

Preditores Clínicos e Ecocardiográficos de Mortalidade na Cardiopatia Chagásica - Revisão Sistemática

Clinical and Echocardiographic Predictors of Mortality in Chagasic Cardiomyopathy - Systematic Review

Clodoval de Barros Pereira Júnior¹, Brivaldo Markman Filho²

Laboratório de Ecocardiografia e Ambulatório de Doença de Chagas do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Universidade de Pernambuco¹, Recife, PE; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco², Recife, PE - Brasil

Resumo

O diagnóstico, o prognóstico e a avaliação do risco de morte por miocardiopatia chagásica crônica ainda são desafios pela diversidade de manifestações, do que deriva a importância da ecocardiografia, do Doppler tissular e dos biomarcadores.

Avaliar de forma sistemática os perfis clínico e ecocardiográfico de pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, que possam estar relacionados com pior prognóstico e mortalidade.

Para revisão sistemática, empregaram-se as bases de dados MedLine (via PubMed), LILACS e SciELO, e localizaram-se 82 artigos publicados entre 1991 e 2012, empregando os descritores *echocardiography*, *mortality* e *Chagas disease*. Foram selecionados 31 artigos originais, envolvendo métodos diagnósticos ou prognósticos de miocardiopatia chagásica.

Constatou-se que a importância da doença de Chagas tem aumentado devido a seu aparecimento na Europa e nos Estados Unidos, entretanto a maior parte das evidências originou-se do Brasil. Dentre os preditores de pior prognóstico e maior mortalidade, estiveram alterações morfofuncionais dos ventrículos esquerdo e direito, avaliadas por ecocardiografia convencional e Doppler tissular, bem como o aumento da concentração do peptídeo natriurético cerebral e da troponina I. Recentemente, integraram o arsenal diagnóstico as avaliações de dissinchronia, disautonomia, além de *strain*, *strain rate* e *twisting* miocárdico para diferenciação precoce da miocardiopatia chagásica.

A evolução dos meios diagnósticos de imagem e bioquímicos possibilitou avaliações cardíacas mais minuciosas, que dão conta do comprometimento precoce de ambos os ventrículos, permitindo determinar com maior precisão o risco de mortalidade na doença de Chagas.

Introdução

A doença de Chagas mantém-se como sério problema mundial, econômico e de saúde pública, endêmico na

Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica / mortalidade; Prognóstico; Doença de Chagas; Ecocardiografia.

Correspondência: Brivaldo Markman Filho •

Avenida Visconde de Jequitinhonha, 2544/1902, Boa Viagem. CEP 51130-020, Recife, PE - Brasil

E-mail: brimark@cardiol.br, brivaldomarkman@uol.com.br

Artigo recebido em 23/06/13; revisado em 08/09/13; aceito em 16/09/13.

DOI: 10.5935/abc.20140068

América do Sul e emergente na Europa e nos Estados Unidos¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS), para 2013, estimou entre 7 a 8 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* no mundo, a maioria em 21 países da América Latina, dentre os quais, mais de 30% desenvolvem alterações cardíacas, mais de 10% consequências digestivas e neurológicas². Adicionalmente, a OMS estimava 25 milhões de pessoas em risco de contrair a doença³.

No Brasil, as estimativas dão conta de algo entre 2 a 3 milhões de infectados⁴, o que a coloca como terceira causa de doenças parasitárias após a esquistossomose e a malária, e quarta causa de maior dano dentre as doenças transmissíveis na América³.

Na fase aguda da doença de Chagas, acometimento cardíaco pode ocorrer em até 90% dos casos⁵. Decorridas seis a oito semanas, há recuperação do quadro na grande maioria dos pacientes⁶.

Na fase indeterminada, a infestação só é diagnosticada por testes sorológicos ou parasitológicos, já que não existe evidência de dano orgânico. Envolvimento cardíaco subclínico pode ser evidenciado por exames complementares em alguns pacientes⁷. Sintomas se desenvolverão na fase crônica, longo tempo após a primeira infestação, sendo o envolvimento cardíaco responsável em grande parte pela redução da expectativa de vida⁷.

