

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL (DINTER) UFRN-UERN  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DOENÇA DE CHAGAS: CARACTERIZAÇÃO DE FORMAS CLÍNICAS E  
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE NO OESTE DO ESTADO DO RIO  
GRANDE DO NORTE, BRASIL

CLÉBER DE MESQUITA ANDRADE

NATAL/RN

2015

CLÉBER DE MESQUITA ANDRADE

DOENÇA DE CHAGAS: CARACTERIZAÇÃO DE FORMAS CLÍNICAS E  
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE NO OESTE DO ESTADO DO RIO  
GRANDE DO NORTE, BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lúcia Maria da Cunha Galvão

Coorientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosiane Viana Zuza Diniz

Prof. Dr. Wogelsanger Oliveira Pereira

NATAL/RN

2015

Apoio ao Usuário  
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN – Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

Andrade, Cléber de Mesquita.

Doença de Chagas: caracterização de formas clínicas e estratificação do risco de morte no Oeste do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil / Cléber de Mesquita Andrade. – Natal/RN, 2015.

88f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Lúcia Maria da Cunha Galvão.

Coorientadores: Profa. Dra. Rosiane Viana Zuza Diniz

Prof. Dr. Wogelsanger Oliveira Pereira

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde.

1. Doença de Chagas – Tese. 2. Cardiomiopatia chagásica – Tese. 3. Acidente vascular encefálico isquêmico – Tese. 4. Megaesôfago – Tese. 5. Megacólon – Tese. I. Galvão, Lúcia Maria da Cunha. II. Título.

RN/UF/BSA01

CDU: 616.937(813.2)

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL (DINTER) UFRN-UERN  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito

Coordenadora do Doutorado Interinstitucional (DINTER) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eulália Maria Chaves Maia

NATAL/RN  
2015

CLÉBER DE MESQUITA ANDRADE

DOENÇA DE CHAGAS: CARACTERIZAÇÃO DE FORMAS CLÍNICAS E  
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE NO OESTE DO ESTADO DO RIO  
GRANDE DO NORTE, BRASIL

Aprovada em 12/03/2015

BANCA EXAMINADORA:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lúcia Maria da Cunha Galvão-PPgCF/PPGCSa/Centro de Ciências da Saúde/UFRN e Departamento de Parasitologia/ICB/UFMG (Presidente)

Prof. Dr. José Brandão Neto-Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde/UFRN (Membro interno)

Prof. Dr. Kerginaldo Paulo Torres-Departamento de Farmacologia, Centro de Biociências/UFRN (Membro interno)

Prof. Dr. Dalmo Correia Filho-Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM (Membro externo)

Prof. Dr. João Carlos Pinto Dias-Centro de Pesquisas René Rachou/CPqRR/FIOCRUZ-Minas (Membro externo)

Prof. Dr. Kleber Giovanni Luz-Departamento de Infectologia/Hospital Giselda Trigueiro/UFRN (Suplente interno)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliana Lúcia Tomaz do Nascimento-Departamento de Infectologia/Hospital Giselda Trigueiro/UFRN (Suplente interno)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Lages Silva-Departamento de Ciências Biológicas/UFTM (Suplente externo)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvana Maria Elói Santos- Departamento de Propedêutica Complementar, Faculdade de Medicina/UFMG (Suplente externo)

## **DEDICATÓRIA**

**A todos os professores e  
“professores” que a escola e a “vida” me  
deram...**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso Pai supremo, a quem atribuo ser o Orientador de todos meus passos e a quem agradeço e dedico todas as minhas conquistas.

Aos pacientes, pela confiança em mim depositada e em especial a dona Maria Antônia Xavier e Esmeraldo Vieira de Brito (Dai), minha eterna lembrança e todo meu respeito, descansem em paz! um dia nos encontraremos...

Aos meus pais, Benedito Salvador e Maria Florêncio, ele, com 88 anos, semianalfabeto, grande amigo e altamente destemido, ela, 80 anos, culta, doce e altamente serena. Obrigado pelo amor incondicional e pelo propósito de me colocar no caminho do bem.

A minha esposa, Ariádna, a quem Deus escolheu para ser minha amante e amiga, além de mãe dos nossos maiores “bens”. Obrigado pelo companheirismo e perdoe-me pela pouca atenção-depois dos seis anos de faculdade, seis anos de residência e quatro anos de doutorado, dias melhores virão, creio!... talvez, mais um ou dois de pós-doutorado, rsss...

Aos meus filhos, Andrezinho, Aninha, Alicinha e Amandinha que me deixam vivendo constantemente um estado indescritível de êxtase – ETERNO AMOR!!!

Aos meus irmãos e demais familiares, obrigado pela amizade e torcida. É muito boa a sensação de estarmos sempre juntos.

À Prof<sup>a</sup>. Lúcia Galvão, “mãe” enérgica, orientadora e grande incentivadora deste trabalho. Será sempre a minha referência de dedicação ao que faz...

Aos Profs. Rosiane Diniz e Wogel Pereira, não somente pela coorientação do nosso doutorado, mas especialmente pela boa relação desde que nos conhecemos.

Ao Prof. Egler Chiari pela satisfação de ouvir suas posições, justas, precisas e coerentes. Sempre terei “orgulho” da nossa convivência.

À amiga, Prof<sup>a</sup>. Antônia Cláudia Câmara, presente em todas as etapas deste trabalho e sempre procurando deixar mais simples as tarefas complicadas...

Ao entusiasmado e prático Prof. Paulo Guedes que me contamina de “energia científica” a cada encontro.

À Daniela Nunes, Kiev Martins e demais integrantes dos grupos de pesquisas que participo, obrigado pela convivência e pela ajuda de todos vocês.

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte e à Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, a primeira por realizar meu grande sonho de me formar médico e ainda confiar para ser aluno do seu Programa de Pós-Graduação, e a segunda, por deixar seguir um pouco os passos da minha mãe na carreira de magistério e poder continuar alimentando em mim o desejo de sempre aprender mais.

Aos meus ex-alunos Aglagilson, Paulo Diogo e Talles, os quais foram os primeiros membros do nosso projeto de extensão: Ambulatório de Doença de Chagas da UERN, ADOC-UERN e contribuíram significativamente para realização deste trabalho, em nome dos quais agradeço aos demais alunos participantes.

À Profa. Ellany Gurgel, colega de doutorado, pela troca de conhecimentos desde o início dos nossos projetos de pesquisas, além de intermediar nosso contato com alguns municípios participantes, em especial, Caraúbas.

Às Secretarias de Saúde Pública de todos os municípios participantes, obrigado pela parceria. Considerem-se convidadas para prolongarmos nossa relação, pois como sempre destaquei, este é mais que um projeto de doutorado, é um projeto de vida...

Ao meu amigo e estatístico Galttieri Tavares, pela presteza em me atender e me ensinar a estudar bioestatística.

A minha secretária e amiga Luciene, por me acompanhar a todas as visitas na área de campo de doença de Chagas e pelo cuidado demonstrado em tudo que me diz respeito.

Aos técnicos de radiologia, Raildo e Eduardo e ao radiologista Roberto Luz, os quais me subsidiaram na realização e interpretação das imagens radiológicas.

Aos membros da minha banca de qualificação, os professores Kleber Giovanni Luz e Eliana Tomaz e aos membros da minha banca de defesa, os professores João Carlos Pinto Dias, José Brandão Neto, Dalmo Correia e Kerginaldo Torres pelas críticas e sugestões pertinentes e principalmente pela oportunidade que me deram de fazermos uma “discussão” em alto nível.

À empresa Cardios por contribuir em nossa pesquisa com empréstimo de aparelhos de Holter, de fundamental importância em nosso projeto.

À Clínica Clio-Centro Clínico do Oeste, em nome do seu proprietário, Dr. Bernardo e todos seus funcionários, em especial, dona Nira que com sua simpatia



e atenção, fazia com que nossos domingos de trabalho fossem muito mais proveitosos e alegres.

Ao suporte financeiro concedido pelas agências de fomento à pesquisa, CNPq, CAPES, e FAPERN.

E, finalmente, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho, MUITO OBRIGADO!!!

**“A tarefa não é tanto ver aquilo  
que ninguém viu, mas pensar o que  
ninguém ainda pensou, sobre aquilo  
que todo mundo vê.”**

**Arthur Schopenhauer**

## RESUMO

O perfil clínico com classificação das formas clínicas e a gravidade da doença de Chagas foram avaliados em indivíduos sororreativos para o *Trypanosoma cruzi* procedentes da mesorregião Oeste Potiguar. Neste estudo transversal foram incluídos 186 indivíduos adultos, entre 23 a 78 anos de idade. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, aplicado um questionário clínico-epidemiológico e realizados eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma transtorácico, radiografia simples de tórax e contrastadas de esôfago e cólon. O Holter foi realizado em 98 pacientes e aplicado escores de risco de acidente vascular encefálico isquêmico e morte. A forma clínica indeterminada foi detectada em 51,6% (96/186) dos pacientes, a cardíaca em 32,2% (60/186), a digestiva em 8,1% (15/186) e a cardiodigestiva em 8,1% (15/186). Dos pacientes com a forma clínica digestiva, 7,0% (13/186) apresentaram diferentes grupos de megaesôfago (I a IV) e 12,9% (24/186) apresentaram megacólon de grau 1 a 3. Destes, 29,2% (7/24) com ambos os órgãos afetados. As alterações eletrocardiográficas foram observadas em 48,9% (91/186) dos pacientes e a arritmia ventricular complexa presente em 41,8% (41/98). Desses pacientes, 10,2% (19/186) apresentaram cardiomegalia, o aneurisma apical foi diagnosticado em 10,8% (20/186) e, as alterações da contratilidade miocárdica segmentar do ventrículo esquerdo em 33,9% (63/186). Em 7,5% (14/186) dos pacientes foi detectada insuficiência cardíaca com classes funcionais que variam de I a IV. A classificação da insuficiência cardíaca por estádios demonstrou que 36,4% (24/66), 30,3% (20/66), 15,2% (10/66), 13,6% (9/66) e 4,5% (3/66) dos pacientes apresentaram estágios A, B1, B2, C e D, respectivamente. O escore de estratificação de risco de acidente vascular encefálico isquêmico identificou 80,6% (150/186) dos pacientes em baixo risco, 15,6% (29/186) em moderado e 3,8% (7/186) em alto risco. O escore de risco de morte foi aplicado em 84 pacientes e 69,0% (58/84) mostraram baixo risco, 25,0% (21/84) intermediário e 6,0% (5/84) alto risco. Os resultados demonstraram a existência das principais formas clínicas da doença de Chagas em diferentes estágios de evolução, inclusive o registro da forma digestiva isolada; observou-se que um quarto dos pacientes com a forma indeterminada deveria ser considerado cardiopatas subclínicos ou pelo menos, pacientes de maior potencial evolutivo para outras formas clínicas ou fase pré-clínica, e confirmou-se a existência de correlação positiva entre o escore de risco

de morte e seus principais determinantes, insuficiência cardíaca, morte súbita e acidente vascular encefálico isquêmico, oferecendo mais um elemento para a tomada de condutas frente ao chagásico cardiopata.

**Palavras-chave:** *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, cardiomiopatia chagásica, megaesôfago, megacólon, acidente vascular encefálico isquêmico.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC - *American College of Cardiology*  
ADOC - Ambulatório de Doença de Chagas  
AE - Átrio esquerdo  
AHA - *American Heart Association*  
AV - Atrioventricular  
AVE - Acidente vascular encefálico  
AVEi - Acidente vascular encefálico isquêmico  
BAVT - Bloqueio átrio-ventricular total  
BENEFIT - *Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*  
BDAS - Bloqueio divisional ântero-superior  
BRD - Bloqueio de ramo direito  
BRE - Bloqueio de ramo esquerdo  
CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética  
CCC - Cardiomiopatia chagásica crônica  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CF - Classe funcional  
CNS - Conselho Nacional de Saúde  
DC - Doença de Chagas  
DNA - Ácido desoxirribonucleico  
DTUs - *Discrete Typing Units* (I – VI)  
ECG - Eletrocardiograma  
ELISA - *Enzyme linked immunosorbent assay*  
FC - Forma cardíaca  
FCD - Forma cardiodigestiva  
FD - Forma digestiva  
FE - Fração de ejeção  
FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
FI - Forma indeterminada  
FV - Fibrilação ventricular  
HAI - Hemaglutinação indireta  
IC - Insuficiência cardíaca  
IFI - Imunofluorescência indireta

IFN - Interferon  
IgG – Imunoglobulina  
IL – Interleucina  
kDNA - Ácido desoxirribonucleico do cinetoplasto  
mV – millivolt  
NK - *Natural killer cell* (Linfócitos )  
NO - Óxido nítrico  
NYHA - *New York Heart Association*  
P - Probabilidade de significância  
PCR - Reação em cadeia da polimerase  
RP - Razão de prevalência  
Rx - Radiografia  
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*  
SUS - Sistema Único de Saúde  
Tc - Grupo de *Trypanosoma cruzi* (TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV, TcVI)  
TNF - *Tumor necrosis factor*  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*  
Th1 - Linfócitos T auxiliares do tipo 1  
Th2 - Linfócitos T auxiliares do tipo 2  
TV - Taquicardia ventricular  
TVNS - Taquicardia ventricular não-sustentada  
TVP - Trombose venosa profunda  
TVS - Taquicardia ventricular sustentada  
VD - Ventrículo direito  
VE - Ventrículo esquerdo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa do Brasil, mostrando a região Nordeste e destacando em cinza o estado do Rio Grande do Norte, a mesorregião Oeste e os municípios estudados.....	33
Figura 2 - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes grupos de megaesôfago (A) e radiografias contrastadas de esôfago em pacientes com forma clínica digestiva, mostrando os quatro grupos de megaesôfago (I a IV) (B).....	42
Figura 3 - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes graus de megacólon (A) e radiografias contrastadas de cólon em pacientes com a forma digestiva e mostrando diferentes graus de megacólon (1 a 3) (B).....	44
Figura 4 - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes estádios da insuficiência cardíaca (A) e aneurisma apical do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, em corte apical modificado (B).....	45
Figura 5 - Distribuição das dez alterações eletrocardiográficas mais freqüentes em 91 pacientes chagásicos. BRD, bloqueio de ramo direito. BDAS, bloqueio divisional ântero-superior. BRE, bloqueio de ramo esquerdo. EV, extrassístole ventricular. AV, atrioventricular. TV, taquicardia ventricular.....	46
Figura 6 - Correlação positiva entre o escore de risco de morte e seus principais determinantes em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Escore de risco de acidente vascular encefálico isquêmico (A). Classificação de Lown para extrassístoles ventriculares (B). Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com o <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> , adaptada à doença de Chagas (C). AVEi, acidente vascular encefálico isquêmico. EV, extrassístole ventricular.....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis epidemiológicas de 186 indivíduos sororreativos para o <i>Trypanosoma cruzi</i> residentes na área rural do oeste do estado do Rio Grande do Norte.....	39
Tabela 2 - Distribuição das formas clínicas por faixa etária de 186 pacientes na fase crônica da doença de Chagas.....	41
Tabela 3 - Frequência de anormalidades ecocardiográficas em pacientes com diferentes formas clínicas da doença de Chagas crônica.....	48
Tabela 4 - Previsão de risco de acidente vascular encefálico isquêmico em 186 pacientes com doença de Chagas crônica.....	49
Tabela 5 - Previsão de risco de morte em 84 pacientes com doença de Chagas crônica.....	51



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 Transmissão do <i>T. cruzi</i> .....	20
2.2 Formas clínicas da doença de Chagas.....	21
2.3 Etiopatogenia da doença de Chagas.....	25
2.4 Resposta imune da doença de Chagas.....	27
2.5 Tratamento etiológico e critérios de cura da doença de Chagas.....	30
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
4 MÉTODO.....	33
4.1 Área de estudo.....	33
4.2 Seleção dos indivíduos.....	34
4.3 Considerações éticas.....	34
4.4 Avaliação clínica.....	34
4.5 Exames radiográficos.....	35
4.5.1 Radiografia simples de tórax.....	35
4.5.2 Radiografia contrastada do esôfago.....	35
4.5.3 Radiografia contrastada dos cólons.....	35
4.6 Eletrocardiograma.....	36
4.7 Ecocardiograma.....	36
4.8 Holter 24 horas.....	37
4.9 Análise estatística.....	37
5 RESULTADOS.....	39
6 DISCUSSÃO.....	54
7 CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES.....	78
ANEXO.....	87

## 1 INTRODUÇÃO

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas (DC) ainda representa um importante problema de saúde pública. A prevalência atual da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina é de aproximadamente 5,7 milhões de indivíduos, com o maior número de pessoas infectadas na Argentina, Brasil e México, seguido por Bolívia e Colômbia. No Brasil estima-se que cerca de 1,2 milhões de indivíduos estejam infectados pelo *T. cruzi* e ainda presente cerca de 230 mil casos de cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) (1).

A região Nordeste do país deve permanecer em alerta, pois seus vetores potenciais, espécies de triatomíneos nativas como, o *Triatoma brasiliensis* e o *Triatoma pseudomaculata* apresentam potencial invasivo de difícil controle (2).

As manifestações clínicas da DC apresentam variações regionais, até em regiões endêmicas de um mesmo país, associadas a diferentes fatores e por isso, aceitou-se historicamente como justificativa o aparecimento da forma digestiva (FD) ser mais frequente na região central do Brasil (3), assim como a baixa prevalência da CCC ao norte da Linha do Equador em relação ao sul (4).

A descrição das formas clínicas da DC tem sido geralmente estimada considerando a presença de sinais e sintomas, sem realização de radiografias contrastadas do esôfago e cólons, devido à dificuldade de executá-las. Por este motivo, na região Nordeste do Brasil, o acometimento intestinal da doença foi historicamente baseado em sinais e sintomas (5).

Na fase crônica da DC, acredita-se que cerca da metade de indivíduos infectados em área endêmica não apresenta manifestações clínicas com eletrocardiograma (ECG), radiografia (Rx) simples de tórax e Rx contrastadas de esôfago e cólons normais, o que caracteriza a forma indeterminada (FI) (6). Cerca de 20-30% dos pacientes desenvolvem a forma cardíaca (FC), 5-8% a forma esofagiana e 4-6% a forma intestinal (7). A forma digestiva (FD) é caracterizada por sintomas digestivos provenientes do megaesôfago e/ou megacólon resultantes de inflamação e fibrose do esôfago e/ou cólons associada à destruição do sistema nervoso autônomo, e posterior disfunção do órgão (8).

O principal responsável pelo alto índice de morte na DC é a CCC, caracterizada por manifestações como, arritmias complexas, insuficiência cardíaca (IC) e fenômenos tromboembólicos (9). Tais alterações cardíacas podem

aparecer após 10-20 anos da infecção chagásica (10). Mais de 80% dos mecanismos de morte encontrados na DC são de causas cardíacas: morte súbita, independente da fração de ejeção (FE); IC, em casos de FE inferior a 35% e em classe funcional (CF) III e IV, mesmo com tratamento clínico otimizado, e, o acidente vascular encefálico (AVE), presumivelmente embólico, significativo nos pacientes com função sistólica preservada ou discretamente deprimida (11).

Estudos anteriores em áreas endêmicas demonstraram uma forte associação entre pacientes com lesões encefálicas isquêmicas e DC (12-18). Desta forma, a sorologia para DC, especialmente em áreas endêmicas, deveria fazer parte da rotina de exames dos pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) (19).

