

Artigo Original

Por que os Portadores de Cardiomiopatia Chagásica têm Pior Evolução que os Não-Chagásicos?

Why do Patients with Chagasic Cardiomyopathy have Worse Outcomes than those with Non-Chagasic Cardiomyopathy?

Christiano Pereira Silva, Carlo Henrique Del Carlo, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Airton Scipioni, Celia Strunz-Cassaro, José Antonio Franchini Ramirez, Antonio Carlos Pereira Barretto

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca é uma doença de alta prevalência, com prognóstico dependente de diferentes fatores preditores.

Objetivo: A doença de Chagas é um preditor de mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica. O objetivo deste estudo é analisar se ela também prediz pior evolução para pacientes agudamente descompensados.

Métodos: Estudamos 417 pacientes hospitalizados por IC descompensada. A idade média foi de 51,8 anos, sendo 291 (69,8%) homens. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 133 (31,9%) chagásicos (CH) e 284 com outras etiologias. Num subgrupo de 63 pacientes (15,1% com doença de Chagas), dosaram-se citocinas e noradrenalina.

Resultados: Na internação, 24,6% necessitaram de inotrópicos, e em um ano a mortalidade foi de 54,7%. Os CH apresentaram maior mortalidade (69,2% vs. 47,9%, $p < 0,001$). Na comparação de dados, os CH eram mais jovens (47,6 vs. 53,8 anos, $p < 0,001$) e apresentavam, em média, PA sistólica (96,7 vs. 111,2 mmHg, $p < 0,001$), fração de ejeção (32,7 vs. 36,4%, $p < 0,001$), Na sérico (134,6 vs. 136,0, $p = 0,026$) mais baixos e TNF-alfa mais elevado (33,3 vs. 14,8, $p = 0,001$). A presença de hipotensão necessitando de inotrópicos, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE), os dados de função renal, os níveis de interleucina-6 e os de noradrenalina não diferiram nos dois grupos.

Conclusão: Os pacientes chagásicos hospitalizados com IC descompensada tiveram pior prognóstico quando comparados com aqueles de outras etiologias. Esse fato pode dever-se ao maior comprometimento cardíaco (fração de ejeção mais baixa), maior instabilidade hemodinâmica (pressão sistólica e frequência cardíaca mais baixas) e maior ativação do sistema renina angiotensina (sódio mais baixo) e das citocinas (TNF-alfa). (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):389-394)

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica, insuficiência cardíaca congestiva, evolução clínica.

Summary

Background: Heart failure is a highly prevalent disease, the prognosis of which depends on different predictive factors.

Objective: Chagas disease is a predictor of poor prognosis in patients with chronic heart failure (HF). The purpose of this study is to investigate whether this condition also predicts poor outcome in acutely decompensated patients.

Methods: Four hundred and seventeen patients admitted for decompensated heart failure were studied. Mean age was 51.8 years, and 291 (69.8%) were male. They were divided into two groups: 133 (31.9%) patients with Chagas heart disease (CH) and 284 patients with heart failure of other etiologies. Cytokine and norepinephrine plasma levels were measured in a subgroup of 63 patients (15.1% with Chagas disease).

Results: At admission, 24.6% of the patients needed inotropic support, and one-year mortality was 54.7%. Mortality rates were higher in the CH group (69.2% vs. 47.9%, $p < 0.001$). When data were compared, patients with Chagas disease were younger (47.6 vs. 53.8 years, $p < 0.001$) and, on average, showed lower systolic blood pressure (96.7 vs. 111.2 mmHg, $p < 0.001$), ejection fraction (32.7 vs. 36.4%, $p < 0.001$), and serum Na (134.6 vs. 136.0, $p = 0.026$), in addition to higher TNF- α levels (33.3 vs. 14.8, $p = 0.001$). The presence of hypotension requiring inotropic support, left ventricular (LV) diastolic diameter, renal function findings, and interleukin-6 and norepinephrine plasma levels did not differ between both groups.

