONFORME A LITERATURA (JUNQUEIRA JUNIOR, 2012; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010)	40
FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA TABELA 4	43
FIGURA 10 - COMPARAÇÃO DA FC NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.	49
FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA FEVE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.	49
FIGURA 12 - COMPARAÇÃO DO VE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.	49

FIGURA 13 - COMPARAÇÃO DA FC NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.	49
FIGURA 14 - COMPARAÇÃO DA FEVE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.	49
FIGURA 15 - COMPARAÇÃO DO VE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.	50
FIGURA 16 - CORRELAÇÃO ENTRE FEVE E VE NOS PACIENTES COM DC CRÔNICA, EM 2005 (A); E EM 2015 (B).	51
FIGURA 17 - AVALIAÇÃO DE FC DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.	53
FIGURA 18 - AVALIAÇÃO DA FEVE DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.	54
FIGURA 19 - AVALIAÇÃO DO VE DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.	54
FIGURA 20 - AVALIAÇÃO DA FC DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.	55
FIGURA 21 - AVALIAÇÃO DA FEVE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.	56
FIGURA 22 - AVALIAÇÃO DO VE DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.	56
FIGURA 23 - TAMANHO DO VENTRÍCULO ESQUERDO NO FINAL DA DIÁSTOLE DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM: DADOS DE 2005 E 2015.	57
FIGURA 24 - DADOS DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, DADOS COLETADOS EM 2005 E 2015.	59

FIGURA 25 - DADOS DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL  
COMPARANDO OS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE  
PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA.

61

FIGURA 26 - DADOS DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL  
COMPARANDO OS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE  
PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA.

62

**LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 - ESTADIAMENTO DO COMPROMETIMENTO MIOCÁRDICO NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.	37
TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CARDÍACA E CARDIO-DIGESTIVA NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM.	41
TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM PARA A FORMA CARDÍACA E DESENVOLVERAM ANEURISMA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.	41
TABELA 4 - DADOS DE COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA EM 2005 DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS E OS PROGRESSORES	43
TABELA 5 - ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA FORMA SINTOMÁTICA COM AQUELES QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS.	45
TABELA 6 - MÉDIA DOS PARÂMETROS DO LIPIDOGRAMA, FC, FEVE E VE (2005 VS 2015).	58



**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AHA	American Heart Association
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CCC	Cardiomiopatia chagásica crônica
CD	Cardio-digestiva
DC	Doença de Chagas
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ELISA	Ensaio de Imunoadsorção Ligado à Enzima
FC	Frequência cardíaca
FC	Forma Cardíaca
FD	Forma Digestiva
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital de Clínicas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HI	Hemaglutinação indireta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana adquirida
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ID	Forma indeterminada
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IFI	Imunofluorescência
IND	Indeterminado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa

PROG	Progrediram
RR	Risco Relativo
T. cruzi	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Tc	Subtipo do <i>T. cruzi</i>
Trig	Triglicerídeos
VE	Diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole
vs.	Versus

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é uma doença tropical negligenciada causada pelo *Trypanosoma cruzi*, que afeta aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas no mundo, em especial na América Latina, e no Brasil (GONÇALVES et al., 2010; LEE et al., 2013). Durante os últimos anos o cenário global da DC tem se tornado um problema emergente na América do Norte e Europa devido ao aumento da migração internacional (MARTINS-MELO et al., 2013). Milhões de pessoas infectadas emigraram de áreas endêmicas rurais para regiões não endêmicas na América Latina, e milhares agora vivem nos Estados Unidos da América, Espanha e outros países fora da América Latina (SCHMUNIS; YADON, 2010). Globalmente, os custos anuais estimados relacionados à saúde devido a DC são de aproximadamente US\$627,46 milhões (LEE et al., 2013).

O homem, hospedeiro acidental para o *T. cruzi*, é infectado em 85% dos casos pelas fezes do inseto hematófago, o *Triatoma infestans*. Outro mecanismo de transmissão é a hemotransfusão, responsável por 10% dos casos, seguida da transmissão vertical. Além disso, outras formas esporádicas de contaminação são a via oral, através de transplante de órgãos e a contaminação acidental em laboratórios (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; MARTINS-MELO et al., 2013; PRATA, 2001). A via oral parece estar associada a maior incidência de miocardite e mortalidade quando comparada com a infecção via vetorial (SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012).

As manifestações clínicas da DC são caracterizadas em fase aguda e crônica. Durante a fase aguda a grande maioria dos pacientes são assintomáticos ou têm sintomas moderados e autolimitados como febre e indisposição, com duração de 4 a 8 semanas. Infecção aguda grave com miocardite ou meningoencefalite ou ambas, são incomuns e podem ser fatais (BERN, 2011). Após a fase aguda e sem tratamento específico, a DC evolui para a fase crônica, a qual pode se prolongar por toda a vida do paciente. Cerca de 70-80% das pessoas infectadas com o *T. cruzi*, permanecem sem manifestações clínicas da DC o que caracteriza a forma indeterminada. Porém, aproximadamente 20-30% dos pacientes progride para as formas cardíaca, digestiva ou cardio-digestiva ao longo de um período de anos ou décadas (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010). A forma cardíaca é a forma com maior prevalência na fase crônica DC, a qual se manifesta como insuficiência cardíaca, arritmias, bloqueio cardíaco, tromboembolismo, acidente vascular cerebral e morte súbita (RIBEIRO et al.,

2012). A inexistência de marcadores de progressão de longa data tem desafiado os pesquisadores.

Os sinais clínicos mais precoces da progressão da DC cardíaca são tipicamente defeitos no sistema de condução elétrica do coração, especialmente bloqueio do ramo direito ou bloqueio fascicular anterior esquerdo. Contrações ventriculares prematuras polimórficas são outros sinais precoces, mas geralmente não são registrados sem o uso de eletrocardiograma contínuo (RASSI et al., 2009). O fenótipo da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é variável. A cardiomiopatia dilatada, frequentemente acompanhada por um aneurisma apical é o achado mais comum nos estágios finais da insuficiência cardíaca, porém distúrbios do ritmo como bloqueios de condução, formas de taquicardia supraventricular ou ventricular ou mudanças na repolarização dos ventrículos também ocorrem, principalmente nos estágios iniciais da doença (GONÇALVES et al., 2010; STRASEN et al., 2013).

A morte súbita em pacientes com DC crônica e acometimento cardíaco, ocorre em aproximadamente 38% deles, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Em 90% dos casos, trata-se de um evento instantâneo, sem sintomas prodrômicos, usualmente devido à fibrilação ventricular e raramente a bradiarritmias (PRATA, 2001). A morte súbita é o mais expressivo fenômeno da história natural da CCC, afetando indivíduos na fase mais produtiva de suas vidas, geralmente entre os 30 e 50 anos de idade (ANTONIO MARIN-NETO et al., 2009; JR; RASSI; LITTLE, 2000).

O contraste entre a gravidade das lesões e a baixa carga parasitária no sangue e tecidos observado durante a fase crônica da doença, sugere que a resposta ao parasito seja insuficiente para explicar a patogênese e que a autoreatividade do hospedeiro possa contribuir para o agravamento da doença (DUTRA et al., 2009). Por outro lado, diversos trabalhos têm associado características imunológicas do hospedeiro em resposta a agressão do *T. cruzi*, como potenciais determinantes na progressão e forma de apresentação da doença (EPTING; COATES; ENGMAN, 2010).

São poucos os trabalhos que realizaram acompanhamento de pacientes com a forma indeterminada da DC a longo prazo, relacionando aspectos clínicos e laboratoriais com o intuito de detectar marcadores relacionados com a progressão para as formas manifestas da DC. Estudos dessa natureza são úteis para se identificar para quais casos seria possível alterar o desfecho clínico a partir de uma intervenção precoce.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 1909, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, médico sanitário e brilhante cientista brasileiro, concluiu as pesquisas destinadas a debelar a tripanossomíase americana, que posteriormente foi denominada DC, em sua homenagem. Digno de menção, por ser singular na história da medicina, é o fato do mesmo investigador descobrir o agente etiológico, seu transmissor e manifestações clínicas da infecção (VERONESI-FOCACCIA, 2015).

### 2.1 Agente etiológico e vetores

O *Trypanosoma cruzi*, protozoário flagelado causador da DC, assim denominado por Carlos Chagas em homenagem a Oswaldo Cruz, é um parasito intracelular que infecta uma variedade de tipos celulares, mas principalmente macrófagos e fibroblastos (LIEKE et al., 2006). O *T. cruzi* é transmitido por um inseto hematófago vulgarmente conhecido por “barbeiro”, “fincão” ou “chupão” (FIGURA 1) (RASSI et al., 2009). O barbeiro vive em paredes de choupanas rurais e se alimenta de sangue humano à noite, picando principalmente ao redor da boca e dos olhos, daí o termo “chupão” (ZINGALES et al., 2012).

FIGURA 1 - INSETO DO GÊNERO TRIATOMA E SUA CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA



Classe: Insecta  
 Ordem: Hemíptera  
 Família: Reduviidae  
 Subfamília: Triatominae  
 Gênero: Triatoma

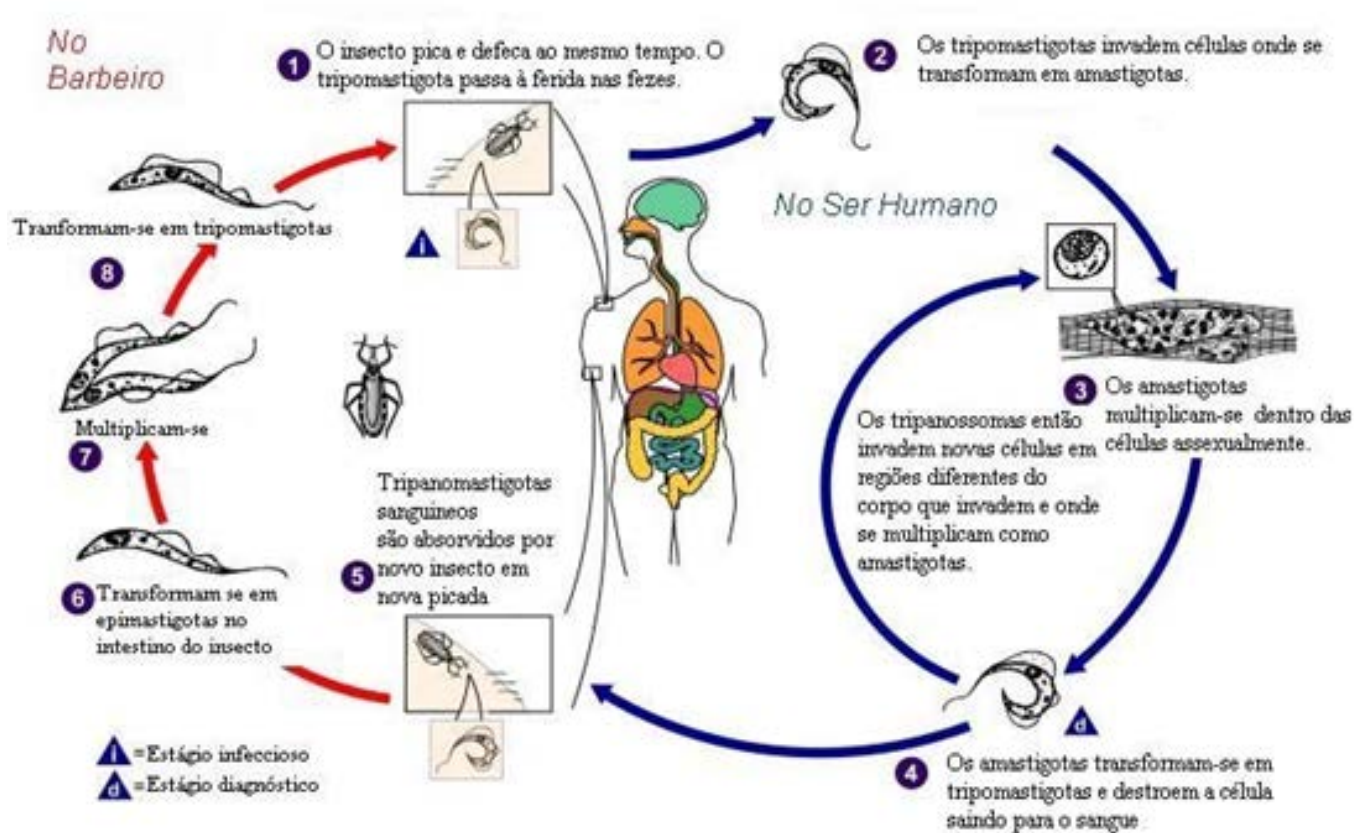
FONTE: <http://triatomekey.cpqrr.fiocruz.br>

Podem alimentar-se de qualquer tipo de sangue seja de ave, mamífero, homem, ou mesmo animais de sangue frio. Existem mais de 100 espécies de triatomíneos silvestres e domiciliares encontrados em todos os países do Continente Americano, desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina. Em geral em cada região prevalece uma espécie. Na

América do Sul, os de maior importância epidemiológica são os *Triatoma infestans*, o *Rhodnius prolixus* e o *Panstrongylus megistus*; na América Central e México, o *Triatoma phyllosoma*. Já o *Triatoma rubrofasciata* é espécie cosmopolita (VERONESI-FOCACCIA.,2009).

## 2.2 Ciclo de vida do *T. cruzi*

O *T. cruzi* possui em seu ciclo biológico tanto nos hospedeiros vertebrados como invertebrados várias formas evolutivas (FIGURA 2), envolvendo o *Triatoma* como vetor. Seres humanos e animais são hospedeiros reservatórios, os quais incluem gatos e cachorros domésticos, além de espécies selvagens como tatu, guaxinim e rato. As formas amastigotas são encontradas intracelularmente nos hospedeiros vertebrados e na cultura de tecidos; enquanto as formas tripomastigotas extracelulares estão presentes no sangue circulante. No estômago do inseto, as tripomastigotas se transformam em formas arredondadas, com flagelo circundando o corpo, denominadas esferomastigotas, que por sua vez transformam-se em epimastigotas, estando presentes em todo intestino. No intestino médio, as formas epimastigotas se multiplicam por divisão binária, sendo responsáveis pela manutenção da infecção no vetor. No reto, as epimastigotas se diferenciam em tripomastigotas metacíclicas, as quais são infectantes para os vertebrados. Essas formas tripomastigotas eliminadas nas fezes e urina do vetor, penetram através do local da picada e interagem com células do sistema mononuclear fagocítico da pele ou mucosas. Ocorre então a transformação das tripomastigotas em amastigotas, que se multiplicam por divisão binária. Em seguida, ocorre a diferenciação das amastigotas em tripomastigotas, sendo liberadas da célula hospedeira para o interstício e para a corrente circulatória. Essas podem atingir outras células de qualquer tecido ou órgão em um novo ciclo celular, quando não destruídas por mecanismos imunológicos do hospedeiro. Para completar o ciclo, tripomastigotas podem ser novamente ingeridas por triatomíneos, onde cumprirão seu ciclo extracelular (VERONESI-FOCACCIA.,2009).

FIGURA 2 - CICLO DE VIDA DO *Trypanosoma cruzi*.

FONTE: Adaptado de <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>

A infecção também pode ser transmitida através de transfusão sanguínea, sendo o risco de transmissão mais alto para a transfusão de plaquetas que outros hemoderivados (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010); e transplante de órgãos sólidos ou medula óssea, que é considerado o segundo mecanismo mais comum de transmissão do *T. cruzi*, seguido da transmissão vertical ou congênita. Existem ainda outras vias de transmissão secundárias tais como: amamentação, acidentes de laboratório e, excepcionalmente, pela via oral, através da ingestão de água ou alimentos contaminados com o parasito (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; MARTINS-MELO et al., 2013; PRATA, 2001). A probabilidade da infecção humana pelo contato com um triatomíneo infectado é de aproximadamente 1:1000 (RABINOVICH et al., 1990).

### 2.3 Epidemiologia

A adaptação dos vetores à domiciliação é considerada o fator primordial da ocorrência e da expansão da DC humana, sendo, o mecanismo de transmissão vetorial o de maior importância epidemiológica (SABINO et al., 2013). A infecção pelo *T. cruzi* é endêmica em 21 países nas Américas. Atualmente estima-se que a DC afeta entre 6 a 8 milhões de indivíduos, com um número de mortes atribuído de 12 mil por ano em todos os países da América Latina (LEE et al., 2013). A doença inicialmente afetava pessoas que viviam em áreas rurais, com precárias condições de moradia e sanitárias, porém com o constante processo de migração muitos indivíduos infectados se instalaram em centros urbanos e em outros países (PRATA, 2001; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Um novo problema epidemiológico, social e econômico foi criado com a globalização da DC, devido à migração de indivíduos infectados pelo *T. cruzi*, provenientes de áreas endêmicas da América Latina para não endêmicas na América do Norte, Europa, Ásia, Oceania e Canadá. Somente nos EUA estima-se que existam mais de 300.000 imigrantes infectados. Esses problemas incluem risco de infecção relacionado a transfusão de hemoderivados ou transmissão vertical, além do fato de que esses países apresentam pouca experiência com a doença (BERN; MONTGOMERY, 2009).

A forma cardíaca é mais frequente que a forma digestiva na porção norte da América do Sul, América Central e México, porém no cone sul da América do Sul a forma digestiva é mais prevalente (Argentina, Bolívia, Chile, Paraguai, Uruguai e partes do Brasil). Na região do Cone Sul, a miocardiopatia chagásica pode ter uma apresentação grave. Esse padrão geográfico acredita-se ser resultante das diferenças na predominância do genótipo do *T. cruzi* (MILES et al., 1981; ZINGALES et al., 2012).