Diversas hipóteses fisiopatológicas têm sido implicadas no dano miocárdico, variando desde a agressão direta pelo parasita^{1,8}, disautonomia simpática e parassimpática⁹, alterações microvasculares coronarianas⁹ e até processos autoimunes¹⁰.

A indefinição da fisiopatologia dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, a instituição de tratamento precoce aos pacientes com miocardiopatia chagásica¹¹. Por esses motivos, e porque a mortalidade por miocardiopatia chagásica está intimamente relacionada ao grande envolvimento do órgão⁸, torna-se importante identificar marcadores prognósticos relacionados à pior evolução¹².

Este artigo tem por objetivo avaliar, de forma sistemática, os perfis clínico e ecocardiográfico de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, que possam estar relacionados com pior prognóstico e mortalidade.

Método

A revisão sistemática da literatura foi realizada a partir das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Empregando os descritores:

echocardiography, *mortality* e *Chagas disease*, adotaram-se como critérios de inclusão dos estudos: serem originais; terem como sujeitos de pesquisa indivíduos com diagnóstico de doença de Chagas; abordarem métodos diagnósticos ou prognósticos da miocardiopatia chagásica: detalharem critérios de inclusão, exclusão e descontinuação (quando pertinentes) claros; e objetivos para definição dos sujeitos da pesquisa, independentemente de sexo. A busca não foi limitada por período e por idioma. Foram excluídos artigos em duplicidade, os que contemplavam intervenções, os que foram realizados em pacientes na faixa etária de zero a 10 anos e em animais, os experimentos *in vitro*, os relatos de caso e os editoriais.

Análise dos dados

A seleção dos artigos foi realizada respeitando-se três etapas. Na primeira, foi realizada leitura dos títulos. Foram excluídos aqueles que não se enquadravam em qualquer dos critérios de inclusão do estudo. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados na primeira etapa e, da mesma forma, foram

excluídos aqueles que não se adequavam pelo menos a um dos critérios de inclusão. Na terceira etapa, todos os estudos não excluídos nas anteriores foram lidos na íntegra para seleção dos que seriam incluídos nesta revisão.

Na base de dados MedLine, via PubMed, cruzando-se os descritores, foram encontrados 52 artigos, dos quais: 13 foram excluídos pelo título e oito na leitura dos resumos. Os 31 artigos restantes foram lidos na íntegra e 12 foram excluídos, sendo 19 incluídos na revisão. Nas bases de dados SciELO e LILACS, foram localizados 30 artigos, dos quais seis foram excluídos na leitura dos resumos e 11, após leitura do artigo, destes um era repetido, do que resultou serem selecionados 12 artigos. Dessa feita, 31 artigos integram esta revisão, publicados entre 1991 e 2012 (Figura 1).

Para melhor apresentação dos resultados, optou-se por classificar metodologicamente os artigos selecionados pelas variáveis: autor, ano, país, tamanho amostral, média de idade dos sujeitos da pesquisa, presença de critérios de seleção dos sujeitos (inclusão e exclusão) de grupo de comparação e resultados (Quadro 1).