O aneurisma apical do ventrículo esquerdo (VE), alteração estrutural comum na CCC, apresenta-se como um fator de risco importante para o surgimento de eventos cardioembólicos (20). Tal alteração estrutural, disfunção sistólica do VE, idade maior que 48 anos e alteração primária de repolarização ventricular ao ECG são fatores independentes para AVEi. Estas variáveis compõem um escore para determinação do risco de AVE embólico no paciente chagásico, estratificando-o em baixo, moderado e alto risco, com fins de propor medidas adequadas para profilaxia de tal desfecho mórbido (21).

Do mesmo modo para AVEi, a identificação das variáveis: IC, CF III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA) (22), cardiomegalia ao Rx de tórax, alteração da contratilidade miocárdica global ou segmentar, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24h (Holter), baixa voltagem do QRS ao ECG e sexo masculino, permitiram determinar um escore capaz de identificar pacientes de baixo, intermediário e alto risco de morte em 10 anos, naqueles com CCC ou com acometimento típico da doença ao ecocardiograma, tornando-se útil a adoção de estratégias terapêuticas e acompanhamento (23).

A primeira descrição científica de infecção pelo *T. cruzi* no estado do Rio Grande do Norte (RN) foi realizada em estudo de soroprevalência com 15,5% de positividade (24). O RN foi incluído em inquéritos de abrangência nacional como, o primeiro inquérito sorológico, realizado entre 1975 e 1980 em população rural com a estimativa da prevalência nacional de 4,22% e a do RN, 1,78% (25); no segundo inquérito realizado de 1989 a 1997, em 18 estados brasileiros, entre

escolares de 7 a 14 anos, a prevalência geral foi de 0,14%, no RN foi de 0,2% (26). No último inquérito nacional, de 2001 a 2008, entre crianças de até cinco anos de idade, estando em foco, casos de transmissão congênita do *T. cruzi*, a prevalência foi 0,1%, correspondendo a 104 sororreativos, sendo uma criança encontrada com sorologia reativa no RN, mas de provável transmissão vetorial, uma vez que a sorologia de sua mãe fora negativa (27).

Dados recentes demonstraram a estimativa de soroprevalência do *T. cruzi* em 6,5% na mesorregião Oeste Potiguar, sem, contudo nada descrever sobre aspectos clínicos da doença (28). Com base especialmente neste inquérito soropidemiológico, nosso estudo teve como intuito detectar as diferentes formas clínicas da DC crônica em indivíduos sororreativos do oeste do estado do RN e avaliar o peso médico social, com aplicação de escores de riscos de AVEi e morte, além de determinar as variáveis clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas ou ecocardiográficas correlacionadas à gravidade da doença, tendo como hipótese que se encontraria diferentes formas clínicas e gravidade, tal como se observara isoladamente em ambulatórios e pronto-socorros da região.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Há 106 anos, o médico e pesquisador brasileiro, Carlos Chagas, elucidava de forma inédita na medicina: uma nova enfermidade humana – posteriormente conhecida como doença de Chagas; o agente etiológico - o protozoário *Trypanosoma cruzi*; seu principal vetor - inseto hematófago que transmite o parasito ao homem, além de reservatórios silvestres e domésticos, fechando todo o ciclo biológico da doença (29). Pesquisas paleoparasitológicas posteriores descrevem que esta infecção vitimava latino-americanos há milhares de anos. (30).

A DC é globalmente a terceira mais importante doença parasitária em termos de relevância epidemiológica, atrás apenas da malária e da esquistossomose (31). Historicamente restringia-se a áreas rurais de muito baixo desenvolvimento social, em praticamente todos os países da América Latina. Entretanto com os movimentos sociais cada vez mais frequentes, a DC passa a ser considerada como um sério problema nos Estados Unidos da América e Europa (32).

### 2.1 Transmissão do *T. cruzi*

A transmissão vetorial ainda se apresenta como a mais importante via de infecção para os seres humanos pelo *T. cruzi*, que ocorre pela penetração do parasito através da pele lesada ou mucosa íntegra a partir da hematofagia exercida pelo triatomíneo, o inseto vetor. (1). A segunda forma de transmissão do *T. cruzi* é a via transfusional, com possível subestimação de sua prevalência (33) e, atualmente a principal fora da América Latina especialmente, nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália e Japão pela crescente migração de latino-americanos infectados para estes países e pela ausência de um controle sorológico mais eficaz nos bancos de sangue (34). A transmissão vertical do *T. cruzi* pela via transplacentária, incide desde 1% no Brasil até 7% em países como, Paraguai e Bolívia (35). Entretanto, existem outros mecanismos de transmissão, denominados ocasionais tais como, manipulação de animais infectados; acidentes em laboratório e transplante de órgãos (36). Todavia, com a efetivação dos programas de controle aos principais vetores na América Latina, a via oral passou a ser a forma de transmissão mais comum em países como o Brasil, contraída em surtos de infecção a partir da ingestão de alimentos contaminados, usualmente

durante a preparação de alguns alimentos, como moagem de cana-de-açúcar e açaí (37, 38).

Para ocorrência da infecção chagásica por via vetorial são necessárias a suscetibilidade dos indivíduos, a presença de triatomíneos infectados, o percentual de formas tripomastigotas do *T. cruzi* nas fezes e urina dos triatomíneos e sua capacidade de penetração. As variáveis dependentes do vetor são o grau de antropofilia, intervalo de tempo entre o repasto e a defecação e, o número de formas infectantes eliminadas nas fezes e urina. Em condições naturais, o tamanho do inóculo do *T. cruzi* na infecção inicial e nas reinfecções é pequeno e contribui para explicar a maioria dos quadros infecciosos, assintomático ou oligossintomático. Outro determinante importante da gravidade da doença é a reinfecção, uma vez que os pacientes de área não endêmica, que não são expostos a reinfecções, praticamente não apresentam evolução da FI para as diferentes formas clínicas, ao contrário de áreas endêmicas, em que 2-5% desses pacientes nesta forma inaparente, evolui a cada ano, para uma das formas determinadas da doença (7, 39). Esta evolução também dependerá das diferenças biológicas de cepas ou genótipos do parasito, quanto a sua morfologia, antigenicidade, patogenicidade, composição genética evidenciada por isoenzimas e ainda, por marcadores moleculares que distinguem os diferentes grupos do *T. cruzi* (40, 41).

## **2.2 Formas clínicas da doença de Chagas**

A infecção chagásica humana pode desenvolver quadros clínicos com características próprias, apresentando uma fase aguda, em geral sem sintomatologia, seguida de uma fase crônica assintomática, ou acompanhada por manifestações cardíacas, digestivas, cardiodigestivas ou neurológicas, com exarcebações agudas, dependendo da localização e intensidade das lesões (42). A fase aguda se instala após um período de incubação variável entre sete e dez dias e tem uma duração de um a dois meses e, na maioria dos casos apresenta evolução sem sintomatologia, ou envolvimento neurológico quase sempre fatal. É caracterizada pela intensa multiplicação do parasito no sangue e nos tecidos onde ocorrem processos degenerativos e inflamatórios multifocais, e 90% dos pacientes sobrevivem e evoluem para a fase crônica (43). Na fase crônica ocorre diminuição drástica da parasitemia tornando-se subpatente, e o parasito pode ou não ser detectado pelos métodos parasitológicos indiretos tais como, o

xenodiagnóstico e hemocultura e, ainda por métodos moleculares como, a reação em cadeia da polimerase (PCR) (36). A comprovação do diagnóstico na infecção chagásica é essencialmente pela pesquisa de anticorpos do isotipo IgG anti-*T. cruzi*, usando dois métodos sorológicos distintos tais como, *Enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI) ou hemaglutinação indireta (HAI) que podem determinar o diagnóstico quase na totalidade dos casos (44).

A maioria dos indivíduos permanece na fase crônica sem sintomas e/ou alterações clínicas eletrocardiográficas ou radiológicas, correspondendo à FI da infecção. Esses pacientes permanecem durante toda a vida neste estágio ou evoluem para formas clínicas definidas como as formas cardíacas e ou digestivas. Um estudo com 400 pacientes na FI na área endêmica de São Felipe, Bahia, durante 10 anos mostrou que 24% desenvolveram a FC em intensidade variável e 5,2% a FD (45). As alterações cardíacas em indivíduos com a FI podem ser identificadas por métodos mais sensíveis, mas seu significado não está bem definido e até o momento não se conhece porque alguns pacientes infectados com o *T. cruzi* nunca desenvolvem a doença. Os fatores como, a virulência e diversidade genética do parasito, inóculo, perfil imunogenético do hospedeiro entre outros, talvez possam contribuir para o aparecimento das diversas manifestações da infecção chagásica. Outro fator que deve ser considerado é a possível infecção com o *Trypanosoma rangeli*, não patogênico para o homem e coexiste com o *T. cruzi* em áreas endêmicas para a DC em diversos países da América Latina, inclusive no Brasil e, provavelmente pode ser responsável pela positividade sorológica de alguns indivíduos considerados chagásicos na FI (46).

As manifestações cardíacas são as mais frequentes (29, 43, 47), com grande tropismo do *T. cruzi* pelo miocárdio, determinando lesões em todos tecidos constitutivos do órgão, também resultante de inflamação e fibrose, com destruição do sistema de condução cardíaco, gerando sintomas cardiovasculares, alterações eletrocardiográficas e/ou cardiomegalia ao Rx simples do tórax (48). A CCC é a maior causa de morbidade da DC em cerca de 30-40% dos pacientes na faixa etária entre 20 e 50 anos, os quais podem apresentar prognóstico e evolução variáveis, desde quadros assintomáticos com pequenas alterações eletrocardiográficas, até IC avançada, fenômenos tromboembólicos, arritmias complexas ou morte súbita (43, 47, 49, 50). A IC apresenta-se geralmente, como

biventricular embora as manifestações do coração direito sejam as mais evidentes (51). A embolia pulmonar e sistêmica é uma complicação comum na CCC e surge a partir de trombos murais das câmaras cardíacas e de trombose venosa profunda (TVP), devido ao baixo débito cardíaco e a presença de aneurisma apical (52).

Quanto à gravidade da arritmia ventricular, esta tende a correlacionar-se ao grau da disfunção ventricular esquerda, embora não seja raro, encontrar pacientes com CCC e taquicardia ventricular (TV) ou bloqueio atrioventricular total (BAVT) que tenham função ventricular global preservada (51,53). As extrassístoles ventriculares podem ocorrer em 15 a 55% dos indivíduos com sorologia reativa (51, 54), sendo geralmente isoladas, mas quando complexas e principalmente associadas a outras alterações eletrocardiográficas revelam maior correlação com a função e os diâmetros sistólico e diastólico ventricular esquerdo (54, 55). A TV pode ser registrada em ECG convencional, porém o caráter paroxístico faz com que este não seja o método ideal para sua detecção, sendo mais utilizado a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua - Holter 24h (56). A morte súbita predomina em indivíduos do sexo masculino, entre 30 e 50 anos, e pode ocorrer durante as atividades rotineiras (57).

O ECG de 12 derivações fornece dados relevantes para o diagnóstico e prognóstico dos pacientes chagásicos, embora com baixa sensibilidade para detectar dano miocárdico quando comparado aos exames mais sofisticados (55). Entretanto, o indivíduo infectado com ECG normal tem excelente prognóstico em médio prazo (58, 59). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes na CCC, embora inespecíficas, são as extrassístoles ventriculares, isoladas ou repetidas. O bloqueio de ramo direito (BRD) encontra-se presente em 13-35% dos pacientes e quando associado ao bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (BDAS) do feixe de His, representa o padrão mais sugestivo da doença, principalmente em faixas etárias mais jovens (60). Outras alterações eletrocardiográficas estão representadas por baixa voltagem do complexo QRS, alterações primárias da repolarização ventricular, sendo marcadores potenciais para prever risco de AVEi e/ou morte (21, 54, 61, 62).

As manifestações digestivas da DC correspondem às alterações funcionais observadas no esôfago e intestino que levam à formação dos “megas” e apresentam uma prevalência em torno de 10,9% com divergências, dependendo



do tipo de estudo realizado. Estudos clínico-radiológicos mostram maior frequência do megaesôfago (50), no entanto, os anátomo-patológicos mostram que o megacólon seria a manifestação digestiva de maior frequência (63). A distribuição das formas digestivas apresenta diferenças regionais nítidas conforme o país ou região analisada. No Brasil existe uma maior incidência destas formas nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás e Bahia, sendo o megaesôfago a forma mais comum. Na Bahia predominam as formas cardíacas, em Goiás os “megas”, em Minas Gerais a forma cardiodigestiva (FCD), no Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro a FI (50). A ocorrência do megaesôfago é mais comum na fase crônica da DC, porém o tempo necessário para o seu desenvolvimento após a fase aguda é variável, evoluindo rapidamente como justificado pela presença de megaesôfago em crianças, ou dentro de um a três anos em adultos (64) ou ainda, a evolução lenta demorando até 13 anos para se manifestar (65). Existe o consenso de que o tempo necessário para a evolução das alterações esofágicas é menor do que o necessário para desenvolver cardiomiopatia.

O diagnóstico da FD da DC é realizado por meio de exames clínicos e radiológicos que avaliam a motilidade e dilatação do órgão. Esta forma é caracterizada, na presença ou não dos sintomas digestivos, quando se detecta alterações às radiografias contrastadas de esôfago, megaesôfago do grupo I ao IV (66) e/ou radiografias contrastadas de cólons, megacólon grau 1 ao 3 (67). Alguns fatores podem estar envolvidos na gênese das formas digestivas tais como, desnervação intrínseca desencadeada por *T. cruzi* ao longo do plexo nervoso do esôfago e intestino (68, 69), que afeta a função desses órgãos, especialmente esôfago e cólon sigmoide, que dependem de uma coordenação harmoniosa para impulsionar o seu conteúdo através de seus esfíncteres distais, os quais devem ser abertos por mecanismo reflexo, tendo como desfecho o megaesôfago e megacólon, chamada fase descompensada da doença (70). Tal desnervação pode ser desencadeada por tropismo de diferentes cepas do parasito (71) e por reação cruzada entre antígenos do *T. cruzi* e tecidos do hospedeiro (72).

O megacólon é a segunda manifestação digestiva em frequência e importância, e pode ser isolado ou associado com dilatações de outras partes do tubo digestivo, principalmente com o megaesôfago. A frequência desta

manifestação na DC não é bem determinada devido à dificuldade com o seu diagnóstico, estimando-se que seja um terço em relação ao megaesôfago. Na fase inicial da dilatação intestinal o único sintoma é a constipação e os exames radiológicos são raramente realizados (50). O diagnóstico é realizado com o enema baritado quando o diâmetro do cólon for igual ou superior a 6cm, segundo Ximenes (73).

A reativação aguda da DC crônica é considerada como outra forma clínica desta infecção, como sugerido por Chagas (74), observando os sintomas agudos ou sub-agudos em pacientes com CCC. Esta manifestação clínica ocorre devido a um desequilíbrio imunológico do hospedeiro induzido por drogas imunossupressoras ou infecções associadas.

### **2.3 Etiopatogenia da doença de Chagas**

Os mecanismos que determinam as manifestações clínicas da DC ainda não foram completamente elucidados, porém duas principais hipóteses têm sido propostas para explicar a patogenia da doença. A primeira hipótese está baseada na persistência do parasito como o principal responsável pela patologia, sendo apoiado por evidências de que o *T. cruzi* encontra-se próximo ou no interior de áreas atingidas (75, 76). A segunda defende que o dano tecidual seria desencadeado por uma resposta imune do hospedeiro contra os seus próprios antígenos, autoimunidade (77), ou mesmo, ambos os mecanismos envolvidos (78, 79). A ausência do parasito na fase crônica da infecção e a dificuldade para sua confirmação nos estudos histopatológicos em necrópsias de pacientes chagásicos têm sido descritas (80-82). Dados de imunohistoquímica por imunoperoxidase (83, 84) têm permitido visualizar o parasito ou seus antígenos em cortes histológicos (85, 86).

O *T. cruzi* e seus produtos antigênicos no processo evolutivo da DC podem funcionar como estimuladores ou depressores da resposta imune. Dados têm sugerido a associação entre o processo inflamatório e a presença do parasito, de seus antígenos e/ou ácido desoxirribonucleico (DNA), considerando uma maior eficiência do sistema imune em destruir as células infectadas do que a participação de mecanismos autoimunes (87). A associação entre a presença do parasito e inflamação moderada ou severa tem sido relatada, mas sem estabelecer correlação direta entre o parasito e a intensidade de inflamação (88). O DNA nuclear do parasito também tem sido detectado em tecidos cardíacos de

pacientes chagásicos com lesões inflamatórias severas, por amplificação do DNA do parasito pela PCR e hibridização com sondas internas específicas e, não foi detectado em tecido cardíaco de pacientes assintomáticos ou soronegativos, o que reforça a importância deste ou de suas frações como estimulador das reações inflamatórias (89). Sequências do Ácido desoxirribonucleico do cinetoplasto (kDNA) dos minicírculos do *T. cruzi* foram amplificadas pela PCR em tecidos esofageanos de pacientes chagásicos com megaesôfago, mostrando uma forte correlação entre a forma clínica e a presença do parasito (90). A persistência do parasito no miocárdio também foi demonstrada por amplificação do seu DNA em biópsias miocárdicas de pacientes nas formas indeterminada e cardíaca da doença (91).

A diversidade de formas clínicas da DC parece ser determinada por diversos fatores como, intensidade do parasitismo e o tropismo do parasito por diferentes tecidos que suscitaria diferenças na expressão de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, com respostas imunológicas específicas (92-95). Várias técnicas bioquímicas e moleculares têm demonstrado uma grande diversidade genética das populações do *T. cruzi* e permitiram a classificação das cepas do *T. cruzi* inicialmente em duas linhagens principais *T. cruzi* I e II (96) e, posteriormente por consenso foi recomendado que as cepas do parasito devem ser referidas por seis DTUs (*Discrete typing units*) *T. cruzi* I-VI. Esta nomenclatura unificada melhoraria a comunicação dentro da comunidade científica envolvida na investigação do *T. cruzi* (97) e o entendimento das questões biológicas básicas, características eco-epidemiológicas e patogenicidade dos grupos (98).

Todas as DTUs são capazes de desencadear a DC com distribuição geográfica distinta. A DTU I não favorece a forma digestiva, enquanto as DTUs II e V aparentemente seriam mais “patogênicas”, determinando as manifestações cardíaca e digestiva (98). A infecção humana por TcI está presente em pacientes com a FC e quadros de meningoencefalite em imunocomprometidos, no México, América Central, países do norte da América do Sul e Amazônia (99-101). O TcII, aparentemente mais patogênico, predomina nas regiões sul e central da América do Sul, portanto, em países abaixo da bacia amazônica e encontra-se associado à CCC e uma proporção substancial de megaesôfago e megacólon (102, 103). Infecções humanas pelo TcIII são raras e estão geralmente associadas com o ciclo silvestre no Brasil e países vizinhos, aparentemente, predominam em

pacientes na FI da doença, embora já descrita anteriormente na FCD (104, 105). O TcIV tem sido isolado com menos frequência, embora com pouquíssimos casos entre humanos (99, 106). Pouco se sabe sobre os hospedeiros silvestres do TcV e TcVI, que até agora, foram isolados principalmente de seres humanos ou de triatomíneos domiciliados em países como Bolívia, Paraguai, Chile e Argentina (99, 107, 108).