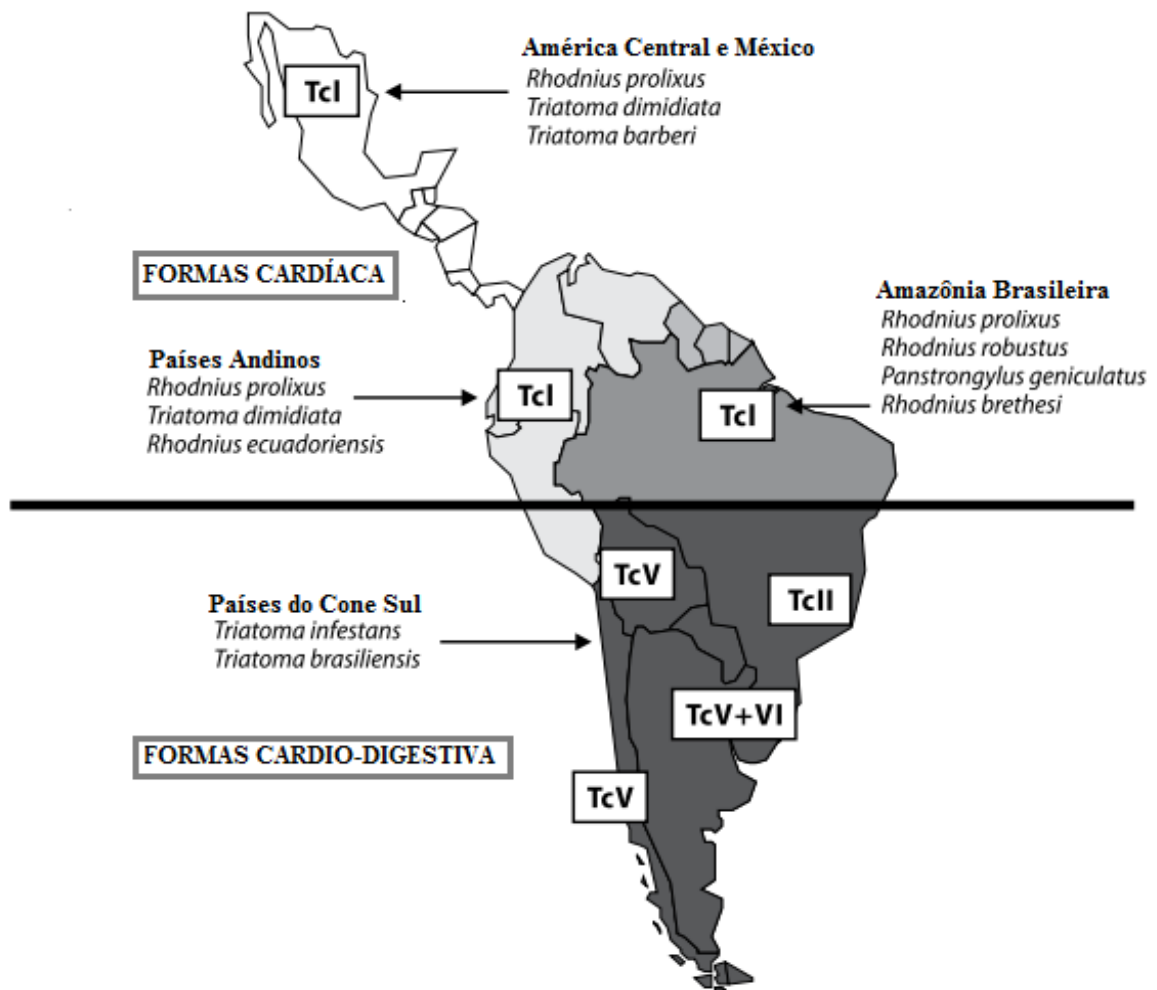
O *T. cruzi* é um parasito intracelular que invade diferentes tipos de células, nas quais ele se multiplica. Apesar da complexidade biológica e epidemiológica do parasito isolado ser de longa data, uma vasta gama de marcadores genéticos foi aplicada para analisar a diversidade genética do protozoário. Em 2009, um comitê de experts revisou o conhecimento disponível e classificou o *T. cruzi* em seis subgrupos (*T. cruzi* Tc I-VI) (ZINGALES et al., 2009).

Na região do Cone Sul os subtipos, Tc II, Tc V e Tc VI são os principais causadores da DC: Tc II predomina no leste e centro do Brasil; Tc V, na Argentina, Bolívia e Paraguai; e Tc VI, no Gran Chaco. O Tc I está implicado com a doença humana na Amazônia, nos países



Andinos, América Central e México, predominando entre suas formas clínicas a cardiomiopatia chagásica, com o megaesôfago e megacólon ausentes ou muito raros (FIGURA 3) (LEWIS et al., 2009; ZINGALES et al., 2009).

FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DO *T. cruzi*



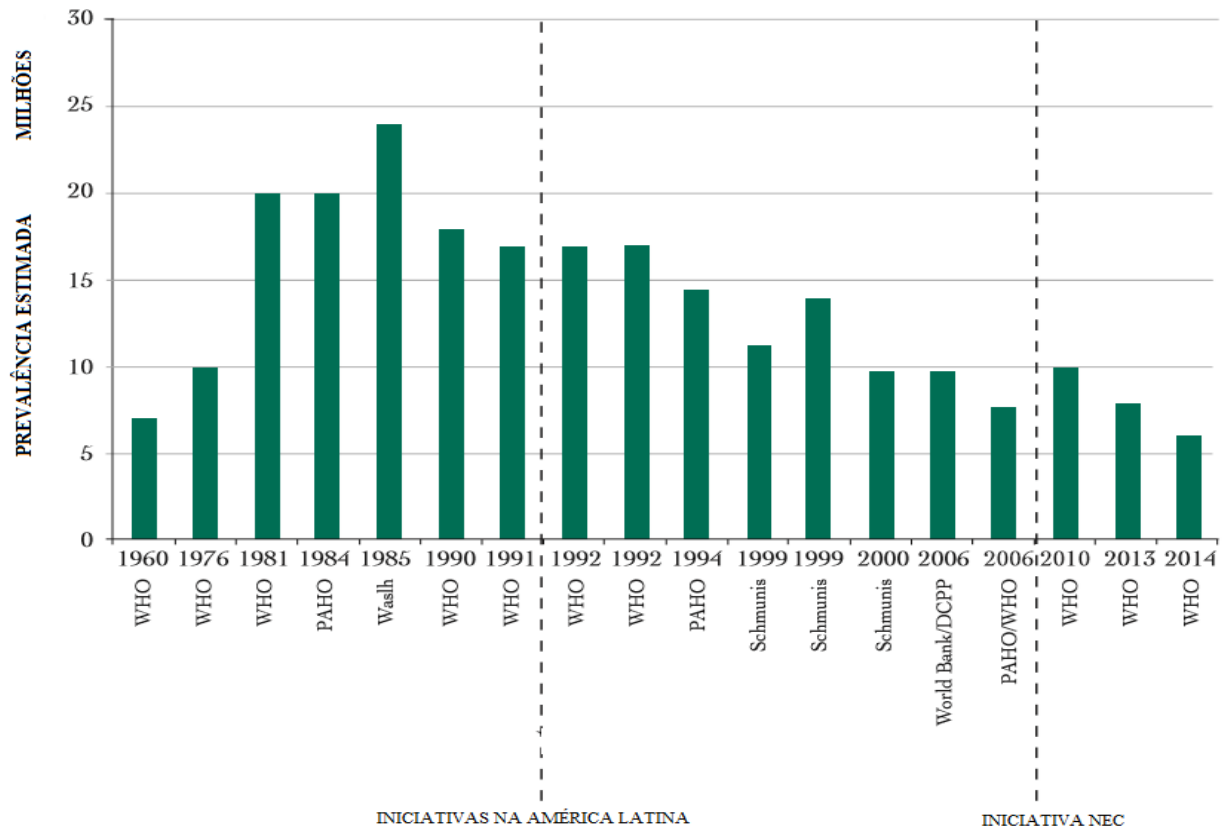
FONTE: [http://www.who.int/tdr/capacity/global\\_report/en/](http://www.who.int/tdr/capacity/global_report/en/)

Programas exaustivos de controle do vetor, foram iniciados há décadas. Devido a vulnerabilidade dos triatomíneos a inseticidas, especialmente a piretróides, reprodução lenta (uma a duas gerações por ano) e baixa variabilidade genética, que propiciaria baixa resistência aos inseticidas (GONÇALVES et al., 2010), a Organização Pan-americana da Saúde certificou o Uruguai em 1997, o Chile em 1999 e o Brasil, em 2006, como a nação livre da transmissão da DC pela espécie *Triatoma infestans* (COURA; VIÑAS; JUNQUEIRA, 2014).

De fato, devido à vigilância sistemática e controle nas áreas endêmicas a proporção de casos novos de DC reduziu dramaticamente nos últimos 30 anos em decorrência de iniciativas nos países endêmicos e posteriormente nos não endêmicos (FIGURA 4). Atualmente no Brasil, a contaminação pela via oral representa a forma mais frequentemente documentada, com micro epidemias de DC aguda relacionadas ao consumo de açaí (*Euterpe oleracea*) contaminado com *T. cruzi* na Amazônia (ANDRADE; GOLLOB; DUTRA, 2014; NÓBREGA et al., 2009).

Mesmo com a interrupção do principal vetor e ausência de contaminação por hemoderivados, ainda uma considerável prevalência da DC em áreas endêmicas tem sido observada. Nesse sentido, futuros estudos epidemiológicos são necessários, para gerar dados mais fidedignos e identificar áreas de alto risco e planejar medidas de controle sistemático no Brasil (MARTINS-MELO et al., 2013).

FIGURA 4 - ESTIMATIVA GLOBAL DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS, DE 1960 A 2014.



FONTE: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/NTD\\_A\\_statistical\\_update\\_latest\\_data\\_available.pdf?ua=1](http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_A_statistical_update_latest_data_available.pdf?ua=1)

Nota: WHO: Organização Mundial da Saúde, NEC: Países não endêmicos, PAHO: Organização Pan-Americana da Saúde, DCPP: Projeto Prioridades no Controle de Doenças Americana da Saúde, DCPP: Projeto Prioridades no Controle de Doenças

## 2.4 Formas clínicas da DC

### 2.4.1 Forma aguda da DC

As apresentações clínicas da fase aguda da DC, após um período médio de incubação de 1 a 2 semanas, são evidentes em apenas 1% a 2% dos indivíduos infectados. Nessa fase, os sintomas são variáveis e tendem a diminuir espontaneamente depois de 4 a 8 semanas; sendo o tratamento adequado uma forma de eliminar o parasito durante esta fase. Na fase crônica, aproximadamente 70% dos indivíduos soropositivos são assintomáticos (forma indeterminada), enquanto 30% desenvolvem doença cardíaca e/ou digestiva. Além disso, a cada ano, 2 a 3% de indivíduos assintomáticos evoluem para as manifestações mencionadas;

porém os fatores determinantes desta conversão são ainda desconhecidos (MONCAYO; SILVEIRA, 2009).

A infecção em um determinado indivíduo resulta de um conjunto de complexas interações entre fatores imunológicos e genéticos do hospedeiro, associado a fatores ambientais e genética do parasito (RASSI et al., 2009).

A entrada do *T. cruzi* no corpo humano é marcada por um processo inflamatório, e raramente se manifesta em um sinal clínico na pele, chamado de chagoma de inoculação. Quando o sinal ocorre no olho pode cursar com conjuntivite, edema palpebral unilateral indolor e adenopatia satélite periauricular, caracterizando o clássico sinal de Romana (FIGURA 5). Manifestações inespecíficas da infecção generalizada podem aparecer como febre, taquicardia não relacionada ao grau da hipertermia, linfadenopatia, esplenomegalia moderada e edema de consistência elástica (MALIK; SINGH; AMSTERDAM, 2015; RIBEIRO et al., 2012).

FIGURA 5 - SINAL DE ROMAÑA



FONTE: [http://www.cirrusimage.com/Bugs/romana\\_sign.jpg](http://www.cirrusimage.com/Bugs/romana_sign.jpg)

O envolvimento do coração na fase aguda é similar ao que ocorre em outros tipos de miocardite, com infiltrado inflamatório e intenso edema entremeando as fibras cardíacas, bem como as alterações eletrocardiográficas, como baixa voltagem do QRS e ou da onda T, prolongamento do intervalo PR e/ou do intervalo QT e taquicardia sinusal. Presença de extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial, ou grau avançado de bloqueio de ramo direito são raros e indicam um mau prognóstico. Entretanto, na grande maioria dos pacientes a fase aguda da doença cursa de forma não perceptível, com pouco ou ausência de sintomas (PRATA, 2001).

Miocardite aguda ou meningoencefalite aguda também são raras, porém fatais na maioria das vezes. As alterações eletrocardiográficas acima descritas desaparecem espontaneamente após a fase aguda, em aproximadamente 95% dos casos, bem como os sintomas (BLUM et al., 2008). É possível que os eventos imunológicos que ocorrem durante a fase aguda da DC influenciem o desfecho da doença, com o desenvolvimento de resposta protetora ou patogênica na fase crônica (ANDRADE; GOLLOB; DUTRA, 2014).

No caso da infecção congênita, pode ser assintomática ou associada à hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragias cutâneas e sinais neurológicos, especialmente em prematuros (PRATA, 2001). A mulher infectada pelo *T. cruzi* pode dar à luz a um feto infectado, independente do estágio da doença (RASSI; MARIN-NETO, 2010; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Após 2 a 4 meses as manifestações clínicas agudas desaparecem e os parasitos são detectados raramente no sangue periférico. A doença entra na fase crônica, geralmente iniciando com um longo período de latência na forma indeterminada, a qual dura em torno de 10 a 30 anos ou por toda a vida do paciente. Depois desse período 20-30% dos pacientes infectados apresentam manifestações relacionadas ao envolvimento de certos órgãos, como o coração, esôfago, cólon e sistema nervoso, caracterizando as formas crônicas da DC (PRATA, 2001).

#### **2.4.2 Forma indeterminada**

Aparentemente essa forma clínica não deveria trazer interesse, mas, paradoxalmente adquiriu grande importância do ponto de vista prático e científico. Os indivíduos nessa fase não têm sintomas, não apresentam redução da sua resposta imune celular, e o eletrocardiograma, exames radiológicos do coração, esôfago e cólon são normais. A positividade somente é verificada pela presença de anticorpos contra o *T. cruzi*, com destaque para utilização dos métodos de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), imunofluorescência indireta, detecção do parasito por xenodiagnóstico, ou por hemocultura ou ainda por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (PRATA, 2001; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

No entanto, diferentes pesquisas clínicas e estudos de avaliação cardiológica mais pormenorizadas encontraram pequenas alterações nos exames de pacientes indeterminados. Além disso, aproximadamente 60% das biópsias do endocárdio realizadas nesses paciente revelaram lesões focais. Sendo que, mínimas anormalidades na contração da parede

ventricular esquerda em alguns pacientes com a forma indeterminada podem ser preditores de deterioração da função ventricular (PAZIN-FILHO et al., 2006). O debate é se essas lesões são sequelas da fase aguda da doença, um estágio de equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro, ou são cumulativas, e progredirão para envolvimento difuso do miocárdio encontrados nas formas crônicas (MAGUIRE, 2006; PRATA, 2001). Vale ressaltar que o equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, além de uma eficiente resposta celular do hospedeiro, deve ser atingido para se manter os níveis de parasitemia controlados, resultando em lesão tecidual, provavelmente influenciando no curso da doença (ANDRADE; GOLLOB; DUTRA, 2014).

Por razões ainda não bem compreendidas, 10 a 30% dos pacientes indeterminados irão progredir para as formas sintomáticas da DC: forma cardíaca, forma digestiva ou ambas, e os sintomas usualmente não irão aparecer por 10 a 30 anos (MAGUIRE, 2006; PAZIN-FILHO et al., 2006). Fatores determinantes para a progressão da forma indeterminada para as formas sintomáticas da DC ainda desafiam os pesquisadores, e mais estudos são necessários para tentar evidenciá-los (LESCURE et al., 2010; MONCAYO; SILVEIRA, 2009; NUNES et al., 2013; PRATA, 2001; RASSI; MARCONDES DE REZENDE, 2012).

### **2.4.3 Forma crônica da DC**

A forma crônica da DC é caracterizada por infiltrados inflamatórios monomórficos multifocais, graus variáveis de fibrose, constante baixo grau de parasitismo tecidual e parasitemia mínima ou indetectável (RIBEIRO et al., 2012). O acometimento cardíaco é a forma mais característica da DC, não só pela sua frequência, mas também pela gravidade das lesões, manifestando-se com arritmias, insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos, síncope e morte súbita (GONÇALVES et al., 2010).

A história natural da cardiopatia chagásica crônica (CCC) inicia pela destruição de fibras miocárdicas por processo inflamatório e a sua substituição por tecido fibroso atinge um limite crítico, obrigando os ventrículos a remodelarem-se frente à perda gradativa dos elementos contráteis. Uma inflamação crônica ativa, progressiva e fibrosante é o substrato morfológico fundamental dos mecanismos patogênicos responsáveis pela miocardite chagásica (MARIN-NETO et al., 2007).

A congestão hepática passiva com ascite e edema de membros inferiores juntamente com a dispneia de esforço em geral são as manifestações iniciais da CCC. A presença de ortopnéia e dispnéia paroxística noturna ou edema agudo de pulmão são raros, sendo o

acometimento biventricular com a predominância da insuficiência cardíaca direita em fases mais avançadas da DC característica da CCC (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

Alterações do ECG inicialmente são inespecíficas e discretas, como alterações na repolarização de ST-T, bloqueio de ramo direito de grau não avançado, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, batimentos prematuros ventriculares e baixa voltagem do QRS, sem correlação com função ventricular do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, na fase inicial. Com a progressão da doença, surgem bloqueios atrioventriculares de graus mais avançados, bloqueio intraventriculares, em especial o bloqueio de ramo direito associado ao bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, bradicardia sinusal e batimentos ventriculares prematuros frequentes e polimórficos. Contrariando o que se verifica em outras cardiomiopatias dilatadas idiopáticas, a presença de bloqueio de ramo esquerdo avançado é muito rara na CCC (PRATA, 2001).

Uma das características da CCC é a alta frequência de arritmias. Episódios de taquicardia ventricular não sustentada são observados em 40% dos pacientes com acometimento moderado da contração ventricular, e em 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca (JR; RASSI; LITTLE, 2000).

Existe boa correlação com achados eletrocardiográficos e as distribuições das lesões no sistema de condução cardíaco, bem como a deterioração clínica, extensão do dano miocárdico, e a presença de arritmias complexas (PRATA, 2001). O alto valor preditivo negativo do ECG sugere que, estudos futuros poderiam utilizar o ECG isolado para *screening* e apenas realizar ecocardiograma nos pacientes com achados anormais no eletrocardiograma (SABINO et al., 2013).

O ecocardiograma pode demonstrar alterações funcionais e estruturais em estágios precoces do envolvimento cardíaco, incluindo alteração da mobilidade regional da parede ventricular e disfunção diastólica. Com a progressão da doença, a dilatação ventricular e a severa hipocinesia global se instalam (ACQUATELLA, 2007).

A extensa fibrose do miocárdio leva a destruição do sistema de condução e grande redução dos neurônios cardíacos. É de interesse notar que nestes casos, ocasionalmente, verificam-se focos isolados de reação inflamatória aguda, como se a reativação do processo estivesse ocorrendo. Entre os casos de CCC, há frequentemente achados de hipertrofia das fibras miocárdicas e dilatação das cavidades com a presença de trombos, fibrose e afinamento do vértice do ventrículo, especialmente o ventrículo esquerdo. Configurando o achado mais peculiar da DC o aneurisma vorticilar, o qual é quase sempre revestido internamente com

coágulos sanguíneos organizados (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

A morte súbita é o mais expressivo fenômeno da história natural da CCC, afetando indivíduos na fase mais produtiva de suas vidas, geralmente entre os 30 e 50 anos de idade (ANTONIO MARIN-NETO et al., 2009; JR; RASSI; LITTLE, 2000). Pode ocorrer durante as atividades físicas rotineiras, esforço físico ou estresse emocional e, em cerca de metade dos casos, ocorre espontaneamente. No restante dos casos é precedida por sintomas durante alguns segundos ou, raramente, minutos, podendo ocorrer nos pacientes aparentemente sem indício sintomático de doença cardíaca.