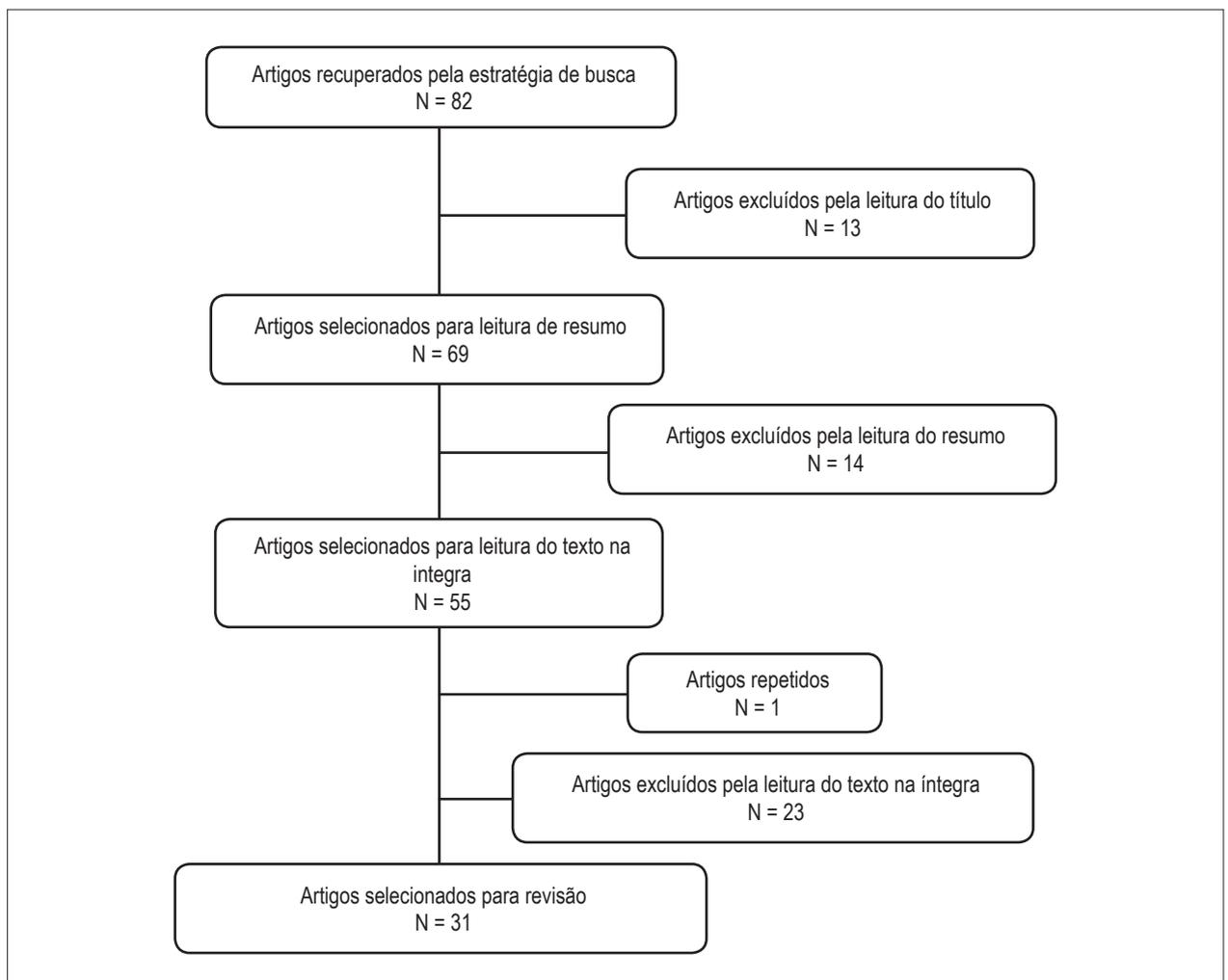


Figura 1 – Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Quadro 1 – Classificação metodológica dos artigos selecionados