Encontra-se bem documentada a existência de agregação familiar de casos de CCC, sugerindo o envolvimento de componentes genéticos de susceptibilidade no desenvolvimento da cardiomiopatia (109).

#### **2.4 Resposta imune da doença de Chagas**

A natureza da imunidade protetora adquirida contra a infecção pelo *T. cruzi* e os mecanismos pelos quais o parasita evade a resposta imune do hospedeiro não foram ainda totalmente esclarecidos, embora evidências mostrem a participação das respostas celular e humoral nesse processo. A indução rápida da imunidade contra patógenos como, *T. cruzi*, *T. gondii*, *M. tuberculosis* e outros (110) é um passo crítico para o estabelecimento do balanço da relação entre patógeno/hospedeiro, o qual permite que ambos sobrevivam à fase inicial da infecção e progridam para infecção latente. Na passagem do *T. cruzi* do hospedeiro invertebrado para o homem o parasito deve sofrer uma pressão seletiva do sistema imunológico do hospedeiro ocorrendo destruição de alguns clones menos resistentes, pois as subpopulações de linfócitos T CD4+ e CD8+ exercem um papel ativo no controle da infecção pelo *T. cruzi* (111). O tropismo tecidual parece ser determinado pelas subpopulações de linfócitos T presentes nos órgãos ou tecido. Em pacientes chagásicos crônicos, a caracterização do infiltrado inflamatório por fenotipagem das células e a análise de citocinas teciduais associados com a presença ou ausência de antígenos do parasito nas lesões, sugerem que a resposta de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) estaria associada com a disseminação do *T. cruzi* e a resposta de linfócitos T auxiliares do tipo 1(Th1) com o controle do parasitismo tecidual, uma vez que a pequena quantidade de antígenos do *T. cruzi* foi relacionada com as elevadas taxas de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e a intensa concentração de antígenos com a citocina-IL-4 (86, 88).

Pacientes com a FC apresentam infiltrado inflamatório com predominância de células T CD8+, com reduzido número de células T CD4+ (112). O baixo nível

de CD4+ nas lesões cardíacas e a diminuição do CD4+ no sangue periférico de pacientes com formas avançadas de megaesôfago (113) sugerem que algum tipo de imunossupressão deve estar associado ao parasitismo sanguíneo e tecidual com consequente participação na evolução das formas sintomáticas da DC. Estes dados apontam que a persistência do parasito nos tecidos do coração e esôfago na fase crônica da DC parece estar fortemente associada com os processos patológicos desenvolvidos pelos hospedeiros nestes órgãos. Todavia, o papel preciso destas células nos animais e no homem ainda não está bem esclarecido, sendo necessárias outras investigações para verificar a importância da pressão imunológica do hospedeiro sobre o tropismo do parasito por diferentes órgãos.

O IFN- $\gamma$  é crítico no controle da replicação do patógeno e na ausência da resposta imune inata, o controle inicial da replicação do parasito dependente de IFN- $\gamma$  é comprometido. A citocina ativadora de células NK, IL-12, é essencial para induzir resposta imune dependente de IFN- $\gamma$  ambas inata e adaptativa, contra *T. cruzi* (114, 115, 116). IFN- $\gamma$  ativa macrófagos infectados com *T. cruzi* a produzirem óxido nítrico (NO), o qual é responsável pelo controle do crescimento do parasito intracelular (117). Produção de IFN- $\gamma$  é também implicada na indução da produção de TNF e IL-1 $\beta$  por macrófagos. TNF é produzido em quantidades significantes por macrófagos peritoneais e miócitos cardíacos *in vitro* quando na presença de *T. cruzi* e IFN- $\gamma$ , e atua de maneira autócrina sobre os macrófagos e miócitos cardíacos infectados, desempenhando papel fundamental no controle da replicação intracelular do parasito e modulação da produção de quimiocinas por essas células. Isto sugere que no miocárdio essas citocinas pró-inflamatórias podem controlar o parasitismo e a formação da inflamação por mecanismos dependentes de quimiocinas. Os linfócitos T são as principais células na imunidade celular que se tornam sensibilizadas durante a infecção, quando estimulados com antígenos apropriados, secretam uma variedade de citocinas que modulam às respostas imune e inflamatória e, conseqüentemente migração celular para o local do estímulo antigênico. Hipersensibilidade do tipo tardia, ensaios de inibição da migração de macrófagos e resposta blastogênica são normalmente positivos em humanos e animais infectados com *T. cruzi*, deixando clara a participação da imunidade celular contra o parasito. Portanto, o controle da infecção por *T. cruzi* é dependente de um somatório de efeitos no qual participam

anticorpos, linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, granulócitos e plaquetas, além da dependência genética do hospedeiro.

A resposta imune contra a infecção pelo *T. cruzi* é considerada complexa e diferentes tipos de respostas ocorrem em compartimentos distintos do sistema imune, como a indução da proliferação de células B. A ativação policlonal de células B é uma característica de inúmeras infecções, onde uma forte indução policlonal destas células resulta em gama-hiperglobulinemia que, pode ser crucial para a defesa inicial do hospedeiro em resposta a um microorganismo devido à presença de anticorpos específicos em estruturas conservadas nos patógenos. Embora proteínas do parasito sejam capazes de induzir a expansão de células B, sua contribuição na resistência do hospedeiro ainda continua sendo motivo de discussão.

Até o momento, os mecanismos imunopatogênicos envolvidos na gênese das lesões cardíacas, durante a fase crônica da doença, não estão completamente esclarecidos. O balanço entre a produção de citocinas pró-inflamatórias, antiinflamatórias, quimiocinas e o perfil do infiltrado inflamatório são fatores importantes na patogenia ou na resistência a infecção pelo *T. cruzi* (118, 119). Sabe-se que algumas citocinas modulam a expressão de quimiocinas que, por sua vez, agem sobre os mais diferentes tipos celulares: linfócitos, monócitos, células dendríticas, células natural killer (NK), eosinófilos e basófilos, através de receptores de quimiocinas expressos nos mesmos, direcionando assim o infiltrado inflamatório observado durante as fases aguda e crônica da infecção (120, 121).

O principal suporte para o envolvimento de processos auto-imunes na patogênese da DC crônica foi durante muito tempo a dificuldade em detectar o parasitismo tecidual, sugerindo que os processos inflamatórios que ocorriam nesta fase não seriam induzidos pelo parasito ou contra o mesmo e sim por auto-antígenos. Apesar de um grande número de componentes teciduais de hospedeiros vertebrados apresentarem reações cruzadas com antígenos do *T. cruzi*, muitos dos auto-anticorpos produzidos são de natureza heterófila (122) não relacionados com a patologia da DC (123). Outros fatores não concordantes com a presença de processos auto-imunes na DC são a variabilidade na faixa etária dos pacientes sintomáticos, a ausência de exacerbações e remissões de manifestações clínicas, ausência de auto-anticorpos típicos em níveis elevados e constantes, e o não envolvimento sistêmico de diferentes órgãos (124).

## 2.5 Tratamento etiológico e critérios de cura da doença de Chagas

Atualmente há somente dois fármacos comprovadamente ativos contra o *T. cruzi*, disponíveis para uso clínico, o nifurtimox e o benzonidazol, ambos tripanomicidas contra as formas tripomastigotas e, em menor intensidade, também contra as formas amastigotas (125), sendo o benzonidazol o único disponível no mercado brasileiro. No entanto, ainda há necessidade de compostos ativos e de baixa toxicidade que possam substituí-los em triagens clínicas. Diante das dificuldades e controvérsias devido ao período de tratamento, pelo menos 60 dias, à toxicidade e efeitos colaterais advindos desses fármacos, além da escassez de métodos de diagnóstico que forneçam uma avaliação pós-terapêutica segura, o tratamento tem sido questionado. Todavia, ele é indicado na fase aguda e infecção congênita, na fase crônica recente, nas formas clínicas indeterminada, nas formas cardíacas leves e digestivas, casos de transplantes de órgãos e reativação (44).

O tratamento etiológico anti-*T. cruzi* na fase crônica parte do pressuposto que a DC é uma enfermidade essencialmente infecciosa e que o agente etiológico persiste em latência no organismo humano, sendo responsável por um estado inflamatório em tecidos como o miocárdio, esôfago e intestino, de baixa intensidade, mas de caráter incessante (60). O benzonidazol utilizado em tratamento de pacientes assintomáticos, presumivelmente na FI, demonstrou negatização de xenodiagnóstico e de provas sorológicas por queda dos níveis de anticorpos anti-*T. cruzi* circulantes (126, 127). Isto foi ainda mais evidente, quando os pacientes tratados foram crianças, com soroconversão e cura parasitológica em cerca de 60%, após seguimento de apenas 3-4 anos (128, 129).

Em pacientes com CCC há evidências, a partir de modelos experimentais de infecção pelo *T. cruzi*, nos quais o tratamento específico retarda a evolução da cardiopatia, por redução da carga parasitária (130, 131, 132). Além disso, evidências com base em desfechos clinicamente relevantes demonstraram efeito positivo, alterando favoravelmente a história natural da doença (133-137). Portanto, à luz do conhecimento atual, o tratamento etiológico também deve ser direcionado para os pacientes com CCC, a não ser para condições muito avançadas de dano miocárdico e enquanto se aguarda por evidências conclusivas do estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado - *Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis* (BENEFIT)

(138). Desta forma, embora ainda que seja objeto de controvérsia, o tratamento etiológico deve como regra, ser oferecido à maioria dos pacientes com a FI e determinadas da doença (139).

A pesquisa de novos compostos com atividade tripanosomicida tem sido observada e estimulada, especialmente aqueles que sejam de baixa toxicidade e maior eficácia para o tratamento na fase crônica da doença de Chagas. Esses novos compostos tripanosomicidas se colocam como promissores, a partir de testes pré-clínicos em uso isolados ou associados aos fármacos já conhecidos e, destacam-se o posaconazol (140), o ravuconazol (141), e o fexinidazol (132).

A avaliação pós-terapêutica na DC continua ainda um problema aberto, uma vez que a sorologia convencional persiste positiva por longos períodos, mesmo naqueles indivíduos com exames parasitológicos repetidamente negativos, o que dificulta a sua utilização (142, 143, 144). Os métodos usados para identificação do parasito permitem estabelecer a parasitemia no hospedeiro vertebrado e um melhor monitoramento dos ensaios terapêuticos, entretanto a baixa sensibilidade desses métodos, principalmente na fase crônica ainda é um fator limitante (145). Assim, não estão estabelecidos critérios clínicos que definam com exatidão a cura dos pacientes com DC. Conforme o critério sorológico, a cura é a negatificação sorológica, mas dados na literatura demonstraram que o tempo necessário para a negatificação é variável e também depende da fase da doença. Recomenda-se realizar sorologia (IgG) a cada seis meses ou anualmente, após o tratamento específico, devendo encerrar a pesquisa quando dois exames sucessivos forem não reagentes. Após o tratamento etiológico, o tempo necessário para a negatificação é variável e depende da fase da doença, sendo um ano para a infecção congênita, três a cinco anos para a fase aguda, cinco a dez anos para a fase crônica de início recente e acima de duas décadas na fase crônica tardia. Todavia, a hemocultura e/ou a quantificação do parasitismo por PCR tem contribuído como critério de cura. Em qualquer momento do acompanhamento pós-tratamento a positividade dos métodos parasitológicos indica fracasso terapêutico (44). A cura espontânea de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* tem sido relatada excepcionalmente, embora com casos bem documentados (146, 147).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o perfil clínico de indivíduos sorologicamente reativos para a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* procedentes da área rural na mesorregião Oeste do estado do Rio Grande do Norte.

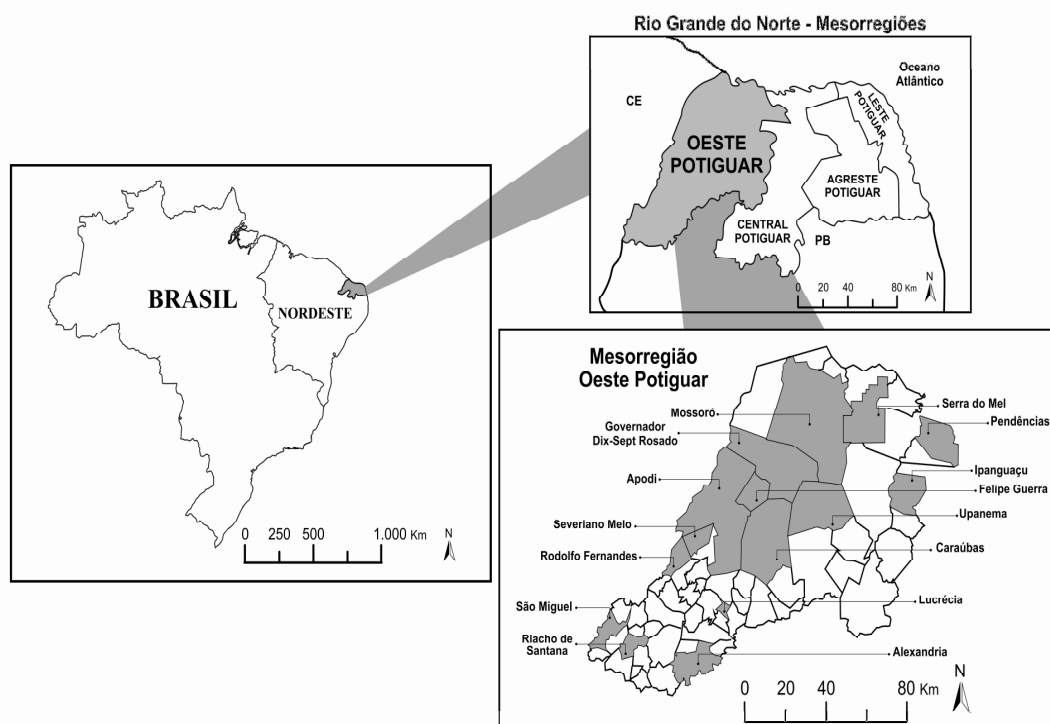
#### **3.2 Objetivos específicos**

- ✓ Classificar as diferentes formas clínicas da doença de Chagas dos pacientes estudados;
- ✓ Determinar as alterações clínicas, radiológicas cardíacas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica;
- ✓ Determinar a ocorrência dos grupos de megaesôfago nos pacientes com a forma clínica digestiva de acordo com o acometimento deste órgão;
- ✓ Avaliar os diferentes graus de comprometimento do sigmoide em todos os pacientes com doença de Chagas;
- ✓ Classificar a insuficiência cardíaca em todos os pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica;
- ✓ Estratificar o risco de acidente vascular encefálico isquêmico usando escore preditor específico em todos os pacientes com doença de Chagas;
- ✓ Estratificar o risco de morte usando escore preditor de mortalidade em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e/ou com alterações ecocardiográficas sugestivas do comprometimento cardíaco.

## 4 MÉTODO

### 4.1 Área de estudo

O estado do RN está localizado na região Nordeste do Brasil, possui uma área de 53.077,3 km<sup>2</sup>, limitado ao norte e a leste com o Oceano Atlântico, ao sul com o estado da Paraíba e ao oeste com o estado do Ceará. Politicamente está dividido em 167 municípios, agrupados em quatro mesorregiões: Oeste Potiguar, Central Potiguar, Agreste Potiguar e Leste ou Litorânea. A população é de 3.121.451 habitantes, sendo que 702.694 (22,2%) vivem em área rural. Este estudo se concentrou na mesorregião Oeste Potiguar (**Figura 1**), que compreende mais de 40% do estado, a segunda em população e importância econômica. A mesorregião Oeste Potiguar engloba 62 municípios, agrupados em sete microrregiões. A vegetação predominante nestes locais é do tipo caatinga, solos do tipo neossolos são bastante frequentes, com aparecimento constante de pedregosidade e rochiosidade na superfície, sendo comumente encontrados afloramentos das rochas, também conhecidos como serrote ou lajedo. O clima predominante é o semiárido tropical, com temperaturas médias que variam de 27-31 °C (148, 149).



**Figura 1** – Mapa do Brasil, mostrando a região Nordeste e destacando em cinza o estado do Rio Grande do Norte, a mesorregião Oeste e os municípios estudados.

## 4.2 Seleção dos indivíduos

Trata-se de um estudo transversal, onde 215 indivíduos procedentes de áreas rurais de 15 municípios da mesorregião Oeste Potiguar, de ambos os sexos e sororreativos para o *T. cruzi* por dois métodos com princípios distintos (ELISA, IFI e HAI) passaram a ser acompanhados, sendo 94 (43,7%) deles procedentes do inquérito soro-epidemiológico prévio (28) e 121 (53,3%) por demanda espontânea ao “Ambulatório de Doença de Chagas” da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, ADOC-UERN. No período de 2011 a 2013, 186 pacientes com idade variando entre 23-78 anos foram selecionados e passaram a ser sujeitos desta pesquisa, após a adoção dos critérios de exclusão - impossibilidade ou ausência de disponibilidade para a realização dos exames; comprometimento digestivo clinicamente significativo de outra etiologia e cardiopatia não chagásica, tais como: isquêmica, valvar e hipertensiva.

## 4.3 Considerações éticas

Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes leram ou ouviram a leitura e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (CEP-UERN), sob o número 027/11 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (CAEE - SISNEP), número 0021.0.428.000-11 (Anexo 1). Os princípios éticos das diretrizes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Brasil sobre pesquisas envolvendo seres humanos foram cumpridos. Os procedimentos executados estavam de acordo com os padrões éticos do comitê responsável e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 1983.

## 4.4 Avaliação clínica

Um protocolo clínico-epidemiológico foi aplicado (Apêndice A), abordando desde a procedência do paciente, seus hábitos de vida e doenças concomitantes, até a presença de sinais e sintomas gerais ou específicos aos sistemas cardiovascular e gastrointestinal, e realização de um minucioso exame físico.

Neste estudo foi adotada a classificação de IC, segundo a *New York Heart Association* (NYHA) (22) e, posteriormente a classificação da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) adaptada para a DC (44). Todos os pacientes foram submetidos à aplicação de escore de risco de AVEi, sendo classificado em baixo, moderado e alto risco, de acordo com a avaliação de

quatro variáveis independentes: disfunção sistólica, aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular e idade > 48 anos (21).

Em indivíduos com idade abaixo de 70 anos, apresentando alterações eletrocardiográficas (61) ou ecocardiográficas características da DC (150), não portadores de marca-passo cardíaco e que não tenham apresentado episódios de taquicardia ventricular sustentada (TVS) ou fibrilação ventricular (FV), foi aplicado o escore de risco de morte de Rassi, sendo subdivididos em três grupos: baixo, intermediário e alto (23).

## **4.5 Exames radiográficos**

### **4.5.1 Radiografia simples de tórax**

A Rx simples de tórax foi realizada nas incidências pósterio-anterior e perfil, considerando a silhueta cardíaca, sinais de congestão pulmonar e medida do índice cardiotorácico de Danzer. A silhueta cardíaca foi avaliada pela análise subjetiva, e a congestão pulmonar pela presença de cefalização de trama vascular, infiltrado intersticial e/ou derrame pleural. Consideramos anormal para fins de classificação da forma clínica, a Rx de tórax com índice cardiotorácico superior a 0,5 (151).

### **4.5.2 Radiografia contrastada do esôfago**

A Rx contrastada de esôfago foi realizada em posição oblíqua anterior direita após a ingestão de 75mL de sulfato de bário a 100% (Bariogel®, Laboratório Cristália, Brasil) imediatamente à ingestão e um minuto após, classificando o esôfago em quatro grupos (I a IV) (66).