Baseando-se em dados de vários estudos e considerando-se os diferentes estágios evolutivos da doença constatou-se que a morte súbita é responsável por 55% a 65% das mortes na CCC, frequentemente devido à fibrilação ventricular e, menos comumente a assistolia; seguida da insuficiência cardíaca (25% a 30%); e fenômenos tromboembólicos (10% a 15%). Em geral, considerando todos os estágios evolutivos da doença, pode-se afirmar que a morte súbita é a maior causa de morte na DC (JR; RASSI; LITTLE, 2000).

O acidente vascular cerebral relacionado à CCC também tem sido identificado como um importante contribuidor para mortalidade em áreas endêmicas (CAROD-ARTAL; GASCON, 2010). Fatores prognósticos para o desenvolvimento de CCC são: o sexo masculino, presença de alterações no eletrocardiograma e presença de terceira bulha (B<sub>3</sub>) na ausculta cardíaca (SABINO et al., 2013). O risco de morte súbita pode ser previsto pela presença de quatro preditores, em ordem crescente de importância: dispersão do intervalo QT, síncope, disfunção grave do ventrículo esquerdo e batimentos prematuros ventriculares (DE SOUZA et al., 2015).

Além disso, na fase crônica, uma grande redução nos neurônios dos plexos mioentérico é frequentemente encontrada, especialmente no esôfago e nos cólons, conduzindo assim a alterações na peristalse e levando a disfagias e dilatação desses órgãos, podendo produzir constipação crônica. O prognóstico da forma digestiva isolada é bom, exceto por complicações com adenocarcinoma esofágico, obstrução com torção e necrose do cólon (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).



## 2.5 Diagnóstico laboratorial

Na fase aguda da doença, o nível de parasitemia é alto, e os tripomastigotas podem ser detectados em microscopia direta do sangue. O nível de parasitemia diminui nos primeiros 90 dias de infecção, sendo que o *T. cruzi* não é mais detectável por microscopia na fase crônica. Durante essa fase, o diagnóstico se concentra na detecção de anticorpos séricos tipo IgG contra o parasito, utilizando-se três diferentes testes sorológicos: hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA - Ensaio Imunoenzimático (MALIK; SINGH; AMSTERDAM, 2015).

Na fase crônica da DC não existe um único exame laboratorial para a detecção da infecção pelo *T. cruzi* que tenha sensibilidade e especificidade suficientemente elevada para ser usado isoladamente, sendo a confirmação de resultados positivos realizada com dois testes com metodologias diferentes. Resultados discordantes pressupõe repetição dos testes. Permanecendo a discrepância, deve ser realizada nova prova com técnica de PCR ou western blot (BERN, 2015). Hemoculturas e pesquisa direta do *T. cruzi* são positivas na fase aguda da DC, mas raramente positivas nas formas crônicas da doença, exceto em pacientes infectados com HIV ou imunossuprimidos (RIBEIRO et al., 2012).

## 2.6 Reativação da doença

Situações de imunodepressão podem reativar a DC, causando a proliferação de parasitos, podendo levar a manifestações de lesões necróticas ou tumorais no cérebro (75%), e intensificação da miocardite (44%). Isto frequentemente tem acontecido na co-infecção com HIV, com contagem de CD4 no sangue periférico  $< 200/\mu\text{L}$ , e em decorrência da imunodepressão em receptores de transplantes de órgãos. Na AIDS, a reativação pode ocorrer em pacientes com a forma indeterminada, cardíaca ou digestiva, com um marcado aumento da parasitemia, sem aumento dos anticorpos IgM e de IgG. Há miocardite aguda, exacerbação da cardiopatia levando a insuficiência cardíaca congestiva. O quadro clínico inclui manifestações sistêmicas, como febre e sintomas relacionados com a meningoencefalite (LINETZKY et al., 2012).

Após transplante cardíaco, a parasitemia pode ocorrer em 30-80% dos pacientes, como revelado por exame direto do sangue periférico. Sendo difícil de diferenciar a rejeição da reativação, que é acompanhada de febre, miocardite, lesões de pele e IgM negativo. Os

parasitos são frequentemente detectados em lesões de pele ou em biópsias cardíacas (PRATA, 2001).

## 2.7 Tratamento

Os dois antiparasitários disponíveis para o tratamento de DC são benzonidazol e nifurtimox. Estes agentes são mais eficazes na fase aguda da doença, com as taxas de cura parasitológica de até 80%. O tratamento é recomendado para todos os casos de forma aguda, reativação ou infecção congenitamente transmitida, e também indicado até a idade de 18 anos na forma crônica da DC (RASSI et al., 2009). A indicação de tratamento na fase crônica ainda está em discussão (MORILLO et al., 2015). Em alguns casos, os efeitos secundários requerem a suspensão do tratamento, como hipersensibilidade (rash cutâneo, febre, edema generalizado, linfadenopatia e dor nas articulações e músculos), depressão da medula óssea (neutropenia e púrpura trombocitopênica) e polineuropatia periférica. Estes efeitos secundários são altamente dependentes da dose e sua gravidade inversamente relacionada com a idade do paciente (PRATA, 2001).

Medicamentos para melhorar a função cardíaca ou suprimir arritmias, bem como implantação de marcapassos ou desfibriladores, podem prolongar a vida, mas não evitam a progressão da doença. O transplante cardíaco é uma opção para aqueles com CCC em fase terminal, uma vez que as taxas de sobrevida são tão elevadas como aqueles entre os pacientes que receber transplantes devido a outras cardiomiopatias (MAGUIRE, 2006).

Recentemente, o BENEFIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis Trial), um grande estudo randomizado com 2854 pacientes com CCC avaliou o tratamento com benzonidazol vs. Placebo. Os pacientes foram acompanhados após o tratamento por um período médio de 5,4 anos. O estudo demonstrou não existir diferença significativa no grupo tratado em relação à progressão natural da doença, mas em contrapartida houve na redução das hospitalizações por causas cardíacas, *Hazard Ratio* 0,83 (0,70–0,98)  $p=0,03$  (MORILLO et al., 2015).

## 2.8 Prognóstico

Mais de um século depois de sua descoberta, a DC continua ainda uma doença negligenciada. A mortalidade por DC é quase inteiramente devido ao envolvimento cardíaco, sendo que pacientes com insuficiência cardíaca chagásica têm uma taxa de mortalidade maior do que a por outra causa de insuficiência cardíaca. A morte súbita representa 60% de mortalidade na CCC, enquanto que a insuficiência cardíaca ocorre em 25 a 30% e o acidente vascular cerebral em 10 a 15% dos casos. Como mencionado anteriormente, o ECG fornece informações de prognóstico, pois pacientes soropositivos para DC com menos de 60 anos de idade e com um ECG normal no momento do diagnóstico têm taxas de sobrevivência de longo prazo semelhantes a pacientes sem a DC (MALIK; SINGH; AMSTERDAM, 2015).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Relacionar dados do perfil epidemiológico e achados clínico-laboratoriais com a progressão clínica de pacientes com DC indeterminada atendidos no Ambulatório de Atenção ao Paciente Chagásico, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de 2005-2015.

#### 3.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar a taxa de progressão da forma indeterminada para as formas sintomáticas da DC: forma cardíaca (C), digestiva (D) ou cardio-digestiva (CD).
- ✓ Avaliar a prevalência das formas indeterminada (ID), cardíaca (C), digestiva (D) e cardio-digestiva (CD) da DC nos pacientes que progrediram a partir de 2005.
- ✓ Avaliar a influência da idade, sexo, etnia, etilismo, tabagismo, HAS e DM na progressão da forma ID para as formas clínicas da DC.
- ✓ Comparar os resultados dos exames avaliados de colesterol total, HDL, triglicerídeos, relação Trig/HDL, frequência cardíaca (FC), Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) e tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole (VE) de 2005 x 2015 para os indivíduos que permaneceram indeterminados e para aqueles que progrediram para uma forma sintomática, separadamente.
- ✓ Comparar os resultados dos exames avaliados de colesterol total, HDL, triglicerídeos, relação Trig/HDL, frequência cardíaca (FC), Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) e tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole (VE) de 2005 x 2015 dos indivíduos que permaneceram indeterminados com aqueles que progrediram para uma forma sintomática, tanto em 2005 como em 2015.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

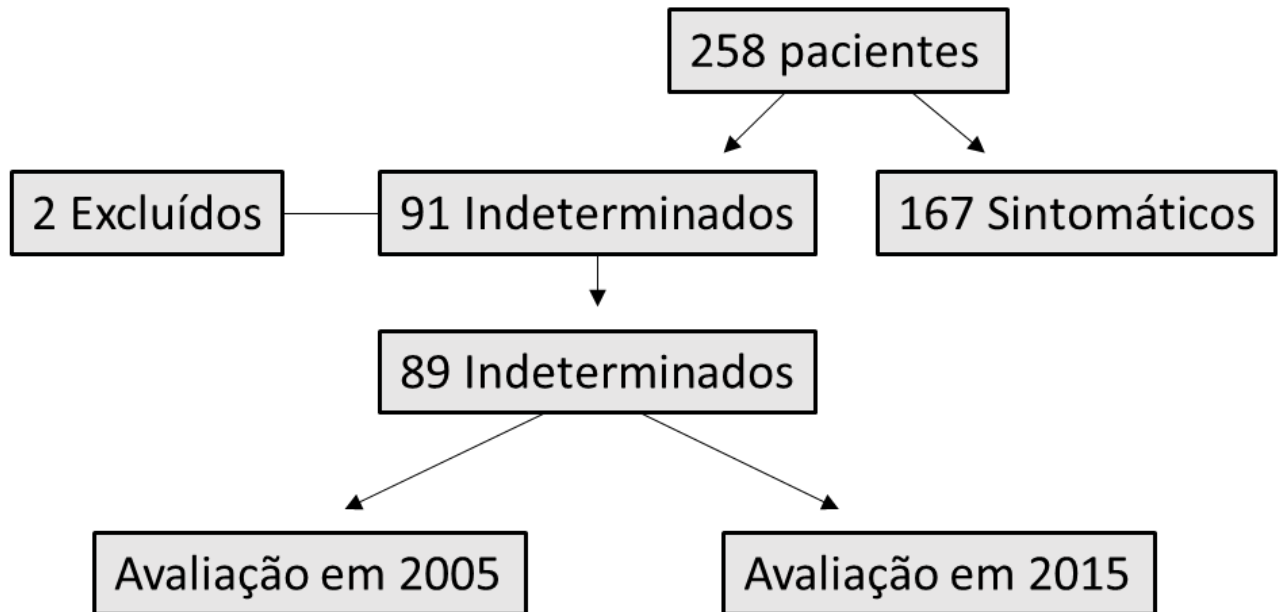
Trata-se de um estudo de coorte longitudinal prospectiva observacional realizado no período de 2005 a 2015, que faz parte de um amplo projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), registrado sob o número: 15754513.7.0000.0096

### 4.1 Pacientes

Os dados necessários para a pesquisa foram obtidos através do levantamento dos prontuários dos pacientes e de entrevistas para esclarecimentos quando necessárias, coletados a partir de um questionário padrão (vide APÊNDICES), incluindo o período de 2005-2015. O critério de inclusão foi a confirmação sorológica de pelo menos dois testes para DC: ELISA, Imunofluorescência Indireta (IFI) ou Hemaglutinação Indireta (HI).

A população de estudo iniciou com 258 pacientes com DC crônica atendidos no Ambulatório de Atenção ao Paciente Chagásico, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, desses 167 (64,7%) eram sintomáticos, dos quais 111 (66,4%) com a forma cardíaca, 24 (14,4%) com a forma digestiva, e 32 (19,2%) com a forma cardio-digestiva. Foram diagnosticados 91 (35,3%) com forma indeterminada, desses, dois pacientes foram excluídos devido a perda de seguimento no ambulatório, restando 89 pacientes com a forma indeterminada da DC. Esses pacientes por definição apresentaram eletrocardiograma e ecocardiograma normais e exames radiológicos do trato digestivo sem alterações, e foram acompanhados no período de 2005 a 2015 (FIGURA 6). Dos 89 pacientes, 81 (91%) eram euro-brasileiros e 8 (9%) eram afrodescendentes, com 59 (66,3%) mulheres e 30 homens (33,7%), e idade média de 54 (34-77) anos.

FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS.



#### 4.1.1 Avaliação clínica de laboratorial

As formas clínicas da DC foram classificadas como: indeterminada (ID), cardíaca (C), digestiva (D) e cárdio-digestiva (CD). Os seguintes dados foram analisados: idade, gênero, etnia (Euro-Brasileiro ou Afrodescendente), alcoolismo (ingesta de qualquer quantidade de álcool por  $\geq 2x$  na semana) e tabagismo (considerado qualquer consumo de cigarro).

Doenças associadas: diabetes mellitus (DM, diagnosticada pela glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dl}$ ) e hipertensão arterial sistêmica (HAS, diagnosticada pela pressão arterial sistêmica  $\geq 140 \times 90\text{mmhg}$ ).

Lipidograma: avaliou-se o colesterol total, HDL e os triglicerídeos.

Foram avaliados Eletrocardiograma (ECG) e Ecocardiograma (ECO), sendo que a condição para estar no grupo dos indeterminados, era a de ter o ECG normal, com a avaliação da frequência cardíaca (FC); e com avaliação do tamanho do ventrículo esquerdo na diástole (VE) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) medidos pelo modo M. Nos 89 pacientes foi avaliado o tempo de permanência com a forma indeterminada da doença, considerando como início o diagnóstico ou o início do acompanhamento no ambulatório. Nos casos de óbito durante o período de coleta de dados, a causa mortis foi relatada.

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes portadores de câncer, co-infecção, doença autoimune, indivíduos menores de 18 anos, indivíduos com evidências de cardiopatia de etiologia não chagásica, indivíduos com histórico ou risco de necessidade de hemotransfusão, que perderam o seguimento no acompanhamento do ambulatório ou outras situações que não se enquadrem no escopo do desenho do estudo.

#### 4.1.3 Determinação da gravidade da forma cardíaca

Os pacientes que progrediram para a forma cardíaca foram classificados de acordo com a gravidade, em estágios, de acordo com a classificação de insuficiência cardíaca (ICC) da “American Heart Association” (AHA), adaptada para DC, recomendada pelo Consenso Brasileiro de 2005 (TABELA 1). Para tal, foram avaliados parâmetros eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos, através de consulta aos prontuários médicos.

TABELA 1 - ESTADIAMENTO DO COMPROMETIMENTO MIOCÁRDICO NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.

<b>ESTÁGIOS</b>	<b>ECG</b>	<b>ECO</b>	<b>ICC</b>
<b>A</b>	ALTERADO	NORMAL	AUSENTE
<b>B1</b>	ALTERADO	ALTERADO FEVE>45%	AUSENTE
<b>B2</b>	ALTERADO	ALTERADO FEVE<45%	AUSENTE
<b>C</b>	ALTERADO	ALTERADO	COMPENSÁVEL
<b>D</b>	ALTERADO	ALTERADO	REFRATÁRIA

Nota: ECG = Eletrocardiograma; ECO = Ecocardiograma; ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

FONTE: Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2005)

## 4.2 Análise Estatística

Todos os dados quantitativos foram avaliados no teste de normalidade de Shapiro-Wilk, empregando-se o teste de Mann-Whitney para os dados não paramétricos e o teste de Wilcoxon para os dados paramétricos. Foram feitas comparações entre indivíduos que permaneceram indeterminados com aqueles que se tornaram sintomáticos, assim como para cada grupo nos diferentes períodos (2005 e 2015). Sendo que para os parâmetros com diferença significativa entre os grupos, foi calculado Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%, empregando o teste de Fisher ou Qui Quadrado. A análise multivariada incluiu parâmetros significativos (com  $p < 0,2$ ) na análise univariada. As análises de correlação foram realizadas utilizando o teste de Spearman. Foram utilizados os programas “Stata 12.0” e “GraphPad Prism – versão 5.0”, sendo os gráficos apresentados no formato de dispersão com médias e desvio padrão da média. O nível de significância adotado foi de 5%.