Conclusion: Chagas disease patients admitted with decompensated heart failure had worse prognoses than patients with heart failure of other etiologies. This may be owing to a greater degree of cardiac impairment (lower ejection fraction) and hemodynamic instability (lower systolic blood pressure and heart rate), increased activation of the renin-angiotensin system (lower sodium), and increased cytokine levels (TNF- α). (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):358-362)

Key words: Chagas cardiomyopathy; heart failure, congestive; clinical evaluation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Christiano Pereira Silva •

Rua José Ramon Urtiza, 181 / 193A – 05717270 - Morumbi – São Paulo, SP - Brasil

E-mail: chrispsilva@hotmail.com, chrispsilva@cardiol.br

Artigo recebido em 07/01/08; revisado recebido em 04/03/08; aceito em 18/03/08

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença usualmente crônica, de instalação insidiosa, que compromete, em graus distintos, os seus portadores. Embora sua terapêutica tenha evoluído substancialmente nos últimos vinte anos, o prognóstico da doença ainda pode ser considerado desfavorável. A despeito da diversidade fisiopatológica e clínica que caracteriza os pacientes portadores de IC, alguns preditores desses prognósticos são conhecidos e aceitos, como a hipotensão arterial e níveis elevados de escórias nitrogenadas¹.

A cardiomiopatia chagásica, dentre todas as etiologias da doença, parece ser a que traz o pior prognóstico para seus pacientes^{2,3}. Esse dado foi demonstrado por Freitas e cols.⁴ em um estudo prospectivo que envolveu 1.220 pacientes portadores de IC em classes funcionais III e IV da New York Heart Association (NYHA)⁴. Outro estudo também encontrou resultado semelhante. Rassi e cols., em seguimento de uma coorte com 204 pacientes com IC por 46 meses, encontraram alguns preditores de risco de morte cardiovascular, incluindo classes funcionais III e IV (2,7 vezes maior risco), aumento na frequência cardíaca em 10 bpm (1,6 vez maior risco), aumento na creatinina sérica (aumento de 60% do risco) e etiologia chagásica (aumento em 4,1 vezes o risco)⁵.

Alguns preditores de gravidade das cardiomiopatias foram correlacionados com o prognóstico destas nos pacientes chagásicos. Entre esses preditores, encontra-se a disfunção ventricular direita, quer avaliada clinicamente quer ecocardiograficamente. Além de dificultar substancialmente o tratamento farmacológico, a disfunção direita pode implicar um aumento de mais de cinco vezes no risco de morte⁶.

Os objetivos deste estudo foram verificar, em uma população de pacientes com IC avançada, primariamente se a etiologia chagásica confere pior prognóstico a estes pacientes; secundariamente, em quais características os pacientes chagásicos diferiam dos portadores de cardiomiopatias de outras etiologias, e então analisar se essas diferenças explicariam o pior prognóstico observado.

Métodos

Durante o período de 12 meses, foram selecionados, prospectivamente, 417 pacientes consecutivos, hospitalizados para tratamento de IC descompensada. Todos estavam em classe funcional III ou IV, pela classificação da New York Heart Association (NYHA). Todos os pacientes procuraram espontaneamente o hospital por quadro clínico pertinente à IC, como dispnéia, cansaço e intolerância a exercícios.

À admissão, todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas (anamnese e exame físico), ecocardiográficas e laboratoriais (hemograma, função renal, eletrólitos e glicemia). Dentre todos os pacientes, 63 realizaram dosagens de neuro-hormônios e citocinas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 133 (31,9%) com doença da Chagas (CH) e 284 com outras etiologias.

Os dados de avaliação clínica, de exames laboratoriais e do ecocardiograma foram estudados por meio do teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e pelo

qui-quadrado para as variáveis categóricas. Foi realizada análise multivariada para determinação dos fatores preditores prognósticos da população. Considerou-se como significante $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1758/00/119.

Resultados

A tabela 1 apresenta as principais características dos pacientes estudados. O seguimento desses pacientes aconteceu pelo período de um ano, com retorno ambulatorial. Após esse período, por meio de análise de prontuário (físico e eletrônico), continuamos acompanhando a evolução dos pacientes, seguimento este que se estendeu por até cinco anos após a hospitalização de cada paciente.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino – 291 (69,8%) – e 126 eram mulheres (30,2%), com idade que variou de 17 a 82 anos (média $51,8 \pm 14,2$ anos).