### **4.5.3 Radiografia contrastada dos cólons**

A realização do exame contrastado de cólons foi sem preparo prévio intestinal ou uso de duplo contraste, com infusão via retal de solução composta de 900mL de água com 300mL de sulfato de bário 100% (Bariogel®, Laboratório Cristália, Brasil). Para cada indivíduo foram realizadas três radiografias, decúbito dorsal, ventral e lateral direito (73). A aplicação do contraste foi executada pelo mesmo pesquisador. As maiores medidas foram tomadas em centímetros, do diâmetro do reto em posição de decúbito lateral direito e do sigmoide preferencialmente em posição de decúbito dorsal e, quando não foi possível, em decúbito ventral, segundo sistemática preconizada por Castro et al. (152), com modificações. Estes autores realizaram pequenas alterações como, uma das incidências em decúbito lateral esquerdo. O sigmoide foi classificado em quatro

graus (zero a três), conforme padronizado por Silva et al. (67), com algumas adaptações, uma vez que estes autores realizaram preparo intestinal prévio e mediram o diâmetro do sigmoide sempre em nível da borda superior da crista ilíaca.

O processamento, escolha do contraste e densidade para obtenção das imagens radiográficas e revelação foram realizadas por um único técnico de radiologia, com experiência nesses exames. A avaliação das imagens radiográficas foi responsabilidade de um dos pesquisadores, subsidiado por um médico radiologista, colaborador e Professor da UERN.

Os exames radiográficos foram realizados em equipamento de radiologia, com tecnologia para penetração de raios X em partes profundas (VMI®, Brasil).

#### **4.6 Eletrocardiograma**

Os pacientes realizaram ECG de repouso de 12 derivações, após um período de descanso, de pelo menos 10min. Antes de iniciar os registros do dia, o aparelho foi calibrado com velocidade do papel de 25mm/s e um padrão de 1mV = 10mm. Os exames foram realizados em eletrocardiógrafo portátil EP3 2008 (Dixtal®, Brasil), com três canais e de 12 derivações, impressão em papel milimetrado, não termossensível e caneta comum. A leitura do registro eletrocardiográfico foi baseada no Código de Minnesota modificado, adaptado para DC (61).

#### **4.7 Ecocardiograma**

Os exames de ecocardiograma transtorácico foram realizados em todos os pacientes, por um único observador, com execução dos cortes convencionais, paraesternal, supraesternal, apical, subcostal e, suas variações, principalmente do corte apical, e teve como objetivo identificar alterações da contratilidade segmentar, incluindo, pequenos aneurismas vorticulares. As medidas lineares das câmaras cardíacas foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (153). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), embora tenha sido calculada por estimativa visual, sempre houve um cálculo por método quantitativo, de acordo com a presença de alteração da contratilidade miocárdica segmentar-método biplanar de discos ou regra de Simpson modificada (154) ou pela fórmula de Teichholz na ausência destas alterações (155). Os exames foram realizados utilizando equipamento de

ultrassom “Vivid e®” uni e bidimensional com Doppler colorido, dupla harmônica e transdutor setorial 1,5 a 4,0 MHz (General Electric, USA).

#### **4.8 Holter 24 horas**

Os pacientes que apresentaram pelo menos um dos seguintes sintomas relacionados ao comprometimento cardíaco, cardiomegalia à Rx de tórax, alterações eletrocardiográficas e/ou ecocardiográficas sugestivas da DC foram submetidos à realização de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas - Holter 24h. Os exames foram realizados usando um gravador Digital, Cardiolight® (Cardios, São Paulo, Brasil), com três canais e analisado o ritmo cardíaco, a frequência cardíaca (máxima, média e mínima), as arritmias cardíacas supraventriculares e ventriculares: frequência e complexidade (isoladas, polimórficas, acopladas e taquicardias sustentada e não-sustentada). A presença de pausas e bloqueios atrioventriculares ou intraventriculares também foi observada, além da adoção da classificação de Lown para as arritmias ventriculares (156).

#### **4.9 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada pelo Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20 (Chicago, IL, USA). Em virtude da forma que foram recrutados os sujeitos desta pesquisa, nossa amostragem foi realizada por conveniência. Para verificar a significância na associação de variáveis foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson e, em casos com valores esperados menores que cinco, o teste de Fisher. Para mensuração dos dados associados foi utilizada a razão de prevalência (RP), com seus respectivos intervalos de confiança (IC). O teste para comparação de duas proporções foi aplicado na percentagem estimada de formas clínicas, antes da realização das radiografias contrastadas de cólons e após a realização das mesmas. O teste t de Student foi utilizado para verificar a diferença entre as médias do reto e sigmoide entre os sexos. A correlação de Spermán foi utilizada para verificar a relação entre os escores de risco de morte de Rassi com AVEi, estágios de IC adaptada para DC e classificação de Lown para arritmia ventricular. A tabela de análise de variância (ANOVA) foi utilizada para identificar as estimativas significantes a compor o modelo de regressão linear entre o escore de risco de morte de Rassi com o escore de AVEi, estágios da insuficiência cardíaca adaptada para DC e a classificação de Lown das

arritmias ventriculares. Em todos os casos, os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade de erro foi menor que 5% ( $\alpha < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

Os pacientes foram oriundos predominantemente, de área rural, moradores atuais ou pretéritos de casas propícias ao abrigo de triatomíneo (taipa) e a atividade agrícola prevaleceu entre as profissões, com proporções semelhantes entre os sexos (49,5% masculino e 50,5% feminino). A média e a mediana da idade foram  $49 \pm 12$  anos. Mais de 70% dos pacientes não foram alfabetizados ou tiveram acesso apenas ao ensino fundamental (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Variáveis epidemiológicas de 186 indivíduos sororreativos para o *T. cruzi* residentes na área rural do oeste do estado do Rio Grande do Norte.

Variáveis		Nº	%
Sexo	Masculino	92	49,5
	Feminino	94	50,5
Escolaridade	Não alfabetizado	12	6,5
	Fundamental incompleto/completo	126	67,7
	Médio incompleto/completo	34	18,3
	Superior incompleto/completo	14	7,5
Profissão	Agricultor/pecuarista	121	65,1
	Do lar	20	10,8
	Comerciante	1	0,5
Conhece o triatomíneo	Outros	44	23,6
	Sim	163	87,6
	Não	23	12,4
Moradia em casa de taipa*	Sim	140	75,3
	Não	46	24,7
Transfusão sanguínea	Sim	9	4,8
	Não	177	95,2
Doador de sangue	Sim	26	14,0
	Não	160	86,0

Nº: Número de pacientes; %: Percentagem de pacientes; \*Residência construída de barro e madeira (pau-a-pique)

Com relação à forma clínica, 51,6% (96/186) dos pacientes foram classificados com a FI, 32,2% (60/186), com a FC, 8,1% (15/186) FD e 8,1% (15/186) com a FCD (**Tabela 2**). Se a classificação fosse estimada, considerando os sintomas digestivos e sem a realização das radiografias contrastadas, teríamos 59,1%, 33,3%, 3,3% e 4,3% dos pacientes, com as formas clínicas, indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva, respectivamente. Isto



demonstrou uma diferença significativa no percentual da forma clínica digestiva, ao comparar antes e após a realização das radiografias contrastadas ( $p=0,03$ ), uma tendência para a diferenciação do percentual das formas clínicas cardiodigestiva ( $p=0,06$ ) e indeterminada ( $p=0,07$ ) e nenhuma diferença para a FC ( $p=0,41$ ).

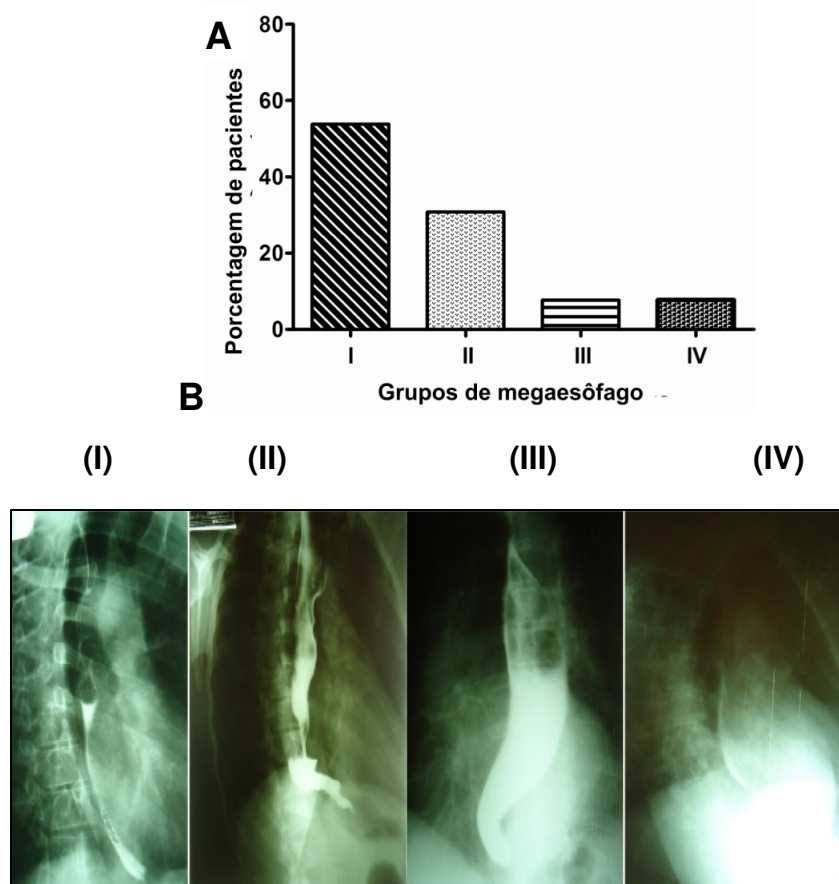
A Rx simples de tórax mostrou cardiomegalia em 10,2% (19/186) dos pacientes, com uma sensibilidade de 25,3% (19/75) para identificação de envolvimento cardíaco nas formas clínicas cardíacas e cardiodigestiva.

**Tabela 2** - Distribuição das formas clínicas por faixa etária de 186 pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

Faixa Etária	Formas clínicas									
	Indeterminada*		Cardíaca		Digestiva		Cardiodigestiva		Total	
10 anos	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20-29	6	3,2	4	2,2	1	0,5	1	0,5	12	6,4
30-39	21	11,3	11	5,9	2	1,1	0	0,0	34	18,3
40-49	28	15,1	18	9,7	4	2,2	2	1,1	52	28,0
50-59	22	11,8	16	8,6	4	2,2	3	1,6	45	24,2
60-69	17	9,1	8	4,3	3	1,6	5	2,7	33	17,7
70-79	2	1,1	3	1,6	1	0,5	4	2,2	10	5,4
Total	96	51,6	60	32,3	15	8,1	15	8,1	186	100,0

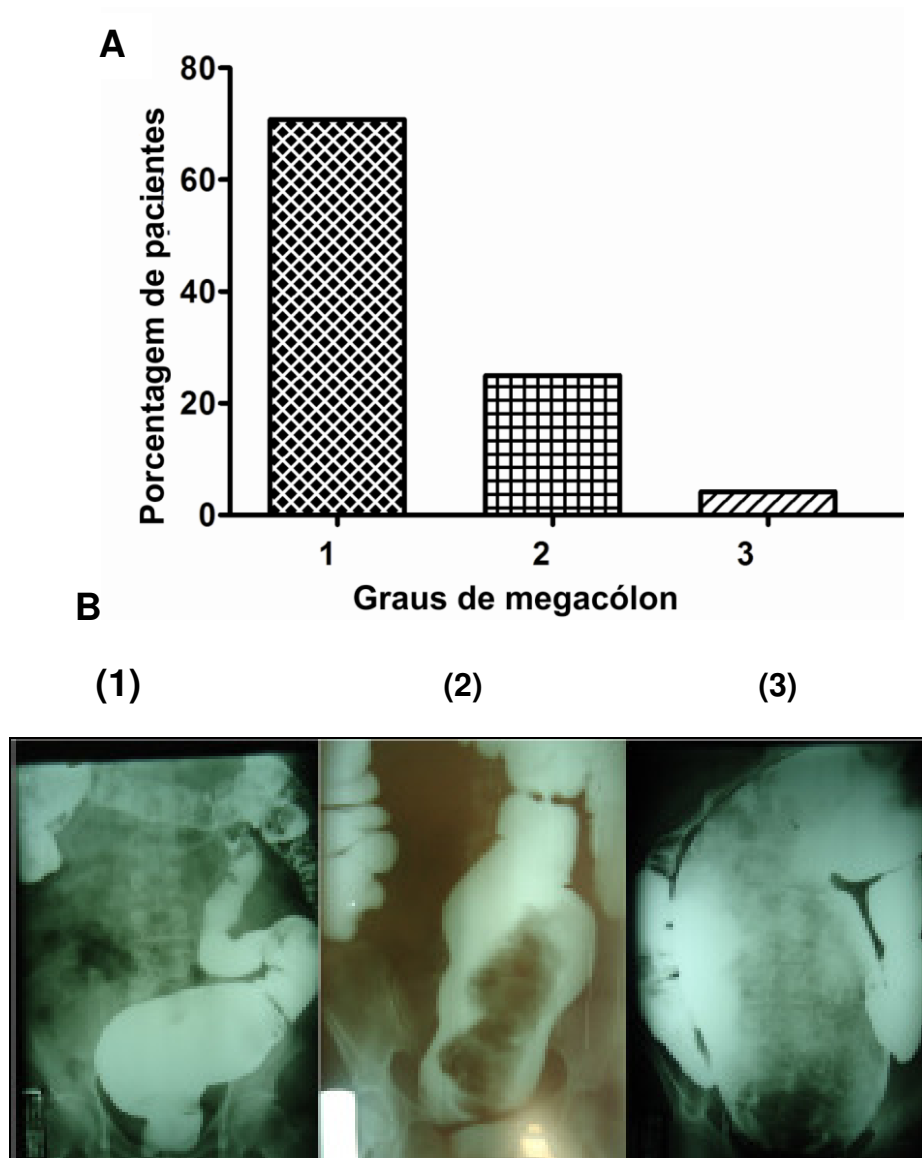
Nº: Número de pacientes; %: Percentagem de pacientes.

A Rx contrastada de esôfago demonstrou megaesôfago em 7,0% (13/186) dos pacientes. Destes, 53,8% (7/13) foram classificados como grupo I, 30,8% (4/13) do grupo II, 7,7% (1/13) do grupo III e 7,7% (1/13) do grupo IV, sem diferença entre os sexos ( $p=0,27$ ) (**Figura 2A**). A disfagia foi relatada em 6,5% (12/186) dos pacientes, e aqueles com megaesôfago dos grupos II e III apresentaram disfagia como um sintoma limitante. Este sintoma não discriminou pacientes com Rx contrastada de esôfago normal e com disfagia e, outros apresentando megaesôfago grupo I, sem disfagia ( $p = 0,07$ ). Cerca de 5,0% dos pacientes com o exame contrastado do esôfago sem alterações, queixavam-se de disfagia ocasional. No entanto, os pacientes com as formas clínicas, digestiva e cardiodigestiva, em comparação com pacientes da FI apresentaram maior probabilidade de disfagia ( $RP=3,2$ ;  $IC_{95}=2,07-4,33$ ,  $p=0,006$ ). A **figura 2B** mostra as radiografias contrastadas de esôfago em pacientes com forma clínica digestiva, apresentando os quatro grupos de megaesôfago (I a IV).



**Figura 2** - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes grupos de megaesôfago (**A**) e radiografias contrastadas de esôfago em pacientes com forma clínica digestiva, mostrando os quatro grupos de megaesôfago (I a IV) (**B**).

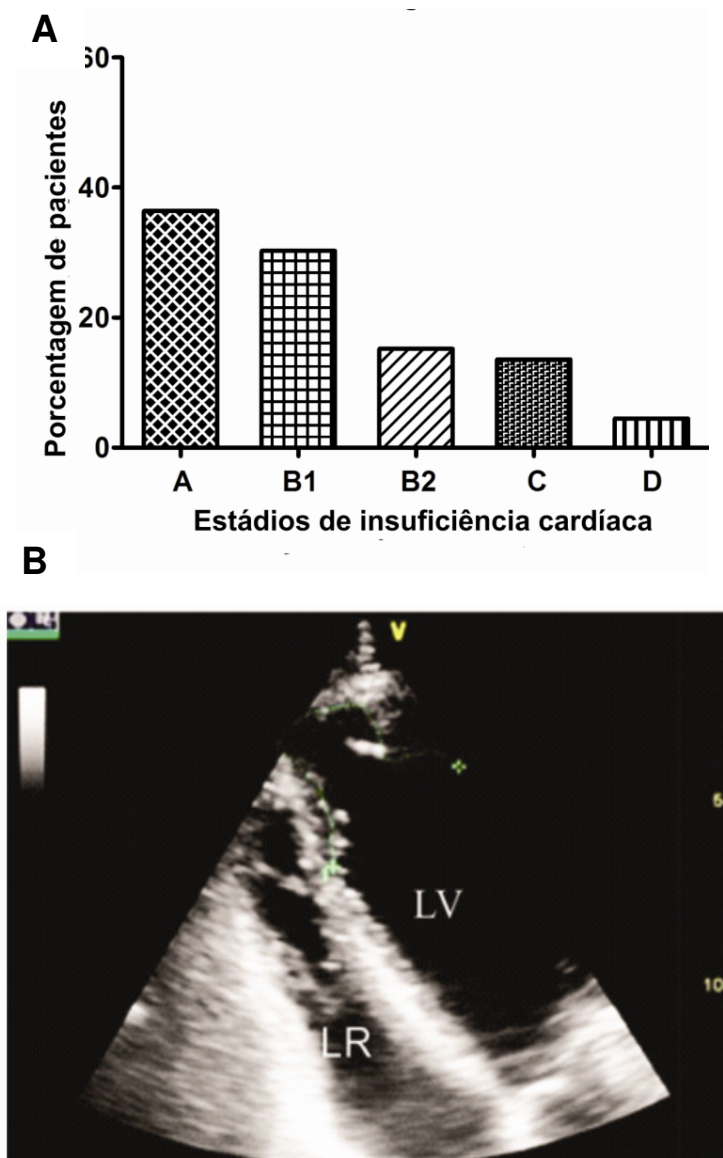
As radiografias contrastadas de cólon demonstraram que a técnica aplicada mostrou-se adequada, sem qualquer complicação clínica, e detectou 12,9% (24/186) dos pacientes com megacólon. Destes, 70,8% (17/24) foram classificados como grau 1, 25,0% (6/24) grau 2 e 4,2% (1/24) grau 3, com distribuição semelhante entre os sexos ( $p = 0,42$ ) (**Figura 3A**). A constipação foi detectada em 8,6% (16/186) dos pacientes com diferentes formas clínicas. Este sintoma não discriminou pacientes com sigmoide grau zero daqueles com grau 1 ( $p=0,23$ ). Cerca de 7,0% dos pacientes com sigmoide grau zero também apresentou constipação intestinal. Por outro lado, os pacientes com formas clínicas, digestiva e cardiodigestiva, quando comparados com aqueles na FI, mostraram alta probabilidade de apresentar constipação intestinal ( $PR=2,56$ ;  $IC_{95}=1,24-3,87$ ,  $p=0,001$ ). Quatro pacientes com fecaloma foram diagnosticados por meio da palpação abdominal e confirmado constipação e megacólon graus 2 e 3. A menor medida do sigmoide foi de 2,5cm e a maior 19,0cm, com média de  $4,9 \pm 1,8$ cm; a menor medida do reto foi de 3,0cm e a maior 15,0cm, com média de  $5,7 \pm 1,4$ . Não houve diferença entre o diâmetro médio da alça sigmoide ( $\bar{x}=4,98 \pm 0,17$  e  $4,85 \pm 0,21$ ,  $t=0,215$ ,  $p=0,644$ ) e do reto ( $\bar{x}=5,74 \pm 0,12$  e  $5,79 \pm 0,18$ ,  $t=0,056$ ,  $p=0,813$ ), entre homens e mulheres, respectivamente. Dos pacientes com diferentes graus de megacólon sete deles também apresentaram megaesôfago em diferentes grupos. Na **figura 3B** se observa radiografias contrastadas de cólon em pacientes com a forma digestiva e apresentando diferentes graus de megacólon (1 a 3).