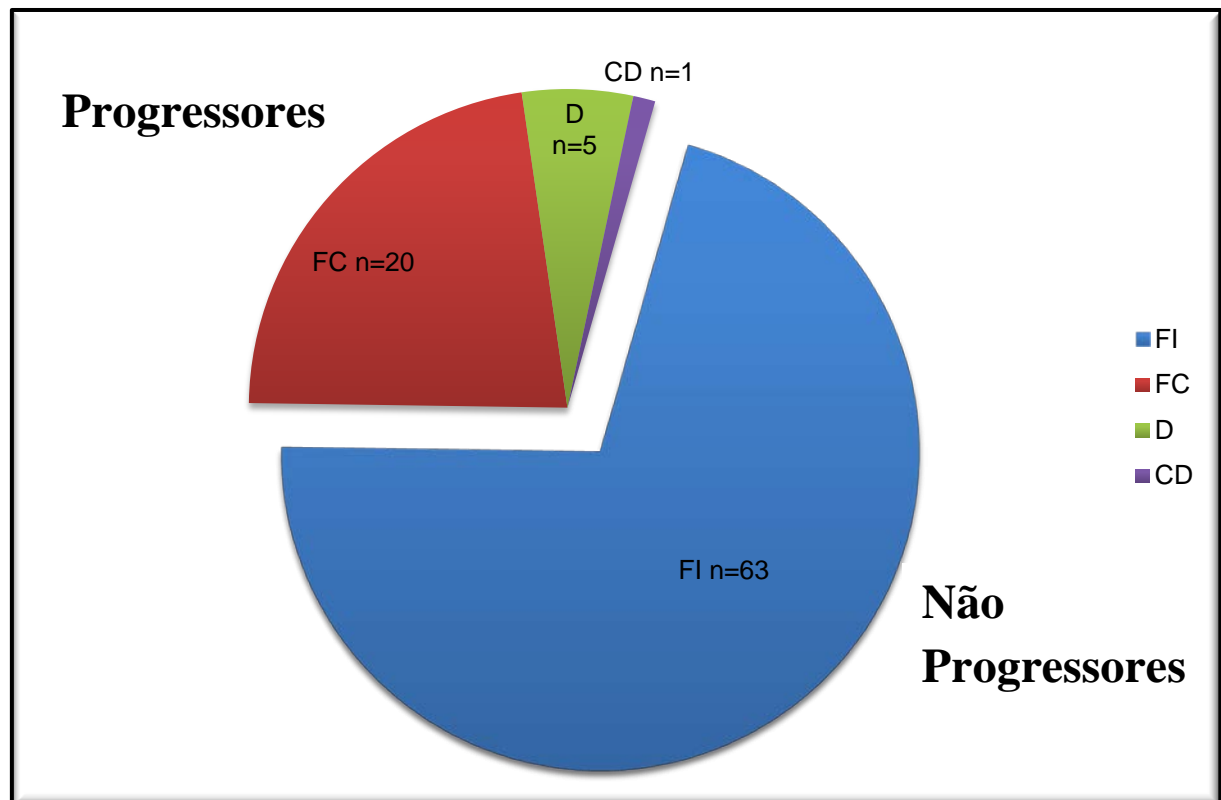


## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Progressão dos pacientes

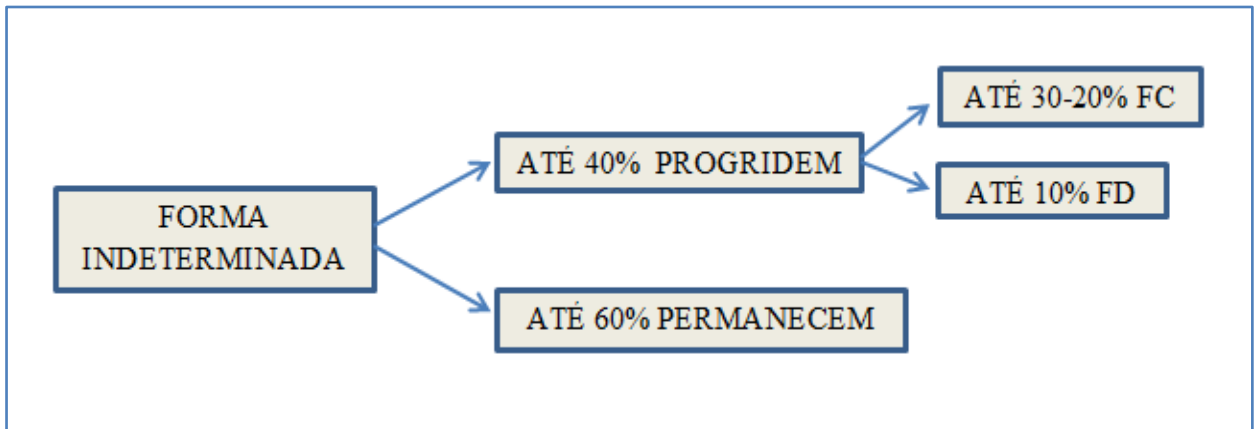
Durante os 11 anos (2005-2015) de acompanhamento dos pacientes com a forma indeterminada foi registrada a progressão de 26 (29%) deles, sendo 16 (61,5%) do sexo feminino e 10 (38,5%) do sexo masculino; e desses 22 (84,6%) eram Euro-Brasileiros e 4 (15,4%) Afrodescendentes. Em relação a forma clínica, 20 (77%) progrediram para a forma cardíaca; 5 (19,2%) para a digestiva, e um (4%) para a cardio-digestiva (FIGURA 7). A idade média dos pacientes no momento da progressão foi de 62 anos (42-85), com um tempo médio de progressão de  $10,8 \pm 8,9$  anos após o seu início de acompanhamento no ambulatório. Nenhum paciente do estudo foi a óbito no período do estudo.

FIGURA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA A FORMA SINTOMÁTICA DA DC EM RELAÇÃO AOS QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS, NO PERÍODO DE 2005-2015.



Nota: FI: Permaneceram na forma indeterminada, Progressores: FC: Forma Cardíaca, D: Forma Digestiva, CD: Forma Cardio-Digestiva.

FIGURA 8 - TAXAS DE PROGRESSÃO DA FORMA INDETERMINADA PARA FORMAS SINTOMÁTICAS, CONFORME A LITERATURA (JUNQUEIRA JUNIOR, 2012; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010)



NOTA: FC: FORMA CARDÍACA, FD: FORMA DIGESTIVA

A prevalência de progressão para as formas sintomáticas varia entre os estudos, com média da progressão nos pacientes com a forma indeterminada de até 40%, sendo que desses, até 20-30% progridem para a FC e até 10% progridem para FD, que inclui a digestiva e a cardio-digestiva (JUNQUEIRA JUNIOR, 2012; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Dessa forma, considera-se que até 75% progredirão para a FC; e até 25% para a FD em geral. Na nossa casuística a prevalência de progressão foi de 77% para a FC; e de 23% para a FD, sendo 4% para a forma cardio-digestiva e 19% para a forma digestiva isolada. Portanto, nossos achados estão de acordo com a taxa de progressão relatada na literatura.

## 5.2 Classificação do estadiamento cardíaco nos progressores

Dentre os 26 pacientes que se tornaram sintomáticos com acometimento cardíaco, incluindo a FC e CD, 25 pacientes (96%) em 2015 foram estadiados como B1 e um paciente (4%) como C, conforme a classificação do estadiamento cardíaco proposto pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (TABELA 1), denotando um pequeno acometimento cardíaco na grande maioria dos pacientes que progrediram (TABELA 2).

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO EM 2015 DAS FORMAS CARDÍACA E CARDIO-DIGESTIVA NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM

PACIENTES	FEVE (%)	VE (mm)	ESTADIAMENTO CARDÍACO	FORMA SINTOMÁTICA
E.F.L.	68	45	B1	FC
V.S.T.P.	65	40	B1	FCD
E.O.	65	53	B1	FC
P.C.A.	72	46	B1	FC
J.C.D.	77	52	B1	FC
J.R.F.	27	62	C	FC
M.E.L.M.	52	52	B1	FC
A.S.L.	73	48	B1	FC
A.S.A.	48	50	B1	FC
J.O.	67	48	B1	FC
A.N.P.	70	48	B1	FC
M.L.B.	67	51	B1	FC
N.T.O.	73	43	B1	FC
J.C.C.	65	48	B1	FC
M.C.S.	51	60	B1	FC
B.F.R.L.	69	49	B1	FC
O.M.S.L.	75	44	B1	FC
J.S.R.	61	46	B1	FC
J.P.M.	64	51	B1	FC
F.M.S.	71	45	B1	FC
M.M.	79	46	B1	FC

Nota: FC: forma cardíaca, FCD: forma cardio-digestiva

Em relação à presença de aneurisma apical de ventrículo esquerdo nos pacientes progressores, observou-se uma prevalência de 11,5% (3 em 26 pacientes, sendo 2 homens e 1 mulher). Segundo PRATA (2001), essa alteração está diretamente relacionada com a gravidade da cardiomiopatia. Porém os três pacientes que a apresentaram foram classificados em B1, que é caracterizado por um mínimo acometimento cardíaco, por alterações no ecocardiograma, mas com FEVE >45% e ausência de sintomas de insuficiência cardíaca (TABELA 3).

TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM PARA A FORMA CARDÍACA E DESENVOLVERAM ANEURISMA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

Paciente	Idade	FEVE	VE	Classificação da Cardiopatia	Aneurisma em ventrículo esquerdo
P.C.A.	68 anos	72%	46mm	B1	Presente
J.O.	59 anos	67%	48mm	B1	Presente
A.N.P.	70 anos	70%	48mm	B1	Presente

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole.

A média da prevalência do aneurisma do VE em exames de ecocardiograma em pacientes chagásicos varia de 8,6% em pacientes com pouco a moderado acometimento cardíaco, chegando até 55% em paciente com grave prejuízo da função cardíaca. (ACQUATELLA, 2007). A prevalência encontrada no presente estudo de 11,5% está um pouco acima da referida pela literatura (8,6%), para o grau de acometimento cardíaco, o que seria esperado caso o acometimento do coração estivesse mais avançado.

### **5.3 Comorbidades e hábitos de vida**

Em 2005, 63 pacientes dos 89 incluídos no estudo, que se mantiveram indeterminados durante os 11 anos de acompanhamento, 39 (61,9%) eram portadores de HAS, 8 (12,7%) apresentavam DM, 34 (54%) possuíam duas ou mais comorbidades (HAS, DM, obesidade, dislipidemia, enfisema, hipotireoidismo e depressão), 18 (28,6%) tinham dislipidemia, 1 (1,6%) era tabagista, 11 (17,5%) eram etilistas e nenhum (0%) era etilista e tabagista concomitantemente.

Analisando-se esses dados em 2005, observou-se que entre os pacientes que progrediram 20 (76,9%) eram portadores de HAS, 4 (15,3%) eram portadores de DM, 15 (57,7%) tinham duas ou mais comorbidades associadas, 7 (26,9%) eram dislipidêmicos, 2 (7,6%) eram tabagistas, 5 (19,2%) eram etilistas e 2 (7,6%) etilistas e tabagistas concomitantemente (TABELA 4 e FIGURA 9). Não foi encontrada relação estatística significativa com nenhuma dessas variáveis em relação a progressão da DC na análise univariada.

NAVARRO et al (2013) observaram entre 74 pacientes da cidade de Botucatu-SP com a forma indeterminada da DC, prevalência de dislipidemia de 75,7%, HAS de 57,7%, e DM de 42,8%. No presente estudo essas taxas foram de 21,3%, 43,8%, e 9%, respectivamente. A maior prevalência de dislipidemia (75,7% vs. 21,3%) e DM (42,8% vs. 9%) observada na população avaliada no outro estudo, pode estar relacionada aos diferentes hábitos de vida. Em relação ao tabagismo, os autores observaram que 16,2% dos pacientes eram tabagistas e 12,2% etilistas, sendo esses valores de 3,4% e 18% para o presente estudo, respectivamente.

A alta prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular encontrada na população com a forma indeterminada da DC, chama a atenção para que seja dada maior importância ao controle de outros fatores de risco, quer sejam hábitos de vida, alimentação, ou

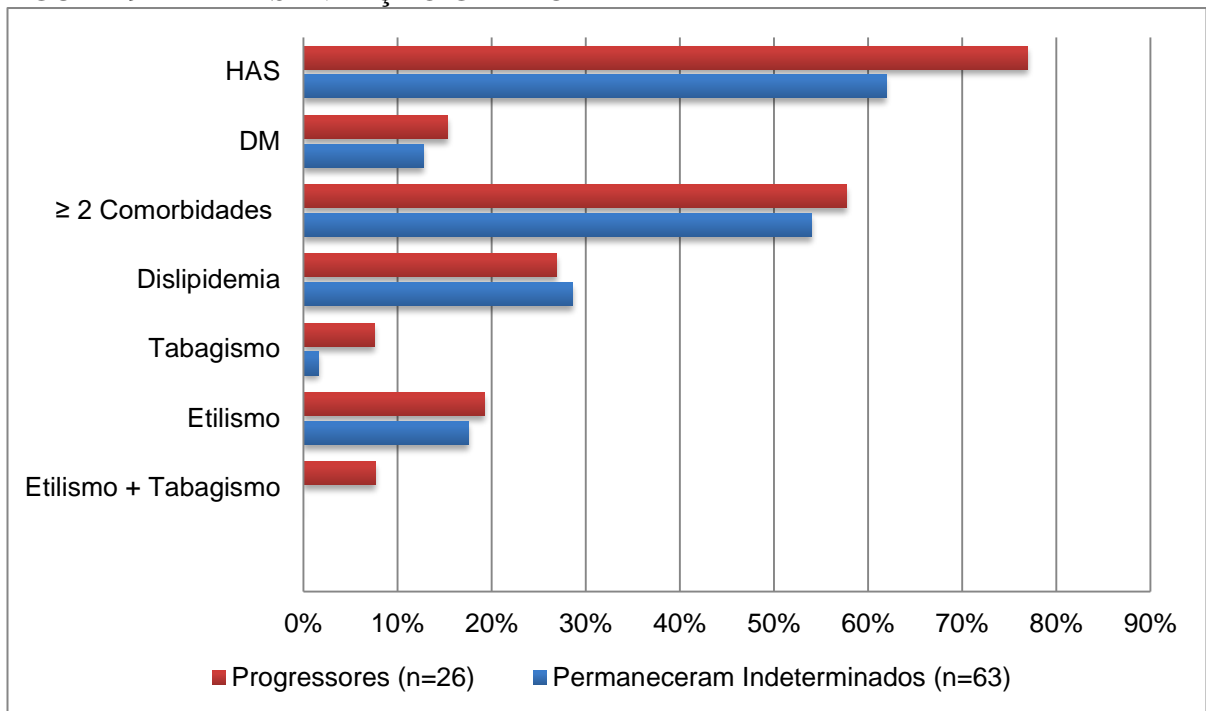
melhor controle das outras comorbidades, já que os mesmos podem contribuir para o aumento da agressão ao sistema cardiovascular, além da que já ocorre pela DC em si. Dessa forma, seria desejável a adoção de medidas que possam melhorar não só o desfecho clínico da DC, em especial a forma cardíaca, mas principalmente a qualidade de vida desses pacientes.

Tabela 4 - DADOS DE COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA EM 2005 DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS E OS PROGRESSORES

	2005	2005
Parâmetros/Formas Clínicas	Permaneceram Indeterminados (n=63)	Progressores (n=26)
HAS	61,9%	76,9%
DM	12,7%	15,3%
≥ 2 Comorbidades	54%	57,7%
Dislipidemia	28,6%	26,9%
Tabagismo	1,6%	7,5%
Etilismo	17,5%	19,2%
Etilismo + Tabagismo	0%	7,6%

Nota: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus.

FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA TABELA 4



Nota: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus.

#### **5.4 Taxa de progressão da forma indeterminada da DC**

A taxa de progressão da forma indeterminada para as formas sintomáticas da DC observada no presente estudo foi de 2,3% ao ano (29% em 11 anos). Essa taxa de progressão está em conformidade com a relatada de 2 a 5% ao ano por DIAS (1989), porém abaixo da taxa de 3 a 5% relatada por IANNI et al.(2001), e pouco mais elevada que a de 1,85% encontrada por SABINO et al. (2013).

Diferenças observadas na taxa da progressão da forma indeterminada nos diferentes estudos, podem estar relacionadas com a variabilidade genotípica do *T. cruzi* (ZINGALES et al., 2012), como já mencionado o Tc II predomina no leste e centro do Brasil, o Tc V, na Argentina, Bolívia e Paraguai; e Tc VI, no Gran Chaco. O Tc I está implicado com a doença humana na Amazônia, nos países Andinos, América Central e México.

Além disso, diferenças nas características da resposta imune celular e humoral em cada hospedeiro (EPTING; COATES; ENGMAN, 2010), bem como a carga parasitária (números de tripomastigotas contaminantes) da *primo* infecção e a ocorrência de reinfecção, podem influenciar diferentemente a progressão clínica da DC em pacientes assintomáticos (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; ZINGALES et al., 2009).

#### **5.5 Análise dos fatores clínicos e ecocardiográficos relacionados com a progressão**

Comparando-se os parâmetros investigados dos indivíduos que permaneceram indeterminados (não progressores), com aqueles que mudaram de forma clínica (os sintomáticos) em 2005 e em 2015, observou-se a ausência de associação na análise univariada com: etnia, sexo, idade, etilismo, tabagismo, etilismo + tabagismo, presença de comorbidades (HAS, DM e dislipidemia), colesterol total, triglicerídeos, HDL (lipoproteína de alta densidade), relação triglicerídeos/HDL e FC (TABELA 5).

### 5.5.1 Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE em 2005

O acometimento cardíaco na CCC pode ser verificado através de progressivos aumentos nas medidas do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no final da diástole (VE), realizados pelo ecocardiograma, bem como redução da FEVE à medida que a doença progride. Neste estudo, avaliou-se o acometimento cardíaco dos pacientes pelas medidas do VE e redução da FEVE no início (2005) e no final (2015) do estudo.

A FC (frequência cardíaca) obtida através dos registros dos ECG dos pacientes em 2005, não apresentou diferenças estatisticamente significante entre os que iriam progredir para as formas clínicas da DC, comparados com os que iriam permanecer na forma indeterminada (FIGURA 10).

Por outro lado, observou-se que já em 2005 a FEVE se apresentava significativamente menor nos indivíduos que mudariam de forma clínica ( $p=0,005$ ). Demonstrando um grau de acometimento da função cardíaca, mesmo nesses pacientes ainda classificados com a forma indeterminada da doença (FIGURA 11).

Levando em consideração  $FEVE \geq 55\%$ , como sugere Lang et al. (2005) para ponto de corte na avaliação da função sistólica, obtivemos um RR de 0,223 com IC (0,1504 - 0,3322)  $p=0,0036$  para a progressão da forma indeterminada no presente estudo, adotando-se  $FEVE \geq 55\%$ .

Interessantemente, já em 2005 o VE apresenta-se maior nos indivíduos que se tornariam sintomáticos quando comparados ao não progressores (Média:  $50,14 \pm 5,9$ mm vs.  $46,80 \pm 4,4$ mm,  $p=0.004$ ) (TABELA 5 e FIGURA 12). Para os pacientes com  $VE \geq 50$ mm o RR para progressão foi de 3,7 ( $p=0.0015$ ).

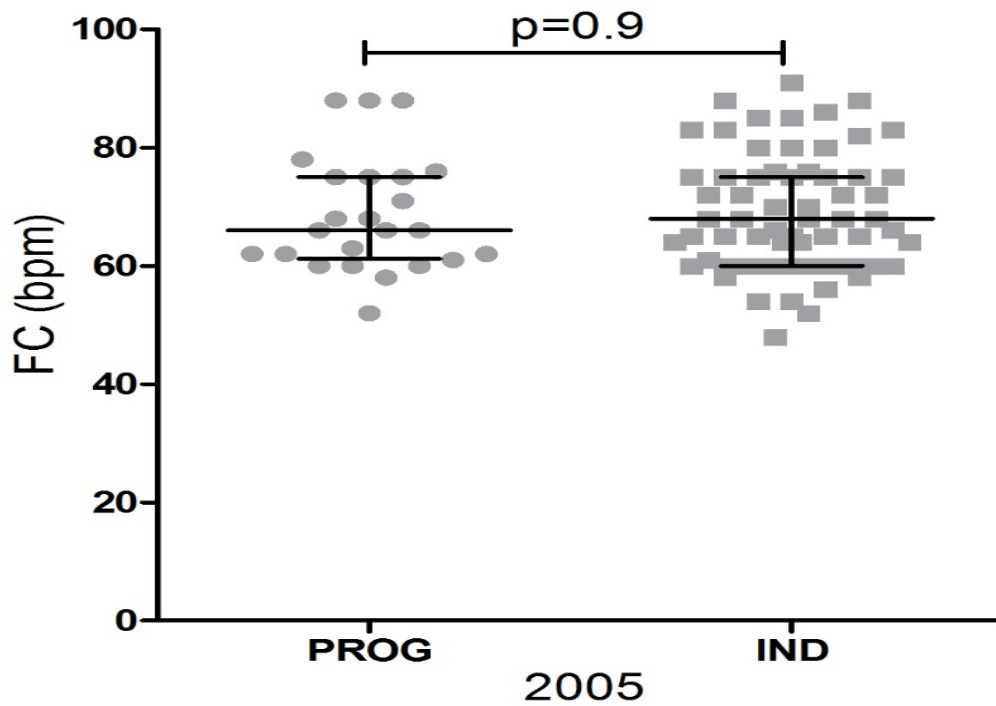
TABELA 5 - ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA FORMA SINTOMÁTICA COM AQUELES QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS.