Na internação, 24,6% dos pacientes necessitaram de terapia inotrópica. Não houve diferenças quanto à necessidade do uso de inotrópicos ($p = 0,70$) entre os grupos.

Em um ano a mortalidade total foi de 54,7%.

Na tabela 2, apresentamos os dados clínicos e característicos dos dois grupos, Chagas e não-Chagas.

Tabela 1 – Características da população estudada (média \pm DP)

Variável	Média (DP)	Min.-Máx.
Exame físico:		
PAS (mmHg)	105,9 \pm 27,7	6,0-200,0
FC (bpm)	90,1 \pm 19,0	46,0-150,0
Terceira bulha	93 (26,3%)	
Insuficiência mitral	238 (67,2%)	
Fibrilação atrial	90 (25,4%)	
Ecocardiograma:		
FEVE (%)	34,5 \pm 8,1	11,0-58,0
DDVE (mm)	72,1 \pm 8,7	51,0-100,0
AE (mm)	48,9 \pm 7,3	29,0-78,0
Laboratório:		
Sódio (mEq/l)	135,5 \pm 5,3	112,0-151,0
Uréia (mg/dl)	71,2 \pm 30,8	26,0-185,0
Creatinina (mg/dl)	1,5 \pm 0,5	0,7-7,7
Potássio (mg/dl)	4,5 \pm 0,7	2,7- 6,9
Hemoglobina (g/dl)	13,7 \pm 2,1	8,8-18,4
Albumina (g/dl)	3,5 \pm 0,7	1,7-5,8
Leucócitos (n/mm ³)	8.433,3 \pm 3.128,4	4.000-22.000
Uso de dobutamina	87 (24,6%)	

PAS - pressão arterial sistólica; FC - frequência cardíaca; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; Min. - mínimo; Máx. - máximo

Artigo Original

Tabela 2 – Comparação das médias das características entre chagásicos e não-chagásicos (DP)

Variável	Chagásicos	Não-chagásicos	p
N	122	232	
Idade	47,5 (12)	53 (14,9)	<0,001
Masculino	90 (73,8%)	161 (69,4%)	0,389
Exame físico			
PAS (mmHg)	97,0 (25,2)	110,3 (28)	<0,001
FC (bpm)	85,9 (20,5)	92,3 (17,9)	0,006
Terceira bulha	33,6%	22,4%	0,109
IM	76,2%	62,5%	0,227
Fibrilação atrial	27%	24,6%	0,611
Ecocardiograma			
FEVE (%)	32,9 (8,7)	35,3 (7,7)	0,005
DDVE (mm)	72,4 (7,5)	71,9 (9,3)	0,261
AE (mm)	49,2 (6,1)	48,7 (7,9)	0,339
Laboratório			
Sódio (mEq/l)	134,6 (5,7)	136,0 (5)	0,049
Uréia (mg/dl)	65,8 (24,4)	74,0 (33,4)	0,110
Creatinina (mg/dl)	1,4 (0,3)	1,5 (0,6)	0,067
Potássio (mEq/l)	4,4 (0,7)	4,5 (0,7)	0,317
Hemoglobina (g/dl)	13,9 (2,0)	13,6 (2,1)	0,226
Inotrópicos	27,9%	22,8%	0,709
Mortalidade 1 ano	67,2%	49,1%	0,001
Neuro-hormônios e citocinas			
Noradrenalina (pg/ml)	847 (528)	872 (597)	0,926
Interleucina-6 (pg/ml)	27,7 (42,2)	21,1 (47,6)	0,713
TNF-alfa (pg/ml)	33,3 (17,6)	14,8 (47,6)	0,001

N - número de pacientes; PAS - pressão arterial sistólica; FC - frequência cardíaca; IM - insuficiência mitral; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo.