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Média de idade (anos) (variação)	Critérios de seleção	Grupo de comparação	Resultados
Guerreiro e cols. ¹³	1991	Venezuela	Coorte	269	> 18	Sim	Sim	A maior prevalência de arritmias complexas ventriculares em chagásicos crônicos, comparados aqueles com miocardiopatia dilatada primária, expõe os chagásicos a pior prognóstico.
Marin-Neto e cols. ¹⁴	1998	Brasil	Prospectivo	45	Com anormalidade de aparelho digestivo = 39,4 ± 10,7 Sem anormalidades = 42,4 ± 11,9	Sim	Sim	Disautonomia é proeminente em pacientes chagásicos com a forma digestiva, mas não na forma indeterminada. Não mostra associação causal com dano miocárdico inicial, aparente apenas em pacientes com comprometimento da função ventricular direita, a qual parece ser o mecanismo para predomínio de congestão sistêmica sobre a pulmonar, quando a falência cardíaca sobrevém.
Barros e cols. ¹⁵	2001	Brasil	Prospectivo	40	Não informa	Sim	Sim	DTI permitiu identificar maior tempo de contração isovolumétrica da parede septal em pacientes chagásicos com a forma indeterminada.
Barros e cols. ¹⁶	2002	Brasil	Prospectivo	30	39,9 ± 9,9	Sim	Sim	DTI permite identificar precocemente a disfunção em VD (aumento do tempo de contração isovolumétrica das paredes septal e lateral).
Barros e cols. ¹⁷	2003	Brasil	Prospectivo transversal	77	Controle: 35,8 ± 10,6 Chagásico com ECG normal: 40,7 ± 8,5 Chagásico com ECG anormal: 43,9 ± 11,1	Sim	Sim	Doppler tissular (DTI) identifica anormalidades precoces da contratilidade.
Aras e cols. ¹⁸	2003	Brasil	Prospectivo transversal	60	> 18	Sim	Sim	Níveis de troponina estão elevados em diferentes apresentações clínicas de doença de Chagas e detecta inflamação precoce.
Nunes e cols. ¹⁹	2004	Brasil	Prospectivo transversal	74	47,5 ± 12,9 (22-73)	Sim	Não	A disfunção do VD se associou significativamente com envolvimento do VE e com hipertensão pulmonar, a qual esteve mais relacionada à sobrecarga do VD do que à contratilidade.
Viotti e cols. ²⁰	2004	Argentina	Coorte	849	> 18	Sim	Não	Ecocardiografia determina prognóstico de chagásicos crônicos sem insuficiência cardíaca congestiva (ICC).
Talvani e cols. ²¹	2004	Brasil	Prospectivo transversal	81	43,5 ± 11,1	Sim	Sim	Peptídeo natriurético cerebral (BNP) alto em chagásicos detecta insuficiência cardíaca (IC) ou manifestações de IC severa, geradoras de arritmias.
Rocha e cols. ²²	2004	Brasil	Coorte	60	47 ± 13	Sim	Não	Volume do átrio esquerdo (VAE) mostrou-se importante preditor de morte em chagásicos.
Freitas e cols. ²³	2005	Brasil	Coorte	1220	13 ± 72 (45)	Sim	Não	Portadores de IC de etiologia chagásica foi o principal fator prognóstico de mortalidade.
Melo e cols. ²⁴	2005	Brasil	Transversal	25	62,7 ± 7,7 crônicos 42,2 ± 11,7 assintomáticos	Sim	Sim (Chagas assintomático x sintomático)	BNP aumenta com o agravamento da classe funcional e área cardíaca.
Pazin-Filho e cols. ²⁵	2006	Brasil	Prospectivo transversal	59	37-76 > 55 a	Sim	Não	Com o tempo, alterações sistólicas leves da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) levam à piora da função global sistólica do VE.
Rassi Jr e cols. ²⁶	2006	Brasil	Coorte	424	47 ± 11	Sim	Sim	Desenvolvimento da avaliação de risco de morte por miocardiopatia chagásica baseada em seis fatores