Parâmetros	2005	2015
	p	p
Sexo	0.495	----
Etnia (euroafro x euro-brasileiro)	0.102	----
Idade	0.131	----
Etilismo	0.419	----
Tabagismo	0.259	----
Tabagismo e Etilismo	0.835	----
≤ 2 Comorbidades	0.107	----
> 2 Comorbidades	0.107	----
Colesterol (mg/dl)	0.589	0.798
Triglicerídeos (mg/dl)	0.478	0.546
HDL (mg/dl)	0.361	0.546
FC (bpm)	0.570	0.644
FEVE%	<b>0.005*</b>	<b>0.041*</b>
Trig/HDL	0.194	0.389
VE (mm)	<b>0.004*</b>	<b>0.003*</b>

Nota: HDL: Lipoproteína de alta densidade, FC: Frequência Cardíaca, FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, p: nível de significância.

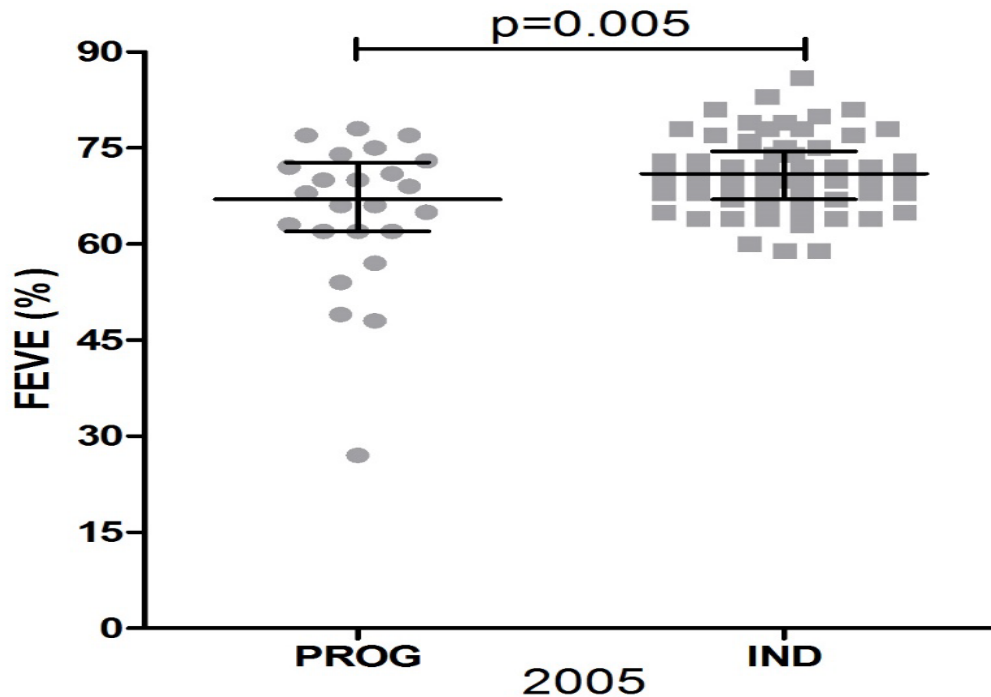


FIGURA 10 - COMPARAÇÃO DA FC NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.



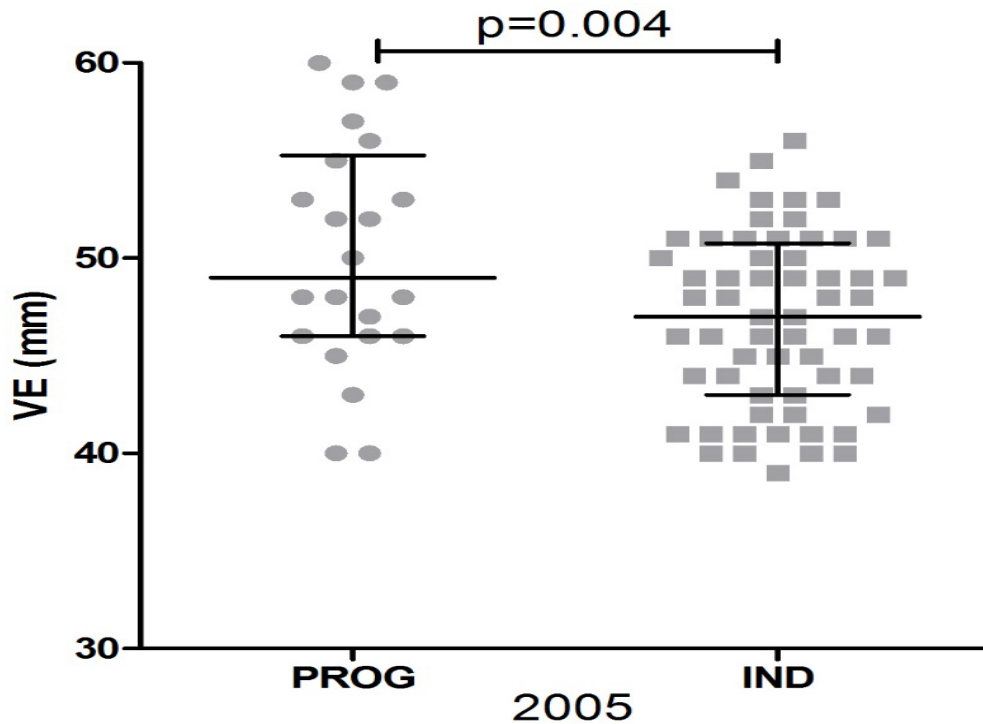
Nota: PROG: progressores, IND: indeterminado, FC: frequência cardíaca, bpm: Batimentos por minuto.

FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA FEVE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.



Nota: PROG: progrediram, IND: indeterminado, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, PROG: Progressores, IND: Indeterminados.

FIGURA 12 - COMPARAÇÃO DO VE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA DA DC, EM 2005.



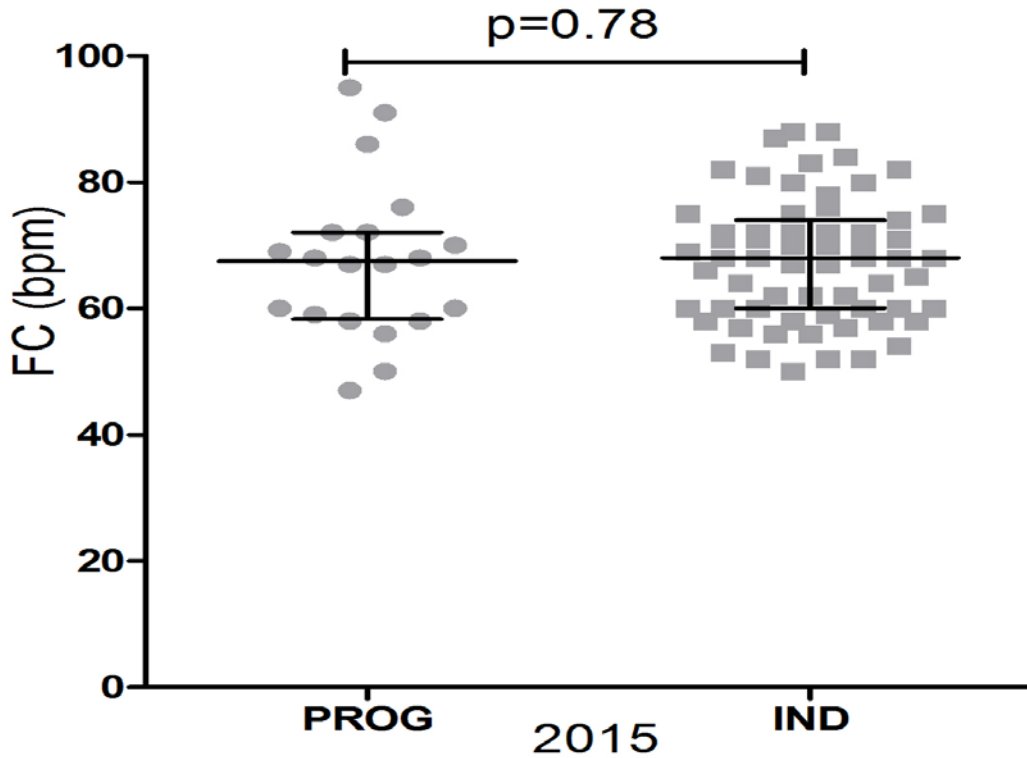
Nota: VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, PROG: Progressores, IND: Indeterminados.

### 5.5.2 Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE em 2015

A mesma análise foi realizada para esses parâmetros em 2015. Não foi encontrada diferença estatística significativa entre a FC observada em 2005 em relação a 2015 (TABELA 5 e FIGURA 13). Por outro lado, a FEVE demonstrou uma diferença significativa entre indivíduos que progrediram quando comparados aos que não tiveram progressão clínica ( $p=0,041$ , FIGURA 14). Esses resultados indicam que menores índices da FEVE se relacionam com a progressão da forma indeterminada, fato que provavelmente já retrata maior comprometimento da função cardíaca nesses pacientes (ANGELO et al., 2007).

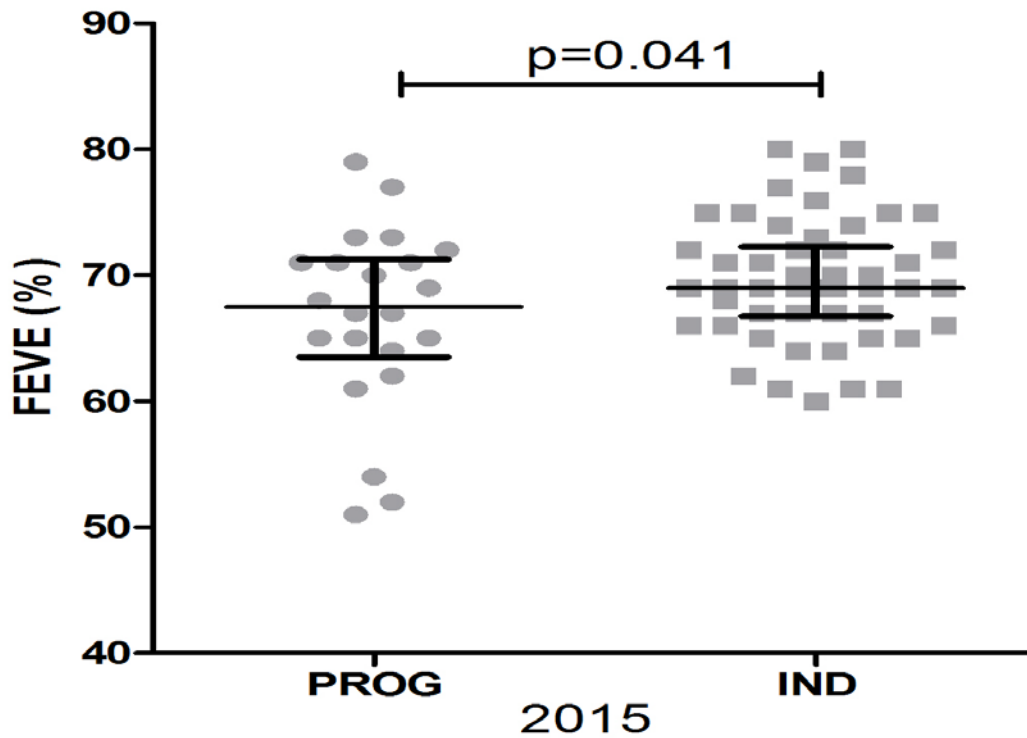
Já em relação ao VE, o grupo que progrediu (sintomáticos) apresentou valores significativamente maiores em relação ao que permaneceram na forma indeterminada ( $p=0,003$ , FIGURA 15). Esses resultados corroboram que, de fato, o VE aumentado nos indivíduos em 2005 seria um fator de risco para a progressão, considerando que o VE também se mostrou aumentado nos sintomáticos em 2015.

FIGURA 13 - COMPARAÇÃO DA FC NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.



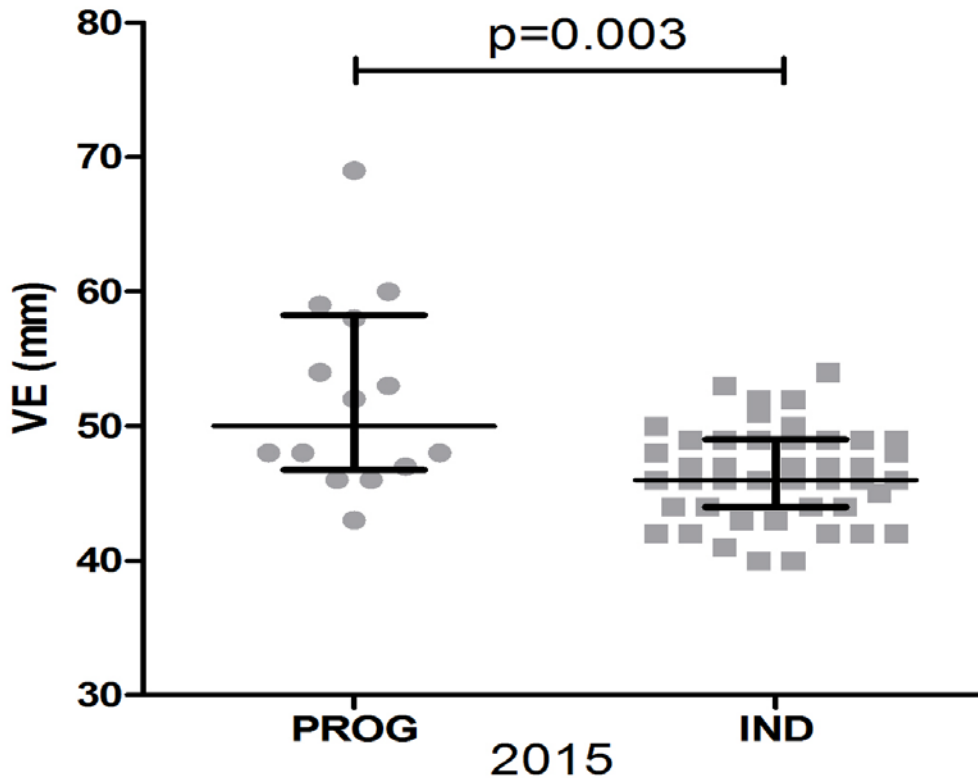
Nota: FC: frequência cardíaca, bpm: Batimentos por minuto, PROG: Progressores, IND: Indeterminados.

FIGURA 14 - COMPARAÇÃO DA FEVE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.



Nota: FEVE: Fração De Ejeção Do Ventrículo Esquerdo, PROG: Progressores, IND: Indeterminados.

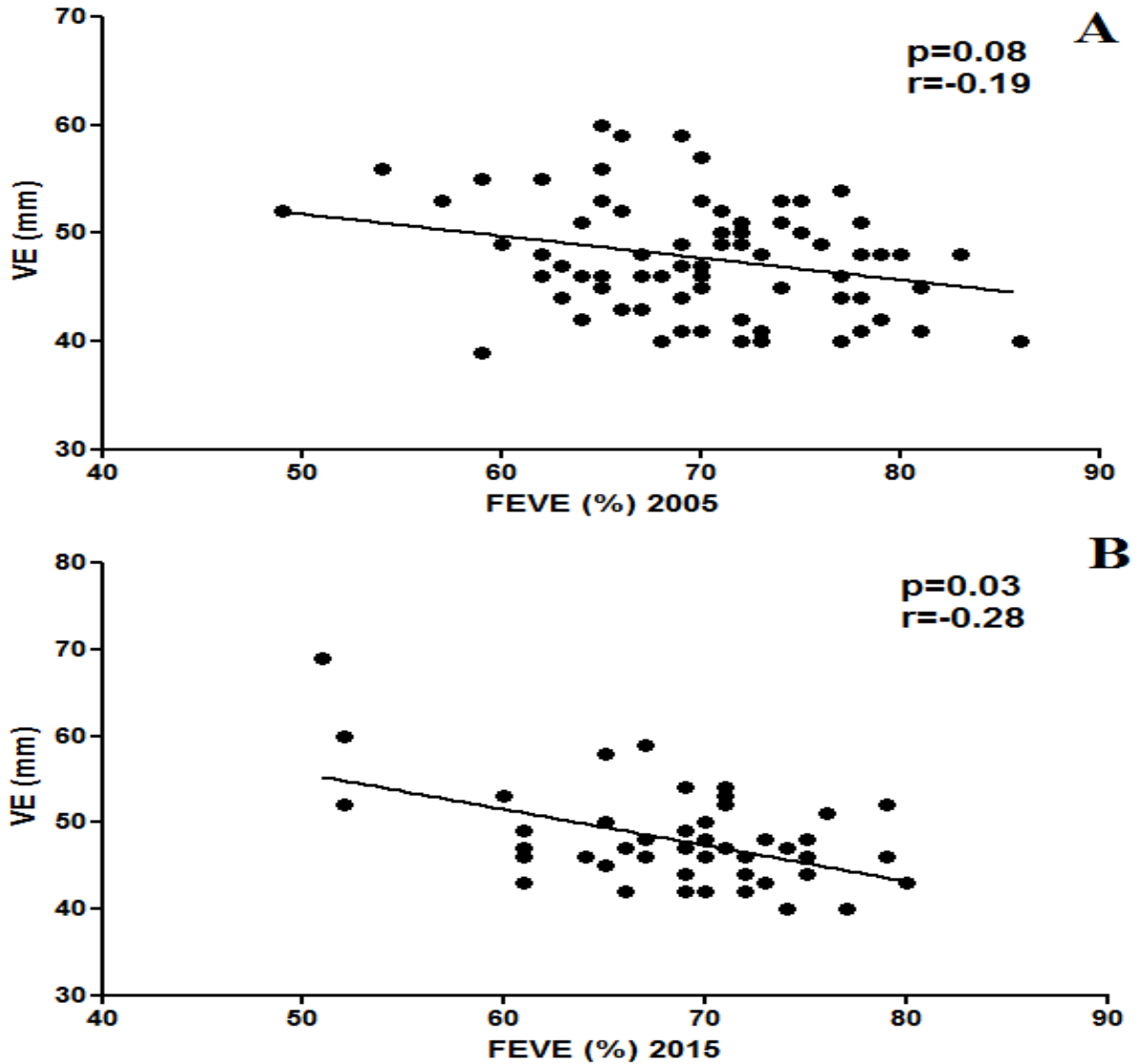
FIGURA 15 - COMPARAÇÃO DO VE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, EM 2015.