Os pacientes com cardiomiopatia chagásica eram mais jovens ($p < 0,001$), apresentavam pressão arterial sistólica ($p < 0,001$) e frequência cardíaca ($p = 0,006$) menores, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p = 0,005$) e sódio mais baixo ($p = 0,049$). Entre os exames laboratoriais, a dosagem de TNF entre os chagásicos ($p = 0,001$) foi mais elevada (fig. 1).

A tabela 3 traça um paralelo de características clínicas, demográficas e laboratoriais entre os pacientes que foram submetidos à dosagem de neuro-hormônios e citocinas.

A análise multivariada incluindo fatores prognósticos da população total (fração de ejeção, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, hiponatremia, etiologia chagásica e TNF) indicou apenas a etiologia chagásica como fator preditor de pior prognóstico. A mortalidade do grupo chagásico foi significativamente mais elevada ($p = 0,001$) no período de acompanhamento de um ano (fig. 2).

Tabela 3 – Comparação das características entre chagásicos (CH) e não-chagásicos (não-CH) nos pacientes submetidos à dosagem de neuro-hormônios

Variável	CH (n = 11)	Não-CH (n = 52)	P
Idade (anos)	49,1 ± 14,2	57,0 (15,8)	0,105
Sexo masculino	63,6%	63,5	0,741
Peso (kg)	63,0 (20,0)	69,7 (16,6)	0,110
Altura (m)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	0,142
PAS (mmHg)	94,5 (14,4)	113,7 (34,6)	0,087
PAD (mmHg)	70,9 (11,4)	74,3 (20,6)	0,818
FC (bpm)	77,3 (14,9)	93,6 (21,6)	0,013
FEVE (%)	30,7 (6,4)	41,2 (13,9)	0,022
DDVE (cm)	7,2 (0,7)	6,9 (1,4)	0,355
AE (cm)	5,4 (0,7)	5,3 (0,9)	0,690
Fibrilação atrial	18,2%	32,7%	0,480
Anemia	45,5%	21,2%	0,128
Hemoglobina (g/dl)	13,6 (2,0)	13,6 (2,0)	0,984
Uréia (mg/dl)	60,2 (27,0)	73,7 (31,7)	0,250
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,5)	1,4 (0,5)	0,387
Sódio (mEq/l)	134,6 (4,8)	136,1 (4,5)	0,344
Potássio (mEq/l)	4,2 (0,6)	4,4 (0,6)	0,361
Noradrenalina (pg/ml)	847,1 (528,9)	872,6 (597,8)	0,926
Interleucina-6 (pg/ml)	27,7 (42,2)	21,1 (47,6)	0,732
TNF-alfa (pg/ml)	33,3 (17,6)	14,8 (47,6)	0,001

PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo.

Discussão

Este estudo teve como principal objetivo avaliar se os pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica realmente têm pior prognóstico de sobrevivência, como alguns estudos anteriores já haviam demonstrado. Além disso, também era uma meta identificar variáveis relacionadas à insuficiência cardíaca que poderiam justificar essa hipotética pior evolução.

A tentativa de prever evoluções clínicas, inesperadas ou não em pacientes com disfunção ventricular vem desafiando os cardiologistas há algum tempo. Diversos fatores preditores foram identificados: clínicos (pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca), hemodinâmicos (pressão capilar pulmonar, débito cardíaco, resistência vascular), eletrocardiográficos (hipertrofia ventricular, arritmia ventricular), laboratoriais (BNP elevado, sódio baixo, uréia e creatinina elevadas), entre outros, como a ausência do uso de betabloqueadores. A possibilidade de que a etiologia também pudesse interferir nesse prognóstico já foi estudada e demonstrada em recentes análises.