**Figura 3** - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes graus de megacólon (A) e radiografias contrastadas de cólon em pacientes com a forma digestiva, mostrando os diferentes graus de megacólon 1 a 3 (B).

A classificação funcional de IC pela NYHA mostrou que 7,5% (14/186) dos pacientes apresentaram algum grau de dispneia. Destes, 57,1% (8/14) em CF I, 14,3% (2/14) classe II, 7,1% (1/14) e 21,5% (3/14), classes funcionais III e IV, respectivamente. Em relação à classificação por estágio (AHA/ACC), adaptada para a DC, 36,4% (24/66) apresentaram estágio A, 30,3% (20/66) em B1, 15,2% (10/66) B2, 13,6% (9/66) e 4,5% (3/66) em estádios C e D, respectivamente (Figura 4A).

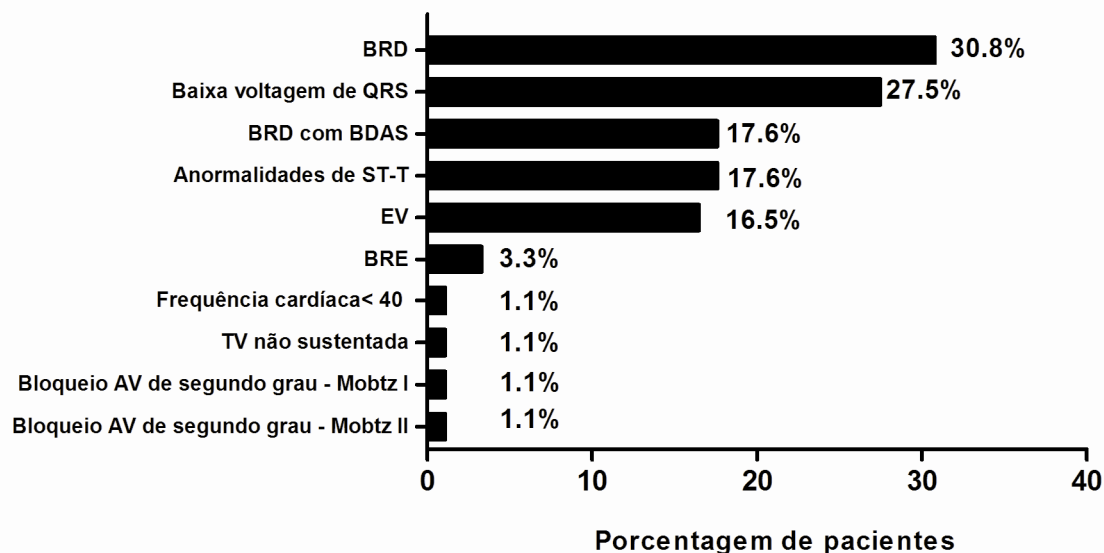
Os sintomas de palpitações em repouso foram identificados em 15,0% (28/186) dos pacientes e 16,7% (31/186) relataram ter apresentado pelo menos um episódio de síncope, sem etiologia definida. A **figura 4B** mostra a imagem de ecocardiograma em corte apical modificado e aneurisma apical do VE em um paciente com cardiomiopatia chagásica e IC, estágio C.



**Figura 4** - Apresentação dos pacientes com doença de Chagas crônica. Percentual de pacientes com diferentes estádios da insuficiência cardíaca (**A**) e aneurisma apical do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, em corte apical modificado (**B**).

As alterações eletrocardiográficas, embora nem sempre sugestivas de CCC foram detectadas em 48,9% (91/186) dos pacientes sem associação com sintomas cardíacos específicos. O bloqueio de ramo direito (BRD) esteve

presente em 30,8% (28/91). A baixa amplitude do complexo QRS foi identificada em 27,5% (21/91) e a associação de BRD e bloqueio divisional ântero-superior (BDAS) em 17,6% (16/91) dos pacientes (**Figura 5**).



**Figura 5** - Distribuição das dez alterações eletrocardiográficas mais frequentes em 91 pacientes chagásicos. BRD, bloqueio de ramo direito. BDAS, bloqueio divisional ântero-superior. BRE, bloqueio de ramo esquerdo. EV, extrassístole ventricular. AV, atrioventricular. TV, taquicardia ventricular.

O ecocardiograma demonstrou que o aumento de átrio e ventrículo esquerdos, respectivamente, predominou em pacientes com a FC, quando comparado aqueles com a FI (RP=2,03; IC<sub>95</sub>=1,4-2,94; p=0,002) e (RP=1,88; IC<sub>95</sub>=1,12-3,14; p=0,05). A função sistólica global dos ventrículos esquerdo e direito foram deprimidos em 14% (26/186) e 7% (13/186) dos pacientes, respectivamente. A disfunção sistólica do VE foi discreta em 42,3% (11/26) dos pacientes, moderada em 50,0% (13/26) e grave em 7,7% (2/26). Os pacientes com a FC apresentaram um maior número de disfunção sistólica dos ventrículos esquerdo e direito, respectivamente, em comparação com aqueles em FI, (RP = 2,99; IC<sub>95</sub> = 2,21-4,05, p <0,001) e (RP = 2,13; IC<sub>95</sub> = 1,35-3,36, p = 0,002).

As alterações da contratilidade segmentar do VE foram observadas ao ecocardiograma em 33,9% (63/186) dos pacientes, destes 46,7% (28/60) apresentaram a FC, 66,7% (10/15) a cardiodigestiva, 22,9% (22/96) a indeterminada e 20,0% (3/15) a FD. O segmento mais afetado do VE foi o ápice, em 49,2% (31/63), pósterio-inferior em 33,3% (21/63) e envolvimento global em

6,3% (4/63). Alterações da contratilidade segmentar foram mais observadas em pacientes com FC que na FI (RP=1,84; IC<sub>95</sub>=1,13-3,0; p=0,023). O aneurisma apical do VE foi identificado em 10,8% (20/186) dos pacientes. Destes, 55,0% (11/20) com a FC, 20,0% (4/20) cardiodigestiva, 20,0% (4/20) indeterminada e 5,0% (1/20) FD. O aneurisma da ponta do ventrículo direito (VD) foi encontrado em 5,4% (10/186) dos pacientes. Os pacientes com formas clínicas cardíaca/cardiodigestiva quando comparados com os da FI, demonstraram, respectivamente, maior probabilidade de apresentar aneurisma apical do VE (RP=6,4; IC<sub>95</sub>=5,0-7,8, p=0,005) e do VD (RP=9,6; IC<sub>95</sub>=7,8-11,4; p=0,036) (**Tabela 3**).

O Holter 24h foi realizado em 45,2% (84/186) dos pacientes, destes, 45,2% (38/84) apresentaram arritmia ventricular complexa, 18,4% (7/38) com a FI, 52,6% (20/38) com a FC, 7,9% (3/38) com a FD e 21,1% (8/38) com a FCD. Os pacientes que apresentaram arritmia ventricular complexa foram significativamente superiores no grupo com disfunção sistólica do VE, quando comparados a pacientes que não apresentavam tal disfunção (p=0,04).

O risco de AVEi foi baixo em 80,6% (150/186), moderado em 15,6% (29/186) e alto em 3,8% (7/186) dos pacientes. Todos os pacientes de alto risco apresentaram acometimento cardíaco, 71,4% (5/7) deles com a FC e 28,6% (2/7) com a FCD. Houve forte associação entre moderado/alto risco de AVEi e estágios B2, C e D da ACC/AHA adaptada para DC. A dilatação do átrio esquerdo (AE) e do VE ao ecocardiograma aumentou cerca de três a cinco vezes, respectivamente, a probabilidade do paciente se encontrar em moderado/alto risco de AVEi. A alteração da contratilidade segmentar do VE também aumentou aproximadamente sete vezes a probabilidade do paciente se encontrar em moderado/alto risco de AVEi (**Tabela 4**).



**Tabela 3** - Frequência de anormalidades ecocardiográficas em pacientes com diferentes formas clínicas da doença de Chagas crônica.

Alterações ecocardiográficas*	Formas clínicas								p-valor
	Indeterminada**		Cardíaca		Digestiva		Cardiodigestiva		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Aumento do AE	7	7,3	12	25,0	0	0,0	3	20,0	0,030
Aumento do VE	3	3,1	6	10,0	0	0,0	3	20,0	0,046
Aumento do VD	5	5,2	5	8,3	1	6,7	4	26,7	0,046
Disfunção sistólica do VE	2	2,1	17	28,3	0	0,0	7	46,7	<0,001
Disfunção sistólica do VD	2	2,1	6	10,0	1	6,7	4	26,7	0,004
Contratilidade do VE alterada	22	22,9	28	46,7	3	20,0	10	66,7	<0,001
Contratilidade do VD alterada	21	21,9	15	25,0	2	13,3	3	20,0	0,073
Aneurisma apical do VE	4	4,2	11	18,3	1	6,7	4	26,7	0,005
Aneurisma apical do VD	2	2,1	4	6,7	1	6,7	3	20,0	0,036
Trombo intracardíaco	0	0,0	2	3,3	0	0,0	0	0,0	0,215

Nº: Número de pacientes; %: Percentagem de pacientes; \*O mesmo paciente pode ter mais que uma alteração. \*\*A forma clínica indeterminada foi usada para comparação com as outras formas. AE: Átrio esquerdo; VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito.

**Tabela 4** - Previsão de risco de acidente vascular encefálico isquêmico em 186 pacientes com doença de Chagas crônica.

Características	Risco de AVEi*						p-valor	Razão de Prevalência (RP)		
	Baixo		Moderado		Alto			RP	IC (95%)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%			Limite inferior	Limite superior
	150	80,6	29	15,6	7	3,8				
<b>Sexo</b>										
masculino	69	46,0	16	55,2	5	71,4	0,341	0,894	0,711	1,124
feminino	81	54,0	13	44,8	2	28,6				
<b>Forma clínica**</b>										
Indeterminada	89	59,3	7	24,1	0	0,0				
Cardíaca	41	27,3	14	48,3	5	71,4	<0,001	4,343	1,943	9,707
Digestiva	14	9,3	1	3,4	0	0,0	0,705	0,914	0,121	6,916
Cardiodigestiva	6	4,0	7	24,1	2	28,6	<0,001	8,229	3,609	18,764
<b>Diâmetro diastólico-Eco</b>										
Aumento do AE	12	8,0	10	34,5	2	28,6	<0,001	3,220	1,858	5,582
Aumento do VE	3	2,0	7	24,1	2	28,6	<0,001	4,750	2,951	7,645
<b>Alteração segmentar-Eco</b>										
Anormalidade do VE	35	23,3	21	72,4	7	100,0	<0,001	6,667	3,232	13,753
Anormalidade do VD	30	20,0	7	24,1	4	57,1	0,139	1,524	0,821	2,828
<b>AHA/ACC-DC</b>										
Normal	108	72,0	12	41,4	0	0				
Estádio A	23	15,3	1	3,4	0	0	0,363	0,417	0,057	3,055
Estádio B1	15	10,0	3	10,3	2	28,6	<0,057	2,500	0,987	6,334
Estádio B2	0	0,0	8	27,6	2	28,6	<0,001	10,000	5,846	17,105
Estádio C	3	2,0	3	10,3	3	42,9	<0,001	6,670	3,284	13,535
Estádio D	1	0,7	2	6,9	0	0	0,002	6,667	2,544	17,473

\*Para a análise estatística, os riscos de AVEi moderado e alto foram analisados em conjunto, e comparados com o baixo risco de morte; \*\*A forma clínica indeterminada foi comparada com as outras formas clínicas; Nº: Número de pacientes; %: Percentagem; AE: Átrio esquerdo; VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito; Eco: Ecocardiograma; IC: Intervalo de confiança.

Dos 186 pacientes avaliados, 45,2% (84/186) apresentaram critérios para estabelecer o escore de risco de morte de Rassi. Destes, 69,0% (58/84) apresentaram baixo risco, 25,0% (21/84) risco intermediário e 6,0% (5/84) alto risco de morte. Houve uma forte associação entre aumento das câmaras cardíacas esquerdas ao ecocardiograma e risco moderado/alto de AVEi e risco intermediário/alto de morte, e deste último com estágios B2 e D da ACC/AHA adaptada para DC (**Tabelas 4 e 5**).

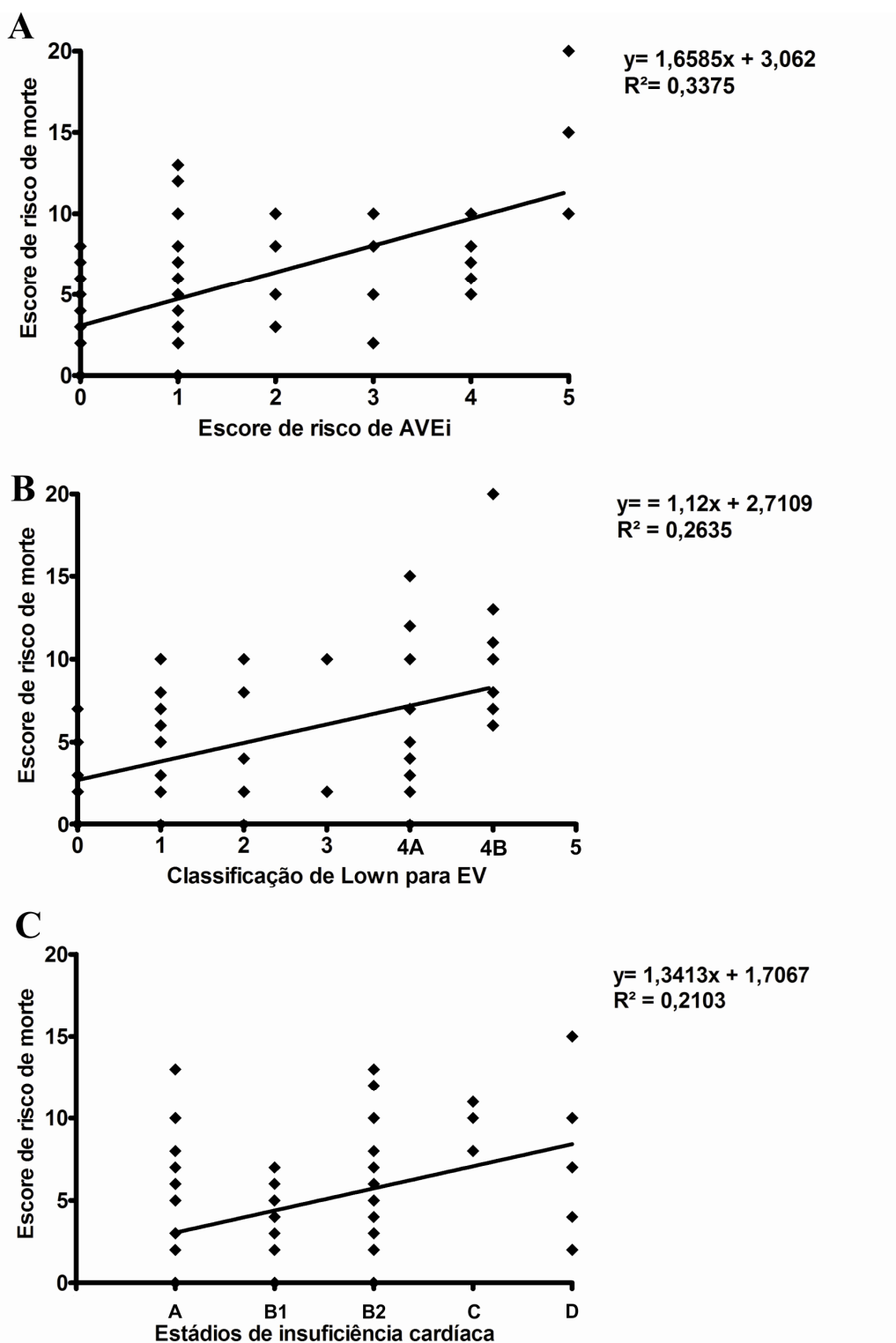
**Tabela 5 – Previsão de risco de morte em 84 pacientes com doença de Chagas crônica.**

Características	Risco de morte*						p-valor	Razão de Prevalência (RP)		
	Baixo		Intermediário		Alto			RP	IC(95%)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%			Limite inferior	Limite superior
	58	69,0	21	25,0	5	6,0				
<b>Forma clínica**</b>										
Indeterminada	23	39,7	2	9,5	0	0,0				
Cardíaca	27	46,6	14	66,7	5	100,0	0,003	5,163	1,308	20,384
Digestiva	3	5,2	0	0,0	0	0,0	0,794	1,087	0,968	1,220
Cardiodigestiva	5	8,6	5	23,8	0	0,0	0,012	6,250	1,442	27,093
<b>Diâmetro diastólico -Eco</b>										
Aumento do AE	3	5,2	5	23,8	2	40,0	0,008	2,726	1,555	4,778
Aumento do VE	0	0,0	4	19,0	2	40,0	0,001	3,900	2,673	5,691
<b>AHA/ACC-DC</b>										
Normal	21	36,2	5	23,8	1	20,0				
Estádio A	18	31,0	1	4,8	0	0,0	0,122	1,218	0,970	1,530
Estádio B1	16	27,6	6	28,6	2	40,0	0,283	0,857	0,606	1,213
Estádio B2	0	0,0	4	19,0	0	0,0	0,007	4,500	2,220	9,113
Estádio C	3	5,2	5	23,8	1	20,0	0,022	0,042	0,160	1,103
Estádio D	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0,078	4,500	2,222	9,113

\*Para a análise estatística, os riscos intermediário e alto foram analisados em conjunto, e comparados com o baixo risco de morte. \*\*A forma clínica indeterminada foi utilizada para comparar com as outras formas clínicas. Nº: Número de pacientes; %: Porcentagem; AE: Átrio esquerdo; VE: Ventrículo esquerdo; Eco: Ecocardiograma; IC: Intervalo de confiança.

Dos pacientes que foram estabelecidos os escores de risco de morte de Rassi, 69,0% (58/84) apresentaram baixo risco e, destes, 87,9% (51/58) mostraram baixo risco de AVEi. Do total de pacientes de intermediário/alto risco de morte, 46,2 (12/26) foram de moderado/alto risco de AVEi. Os pacientes em baixo risco de AVEi quando comparados aos de alto risco, apresentaram 79,0% de chance de não se encontrar em alto risco de morte de Rassi (RP=0,21; IC<sub>95</sub>: 0,05-0,82;  $p=0,02$ ). E aqueles de moderado risco de AVEi quando comparados aos de baixo risco, apresentaram aproximadamente a probabilidade seis vezes maior de se encontrar em alto risco de morte (RP=6,01; IC<sub>95</sub>:2,23-16,14;  $p=0,003$ ). Os riscos moderado/alto de AVEi e os estágios de IC da AHA/ACC adaptada para DC mostraram correlações positivas com risco intermediário/alto de morte, respectivamente,  $R^2=0,3375$  e  $R^2=0,2103$  (**Figura 6 A e C**).