Nota: VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, PROG: Progressores, IND: Indeterminados.

Por serem ambos parâmetros (VE e FEVE) relacionados com a função cardíaca, foi realizada uma análise de correlação entre os mesmos, a qual se mostrou negativa em ambos os períodos, sendo significativa em 2015 ( $p=0,03$   $r=-0,28$ ); e com tendência em 2005 ( $p=0,08$   $r=-0,19$ ) (FIGURA 16). Esses dados sugerem que a medida da FEVE diminuiu no período de 11 anos, indicando acometimento progressivo da função sistólica nos pacientes progressores.

FIGURA 16 - CORRELAÇÃO ENTRE FEVE E VE NOS PACIENTES COM DC CRÔNICA, EM 2005 (A); E EM 2015 (B).



Nota: VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole e FEVE: Fração De Ejeção Do Ventrículo Esquerdo.

### 5.5.3 Avaliação através da análise multivariada

Na análise multivariada incluindo idade, etnia, comorbidades, FEVE e VE, somente o VE manteve diferença significativa tanto para a análise em 2005 ( $p=0,025$ ) quanto em 2015 ( $p=0,017$ ). Dessa forma, pode-se sugerir que mínimo aumento do ventrículo esquerdo, medido pelo ecocardiograma, pode relacionar-se com a progressão da forma indeterminada, mesmo com função sistólica preservada. PAZIN-FILHO et al. (2006) verificaram que mínimas alterações na contração segmentar da parede do ventrículo esquerdo, poderiam sinalizar como as primeiras manifestações da forma cardíaca, ou seja, progressão da DC.

Porém os autores, não relataram tamanho do ventrículo esquerdo e possível relação com a progressão, como verificado no presente estudo.

#### **5.5.4 Proposta de medicação para a forma indeterminada**

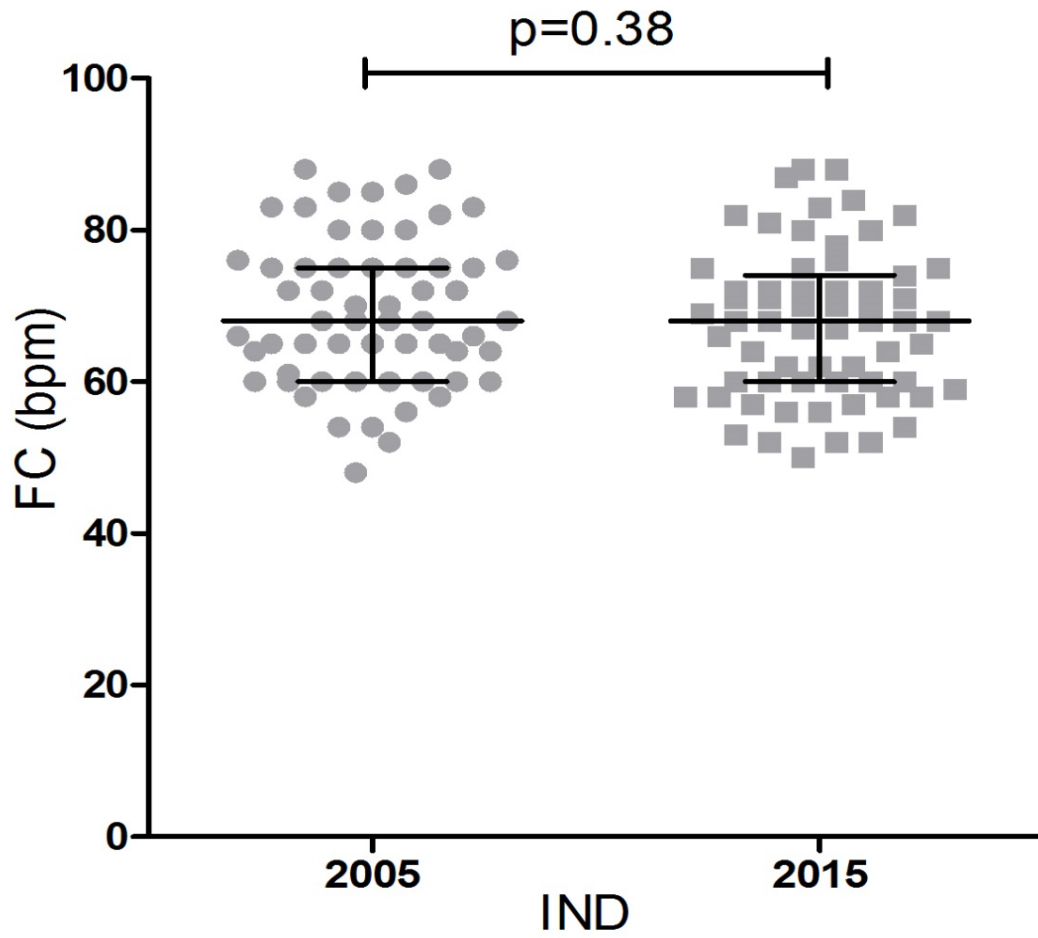
Analisando os dados obtidos em 2005, verificou-se que acima do percentil 75 do VE ( $VE \geq 50\text{mm}$  para IND; e  $\geq 55\text{mm}$  para PROG), o RR para a progressão foi de 3,712 com  $p=0,0015$ . Acima do ponto de corte da normalidade do tamanho do VE, segundo Angelo et al., (2007) de 54,3mm, obtém-se um  $RR=3,9$  com  $p=0,0021$  para risco de progressão.

Esses achados retratam que pequenos aumentos do VE podem estar associados com progressão para a doença cardíaca, sendo que essa alteração poderia estar sinalizando progressão futura. Como o uso de inibidores da IECA e  $\beta$ -bloqueadores na CCC são seguros e efetivos no controle dos sintomas clínicos (BOTONI et al., 2007), essas drogas poderiam ser utilizadas precocemente nos pacientes com a forma indeterminada, que apresentem aumento do VE. Portanto, esse critério ecocardiográfico poderia ser utilizado como parâmetro para introdução dessas medicações, com a finalidade de tentar modificar-se o desfecho clínico dos pacientes com a forma indeterminada da DC. Estudos futuros avaliando se essas medicações podem postergar ou mesmo impedir a progressão para a CCC devem ser encorajados.

#### **5.5.5 Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE 2005 vs. 2015 nos não progressores**

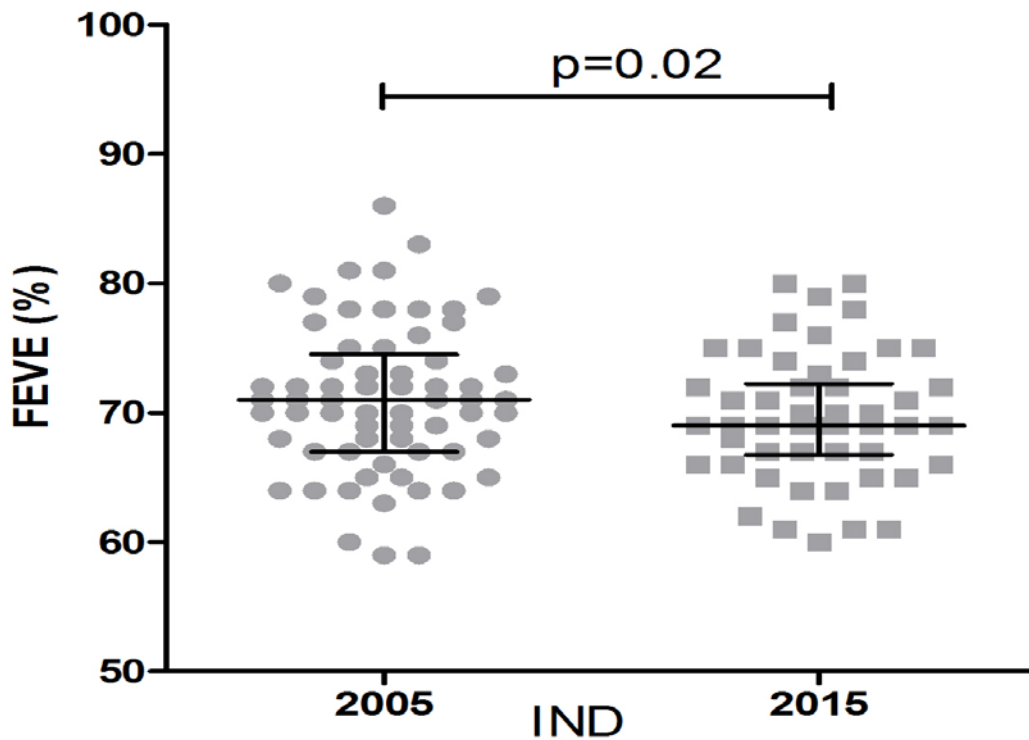
Analisando os dados de FC, FEVE e VE em 2005 vs. 2015 nos pacientes que não progrediram, não foi encontrado diferença significativamente estatística na FC (FIGURA 17) e VE (FIGURA 12). Porém foi observada diminuição significativa da FEVE em 2015 quando comparada com 2005 (Médias=  $69,79 \pm 4,8\%$  vs.  $72,09 \pm 5,2\%$ ,  $p=0,028$ ) (FIGURA 18). Esse fato pode estar relacionado com a atividade de DC propriamente dita, acometendo a estrutura miocárdica, levando a uma discreta queda da FEVE média dessa população, mesmo ainda que a função sistólica esteja preservada. Desta forma, a diminuição da FEVE pode já retratar o resultado da agressão crônica da DC e sinalizar futura progressão da doença. Em relação ao VE não foi encontrado diferença significativamente estatística entre os grupos, retratando a manutenção das dimensões do VE nos indivíduos que não progrediram (FIGURA 19).

FIGURA 17 - AVALIAÇÃO DE FC DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.



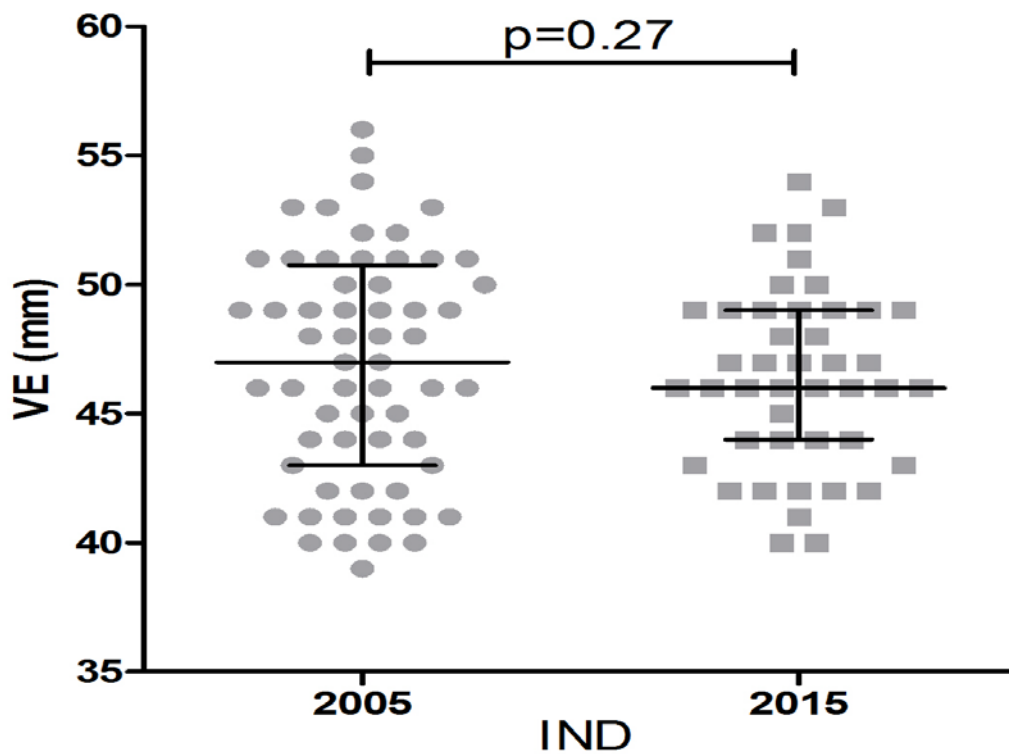
Nota: FC: Frequência Cardíaca, bpm: Batimentos por minuto, IND: Indeterminados.

FIGURA 18 - AVALIAÇÃO DA FEVE DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.



Nota: FEVE: Fração De Ejeção Do Ventrículo Esquerdo, IND: Indeterminados.

FIGURA 19 - AVALIAÇÃO DO VE DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, COMPARANDO DADOS DE 2005 VS. 2015.



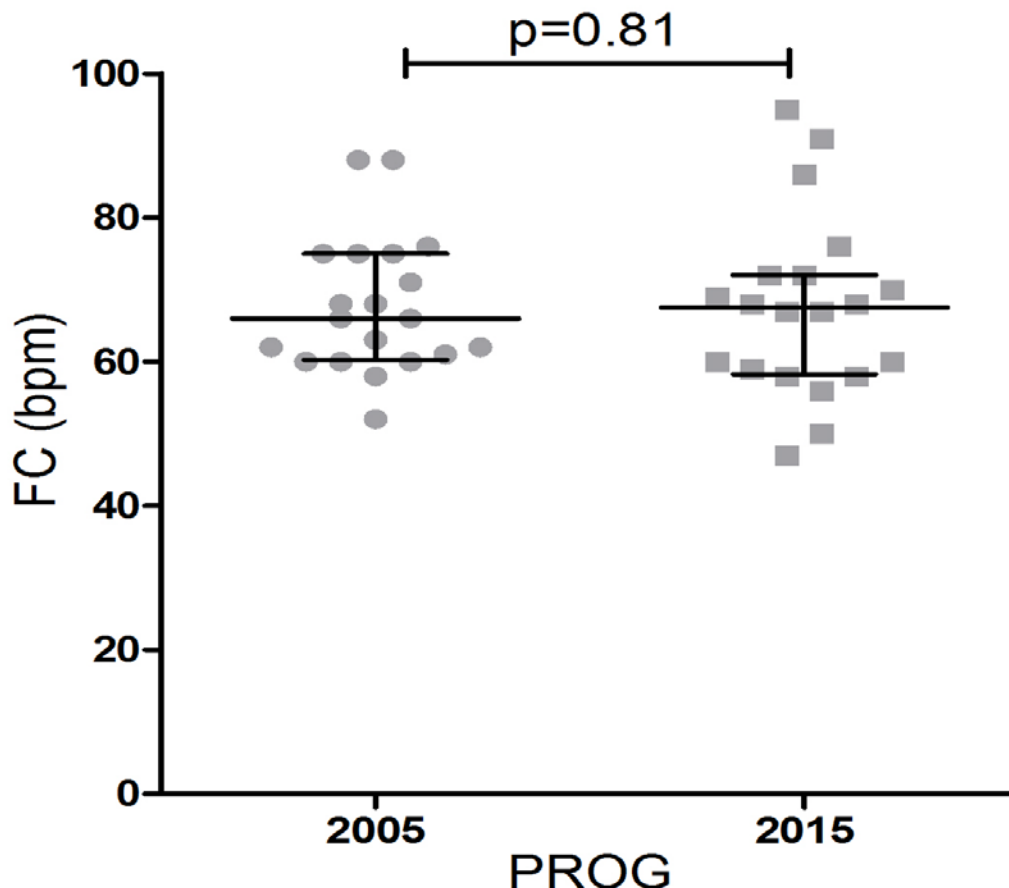
Nota: VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, IND: Indeterminados.



### 5.5.6 Avaliação dos parâmetros FC, FEVE e VE nos progressores

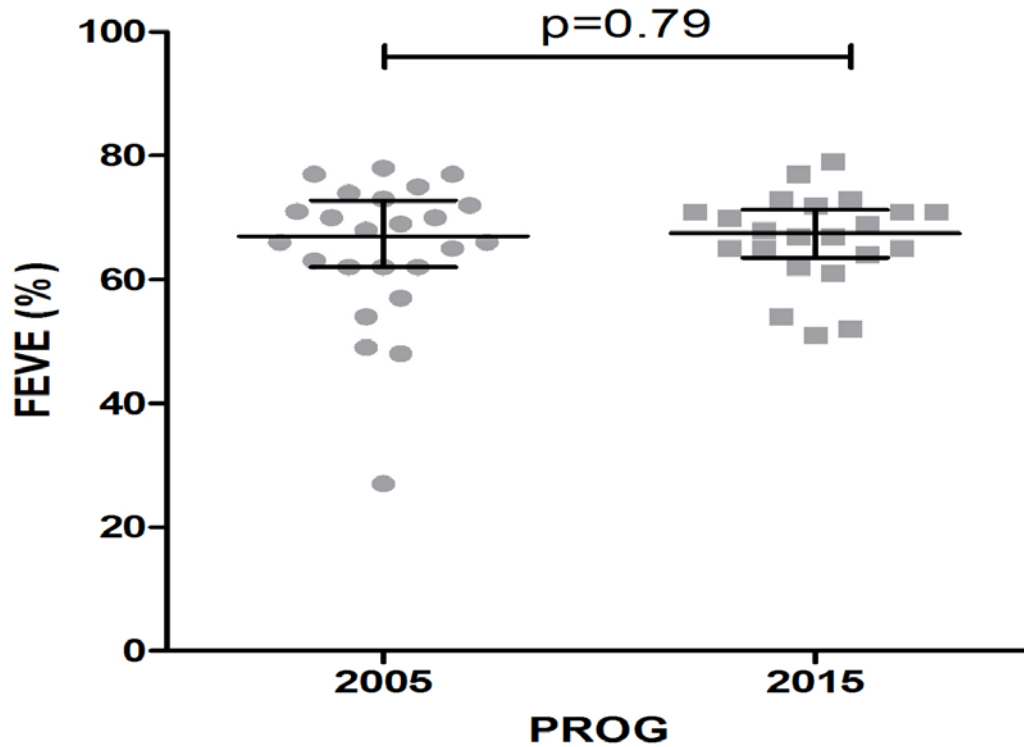
Comparando-se os dados de 2005 e 2015 dos pacientes que progrediram, encontramos média da FC em 2005 de  $67,70 \pm 9,5$  bpm vs.  $67,45 \pm 12,5$  bpm em 2015 ( $p=0,81$ ) (FIGURA 20); e FEVE de  $67,27 \pm 7,6\%$  em 2005 vs.  $66,68 \pm 7,3\%$  em 2015 ( $p=0,794$ ) (FIGURA 21). Já os dados de VE em 2005 foram significativamente menores que em 2015, com  $48,79 \pm 5,6$  mm e  $52,21 \pm 7,17$  mm, respectivamente ( $p=0,016$ ) (FIGURAS 22 e 23). Analisando os dados do VE, observamos que quando o paciente está na forma sintomática da DC, o acometimento e consequente aumento do VE, confirma que se trata de um parâmetro não somente indicativo de progressão clínica para a CCC, mas também uma característica da apresentação da doença cardíaca instalada.