Freitas e cols.⁴ acompanharam uma coorte de 1.220 pacientes por nove anos. Entre estes, 20% eram chagásicos, e a etiologia mais freqüente foi a dilatada idiopática (37%). Todos os pacientes eram portadores de classes funcionais de II a IV

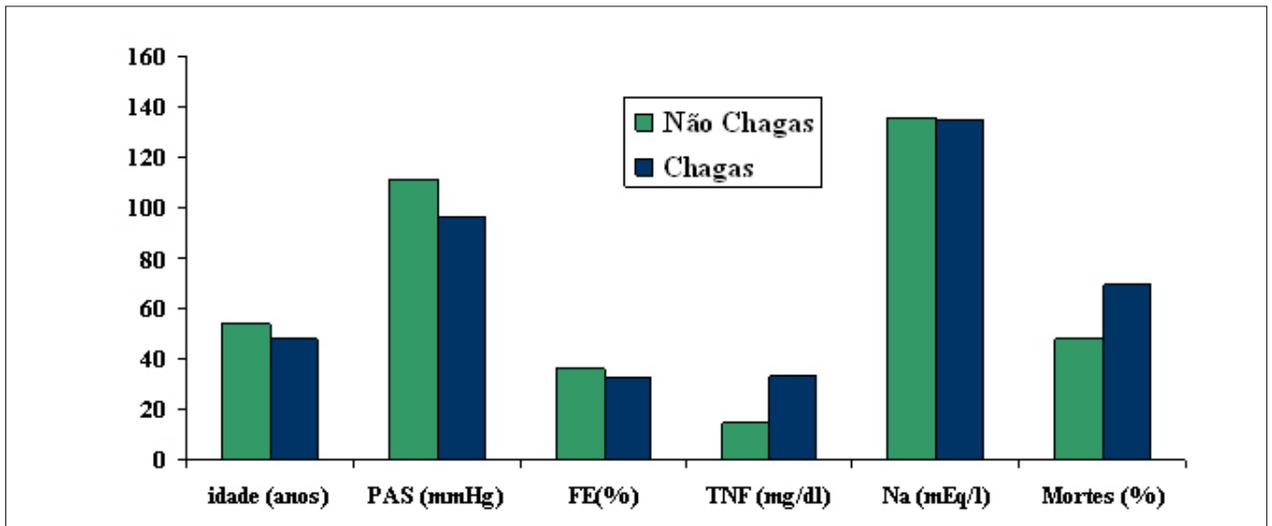


Fig. 1 - Variáveis com diferenças significativas entre pacientes chagásicos e não-chagásicos; PAS - pressão arterial sistólica; FE - fração de ejeção; TNF - fator de necrose tumoral; Na - sódio; $p < 0,001$: idade e PAS; $p = 0,001$: mortalidade e TNF; $p = 0,005$: FEVE; $p = 0,006$: FC; $p = 0,049$: sódio.