Continuação

Chaves e cols. ²⁷	2006	Colômbia	Prospectivo transversal	430	Md = 40,5 (IIQ = 36-45)	Sim	Sim	Comparando controles, estadio I e estadio II com Doppler tissular e identifica-se, no estadio II, maior tempo de relaxamento, menor velocidade da onda A, maior relação E/A, menor velocidade A pulmonar, maior relação Onda A pulmonar/mitral, maior velocidade A no anel mitral, e no VD encontra-se aumento da velocidade de onda A tricúspide e do tempo de contração isovolumétrica.
Barbosa ²⁸	2007	Brasil	Coorte	50	34-74	Sim	Não	Sexo masculino, onda Q patológica, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, alterações do ecocardiograma (disfunção diastólica e sistólica e aneurisma apical) são marcadores de pior prognóstico.
Barbosa e cols. ²⁹	2007	Brasil	Prospectivo transversal	59	48 ± 11	Sim	Não	As concentrações de pro-BNP mantiveram correlação com forte fração de ejeção de ventrículo esquerdo e índices de duração da disfunção diastólica de volume atrial esquerdo, bem como com as formas mais graves da doença, permitindo diferenciá-las das formas moderadas.
Nunes e cols. ³⁰	2008	Brasil	Coorte	158	48 ± 12	Sim	Não	Avaliação da função sistólica e diastólica pelo índice de Tei (índice de desempenho miocárdico) e CF mostrou ser ferramenta prognóstica útil em cardiopatia chagásica.
Villas-Boas e cols. ³¹	2008	Brasil	Prospectivo transversal	38	51,3 ± 1,6 chagásicos e 53,3 ± 2,3 controles	Sim	Sim	A concentração de BNP é maior e se correlaciona com: insuficiência cardíaca (direta), classe funcional (direta) natremia (inversa), pressão arterial (inversa), pressão de átrio D, disfunção ventricular ED, TNF alfa (comprovando natureza inflamatória da doença).
Nunes e cols. ³²	2009	Brasil	Coorte	192	48 ± 12	Sim	Não	VAE fornece informação poderosa em prever mortalidade, e independente de clínica e dados do ecocardiograma,
Del Castillo e cols. ³³	2009	Brasil	Prospectivo transversal	40	55 ± 10	Sim	Sim	Baseado no princípio de rastreamento de pontos (<i>speckle tracking</i>) e empregando a determinação dos gradientes de velocidade intramiocárdica, foi identificada redução da porcentagem de deformação (<i>X-strain</i>) e da taxa de deformação (<i>strain rate</i>) da parede ínfero-lateral ventricular esquerda em pacientes chagásicos, não identificáveis pela clínica ou por ecocardiografia convencional.
Terzi e cols. ³⁴	2010	Brasil	Prospectivo transversal	62	58	Sim	Não	Chagásicos com FEVE normal e eletrocardiograma normal tiveram frequência significativa de alterações contráteis e relacionadas com arritmias se FEVE reduzida.
Nunes e cols. ³⁵	2010	Brasil	Coorte	287	Chagásicos: 48,3 ± 12 Idiopáticos: 49,6 ± 15,9	Sim	Sim	Identificação de etiologia chagásica conferiu mau prognóstico nos pacientes com IC, independente de clínica e ecocardiograma.
Nunes e cols. ³⁶	2010	Brasil	Coorte	65	48,6 ± 9,1	Sim	Não	A disfunção de VD é um importante determinante, independente da capacidade de exercício, e a velocidade valvular sistólica desse ventrículo associou-se ao pico do volume de O ₂ consumido, independente de idade, sexo e dos parâmetros ecocardiográficos.