FIGURA 20 - AVALIAÇÃO DA FC DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.



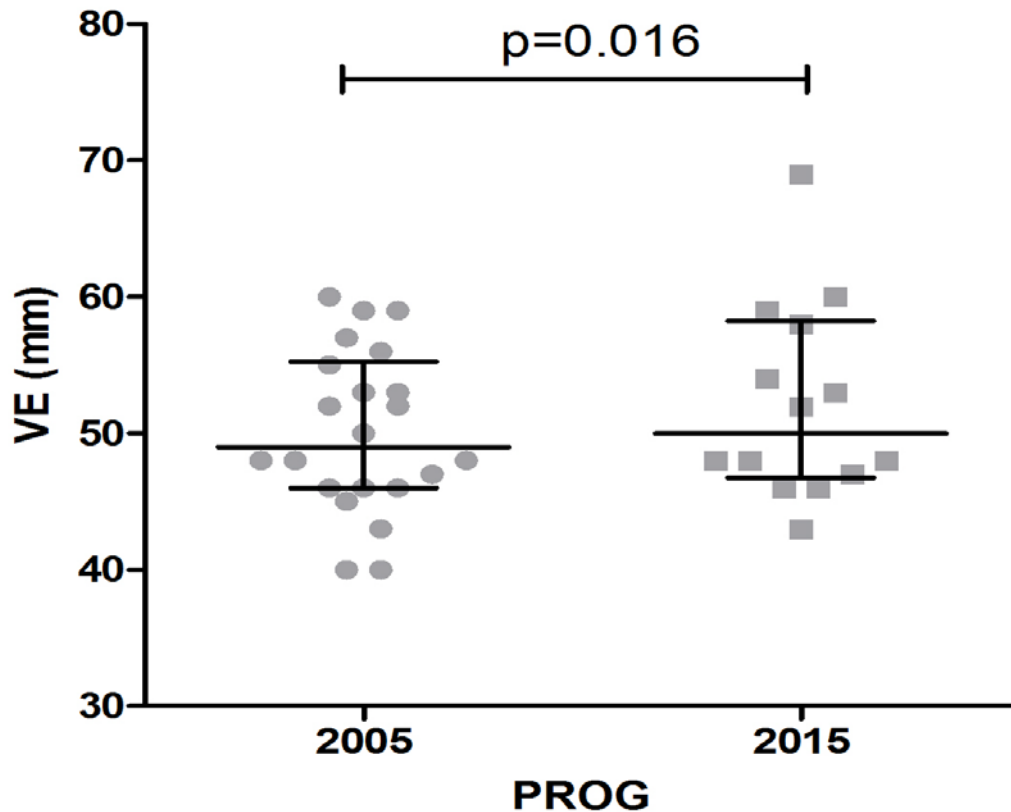
Nota FC: Frequência Cardíaca, bpm: batimentos por minuto, PROG: Progressores

FIGURA 21 - AVALIAÇÃO DA FEVE DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.



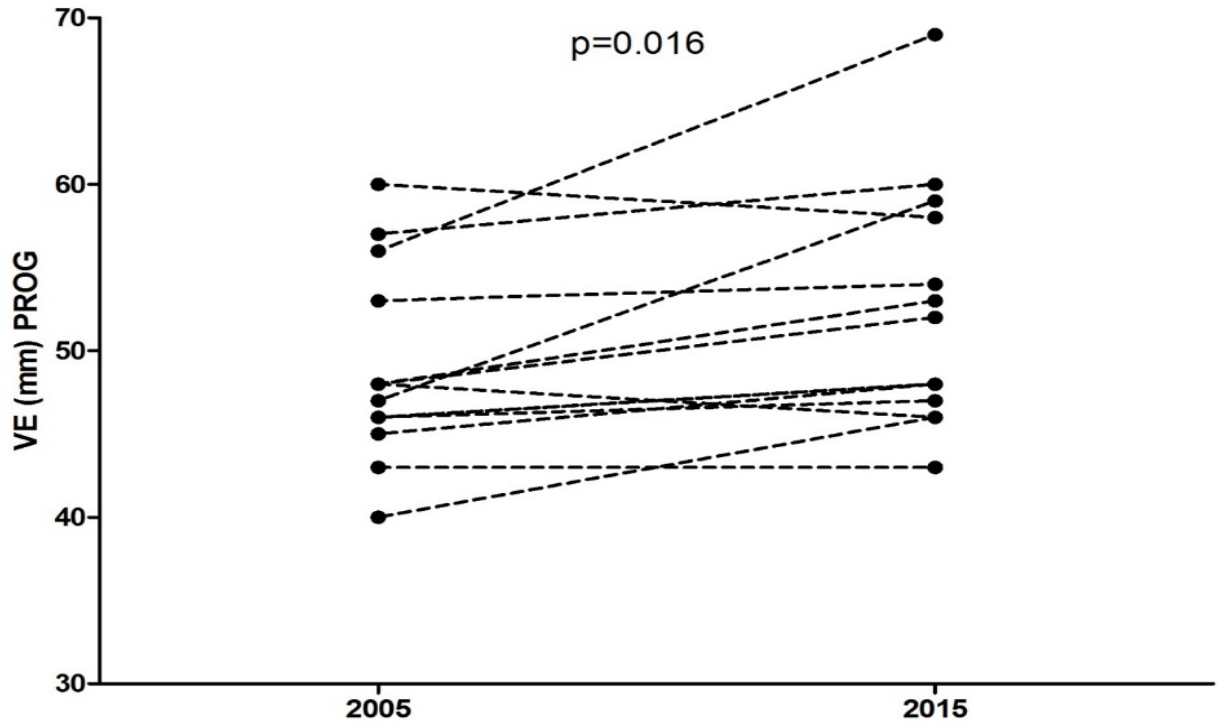
Nota FEVE: Fração De Ejeção Do Ventriculo Esquerdo, PROG: Progressores

FIGURA 22 - AVALIAÇÃO DO VE NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA AS FORMAS SINTOMÁTICAS DA DC, COMPARANDO-SE 2005 VS. 2015.



Nota VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, PROG: Progressores

FIGURA 23 - TAMANHO DO VENTRÍCULO ESQUERDO NO FINAL DA DIÁSTOLE DOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM: DADOS DE 2005 E 2015.



Nota: VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, PROG: Progressores

## 5.6 Lipidograma e a progressão da DC

### 5.6.1 Avaliação do lipidograma nos pacientes que permaneceram na forma indeterminada

Analisando-se o HDL em 2005 e em 2015 dos pacientes que permaneceram na forma indeterminada da DC, observou-se valores significativamente menores em 2015 quando comparados com 2005 (48,20 vs. 45,81md/dl,  $p=0,00472$ ) (FIGURA 24), o que pode estar relacionado com a idade, padrão alimentar ou carga de exercícios aeróbicos. M. Ndao e B. J. Ward, em observações não publicadas, mencionadas em (NDAO et al., 2010), sugerem que do HDL possa fornecer alguma forma de nutrição para o *T. cruzi*, pois o crescimento dos epimastigotas foram significativamente lentificado *in vitro* pela depleção do HDL. O papel protetor do HDL na doença ateromatosa coronariana é conhecido de longa data (CHAIT; ECKEL, 2016). Muito pouco se conhece sobre os efeitos dos lipídios na DC, sendo necessário mais estudos sobre o HDL e a DC para verificar a existência de alguma correlação dessa molécula na progressão da forma indeterminada.

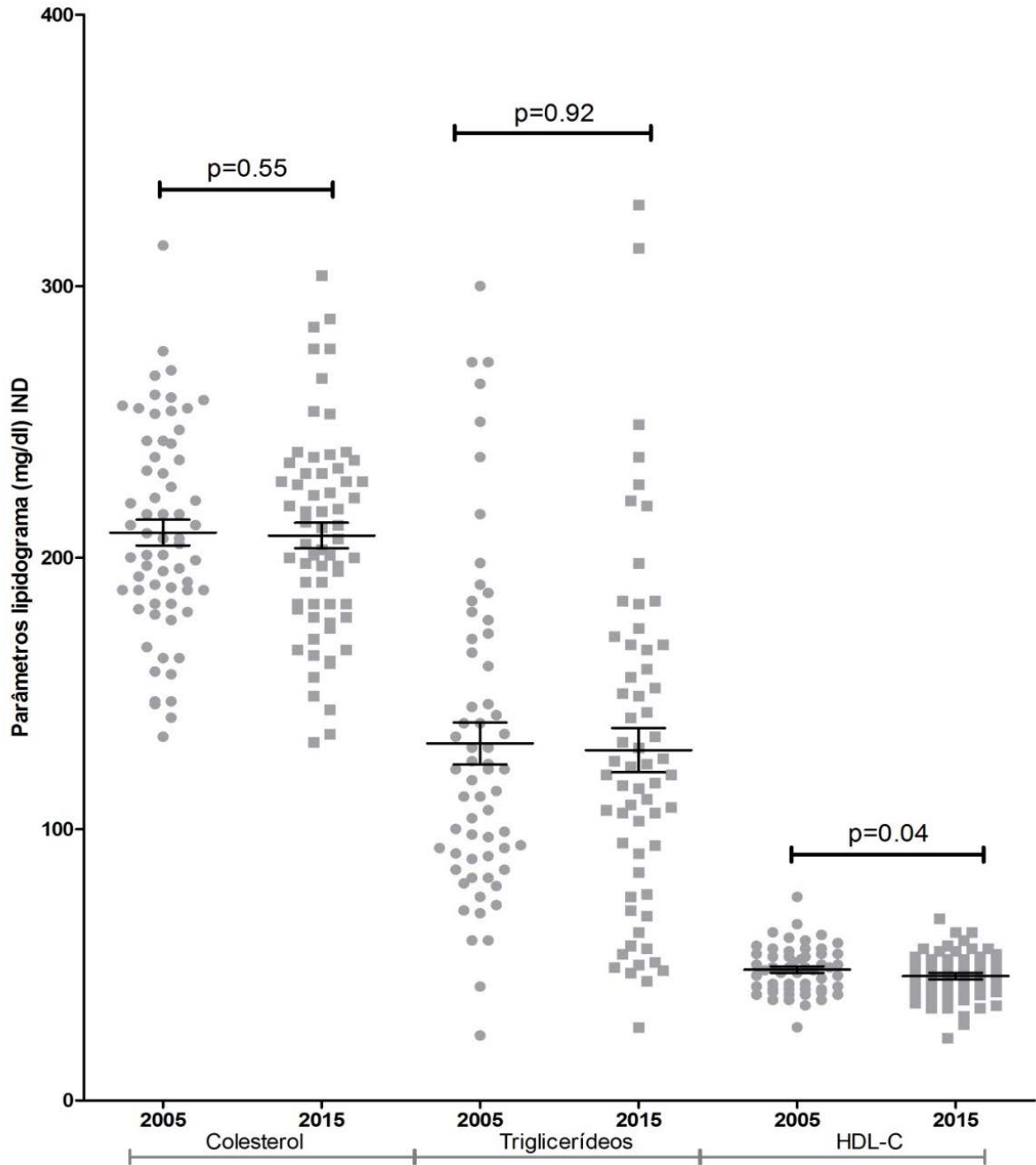
Em relação ao colesterol total e triglicerídeos dos pacientes que permaneceram na forma indeterminada, não foi observada diferença significativa para ambos, com colesterol médio em 2005 de  $209,2\pm 37,9$ mg/dl vs.  $208,1\pm 37,6$ mg/dl em 2015 ( $p=0,55$ ); e triglicerídeos médio de  $131,5\pm 60,2$ mg/dl e de  $129,1\pm 63,9$ mg/dl, em 2005 e 2015, respectivamente ( $p=0,92$ ) (TABELA 6).

TABELA 6 - VALORES DO LIPIDOGRAMA, FC, FE E VE (2005 VS 2015).

Parâmetros	2005			2015	
	Indeterminados n=89	Perm. Ind. n=63	Progridiram n=26	Indeterminados n=63	Sintomáticos n=26
Colesterol	212.05±29.35	210.0±37.4	214.9±35.5	208.1±37.6	209.5±39.3
Trig	138.7±66.5	131.5±7.7	154.9±125.3	129.1±8.1	142.4±131.6
HDL	46.43±8.7	48.20±8.7	44.67±8.8	45.81±9.0	44.44±13.8
Trig/HDL	3.51±2.7	2.91±1.6	4.11±3.8	3.19±1.8	3.73±3.2
FC	68.7±9.8	68.8±9,9	68.6±9.8	67.44±9.8	67.45±12.5
FEVE	67.89±23.6	71.0±35.7	64.79±11.5	69.65±4.8	66.68±7.3
VE	48.47±5.1	46.80±4.4	50.14±5.9	46.40±3.4	52.2±7.1

Nota: Resultados expressos em média aritmética±desvio padrão, Perm. Ind: Permaneceram indeterminados, Trig: Triglicerídeos, FC: Frequência Cardíaca, FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole.

FIGURA 24 - DADOS DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL DOS PACIENTES QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA, DADOS COLETADOS EM 2005 E 2015.

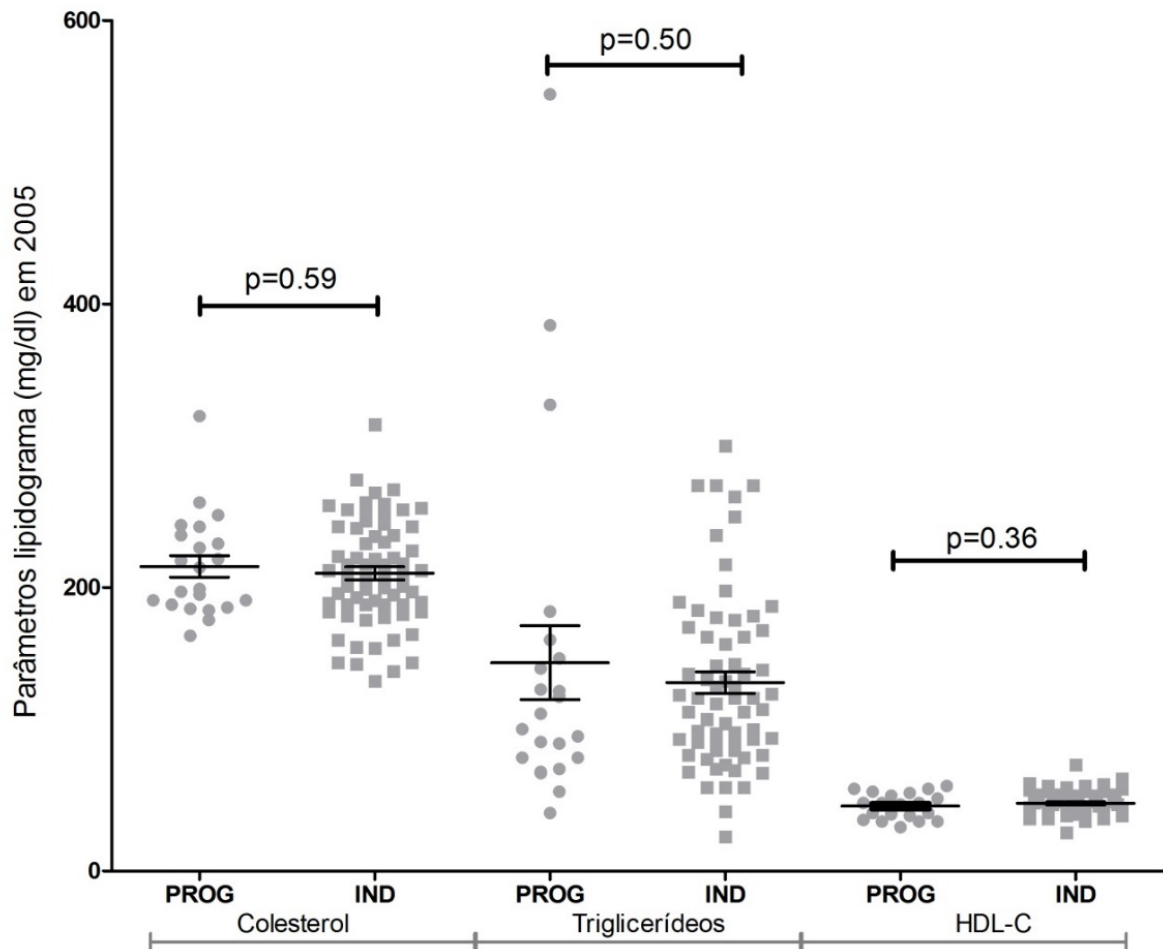


Nota: IND: Indeterminado.

### **5.6.2 Avaliação do lipidograma nos pacientes que progrediram vs. os que permaneceram na forma indeterminada**

Analisando-se os dados dos lipidogramas de 2005, entre os pacientes que progrediram em relação aos pacientes que permaneceram na forma indeterminada, não foi observada diferença significativa para as concentrações médias de colesterol, com  $214,9 \pm 35,5$ mg/dl vs.  $210,0 \pm 37,4$ mg/dl, respectivamente ( $p=0,503$ ). Da mesma forma, as concentrações de triglicérides e HDL obtidos em 2005 também não mostraram diferença significativa entre os grupos, sendo a média do triglicérido de  $154,9 \pm 125,3$ mg/dl e  $131,5 \pm 7,7$ mg/dl nos pacientes que progrediram e nos que permaneceram na forma indeterminada, respectivamente ( $p=0,5030$ ). O HDL médio dos pacientes que progrediram foi de  $44,67 \pm 8,8$ mg/dl vs.  $48,20 \pm 8,7$ mg/dl nos que permaneceram na forma indeterminada ( $p=0,645$ ). Os dados dos lipídeos em 2005 nessa população não mostraram nenhuma associação ou tendência com a progressão da forma indeterminada da DC (FIGURA 25).