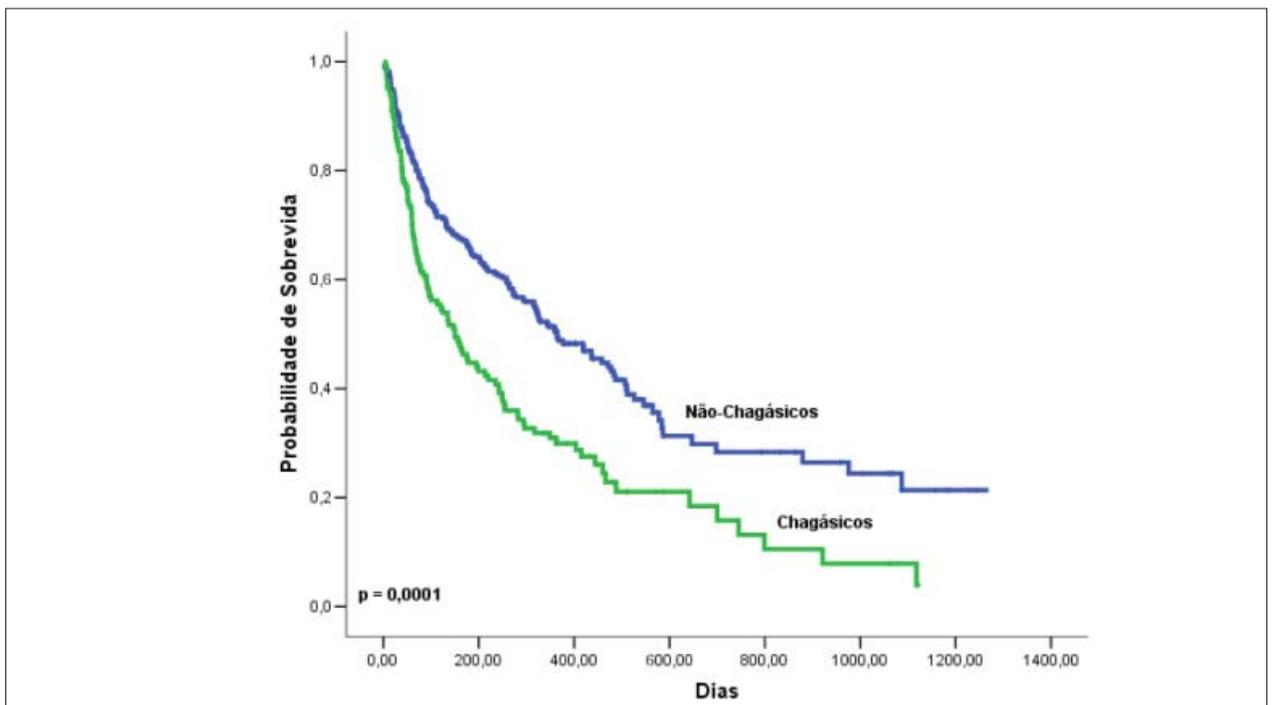


Fig. 2 - Curva de sobrevida de pacientes chagásicos e não chagásicos.

(NYHA), sendo 78% deles homens, com idade média de 45,5 anos, provenientes do ambulatório de insuficiência cardíaca. Ao final do seguimento, um total de 34% de pacientes havia falecido, 6% foram submetidos a transplante cardíaco e 2% a outras intervenções. Etiologia chagásica, diâmetro diastólico final e fração de ejeção do VE ao ecocardiograma foram identificados como preditores de mortalidade, sendo a etiologia chagásica reconhecida como o principal preditor.

A etiologia chagásica também foi preditora de pior prognóstico

em uma coorte de pacientes com diagnóstico recente de IC. O acompanhamento de 204 pacientes por 46 meses demonstrou, em análise multivariada, que as classes funcionais III e IV (2,7 vezes mais risco), a hipotensão sistólica (incrementos de 10 mmHg reduzem 25% o risco), a taquicardia (aumento de 10 bpm eleva o risco em 1,6 vezes), o aumento de creatinina (cada 0,25 mg/dl representa risco maior de 60%), a presença de terceira bulha (aumento de 3 vezes) e a etiologia chagásica ($p < 0,0001$) foram os preditores de pior sobrevida⁵.

Por sua fisiopatologia, a cardiomiopatia chagásica pode ser considerada distinta das demais. Diversos fatores são característicos desta, entre eles predomínio no sexo masculino, idade entre 30 e 60 anos, bloqueio de ramo direito usualmente associado com hemibloqueio anterior esquerdo, excesso de prevalência de arritmias (atriais ou ventriculares), graus variados de bloqueios atrioventriculares, ocorrência tanto de taquiarritmias quanto bradiarritmias, disfunção biventricular, presença usual de aneurisma apical de VE que geralmente contém trombos, fenômenos tromboembólicos frequentes e alta incidência de morte súbita. A própria evolução da doença da Chagas pode ter um papel importante na pior evolução que seus portadores apresentam. O tempo de evolução da doença é maior que em todas as outras etiologias, com duração muitas vezes superior a vinte anos, de forma que o coração pode otimizar todos os mecanismos compensatórios, mantendo os pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos por anos e mesmo décadas. Quando o paciente descompensa, é porque o dano miocárdico suplantou todos os mecanismos compensatórios, tornando a doença mais grave. Esse fato provavelmente não ocorre na maioria das IC de outras etiologias, com evolução mais curta, nas quais o tratamento prolongando a vida permite que os mecanismos compensatórios sejam otimizados e melhorem a sua evolução. Os prováveis motivos que justificam essa pior evolução em pacientes chagásicos são: mais extensa destruição miocárdica, quando comparada com outras etiologias, como isquêmica, hipertensiva ou idiopática⁷; privação social⁸; distúrbios de perfusão tecidual, associados com disfunções autonômicas⁹; severidade de arritmias ventriculares¹⁰; e maior incidência de disfunção ventricular direita¹¹.