A arritmia ventricular complexa foi detectada em 32,7% (19/58) dos pacientes de baixo risco de morte, em 47,6% (10/21) daqueles de risco intermediário e em 100,0% (5/5) dos pacientes de alto risco. A TVNS esteve presente em 14,3% (12/84) pacientes, sendo que 3,4% (2/58) deles apresentaram baixo risco, 28,6% (6/21) risco intermediário e 80,0% (4/5) alto risco de morte. A aplicação da classificação de Lown para as arritmias ventriculares mostrou correlação positiva ( $R^2= 0,2635$ ) e o aumento no escore de risco de morte (**Figura 6B**).



**Figura 6** - Correlação positiva entre escore de risco de morte e seus principais determinantes, em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Escore de risco de acidente vascular encefálico isquêmico (**A**). Classificação de Lown para extrassístoles ventriculares (**B**). Classificação de insuficiência cardíaca de acordo com o *American College of Cardiology/American Heart Association*, adaptada à doença de Chagas (**C**). AVEi, acidente vascular encefálico isquêmico. EV, extrassístole ventricular.

## 6 DISCUSSÃO

O padrão de evolução da DC ainda não está totalmente definido, devido à morbimortalidade variar consideravelmente de uma área para outra e, entre outras, às diferenças de grupos genéticos do parasito. Então, áreas endêmicas em países como, Venezuela, Colômbia, Panamá e México, onde ocorre a CCC, raramente se encontra a FD, a qual é observada predominantemente ao sul da bacia amazônica, especialmente no Brasil, Argentina, Chile e Bolívia (157).

Neste estudo, o perfil clínico e epidemiológico de indivíduos sororreativos para *T. cruzi* foi avaliado em uma área endêmica no Nordeste do Brasil com poucos indivíduos abaixo de 30 anos de idade, devido, especialmente, à melhoria das habitações rurais, ocorrida nos últimos anos, substituindo as casas de “taipa” e aos programas de controle ao vetor domiciliado (158), adicionando ainda o crescente êxodo rural ocorrido nesta região. Já a redução no número de pacientes acima de 60 anos pode ser explicada pela evolução da FI da doença para uma das formas determinadas da doença, especialmente a FC, quando aumenta o risco de complicações fatais, com o aparecimento dos principais mecanismos de morte (53, 57).

Os critérios metodológicos utilizados para a definição de formas clínicas da DC demonstraram que cerca da metade dos pacientes apresentaram a FI, e contrário a pesquisa desenvolvida com pacientes provenientes de diferentes áreas endêmicas (159). Em geral, os autores da maioria da literatura pertinente não realizaram o exame baritado de cólon, partindo do princípio que o tratamento das manifestações digestivas de etiologia chagásica seria direcionado para as formas sintomáticas e mais avançadas da doença (160). Conforme observado em nosso estudo, essa conduta poderá erroneamente diagnosticar a FI da doença e subestimar o diagnóstico da FD. Assim, sintomas como, disfagia e constipação não são suficientes para discriminar pacientes em estágios iniciais das formas digestiva e cardiodigestiva de outras formas clínicas. Portanto, entendemos que a identificação precoce das lesões digestivas, poderá prevenir o desencadeamento do quadro clínico específico, mediante a prescrição de mudança de estilo de vida, como hábitos higienodietéticos, e o acompanhamento por equipe multiprofissional, especialmente por entendermos que uma parcela considerável de indivíduos assintomáticos poderá seguir a história natural de doença e evoluir, inexoravelmente, para uma das formas determinadas da doença (7, 43).

A frequência de megaesôfago foi encontrada em diferentes níveis de envolvimento do órgão, apoiando dados descritos em diferentes regiões do Brasil (161, 162), incluindo a região Centro-Oeste e de outros países da América do Sul onde a prevalência da FD é historicamente superior (157, 163). O megacólon chagásico foi diagnosticado em graus 2 e 3, mas principalmente em grau 1, com diâmetro do sigmoide superior a 5,0cm. No entanto, outros pesquisadores usando a mesma técnica, mas considerando megacólon chagásico com sigmoide maior ou igual a 7,0cm, encontrou baixa prevalência de megacólon (164). Assim, todos os pacientes com graus 2 e 3 são realmente portadores de megacólon, e pacientes com grau 1 pode ter ou não envolvimento intestinal causado pela DC.

A CCC é a forma clínica mais importante da DC e detectada neste estudo em percentuais semelhantes aqueles descritos em diferentes áreas endêmicas do Brasil e de outros países como a Colômbia (159, 165-167) e superior a outras regiões endêmicas da América Latina (4, 168, 169). A identificação de cardiomegalia atribuída exclusivamente a FC e FCD foi concordante com os dados da literatura (159, 161, 170), mas a baixa sensibilidade da Rx de tórax em identificar o acometimento cardíaco da DC reside no fato de que o ventrículo direito é uma das câmaras cardíacas mais afetadas na CCC (109). Como esta é a câmara mais anterior do coração, o seu alargamento, não aumenta o índice cardiotorácico em curto prazo, portanto, não se identificando a cardiomegalia.

A classificação funcional e estádios da IC demonstraram a existência de pacientes em todos os estádios desta síndrome clínica, com predominância de classe funcional I e estágio A, característica de amostra de pacientes ambulatoriais. Além disso, o aparecimento de pacientes graves, classes funcionais III e IV e estádios C e D, indica uma maior gravidade da DC nesta região, em comparação aos achados na região norte brasileira (4). A CCC tem um pior prognóstico, com metade da taxa de sobrevivência, quando comparada à cardiomiopatias de etiologia não inflamatória como, a cardiomiopatia dilatada e a cardiopatia isquêmica (56, 171). Estudos realizados no Brasil e na Venezuela demonstraram que quanto maior a classe funcional da insuficiência cardíaca, maior será a mortalidade em pacientes com CCC (150, 172), o que levaria aos principais mecanismos de morte na DC: IC, morte súbita e AVEi (11, 173).

A presença de alterações eletrocardiográficas, como BRD e a alta prevalência de BRD com BDAS estão de acordo com a literatura, sendo as



alterações mais características da doença em áreas endêmicas (60, 174). A maior prevalência de BRD, quando comparado ao BRE, observada em nosso trabalho está apoiada na própria anatomia do sistema de condução cardíaco, como sugerido em descrição clássica (175). Uma vez que o ramo direito do feixe de His-Purkinje é mais longo, delgado e apresenta um grande trajeto intramiocárdico, enquanto que o ramo esquerdo é ramificado e tem um caminho subendocárdico ao longo de toda sua extensão (176). A presença de arritmia ventricular ao ECG foi semelhante como previamente descrita (54, 55) e, possivelmente causada por lesões do sistema de condução cardíaco, relacionada ao grau de disfunção ventricular e consequente aumento do risco de morte de etiologia cardiovascular (53, 177). Soma-se a estas conclusões, a identificação de bradicardia, como indicativa de doença do nó sinusal, além de alterações da repolarização ventricular e atrasos na condução atrioventricular, decorrentes de substrato anatomopatológico semelhante ao encontrado no miocárdio: processo inflamatório, fibrose e degeneração de fibras miocárdicas (178, 179).

Os achados ecocardiográficos, como alterações da contratilidade miocárdica segmentar, predominam no ápice e segmento basal posterior do VE, presentes inclusive em pacientes com a FI, conforme previamente demonstrados (150, 180, 181). Os pacientes que preencheram critérios para serem classificados com a FI assim foram considerados, seguindo o método científico, mesmo que estes apresentassem alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma. Todavia, acreditamos que na presença de tais alterações, estes pacientes deveriam ser classificados dentro da FC, pois certamente seria útil na adoção de medidas profiláticas e/ou terapêuticas mais eficazes. O aneurisma apical do VE foi diagnosticado com frequência maior que a encontrada na região Centro-Oeste (170) e menor que a região Sudeste do país (182). Embora não seja patognomônica da FC, foi mais frequentemente encontrada em pacientes com esta forma clínica, o que estaria relacionado com a sua gravidade e envolvido no aumento do risco de AVEi e, possivelmente, morte (21, 23).

Do total de pacientes com a FI, uma parcela não desprezível desses apresentou risco moderado de AVEi, podendo ser necessárias adoções de estratégias profiláticas para AVEi, em nível de antiagregação ou anticoagulação, mesmo na FI da doença (21). Por outro lado, mais de 90,0% dos pacientes apresentaram baixo risco de morte, que está de acordo com o bom prognóstico

nesta forma clínica (61). Na casuística deste trabalho, a arritmia ventricular complexa detectada ao Holter 24h, aumentou gradativamente em pacientes com baixo risco de morte para pacientes de moderado e alto risco, corroborando com a gravidade da doença já demonstrada na literatura (51, 53).

A aplicação da classificação de Lown para as arritmias ventriculares mostrou que de acordo com o aumento ou diminuição desta arritmia, o escore de risco de morte aumenta ou diminui, respectivamente. Embora esta classificação tenha sido utilizada originalmente em grupo específico de pacientes com coronariopatia associado ao risco de morte súbita (156), também já foi descrito na DC o predomínio de formas mais avançadas de arritmias ventriculares com um maior comprometimento cardíaco (183).

Na avaliação da função ventricular, observamos que nenhum paciente com disfunção moderada se encontrava em baixo risco de morte e/ou AVEi. Isto nos remonta a ideia de que a FEVE apresenta influência decisiva na sobrevida dos pacientes com cardiomiopatia chagásica (56,184), além de contribuir para ocorrência de eventos embólicos cerebrovasculares (185).

A arritmia ventricular complexa aumenta proporcionalmente o risco de morte, passando de um terço, em pacientes de baixo risco, para a totalidade naqueles de alto risco, corroborando os dados que têm sido descritos sobre a gravidade da doença (51,186). Dos pacientes que apresentaram tal complicação, mais de 85,0% estão em moderado ou alto risco para AVEi, o que sugere maior probabilidade da presença de arritmias ao ECG, isto justificaria maior risco de AVE cardioembólico (185).

Os determinantes da variabilidade das formas clínicas da DC, a patogenia e o padrão evolutivo ainda não estão esclarecidos em sua plenitude, assim se preconiza também que podem estar associados à grande dispersão geográfica de genótipos homogêneos do *T. cruzi*, de diferentes fontes e grupos do parasito, assim como identificados em municípios do RN (187), sugerindo a distribuição de clones principais circulando entre vetores e seres humanos em diferentes regiões endêmicas, incluindo o Brasil (188, 189). Assim, parece indiscutível aceitar que a diversidade de apresentações clínicas da DC pode ser determinada por diversos fatores, conforme descrito por diferentes autores (93-95,190,191).

A partir desses resultados, estão abertos os caminhos para se atender as exigências que são necessárias e urgentes nesta área endêmica, tais como,

estudos de coorte, especialmente para aqueles pacientes que se encontram em FI, para comprovar ou não a “benignidade” desta forma clínica, ou mesmo a descrição de potenciais marcadores clínicos, imunológicos e/ou genéticos (ligados ao parasito ou hospedeiro) que contribuiriam na evolução para uma forma determinada da doença; estudos de intervenção, tanto do ponto de vista de tratamento etiológico da infecção pelo *T. cruzi* quanto do tratamento aos agravos determinados pela DC, especialmente os referentes aos aparelhos cardiovasculares e digestivos, utilizando-se definitivamente de ferramentas à luz da medicina baseada em evidência, em busca de se intervir favoravelmente na evolução natural da doença.

Embora já se tenha mais de um centenário da descoberta da DC e mais de meio século da descrição da infecção no RN, nenhum estudo clínico tinha sido desenvolvido neste estado para se identificar ou não a existência de diferentes formas determinadas da doença e sua gravidade. No mesmo sentido, fazia-se necessário a descrição das formas clínicas da doença e não apenas sua estimativa, como fora realizado em estados circunvizinhos anteriormente (5, 161, 165, 166, 192). Além disso, aplicamos em áreas de campo, escalas de estratificações de risco de AVEi com fins à determinação de grupos que melhor se beneficiariam com a antiagregação ou anticoagulação. Ainda relacionamos o escore de risco de morte aos seus principais determinantes (IC, morte súbita e AVEi), tendo como alvo a adoção de medidas terapêuticas mais ou menos “agressivas” e, em última análise, minimizar a morbimortalidade de pacientes com a doença de Chagas em nossa região, tão dependente do Sistema Único de Saúde (SUS).

A concretização deste trabalho de pesquisa científica nos estimula a seguir adiante e procurar intrigantes elos faltantes na construção do conhecimento sobre a doença de Chagas... “Doutor, por que Dai (meu irmão) apresentou uma doença tão grave que lhe matou tão cedo e eu continuo, como diz o senhor, na forma indeterminada? também posso ficar grave?”. Então,...por vocês, a pesquisa tem que continuar!

Um leque de necessidades aponta as limitações deste trabalho e mostra que novas abordagens deverão ser tomadas: um estudo longitudinal que permita extrapolar os achados de morbimortalidade para outras populações de indivíduos sororreativos; o isolamento de diferentes isolados do *T. cruzi* que circulam nesta

região, relacionando-as às formas clínicas e gravidade da doença; a expressão gênica do hospedeiro no desenvolvimento de acometimento cardíaco e/ou digestivo na doença de Chagas; um trabalho de intervenção e prospectivo com análise da resposta imune do hospedeiro ao tratamento etiológico e, o mais importante, que estes estudos ofereçam mais um elemento para a tomada de conduta diante do paciente chagásico e, conseqüentemente proporcione uma melhoria na qualidade de vida das pessoas infectadas.

## 7 CONCLUSÕES

1. As formas clínicas da doença de Chagas crônica foram classificadas em diferentes estágios de evolução em indivíduos de diferentes municípios da mesorregião Oeste do estado do Rio Grande do Norte;
2. Cerca da metade dos pacientes encontram-se na forma indeterminada da doença e apresentam, na maioria das vezes, baixa probabilidade de complicações, mas não necessariamente, o que motiva a busca de marcadores de maior sensibilidade para determinar diferentes padrões evolutivos da doença;
3. Em torno de um quarto dos pacientes com a forma indeterminada deveriam ser considerados potenciais cardiopatas ou mesmo cardiopatas subclínicos ou silenciosos, o que diminuiria o percentual desta forma clínica e, sobretudo aumentaria a abordagem terapêutica nestes pacientes com consequente diminuição das complicações da doença;
4. Os sintomas apresentados pelos pacientes podem não ser suficientes para determinar ou excluir a forma cardíaca e/ou envolvimento digestivo da doença de Chagas crônica;
5. Registramos a forma digestiva isolada e a cardiodigestiva em pacientes sintomáticos ou não, apresentando diferentes graus de comprometimento do sigmoide e grupos de megaesôfago, achados historicamente considerados praticamente “restritos” ao Brasil Central e em alguns países da América do Sul, sugerindo aos profissionais da saúde uma nova visão do paciente chagásico e sendo este, talvez, mais um novo paradigma no estudo da doença de Chagas nesta região endêmica;
6. Um terço dos pacientes apresentou a forma cardíaca, com diferentes tipos e graus de bloqueios atrioventriculares e ventriculares, arritmias ventriculares simples e complexa, diversas alterações da contratilidade segmentar, além de graus variados de insuficiência cardíaca, o que justifica ser esta a forma da doença crônica, a mais relevante e responsável pelos desfechos clínicos mais graves;
7. O escore preditor de mortalidade mostrou-se exequível e confirmou que este aumenta ou diminui, respectivamente, de acordo com o aumento ou diminuição do escore preditor de acidente vascular encefálico isquêmico,

estádios de insuficiência cardíaca e complexidade da arritmia ventricular, proporcionando mais um elemento para na tomada de condutas frente ao chagásico cardiopata.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly epidemiological record*. 2015;90(6):33-44.
2. Vinhaes MC, Dias JCP. Chagas disease in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2000;16(2):7-12.
3. Rezende JM, Luquetti AO. Chagasic megavisceras. In: *Nervous System in Chagas Disease*, Washington, D.C: Pan American Health Organization, 1994.
4. Brum-Soares LM, Xavier SS, Sousa AS, Borges-Pereira J, Ferreira JM, Costa IR, et al. Morbidity of Chagas disease among autochthonous patients from the Rio Negro microregion, State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(2):170-177.
5. Macêdo V. Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas (estudo longitudinal de cinco anos). *Rev Patol Trop* 1976;5:33-116.
6. Primeira Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985;18 (46).
7. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989;22(3):147-156.
8. Rezende JM. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med* 1959;5:193- 227.
9. Rassi Jr A, Rassi A. Predicting prognosis in patients with Chagas disease: Why are the results of various studies so different? *Int J Cardiol* 2010;145(1):64-65.
10. Umezawa ES, Stolf AMS, Corbett CEP, Shikanai-Yasuda MA. Chagas' disease. *Lancet* 2001;357(9258):797-799.
11. Xavier SS, Sousa AS, Carvalho Filho HA, Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Mecanismos de morte e função ventricular na fase crônica da doença de Chagas. *Rev SOCERJ* 2006;19(3):239-246.
12. Andrade Z, Sadigursky M. Tromboembolismo em chagásicos sem insuficiência cardíaca. *Gaz Med* 1971;71:59-64.
13. Pittella JE, Meneguette C, Barbosa AJ. Histopathological and immunohistochemical study of the brain and heart in the chronic cardiac form of Chagas' disease. *Arq NeuroPsiquiatr* 1993;51(1):8-15.

14. Aras R, Matta JA, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(4):414-416.
15. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *JNNP* 2003;74(4):516-518.
16. Leon-Sarmiento FE, Mendoza E, Torres-Hillera M, Pinto N, Prada J, Silva CA, et al. *Trypanosoma cruzi*-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci* 2004;217(1):61-64.
17. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faical F, Torreao JA, Villar FA, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke* 2005;36(9):2015-2017.
18. Paixão LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke* 2009;40(12):3691-3694.
19. Brazilian Cerebrovascular Disease S. First Brazilian consensus for the management of the acute phase of cerebral vascular accidents. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001;59(4):972-980.
20. Albanesi Filho FM, Gomes Filho JB. Apical lesion of the left ventricle in clinical evolution of chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1991;56(6):457-463.
21. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(5):306-310.
22. New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Committee of the New York Heart Association-NYHA. 1994;259-263.
23. 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. *New Engl J Med* 2006;355(8):799-808.
24. Lucena DT, Lima ET. Epidemiologia da doença de Chagas no Rio Grande do Norte, III - A infecção humana determinada pela reação de Guerreiro Machado. *Rev Bras Malariol D Trop* 1962;15:361-366.
25. Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, Silveira AC. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975-1980. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1984;26(4):192-204.
26. Silveira AC, Vinhaes MC. Doença de Chagas: aspectos epidemiológicos e de controle. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(Suppl. II):15-60.