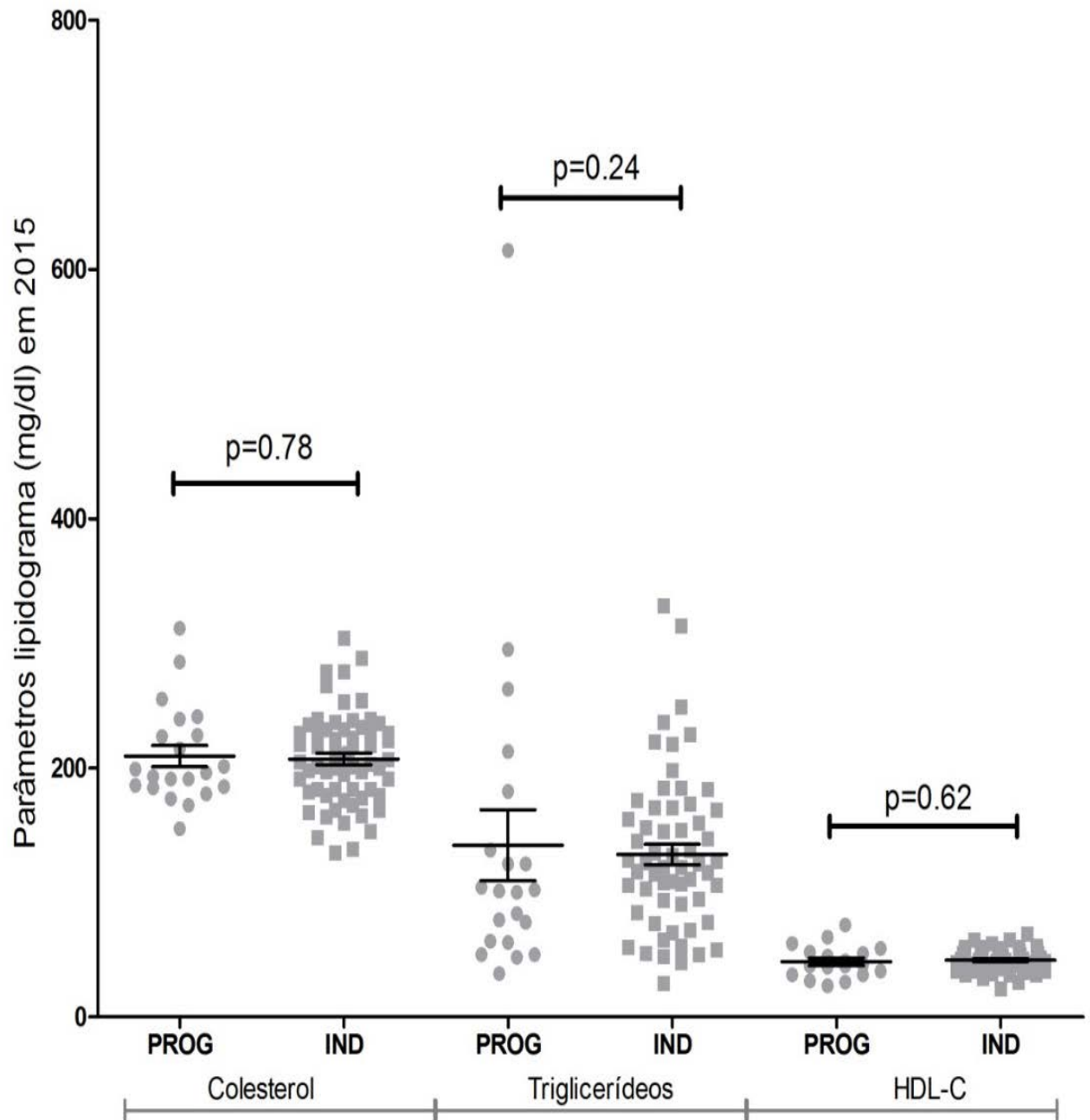
FIGURA 25 - COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL COMPARANDO OS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA.



Nota: PROG: Progrediram, IND: Indeterminado.

Em relação ao lipidograma em 2015 dos pacientes que progrediram vs. os pacientes que permaneceram na forma indeterminada, observou-se uma concentração média de colesterol de  $209,5 \pm 39,3$  mg/dl vs.  $206,9 \pm 36,6$  mg/dl ( $p=0,785$ ) e de triglicerídeos de  $137,9 \pm 129,9$  mg/dl vs.  $130,4 \pm 63,6$  mg/dl ( $p=0,242$ ). Para o HDL, observou-se média de  $44,44 \pm 13,8$  mg/dl vs.  $45,81 \pm 9,0$  mg/dl ( $p=0,622$ ) nos pacientes que progrediram vs. os pacientes que permaneceram na forma indeterminada. Similarmente a 2005, os dados dos lípidios obtidos em 2015 nessa população não mostraram nenhuma associação ou tendência com a progressão da forma indeterminada da DC (FIGURA 26).

FIGURA 26 - COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS E HDL COMPARANDO OS PACIENTES QUE PROGREDIRAM VS. OS QUE PERMANECERAM NA FORMA INDETERMINADA.



Nota: PROG: Progrediram, IND: Indeterminado.



## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse estudo é pioneiro em relação a avaliação de fatores relacionados à progressão da forma indeterminada da DC, com seguimento de longo prazo (de 2005 a 2015). Os resultados mais significativos e relevantes se referem a sinalização de que pequenos aumentos no VE nos pacientes indeterminados se relacionarem com a progressão futura. Novos trabalhos devem ser realizados a fim de confirmar os achados aqui descritos e assim contribuir para o leque de conhecimento dos fatores complexos envolvidos na manutenção e/ou na progressão da forma indeterminada da DC.

## 7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos da avaliação da progressão de pacientes com a forma indeterminada no período de 2005 a 2015 levam a concluir que:

- ✓ Em 11 anos observou-se uma taxa de 29% de progressão, sendo a progressão anual de 2,3%.
- ✓ Nos pacientes progressores a prevalência das formas foi: 77% forma cardíaca, 19% forma digestiva e 4% forma cardio-digestiva.
- ✓ Nos pacientes com a forma indeterminada o sexo, etnia, etilismo, tabagismo, HAS e DM não se associaram significativamente com a progressão da DC.
- ✓ Nos pacientes que progrediram, o aumento da dimensão do VE realizada no começo do estudo (2005) se associou positivamente com a progressão da doença ( $p=0.004$ ).
- ✓ Analisando os dados obtidos em 2005, verificamos que acima do percentil 75 do VE ( $VE \geq 50\text{mm}$  para IND; e  $\geq 55\text{mm}$  para PROG), o RR para a progressão foi de 3,712 com  $p=0,0015$ .
- ✓ As análises refeitas no final do estudo (2015), permaneceram significativas, mantendo a associação positiva da dimensão do VE com a progressão da forma indeterminada para a forma cardíaca ( $p=0,016$ ).
- ✓ Considerando que pequeno aumento da dimensão do VE pode estar relacionado com a progressão da DC, a utilização precoce de medicações usadas para reverter a dilatação ventricular, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e  $\beta$ -bloqueadores pode ser útil no tratamento de pacientes com a forma indeterminada da DC, que apresentem pequeno aumento do ventrículo esquerdo no final da diástole.

## REFERÊNCIAS

- ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1124–1131, 2007.
- ALBAJAR-VIÑAS, P.; DIAS, J. C. P. Advancing the Treatment for Chagas' Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p. 1942–1943, 2014.
- ANDRADE, D. V.; GOLLOB, K. J.; DUTRA, W. O. Acute Chagas Disease: New Global Challenges for an Old Neglected Disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. 1–10, 2014.
- ANGELO, L. C. S. et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, p. 168–173, 184–190, 2007.
- ANTONIO MARIN-NETO, J. et al. The Benefit trial: Testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. SUPPL. 1, p. 319–324, 2009.
- BERN, C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 26, p. 2527–34, 30 jun. 2011.
- BERN, C. Chagas' Disease. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 5, p. 456–466, 2015.
- BERN, C.; MONTGOMERY, S. P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 49, n. 5, p. e52–e54, 2009.
- BLUM, J. A. et al. Cardiac involvement in African and American trypanosomiasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 10, p. 631–641, 2008.
- BOTONI, F. A. et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. **American Heart Journal**, v. 153, n. 4, 2007.
- CAROD-ARTAL, F. J.; GASCON, J. Chagas disease and stroke. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 5, p. 533–42, 2010.
- CHAIT, A.; ECKEL, R. H. Lipids, Lipoproteins, and Cardiovascular Disease: Clinical Pharmacology Now and in the Future. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 3, p. 804–814, mar. 2016.
- COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta tropica**, v. 115, n. 1-2, p. 5–13, 2010.
- COURA, J. R.; VIÑAS, P. A.; JUNQUEIRA, A. C. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 7, p. 856–62, 2014.

- DE SOUZA, A. C. J. et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 187, p. 700–704, 2015.
- DIAS, J. C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 22, n. 3, p. 147–56, 1989.
- DUTRA, W. O. et al. Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl, n. Suppl 1, p. 208–18, 2009.
- EPTING, C. L.; COATES, B. M.; ENGMAN, D. M. Molecular mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, v. 126, n. 3, p. 283–291, 2010.
- GONÇALVES, J. G. F. et al. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. **International journal of cardiology**, v. 143, n. 3, p. 235–42, 3 set. 2010.
- IANNI, B. M. et al. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 77, n. 1, p. 59–62, 2001.
- JR, A. R.; RASSI, A.; LITTLE, W. C. Chagas' Heart Disease. **Clinical Cardiology**, v. 23, n. 12, p. 883–889, 2000.
- JUNQUEIRA JUNIOR, L. F. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 243–252, 2012.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiograph. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440–1463, dez. 2005.
- LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. v. 13, n. 4, p. 342–348, 2013.
- LESCURE, F. X. et al. Chagas disease: Changes in knowledge and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 8, p. 556–570, 2010.
- LEWIS, M. D. et al. Genotyping of *Trypanosoma cruzi*: Systematic selection of assays allowing rapid and accurate discrimination of all known lineages. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 6, p. 1041–1049, 2009.
- LINETZKY, B. et al. Risk of cardiovascular events associated with positive serology for Chagas: a systematic review. **International journal of epidemiology**, v. 41, n. 5, p. 1356–66, out. 2012.
- MAGUIRE, J. H. Chagas' Disease — Can We Stop the Deaths? **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 8, p. 760–761, 2006.

- MALIK, L. H.; SINGH, G. D.; AMSTERDAM, E. A. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. **Clinical Cardiology**, p. n/a–n/a, 2015.
- MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109–1123, 2007.
- MARTINS-MELO, F. R. et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Acta tropica**, p. 1–8, 15 out. 2013.
- MILES, M. A. et al. DO RADICALLY DISSIMILAR TRYPANOSOMA CRUZI STRAINS (ZYMODEMES) CAUSE VENEZUELAN AND BRAZILIAN FORMS OF CHAGAS' DISEASE? **The Lancet**, v. 317, n. 8234, p. 1338–1340, jun. 1981.
- MONCAYO, Á. ; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. SUPPL. 1, p. 17–30, 2009.
- MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295–1306, out. 2015.
- NAVARRO, E. C. et al. Indeterminate Form of Chagas' Disease and Metabolic Syndrome: A Dangerous Combination. **American Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 3, n. 4, p. 68–73, 2013.
- NDAO, M. et al. Identification of novel diagnostic serum biomarkers for chagas' disease in asymptomatic subjects by mass spectrometric profiling. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 1139–1149, 2010.
- NÓBREGA, A. A. et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 4, p. 653–5, abr. 2009.
- NUNES, M. C. P. et al. Chagas Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, p. 767–776, 2013.
- PAZIN-FILHO, A et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**, v. 39, n. 4, p. 483–7, abr. 2006.
- PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **The Lancet infectious diseases**, v. 1, n. 2, p. 92–100, set. 2001.
- RABINOVICH, J. . et al. Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. **Bulletin of the WHO**, v. 68, n. 6, p. 737–746, 1990.
- RASSI, A. J. et al. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 95, n. 7, p. 524–534,

2009.

RASSI, A.; MARCONDES DE REZENDE, J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 275–291, 2012.

RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–402, 17 abr. 2010.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

RIBEIRO, A. L. et al. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9, n. 10, p. 576–589, 2012.

SABINO, E. C. et al. Ten-Year incidence of chagas cardiomyopathy among asymptomatic trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. **Circulation**, v. 127, n. 10, p. 1105–1115, 2013.

SCHMUNIS, G. A; YADON, Z. E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta tropica**, v. 115, n. 1-2, p. 14–21, 2010.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, N. B. Oral transmission of chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 845–852, 2012.

STRASEN, J. et al. Epidemiology of Chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge. **Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society**, 29 ago. 2013.

VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 5° Edição ed. Rio de janeiro: Atheneu, 2015.

ZINGALES, B. et al. A new consensus for Trypanosoma cruzi intraspecific nomenclature: Second revision meeting recommends TcI to TcVI. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 7, p. 1051–1054, 2009.

ZINGALES, B. et al. The revised Trypanosoma cruzi subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, n. 2, p. 240–253, 2012.

## APÊNDICES

### Questionário para os pacientes

#### FICHA DE COLETA DE DADOS – PARA ESTUDO DE EPIDEMIOLÓGICO:

ID prontuário:

NOME:

Número:

Idade:

Sexo:

Tabagista:

Etilismo:

HAS:

DM:

Causa mortis (se aplicável):

Euro-brasileiro:

Afrodescendente:

Cidade procedência:

Cidade Natal:

Escolaridade:

Forma clínica: Indeterminada:

Cardíaca:

Cardio-digestiva:

Se forma indeterminada-tempo de evolução:

Laboratório:

Colesterol total:

Triglicerídeos:

HDL:

Exames Cardiológicos:

Ecocardiograma:

ECG:

FEVE:

VE:

ANEURISMA APICAL: SIM: NÃO:

RITMO:

FC:

HDL: lipoproteína de alta densidade, VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

FC: frequência cardíaca, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo e VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole.

Curitiba, 06 de janeiro de 2014

---

 Mestrando Cesar Maistro Guimarães

---

 Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Iara J. de Messias-Reason

TABELA 1 - ESTADIAMENTO DO COMPROMETIMENTO MIOCÁRDICO NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.

ESTÁGIOS	ECG	ECO	ICC
<b>A</b>	ALTERADO	NORMAL	AUSENTE
<b>B1</b>	ALTERADO	ALTERADO FEVE>45%	AUSENTE
<b>B2</b>	ALTERADO	ALTERADO FEVE<45%	AUSENTE
<b>C</b>	ALTERADO	ALTERADO	COMPENSÁVEL
<b>D</b>	ALTERADO	ALTERADO	REFRATÁRIA

Nota: ECG = Eletrocardiograma; ECO = Ecocardiograma; ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

FONTE: Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2005)

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO EM 2015 DAS FORMAS CARDÍACA E CARDIO-DIGESTIVA NOS PACIENTES QUE PROGREDIRAM

PACIENTES	FEVE (%)	VE (mm)	ESTADIAMENTO CARDÍACO	FORMA SINTOMÁTICA
E.F.L.	68	45	B1	FC
V.S.T.P.	65	40	B1	FCD
E.O.	65	53	B1	FC
P.C.A.	72	46	B1	FC
J.C.D.	77	52	B1	FC
J.R.F.	27	62	C	FC
M.E.L.M.	52	52	B1	FC
A.S.L.	73	48	B1	FC
A.S.A.	48	50	B1	FC
J.O.	67	48	B1	FC
A.N.P.	70	48	B1	FC
M.L.B.	67	51	B1	FC
N.T.O.	73	43	B1	FC
J.C.C.	65	48	B1	FC
M.C.S.	51	60	B1	FC
B.F.R.L.	69	49	B1	FC
O.M.S.L.	75	44	B1	FC
J.S.R.	61	46	B1	FC
J.P.M.	64	51	B1	FC
F.M.S.	71	45	B1	FC
M.M.	79	46	B1	FC

Nota: FC: forma cardíaca, FCD: forma cardio-digestiva



TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM PARA A FORMA CARDÍACA E DESENVOLVERAM ANEURISMA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

Paciente	Idade	FEVE	VE	Classificação da Cardiopatia	Aneurisma em ventrículo esquerdo
P.C.A.	68 anos	72%	46mm	B1	Presente
J.O.	59 anos	67%	48mm	B1	Presente
A.N.P.	70 anos	70%	48mm	B1	Presente

FEVE: Fração De Ejeção Do Ventrículo Esquerdo. VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole. Classificação da cardiopatia:

TABELA 4: DADOS DE COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA DOS PACIENTES INDETERMINADOS E OS QUE PROGREDIRAM EM 2005.

	2005	2005
Parâmetros/Formas Clínicas	Permaneceram Indeterminados (n=63)	Sintomáticos (n=26)
HAS	61,9%	76,9%
DM	12,7%	15,3%
≥ 2 Comorbidades	54%	57,7%
Dislipidemia	28,6%	26,9%
Tabagismo	1,6%	7,5%
Etilismo	17,5%	19,2%
Etilismo + Tabagismo	0%	7,6%

Nota: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes Mellitus.

TABELA 5 - ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO PACIENTES QUE PROGREDIRAM PARA FORMA SINTOMÁTICA COM AQUELES QUE PERMANECERAM INDETERMINADOS.

Parâmetros	2005	2015
	p	p
Sexo	0.495	----
Etnia (euroafro x euro-brasileiro)	0.102	----
Idade	0.131	----
Etilismo	0.419	----
Tabagismo	0.259	----
Tabagismo e Etilismo	0.835	----
≤ 2 Comorbidades	0.107	----
> 2 Comorbidades	0.107	----
Colesterol (mg/dl)	0.589	0.798
Triglicerídeos (mg/dl)	0.478	0.546
HDL (mg/dl)	0.361	0.546
FC (bpm)	0.570	0.644
FEVE%	<b>0.005*</b>	<b>0.041*</b>
Trig/HDL	0.194	0.389
VE (mm)	<b>0.004*</b>	<b>0.003*</b>

Nota: HDL: Lipoproteína de alta densidade, FC: Frequência Cardíaca, FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, VE: tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole, p: significância estatística.

TABELA 6: VALORES DO LIPIDOGRAMA, FC, FE E VE (2005 VS 2015).

Parâmetros	2005			2015	
	Indeterminados n=89	Perm. Ind. n=63	Progrediram n=26	Indeterminados n=63	Sintomáticos n=26
Colesterol	212.05±29.35	210.0±37.4	214.9±35.5	208.1±37.6	209.5±39.3
Trig	138.7±66.5	131.5±7.7	154.9±125.3	129.1±8.1	142.4±131.6
HDL	46.43±8.7	48.20±8.7	44.67±8.8	45.81±9.0	44.44±13.8
Trig/HDL	3.51±2.7	2.91±1.6	4.11±3.8	3.19±1.8	3.73±3.2
FC	68.7±9.8	68.8±9.9	68.6±9.8	67.44±9.8	67.45±12.5
FEVE	67.89±23.6	71.0±35.7	64.79±11.5	69.65±4.8	66.68±7.3
VE	48.47±5.1	46.80±4.4	50.14±5.9	46.40±3.4	52.2±7.1

Nota: Resultados expressos em média aritmética±desvio padrão, Perm. Ind: Permaneceram indeterminados, Trig: Triglicerídeos, FC: Frequência Cardíaca, FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, VE: Tamanho do ventrículo esquerdo no final da diástole.