Rassi Jr. e cols.¹² identificaram preditores específicos de maior risco de mortalidade, em seguimento crônico, para os cardiomiopatas chagásicos¹². Durante um período de 7,9 anos, 424 pacientes foram acompanhados, tendo ocorrido 130 óbitos. Seis fatores prognósticos independentes foram identificados, e cada um recebeu um número de pontos equivalentes à sua influência no escore de risco: classe funcional III ou IV da NYHA (5 pontos), evidência de cardiomegalia à radiografia de tórax (5 pontos), disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do QRS ao eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Posteriormente, três grupos de risco foram definidos: baixo risco (de 0 a 6 pontos), risco intermediário (de 7 a 11 pontos) e risco alto (de 12 a 20 pontos). As taxas de mortalidade em dez anos foram, respectivamente para os grupos, de 10%, 44% e 84%. No grupo de validação, essas taxas foram, respectivamente, de 9%, 37% e 85%.

Rassi Jr. e cols.¹³ realizaram uma revisão sistemática de literatura, com o objetivo de descrever quais preditores de mortalidade em indivíduos chagásicos são conhecidos e

já foram relatados. Avaliando estudos clínicos publicados entre 1985 e 2006, os autores constataram que baixa função ventricular esquerda, classes funcionais III ou IV da NYHA, cardiomegalia e taquicardia ventricular não-sustentada indicam um pior prognóstico desses pacientes.

Nossos resultados reforçam a hipótese de que os chagásicos com disfunção ventricular têm pior prognóstico. Os achados de hiponatremia, fração de ejeção mais comprometida, TNF-alfa sérica mais elevada e pressão arterial sistólica e frequência cardíaca mais baixas nos pacientes com Chagas, comparados com outras etiologias, são indicativos de que esses pacientes são mais graves, visto que todos esses preditores são reconhecidos pela literatura médica como sinalizadores de pior evolução.

O diferencial, e acreditamos que isto representa a maior contribuição deste estudo, é que esses resultados referem-se a pacientes agudamente descompensados, o que ainda não havia sido demonstrado. Os grandes estudos clínicos realizados em descompensação de IC, que avaliaram terapêutica ou mesmo estudos de registro, são usualmente realizados em países onde a prevalência de cardiomiopatia chagásica é pequena, o que inviabiliza análises sólidas sobre desfechos clínicos nessa etiologia. Todos os demais estudos que investigaram a etiologia como fator prognóstico da insuficiência cardíaca foram realizados em pacientes ambulatoriais, o que não possibilitava a inferência de que esses pacientes chagásicos também seriam mais graves quando descompensados, e não apenas durante seguimento ambulatorial crônico.

Conclusão

Dentre os portadores de IC descompensada, com quadro clínico semelhante, os chagásicos apresentaram pior prognóstico, provavelmente em decorrência de maior comprometimento cardíaco (fração de ejeção mais baixa), maior instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica e frequência cardíaca mais baixas) e maior ativação do sistema renina angiotensina (sódio mais baixo) e das citocinas (TNF-alfa).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 76-84.
2. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997; 60: 187-93.
3. Mady C, Cardoso RH, Barreto ACP, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994; 90: 3098-102.
4. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005; 102 (2): 239-47.
5. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 4: 309-13.
6. Nunes MCP, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007, doi:10.1016/j.ijcard.2007.06.012.
7. Higuchi ML, de Moraes CF, Pereira-Barreto AC, Lopes EA, Stolig N, Bellotti G, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*. 1987; 10: 665-70.
8. Lopes CBC. Influência de fatores socioeconômicos no prognóstico da insuficiência cardíaca. São Paulo: Ed USP; 2002.
9. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 975-81.
10. Martinelli M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1944-6.
11. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Dvalos VV, Gomez-Mancebo JR, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography*. 1998; 15: 271-8.
12. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 799-808.
13. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007; 115: 1101-8.