27. Luquetti AO, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(Supl. 2):108-121.
28. Brito CRN, Sampaio GHF, Câmara ACJ, Nunes DF, Azevedo PR, Chiari E, et al. Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi* infection in the semiarid rural zone of the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(3):346-352.
29. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;1:159-218.
30. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(7):2034-2039.
31. World Bank. World Development Report 1993. Investing in health. New York: Oxford University Press, 1993.
32. Coura JR, Albajar-Viñas P. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature* 2010;465 (7301): S6-7.
33. Wendel S, Dias JCP. Transfusion transmitted Chagas disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME et al. Chagas disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo: ISBT. 1992:103-134.
34. Schmunis GA & Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 2010;115:14-21.
35. World Health Organization. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 905. Geneva, 2002.
36. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 8 ed. Brasília, DF 2010;143-149.
37. Souza-Lima RC, Vale Barbosa MD, Coura JR, Lima Arcanjo AR, Silva Nascimento A, Barbosa Ferreira JM, et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46(4):510-514.
38. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral Infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(3):249-254.
39. Coura JR. Tripanosomose, doença de Chagas. *Ciência e Cultura* 2003;55:30-33.
40. Brener Z, Chiari E. Variações morfológicas em diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1963;5:220-224.

41. Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends *TcI* to *TcVI*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(7):1051-1054.
42. Prata A. Chagas' disease. Infect Dis Clin North America 1994;8:61-75.
43. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation. 1956;14(6):1035-1060.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 2005;38(3):7-29.
45. Macêdo VO. Forma Indeterminada da doença de Chagas. J Bras Med 1980;38:34-40.
46. Ramirez LE, Lages-Silva E, Alvarenga-Franco F, Matos A, Vargas N, Fernandes O, et al. High prevalence of *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi* in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil. Acta Trop 2002;84:189-198.
47. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca da Trypanosomíase Americana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1922;14:5-61.
48. Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Carlos Chagas: Esquizotripanose ou Tireoidite parasitária. Mem Inst Oswaldo Cruz 1911;3(2):276-294.
49. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol 2000;23(12):883-889.
50. Coura JR, Anunziato N, Willcox HP. Morbidade da doença de Chagas. I Estudo de casos procedentes de vários estados do Brasil, observados no Rio de Janeiro. Mem Inst Oswaldo Cruz 1983;78:363-372.
51. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. Front Biosci 2003;8:e44-54.
52. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. Pathological anatomy of hearts from asymptomatic Chagas disease patients dying in a violent manner. Mem Inst Oswaldo Cruz 1981;76(2):189-197.
53. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 2001;76(1):75-96.
54. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. Rev Paulista Med 1995;113(2):802-813.

55. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990;28(1):35-44.
56. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, 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(6):3098-3102.
57. Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E. Characteristics of unexpected sudden death in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986;19(1):9-12.
58. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987;75(6):1140-1145.
59. Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Application of the New Classification of Cardiac Insufficiency (ACC/AHA) in Chronic Chagas Cardiopathy: A critical analysis of the survival curves. *Revista da SOCERJ* 2005;18:227-232.
60. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115(9):1109-1123.
61. Maguire JH, Mott KE, Souza JA, Almeida EC, Ramos NB, Guimaraes AC. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. *Bull PAHO* 1982;16(1):47-58.
62. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;115(9):1101-1108.
63. Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MAB, Fatureto MC, Lopes GP, Chapadeiro E. Prevalência de megas em necropsias realizadas no Triângulo Mineiro no período de 1954 a 1988. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989;22:211-215.
64. Rezende JM, Rassi A. Comprometimento esofágico na moléstia de Chagas. Megaesôfago e cardiopatia. *O Hospital* 1958;115:53.
65. Castro C, Macedo V, Resende JM, Prata A. Estudo radiológico longitudinal do esôfago, em área endêmica de doença de Chagas, em um período de seis anos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:225-230.
66. Rezende JM, Lauar KM, Oliveira A. Clinical and radiological aspects of aperistalsis of the esophagus. *Rev Bras Gastroenterol* 1960;12:247-62.
67. Silva AL, Giacomini RT, Quirino VA, Miranda ES. Proposta de Classificação do megacolon chagásico através do enema opaco. *Rev Col Bras Cir* 2003;30:4-10.

68. Koeberle F, Nador E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. *Rev Paulista Med* 1955;47:643-661.
69. Tafuri WL, Maria TA, Lopes ER. Myenteric plexus lesions in the esophagus, jejunum and colon of chronic chagasic patients. Electron microscopy study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1971;13(2):76-91.
70. Amorim M, Correa-Netto A. Histopatologia e patologia do megaesôfago e megarreto. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 1932;8:101-127.
71. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet* 2001;1(2):92-100.
72. Brener Z. Pathogenesis and immunopathology of chronic Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987;82:205-213.
73. Ximenes CA, Rezende JM, Moreira H, Vaz MGM. Técnica simplificada para diagnóstico radiológico do megacolon chagásico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1984;17(23).
74. Chagas C. Tripanozomíase americana: forma aguda da moléstia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1916;8:37-65.
75. Fuenmayor C, Higuchi ML, Carrasco H, Parada H, Gutierrez P, Aiello V, et al. Acute Chagas' disease: immunohistochemical characteristics of T cell infiltrate and its relationship with *T. cruzi* parasitic antigens. *Acta Cardiol* 2005;60(1):33-37.
76. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 2008;8(6):510-518.
77. Kierszenbaum F. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease? *Trends Parasitol* 2005;21(11):513-516.
78. Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: Fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today* 1996;12(10):396-399.
79. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today* 1999;15(3):94-99.
80. Barbosa AA, Andrade ZA. Identificação do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extracardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica. *Rev Soc Bras Med Trop* 1984;17:123-126.
81. Bestetti RB, Ramos CP, Godoy RA, Oliveira JSM. Chronic Chagas' heart disease in the elderly: a clinico pathologic study. *Cardiol* 1987;74:344-351.

82. Teixeira VPA, Reis MA, Araújo MBM, Silveira SA, Reis L, Almeida HO. Comparação do parasitismo da veia central da supra-renal com o de outros tecidos em chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991;24:73-78.
83. Barbosa AJA. Método imunocitoquímico para identificação de amastigotas do *Trypanosoma cruzi* em cortes histológicos de retina. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1985;27:293-297.
84. Barbosa AJA, Gobbi H, Lino BT, Lages-Silva E, Ramirez LE, Teixeira VPA, et al. Estudo comparativo entre o método convencional e o método peroxidase antiperoxidase na pesquisa do parasitismo tissular na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986;28:91-96.
85. Adad SJ, Andrade DCS, LOPES ER, Chapadeiro E. Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991;33:443-450.
86. Higuchi ML, De Brito T, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993a;2:101-105.
87. Levin MJ. In chronic Chagas heart disease, don't forget the parasite. *Parasitol. Today* 1996;12:415-416.
88. Higuchi ML, Gutierrez PS, Aiello VD, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic Chagas' disease myocarditis: comparison with myocardial rejection process. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993b;423:157-160.
89. Jones ME, Colley DE, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesion in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48: 348-357.
90. Vago AR, Macedo AM, Oliveira RP, Andrade LO, Chiari E, Galvão LMC, et al. Kinetoplast DNA signatures of *Trypanosoma cruzi* strains obtained directly from infected tissues. *Am J Pathol* 1996;149:2153-2159.
91. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:726-732.
92. Poveda C, Fresno M, Girones N, Martins-Filho OA, Ramirez JD, Santi-Rocca J, et al. Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association

- with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (a BENEFIT TRIAL sub-study). PloS One 2014;9(3):e91154.
93. Tafuri WL. Immunopathology of Chagas disease - a historical overview. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94(1):247-248.
94. Guedes PMM, Veloso VM, Afonso LC, Caliari MV, Carneiro CM, Diniz LF, et al. Development of chronic cardiomyopathy in canine Chagas disease correlates with high IFN-gamma, TNF-alpha, and low IL-10 production during the acute infection phase. Vet Immunol Immunopathol 2009;130(1-2):43-52.
95. Guedes PMM, Gutierrez FR, Silva GK, Dellalibera-Joviliano R, Rodrigues GJ, Bendhack LM. et al. Deficient regulatory T cell activity and low frequency of IL-17-producing T cells correlate with the extent of cardiomyopathy in human Chagas' disease. PLoS Negl Trop Dis 2012;6(4):e1630.
96. Anonymous (1999) Recommendations from a Satellite Meeting. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94:429-432.
97. Zingales B, Andrade SG, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104:1051–1054.
98. Zingales B. *Trypanosoma cruzi*: um parasita, dois parasitas ou vários parasitas da doença de Chagas? Rev Biol. 2011;6b:44-48.
99. Bosseno MF, Barnabe C, Magallon Gastelum E, Lozano Kasten F, Ramsey J, Espinoza B, et al. Predominance of *Trypanosoma cruzi* lineage I in Mexico. J Clin Microbiol 2002;40(2):627-632.
100. Montilla MM, Guhl F, Jaramillo C, Nicholls S, Barnabe C, Bosseno MF, et al. Isoenzyme clustering of *Trypanosomatidae* Colombian populations. Am J Trop Med Hyg 2002;66(4):394-400.
101. Añez N, Crisante G, Silva FM, Rojas A, Carrasco H, Umezawa ES, et al. Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas' disease. Trop Med Int Health 2004;9(12):1319-1326.
102. Luquetti AO, Miles MA, Rassi A, Rezende JM, Souza AA, Pova MM, et al. *Trypanosoma cruzi*: zymodemes associated with acute and chronic Chagas' disease in central Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986;80(3):462-470.

103. Freitas JM, Lages-Silva E, Crema E, Pena SD, Macedo AM. Real time PCR strategy for the identification of major lineages of *Trypanosoma cruzi* directly in chronically infected human tissues. *Int J Parasitol* 2005;35(4):411-417.
104. Garzon EA, Barnabe C, Cordova X, Bowen C, Paredes W, Gomez E, et al. *Trypanosoma cruzi* isoenzyme variability in Ecuador: first observation of zymodeme III genotypes in chronic chagasic patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(4):378-382.
105. Coura JR, Junqueira AC, Fernandes O, Valente SA, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends Parasitol* 2002;18(4):171-176.
106. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol* 2012;12:240-253.
107. Brenière SF, Aliaga C, Waleckx E, Buitrago R, Salas R, et al. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* DTUs in wild *Triatoma infestans* from Bolivia: predominance of TcI. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(5): e1650.
108. Toledo A, Vergara F, Campos R, Botto-Mahan C, Ortiz S, et al. *Trypanosoma cruzi* genotypes in *Mepraia gajardoi* from wild ecotopes in northern Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88(2): 285–288.
109. Zicker F, Smith PG, Netto JC, Oliveira RM, Zicker EM. Physical activity, opportunity for reinfection, and sibling history of heart disease as risk factors for Chagas' cardiopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43(5):498-505.
110. Aliberti J. Host persistence: exploitation of anti-inflammatory pathways by *Toxoplasma gondii*. *Nat Rev Immunol* 2005;5:162-170.
111. Rottenberg M, Cardoni RI, Anderson R, Segura EL, Örn A. Role of T helper/inducer as well as natural killer cells in resistance of *Trypanosoma cruzi* infection. *Scand J Immunol* 1988;28:573-582.
112. Tostes SJ, Lopes ER, Pereira FEL, Chapadeiro, E. Miocardite chagásica crônica humana: Estudo quantitativo dos linfócitos CD4+ e dos CD8+ no exsudato inflamatório. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27:127-134.
113. Reis DA, Jones EM, Tostes SJ, Lopes ER, Gazzinelli G, Colley DG, et al. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor- $\alpha$ + cells and dominance of granzyme A+, CD8+ lymphocytes. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:637-644.

114. Torrico F, Heremans H, Rivera MT, Van Marck E, Billiau A, Carlier Y, et al. Endogenous IFN-gamma is required for resistance to acute *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *J Immunol* 1991;146:3626-3632.
115. Silva JS, Morrissey PJ, Grabstein KH, Mohler KM, Anderson D, Reed SG. Interleukin 10 and interferon gamma regulation of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J Exp Med* 1992;175:169-174.
116. Aliberti JC, Cardoso MA, Martins GA, Gazzinelli RT, Vieira LQ, Silva JS. 1996. Interleukin-12 mediates resistance to *Trypanosoma cruzi* in mice and is produced by murine macrophages in response to live trypomastigotes. *Infect Immun* 1996;64:1961-1967.
117. Silva JS, Machado FS, Martins GA. The role of nitric oxide in the pathogenesis of Chagas disease. *Front Biosci* 2003;8:s314-325.
118. Dutra WO, Martins-Filho OA, Cançado JR, Pinto-Dias JC, Brener Z, Freeman JR, et al. Activated T and B lymphocytes in peripheral blood of patients with Chagas' disease. *Int Immunol* 1994; 6(4):499-506.
119. Teixeira MM, Gazzinelli RT, Silva JS. Chemokines, inflammation and *Trypanosoma cruzi* infection. *Trends Parasitol* 2002;18(6): 262-265.
120. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Ann. Rev. Immunol* 1997; 15:675-705.
121. Aliberti JC, Souto JT, Marinho AP, Lannes-Vieira J, Teixeira MM, Farber J, et al. Modulation of chemokine production and inflammatory responses in interferon-gamma- and tumor necrosis factor-R1-deficient mice during *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol* 2001; 158 (4): 1433-1440.
122. Brener Z, Gazzinelli RT. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114(2):103-110.
123. Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today* 1996;12:396-399.
124. Andrade S.G. *Trypanosoma cruzi*: clonal structure of parasite strains and the importance of principal clones. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:185-187.
125. Coura RJ, Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:3-24.
126. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Efficacy of trypanocidal therapy for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection: a meta-analysis. *JACC* 2002;39(9-Suppl.B):417B.



127. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database Syst Rev 2002;1:CD003463.
128. Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM, Silva AS, Luquetti AO, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996;348(9039):1407-1413.
129. Sosa-Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velasquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1998;59:526-529.
130. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991;86:187-200.
131. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(4):1521-1528.
132. Bahia MT, Andrade IM, Martins TA, Nascimento AF, Diniz LF, Caldas IS, et al. Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis 2012;6(11):e1870.
133. Fragata Filho AA, Silva MAD, Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase aguda e crônica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994;4:192-197.
134. Fragata Filho AA, Correia EB, Borges Filho R. Tratamento parasiticida na forma indeterminada da doença de Chagas previne o aparecimento de cardiopatia. Rev Soc Cardiol Estado de São Paul. 2005;15(5 supl B):44.
135. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40(1):1-10.
136. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. São Paulo: Rev Inst Med Trop 2002;44(1):29-37.
137. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(10):724-34.

138. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA et al. Rationale and design of a randomized placebo controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 2008;156:37-43.
139. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375(9723):1388-1402.
140. Diniz LF, Urbina JA, Andrade IM, Mazzeti AL, Martins TA, Caldas IS, et al. Benznidazole and posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(8):e2367.
141. Urbina JA, Payares G, Sanoja C et al. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:27-38.
142. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23:209-211.
143. Cançado, JR. Eficácia da Terapêutica do Benzonidazol na doença de Chagas aguda humana. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991;24(supl.I):20-21.
144. Galvão LMC, Nunes RM, Cançado JR, Brener Z, Krettli AU. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87(2):220-223.
145. Cerisola JA. Valor del inmunodiagnóstico en la infección chagásica. In *Simpósio Internacional sobre Enfermedad de Chagas (Sociedade Argentina de Parasitologia)*, 1972;115-124.
146. Zeledón R, Dias JCP, Brilla-Salazar A, Rezende JM, Vargas LG, Urbina A. Does a spontaneous cure for Chagas' disease exist? *Rev Soc Bras Med Trop* 1988;21:15-20.
147. Francolino SS, Antunes AF, Talice R, Rosa R, Selanikio J, Rezende JM, et al. New evidence of spontaneous cure in human Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36 (1):103-107.
148. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Divisão Territorial do Brasil e Limites Territoriais*. IBGE, 1989.
149. Instituto de Desenvolvimento Sustentável e Meio Ambiente do Rio Grande do Norte. *Perfil do Rio Grande do Norte*. IDEMA, 2013;188p.

150. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980;62(4):787-799.
151. Danzer SA. The cardio-thoracic ratio: an index of cardiac enlargement. *Am J M Sc* 1919;157:513-521.
152. Castro C, Hernandez EB, Rezende JM, Prata A. Radiological study on megacolon cases in an endemic area for Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(5):562-566.
153. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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 Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr: official publication of the American Society of Echocardiography* 2005;18(12):1440-63.
154. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:34.
155. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37(1):7-11.
156. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971;44(1):130-142.
157. Rassi Jr A, Rassi A, Rezende JM. American trypanosomiasis(Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(2):275-291.
158. Dias JCP, Machado EM, Fernandes AL, Vinhaes MC. General situation and perspectives of chagas disease in Northeastern Region, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2000;16(2):13-34.
159. Coura JR, De Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, De Arruda Junior E, Willcox HP, et al. Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984;79(1):101-124.
160. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(3):301-314.



161. Coura JR, Borges-Pereira J, Alves Filho FI, Castro JA, da Cunha RV, Costa W, et al. Morbidity of Chagas disease in areas of Sertão da Paraíba and Caatinga do Piauí. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996;29(2):197-205.
162. Dias JCP, Camacho LAB, Silva JC, Magalhães JS, Krieger H. Esofagopatia chagásica na área endêmica de Bambuí, MG, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1983;16:46-57.
163. Castro C, Prata A, Macêdo V. A 13-year clinical study on 190 chronic chagasic patients from Mambai, Goiás, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34(4):309-318.
164. Hernandez EBR, Rezende JM, Macêdo V, Castro C. Estudo radiológico do cólon em indivíduos de área endêmica de doença de Chagas através da técnica simplificada de Ximenes. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(III):188.
165. Borges-Pereira J, Castro JA, Campos JH, Nogueira JS, Zauza PL, Marques P, et al. Study of the infection and morbidity of Chagas' disease in municipality of João Costa: National Park Serra da Capivara, Piauí, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):315-322.
166. Borges-Pereira J, Sarquis O, Zauza PL, Britto C, Lima MM. Epidemiology of Chagas disease in four rural localities in Jaguaruana, State of Ceará: seroprevalence of infection, parasitemia and clinical characteristics. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(4):345-351.
167. Rosas AF. Enfermedad de Chagas. *Rev Colomb Cardiol* 2011;18(5):241-244.
168. Borges-Pereira J, Zauza PL, Galhardo MC, Nogueira J, Pereira GR, Cunha RV. Chagas' disease in a urban population of the health district of Rio Verde, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34(5):459-466.
169. Aguilar VH, Abad-Franch F, Racines VJ, Paucar CA. Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(1):387-393.
170. Pompilio MA, Dorval ME, Cunha RV, Britto C, Borges-Pereira J. Epidemiological, clinical and parasitological aspects of Chagas' disease in Mato Grosso do Sul State. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(6):473-478.
171. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997;60(2):187-193.
172. Acquatella H, Catalioti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987;76(3):556-562.

173. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimaraes GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(4):e2176.
174. Prata SP, Cunha DF, Cunha SF, Prata SC, Nogueira N. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in 2,000 aged and non-aged chagasic patients. *Arq Bras Cardiol* 1993;60(6):369-372.
175. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955;50(4):492-527.
176. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: Eine Anatomisch-histologische Studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena, Germany: Gustav Fischer 1906;9-70, 114-156.
177. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;43(1):27-38.
178. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J* 1978;95(3):316-324.
179. Andrade ZA, Miziara HL. Alterações do sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco na fase aguda da doença de Chagas humana. *Arq Bras Cardiol* 1980;35:485-490.
180. Ortiz J, Barreto ACP, Matsumoto AY, Mônico CAF, Ianni BM, Marotta RHQ, et al. Segmental contractility changes in indeterminate form of Chagas' disease: echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol* 1987;49:217-220.
181. Barros ML, Ribeiro A, Nunes MC, Rocha MO. Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(2):213-216.
182. Borges-Pereira J, Xavier SS, Pirmez C, Coura JR. Chagas disease in Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brazil. IV. Clinical and epidemiological aspects of left ventricular aneurism. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(5):457-463.
183. Pedrosa RC, Campos MC. Exercise testing and 24 hours Holter monitoring in the detection of complex ventricular arrhythmias in different stages of chronic Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(5):376-383.

184. Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. *Trop Med Int Health* 2001;6(6):476-483.
185. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-970.
186. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(3):247-280.
187. Câmara AC, Lages-Silva E, Sampaio GH, D'Ávila DA, Chiari E, Galvão LMC. Homogeneity of *Trypanosoma cruzi* I, II, and III populations and the overlap of wild and domestic transmission cycles by *Triatoma brasiliensis* in northeastern Brazil. *Parasitol Res* 2013;112(4):1543-1550.
188. Tibayrenc M, Breniere SF. *Trypanosoma cruzi*: major clones rather than principal zymodemes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1988;83(1):249-255.
189. Campos RF, Goncalves MS, Reis EA, Reis MG, Andrade SG. Comparative analysis by polymerase chain reaction amplified minicircles of kinetoplast DNA of a stable strain of *Trypanosoma cruzi* from Sao Felipe, Bahia, its clones and subclones: possibility of predominance of a principal clone in this area. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(1):23-29.
190. Coura JR. Epidemiologic determinants of Chagas' disease in Brazil: the infection, the disease and its morbidity/mortality. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1988;83(1):392-402.
191. Macedo AM, Pena SD. Genetic Variability of *Trypanosoma cruzi*: Implications for the pathogenesis of Chagas disease. *Parasitol Today* 1998;14(3):119-124.
192. Alencar JE. História natural da doença de Chagas no estado do Ceará. Fortaleza: Imprensa Universitária, Universidade Federal do Ceará;1987.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1 – Protocolo aplicado a todos os sujeitos da pesquisa

	<b>Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN</b> <b>Universidade do Estado Rio Grande do Norte – UERN</b> <b>Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCSa</b> <b>Programa de Doutorado Interinstitucional- DINTER</b>	
<b>Título</b>		
<b>Morbidade da doença de Chagas e avaliação do perfil imunológico de indivíduos soro reativos procedentes de área endêmica no oeste potiguar</b>		
<b>Protocolo de pesquisa</b>		
<b>1. Identificação</b>		
Nº de Registro:		D.N.: __/__/__ Idade__
Sexo: ( ) M ( ) F	Cor: ( ) Branco ( ) Negro ( ) Pardo	Profissão:
Endereço:	Rua:	Nº:
Bairro:	Cidade:	
Telefone:	Escolaridade:	
<b>2. Anamnese</b>		
Morou ( ) S ( ) N ou Mora ( ) S ( ) N em casa de taipa?	Contato com o barbeiro? ( ) S ( ) N	
Há armazém ou galinheiro no peridomicílio ( ) S ( ) N		
Realizou ttt etiológico p/ doença de chagas ( ) S ( ) N	Dose habitual? ( ) S ( ) N	
Palpitação? ( ) S ( ) N	Se sim, em que ocasião?	
Dispneia? ( ) S ( ) N	Se sim, NYHA I ( ) NYHA II ( ) NYHA III ( ) NYHA IV ( )	
Fadiga? ( ) S ( ) N	Se IC : estágio A ( ) estágio B ( ) estágio C ( ) estágio D ( )	
Lipotímia ( ) S ( ) N	Síncope ( ) S ( ) N	Edema de MMII ( ) S ( ) N
Obesidade ( ) S ( ) N		
Disfagia ( ) S ( ) N tipo: _____	Constipação ( ) S N ( ) Duração: _____	
HAS ( ) S ( ) N	DM ( ) S ( ) N	DLP ( ) S ( ) N
TAB ( ) S ( ) N	SED ( ) S ( ) N	
AVEI ou H ( ) S ( ) N	Recebeu transfusões? ( ) S ( ) N	Número de transfusões:
Alcoolismo? ( ) S ( ) N	Já fez doação de sangue? ( ) S ( ) N	Número de doações:
Medicamentos em uso: IECA ( ) BRA ( ) Betabloqueador ( ) Amiodarona ( ) Espironolactona ( ) Digoxina ( ) Furosemida ( ) Outros ( ) _____		
Obs: _____		



**3. Exame Físico**

EG: ( ) Bom ( ) Regular ( ) Ruim	PA: _____ mmHg	FC: _____	Pulso: _____
AC: _____			
AP: _____			
Abdome: _____			
Outros: _____			

**4. Laboratório**

Elisa: ( ) R ( ) ÑR. Tit: _____	IFI: ( ) R ( ) ÑR. Tit: _____	HI: ( ) R ( ) ÑR. Tit: _____
Hemocultura: _____	PCR: _____	
Outros: _____ _____ _____		

**5. Eletrocardiograma**

Ritmo: _____	FC: _____	SâQRS: _____	QRS (mv): _____	PRi(ms): _____
QTc (ms): _____	BRD: ( ) S ( ) N	BRE: ( ) S ( ) N	BDAS: ( ) S ( ) N	BAV: _____
Sobrecargas:	AD: ( ) S ( ) N	VD: ( ) S ( ) N	AE: ( ) S ( ) N	VE: ( ) S ( ) N
ESV: ( ) S ( ) N	EV: ( ) S ( ) N	Outros: _____		

**6. Radiografia de Tórax:**

Índice cardiorácico: _____	Congestão pulmonar: ( ) S ( ) N
Derrame pleural: ( ) S ( ) N	Outros: _____

**7. Exames contrastados:**

Esôfago: _____		
Sigmóide: _____ (cm) grau _____	Reto: _____ (cm)	Outros: _____

**8. Forma clínica: \_\_\_\_\_**

**9. Ecocardiografia**

Ao/AE:	VE:	AD/VD:	FEVE:
Contratilidade global do VE:		Contratilidade global do VD:	
Contratilidade segmentar do VE:		Contratilidade segmentar do VD:	
Aneurisma apical ( )S ( ) N	Trombo: ( )S ( )N	Índice de Tei:	

**10. Holter 24 h**

Ritmo: _____	FC: máx. _____ med. _____ mín. _____	Pausa: S ( ) N ( ) dur. _____	
ESV: S ( ) N ( ) / freq.: _____		TVNS: S ( ) N ( ) _____	
EV: S ( ) N ( ) /complexidade ( )S ( )C freq.: _____		Outros: _____	
Classificação de Lown para EV _____			
<b>Grau</b>	<b>Extra-sístole</b>	<b>EV simples (e)</b>	<b>EV complexa (e/ou)</b>
0	Sem extra-sístoles	Raras (< 20/h)	Freq (> 20/h)
1	< 30 extra-sístoles por hora	Monomórfica	Polimórfica
2	> 30 extra-sístoles por hora	Meso ou telediast	Protodiastólica
3	Extra-sístoles polimórficas	OBS: _____	Bigeminada
4A	Extra-sístole acopladas	_____	Repetit. (2ou + consec.)
4B	T V (> ou = 3 extra-sístoles)	_____	
5	Fenômeno R sobre T		

**11. Escore de risco de AVE (ref.) (Pte) Escore I (AVE) Recomendação**

Disfunção sistólica do VE	2		0	0%	s/ profilaxia
Aneurisma apical do VE	1		1	0,1%	s/ profilaxia
ARV Primária (ECG)	1		2	1,22%	AAS ou nada
Idade > 48 anos	1		3	2,14%	AAS /Warfarina
<b>Total</b>	<b>0-5</b>		<b>4-5</b>	<b>4,4%</b>	<b>Warfarina</b>

**Conduta:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



## APÊNDICE 2 – Produção Intelectual no período do Doutorado

### 1 Orientação de Monografias:

- 1.1 BRAÚNA, MB; MEDEIROS, MM; BRITO, ZC. Forma digestiva da Doença de Chagas em pacientes da mesorregião Oeste Potiguar. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina)-Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, 2013–2015.
- 1.2 MOURA, AC; MARQUES, V; CARDOSO, AB. Função diastólica na Doença de Chagas em pacientes da mesorregião Oeste Potiguar. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, 2013–2015.
- 1.3 CHAGAS AF; OLIVEIRA PD; ROCHA TR. Riscos de morte e acidente vascular encefálico em chagásicos da mesorregião Oeste Potiguar. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Medicina)-Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. 2011-2012.

### 2 Artigos científicos publicados

- 2.1 NUNES, D. F.; GUEDES, P. M. M.; ANDRADE, C. M.; CÂMARA, A. C.J.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Troponin T autoantibodies correlate with chronic cardiomyopathy in human Chagas disease. *Trop Med Int Health*, v.18, p. 1190-1192, 2013.
- 2.2 NASCIMENTO, M. S. L; ALBUQUERQUE, T. D. R.; DO-VALLE-MATTA, M. A.; CALDAS, I.; DINIZ, L. F; TALVANI, A.; BAHIA, M. T.; ANDRADE, C. M.; GALVÃO, L. M. C.; CÂMARA, A. C. J.; SILVA, J. S.; GUEDES, P. M. M. Naturally *Leishmania infantum*-infected dogs display an overall impairment of chemokines and chemokine receptors during visceral leishmaniasis. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 153, p. 202-208, 2013.

### 3 Apresentação de trabalhos científicos em congressos no período do doutorado

- 3.1 MEDEIROS, A. C.; BARRETO, M. A. F.; ANDRADE, C. M.; OLIVEIRA, L. O. S.; NUNES, R. F. F.; OLIVEIRA, J. C; CÂMARA, A. C. J. ; PEREIRA, W. O. Soroprevalência da Infecção Chagásica no Município de Felipe Guerra na Mesorregião Oeste do Rio Grande do Norte. In: *Congresso Brasileiro de*

*Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*. CentroSul, Florianópolis/SC. 6-9/11/2014.

- 3.2** BARRETO, M. A. F.; MEDEIROS, A. C.; ANDRADE, C. M.; BESSA, N. A. D.; CÂMARA, A. C. J.; PEREIRA, W. O. . Testes Sorológicos Como uma Ferramenta para o Rastreamento da infecção por *T. cruzi* em gestantes de Áreas Endêmicas da Mesoregião Oeste do Rio Grande do Norte. In: *Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*, p. 336-336. CentroSul, Florianópolis/SC, 6-9/11/2014.
- 3.3** ANDRADE, C. M.; NUNES, D. F.; CÂMARA, A. C. J.; CHIARI, E.; GUEDES, P. M. M.; GALVÃO, L. M. C. IL-10 and FoxP3 expression in patients with chronic chagasic cardiomyopathy is correlated with death and cerebral vascular accident risk. **Resumo BM019**, p. 117, *XXIX Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology/XL Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease*. Hotel Glória, Caxambu/MG, from September 30<sup>th</sup> to October 2<sup>nd</sup>, 2013.
- 3.4** NUNES, D. F.; GUEDES, P. M. M.; ANDRADE, C. M.; CÂMARA, A. C. J.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Autoantibodies anti-troponin T and anti-myosin are correlated with development of chagasic cardiomyopathy. **Resumo 1701**, *XXIII Congresso Brasileiro de Parasitologia e III Encontro de Parasitologia do Mercosul*, Tema do Evento: “*Emergência, expansão e diagnóstico: os desafios da Parasitologia*”. CentroSul, Florianópolis, SC, 22-26/10/2013.
- 3.5** MARTINS, K.; CHIARI, E.; ANDRADE, C. M.; BARBOSA-SILVA, A. N.; NUNES, D. F.; NASCIMENTO, G. B.; GALVÃO, L. M. C.; CÂMARA, A. C. J. *Trypanosoma cruzi* I and III populations in northeastern Brazil causing chronic Chagas disease in humans. **Resumo 1961**, *XXIII Congresso Brasileiro de Parasitologia e III Encontro de Parasitologia do Mercosul*, Tema do Evento: “*Emergência, expansão e diagnóstico: os desafios da Parasitologia*”. CentroSul, Florianópolis, SC, 22-26/10/2013.
- 3.6** ANDRADE, C. M.; DINIZ, R. V. Z.; PEREIRA, W. O.; CÂMARA, A. C. J.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Doença de Chagas: morbidade da enfermidade no semiárido do Rio Grande do Norte. **Apresentação Oral** do trabalho na Sessão de Temas Livres da *XXIX Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas e XVII Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, UFTM, Uberaba/MG, 08-09/11/2013.

- 3.7 ANDRADE, C. M.; DINIZ, R. V. Z.; NUNES, D. F.; GUEDES, P. M. M.; CÂMARA, A. C. J.; PEREIRA, W. O.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Doença de Chagas: morbidade da enfermidade no semiárido do Rio Grande do Norte. In: *XXIX Reunião em Pesquisa Básica em Doença de Chagas e XVII Reunião em Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, 2013, Uberaba/MG.
- 3.8 MARTINS, K.; CHIARI, E.; ANDRADE, C. M.; BARBOSA-SILVA, A. N.; NUNES, D. F.; NASCIMENTO, G. B.; GALVÃO, L. M. C.; CÂMARA, A. C. J. *Trypanosoma cruzi* and populations in northeastern Brazil causing chronic Chagas disease in humans. In: *XXIX Reunião em Pesquisa Básica em Doença de Chagas e XVII Reunião em Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, 2013, Uberaba/MG.
- 3.9 BARRETO, M. A. F.; MEDEIROS, A. C.; NUNES, R. F. F.; ANDRADE, C. M.; CÂMARA, A. C. J.; PEREIRA, W. O. Aspectos epidemiológicos dos triatomíneos na zona rural do semiárido do oeste potiguar. In: *XXIX Reunião em Pesquisa Básica em Doença de Chagas e XVII Reunião em Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, 2013, Uberaba/MG.
- 3.10 MEDEIROS, A. C.; BARRETO, M. A. F.; NASCIMENTO, E. G. C.; ANDRADE, C. M.; CÂMARA, A. C. J.; PEREIRA, W. O. Inquérito sorológico da prevalência da Doença de Chagas no município de Felipe Guerra. In: *XXIX Reunião em Pesquisa Básica em Doença de Chagas e XVII Reunião em Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, 2013, Uberaba/MG.
- 3.11 MEDEIROS, A. C.; NUNES, R. F. F.; SOUZA, M. A.; BARRETO, M. A. F.; ANDRADE, C. M.; PEREIRA, W. O. Avaliação do conhecimento da população residente de áreas endêmicas sobre a doença de Chagas. In: *XXIX Reunião em Pesquisa Básica em Doença de Chagas e XVII Reunião em Pesquisa Aplicada em Leishmanioses*, 2013, Uberaba/MG.
- 3.12 MOURA NETO, A. C.; MEDEIROS, M. M.; CARDOSO, A. B.; RIBEIRO, V. M.; ANDRADE, C. M. Ambulatório de doença de Chagas: Atenção integral aos pacientes da mesorregião Oeste potiguar. *VI Colóquio de Extensão da UERN*, 2013.
- 3.13 NUNES, D. F.; GUEDES, P. M. M.; ANDRADE, C. M.; OLIVEIRA, P. I. C.; CÂMARA, A. C. J.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Troponin T autoantibodies correlated with chronic cardiomyopathy in human Chagas disease. **Resumo IM020**, p. 166, *XXVIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology*

and XXXIX Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease, Hotel Glória, Caxambu/MG, 1-3, October 2012.

#### **4 Manuscritos submetidos à publicação**

**4.1** *Trypanosoma cruzi* III causing indeterminate clinical form of Chagas disease in semiarid region of Brazil.

Autores: Kiev Martins, Cléber de Mesquita Andrade, Andressa Noronha Barbosa-Silva, Gerson Barbosa do Nascimento, Egler Chiari, Lúcia Maria da Cunha Galvão, Antonia Claudia Jácome da Câmara

**4.2** Chagas disease: morbidity profile in an endemic area in northeastern Brazil.

Autores: Cléber de Mesquita Andrade; Antônia Cláudia Jácome da Câmara; Daniela Ferreira Nunes; Paulo Marcos da Matta Guedes; Wogelsanger Oliveira Pereira; Egler Chiari; Rosiane Viana Zuza Diniz; Lúcia Maria da Cunha Galvão

#### **5 Manuscrito em preparação**

**5.1** IL-10 and FoxP3 expression in patients with chronic chagasic cardiomyopathy is correlated with death and cerebral vascular accident risk.

Autores: Cléber de Mesquita Andrade; Paulo Marcos da Matta Guedes; Antonia Claudia Jácome da Câmara; Daniela Ferreira Nunes; Egler Chiari; Lúcia Maria da Cunha Galvão

**ANEXO**



## Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Governo do Estado do Rio Grande do Norte  
Secretaria de Estado da Educação e da Cultura - SEEC  
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE - UERN  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP  
Rua Atirador Miguel da Silva Neto, s/n - Aeroporto  
Home Page: <http://di.uern.br/cep> - e-mail: [cep@uern.br](mailto:cep@uern.br) - CEP: 59607-360 - Mossoró - RN

### PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UERN Nº 027/11

Nº PROTOCOLO (CEP)	027/11
Nº CAAE (SISNEP)	0021.0.428.000-11
Título do Projeto	Morbidade da doença de Chagas e avaliação do perfil imunológico de indivíduos sororreativos procedentes de área endêmica do oeste potiguar.

#### 1 - RESUMO (Média de 250 palavras) Elaborado pelo(a) relator(a)

A pesquisa tem como objetivo a avaliação clínica de indivíduos sorologicamente reativos para infecção pelo *Trypanossoma cruzi* na mesorregião oeste potiguar, para correlacionar o risco de morte e a resposta imune na cardiopatia chagásica crônica - CCC. Serão avaliados indivíduos sororreativos para *T. cruzi* procedentes da zona rural de Mossoró, Caraúbas, Governador Dix-sept Rosado, Apodi, Severiano Melo e Felipe Guerra, além de pacientes com infecção chagásica pertencentes a mesorregião Oeste Potiguar que procurarem atendimento no Hospital Rafael Fernandes. O período de coleta dos dados se dará após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP até o 2º semestre de 2012. Estão previstos ressarcimento e/ou indenização aos participantes da pesquisa, caso necessário. Os riscos decorrentes da pesquisa estão descritos bem como seus benefícios. Os sujeitos participarão da pesquisa após leitura e assinatura do TCLE e podem desistir da pesquisa a qualquer momento sem que lhe sejam imputadas nenhuma penalidade. Os dados coletados serão armazenados em computador e mídia por um período mínimo de 5 anos no laboratório de bioquímica da FACS/UERN. O material biológico será armazenado em conformidade com a resolução 347/2005 do CNS. Os gastos oriundos da pesquisa terão como fonte orçamentária recursos do CNPq e FAPERN de acordo com os editais.

#### 2 - ENTENDIMENTOS E RECOMENDAÇÕES

O protocolo apresentado atende às recomendações da resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96, podendo ser executado a partir da liberação deste parecer. Após o período de realização da pesquisa, o pesquisador deverá preparar um relatório final, conforme modelo contido na home page deste Comitê e em seguida encaminhá-lo a este CEP.

#### 3- PARECER

O Protocolo de Pesquisa foi aprovado.

Mossoró, 17 de junho de 2011.

Prof. Dra. Dayseanne Araújo Falcão  
Vice-Coordenadora CEP/UERN