Continuação

Garcia-Alvarez e cols. ³⁷	2010	Espanha	Coorte	54	20-58 (média 37)	Sim	Sim (4 grupos)	A identificação da disfunção diastólica pode ser feita por aumento de BNP que se correlaciona com classe funcional (NYHA), de TNF alfa, da PS, da endotelina, do ANP e da redução da porcentagem de deformação longitudinal e radial para avaliação de contratilidade.
Duarte e cols. ³⁸	2011	Brasil	Coorte	56	56 ± 10	Sim	Não	Embora tenha sido evidenciada alta prevalência de dissincronia intraventricular e moderada interventricular entre chagásicos, especialmente em pacientes sem marca-passo, a dissincronia não se apresentou como fator de risco para pior prognóstico.
Valerio e cols. ³⁹	2011	Espanha	Descritivo	100	38,2 ± 10,2	Sim	Não	O fato de a Espanha ter se tornado centro de migração de latino-americanos na Europa despertou a preocupação de a doença de Chagas se tornar uma causa importante de miocardiopatia nos serviços de saúde.
Nunes e cols. ⁴⁰	2012	Brasil	Prospectivo de ponto final	232	48 ± 12	Sim	Sim (sobreviventes e óbitos)	Empregando Doppler tissular, foram identificados fatores de risco de óbito, classe funcional III e IV, aumento do Tei de VD, aumento do índice de volume atrial E, interação fração de ejeção de VE e índice E/E' e protetores a razão E/E' e a redução da fração de ejeção de VE.
Vasconcelos e Junqueira ⁴¹	2012	Brasil	Prospectivo transversal	15 controles e 13 chagásicos	controles = 40-46 chagásicos = 35-49	Sim	Sim	As depressões simpática e parassimpática com balanço preservado se associaram à variabilidade da frequência cardíaca e ao aumento do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo nos pacientes chagásicos com miocardiopatia, indicando essas depressões que podem preceder e serem independentemente mais graves que a disfunção ventricular, não havendo associação causal entre essa depressão e a disfunção.
Del Castillo e cols. ⁴²	2012	Brasil	Prospectivo transversal	20	54,8 ± 13,5	Sim	Sim	Empregando a técnica de <i>speckle tracking</i> , foi possível comprovar redução do <i>twisting</i> e da torção das fibras miocárdicas na miocardiopatia chagásica, portanto diferenciando-a da hipertrofia ventricular.
Melo e cols. ⁴³	2010	Brasil	Transversal	150	G1:51,02 ± 1,256 G2: 54,88 ± 0,8787	Sim	Sim	Evidenciou-se que ambos os grupos tinham atividade inflamatória exacerbada, porém não existiram indícios de maior <i>status</i> pró-trombótico entre os pacientes chagásicos

Legenda: ANP: Atrial Natriuretic Peptide; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DTI: Doppler tissue imaging (imagem por Doppler tecidual); FC: Função cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; O2: oxigênio; Tei: Índice de desempenho miocárdico; TNF: Tumor Necrosis Factor; VAE: Volume do átrio esquerdo; VD: Ventrículo direito; VE: Ventrículo esquerdo.

Resultados

Em relação à distribuição temporal, houve predominância marcante das publicações nos últimos dez anos, sendo localizadas apenas duas publicações da penúltima década (1990-1999)¹³⁻¹⁴. Outro ponto relevante a ser considerado é a absoluta hegemonia de trabalhos realizados no Brasil (77% dos incluídos nesta revisão)^{4, 6-9, 11-12, 14-19, 21-26, 28-36, 38, 40-43}. Dentre os cinco trabalhos realizados em outros países, três foram realizados na América Latina^{13, 20, 27} e dois na Europa^{37, 39}.

No que diz respeito ao emprego de grupos de comparação, observou-se que em 18 (58%) artigos os autores assumiram o desenho de comparação entre grupos^{8, 13-18, 21, 24, 26-27, 31, 35, 37, 33, 40-41, 43}. É interessante também assinalar o predomínio de pacientes adultos sujeitos dos estudos selecionados, tendo apenas um trabalho incluído chagásicos na adolescência²³. Quanto aos temas abordados, 10 artigos contemplaram fatores prognósticos de mortalidade e de risco de progressão da

doença empregando ecocardiografia^{13, 19, 22-23, 26, 28, 30, 32, 35-36}, cinco estudos analisaram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)^{20, 25, 29, 34, 39}, isoladamente ou integrando conjuntos de fatores prognósticos, sete avaliaram a função diastólica e sistólica ventricular com Doppler tissular^{15-17, 27, 33, 36, 40}, cinco abordaram concentrações do peptídeo natriurético cerebral (BNP)^{21, 24, 29, 31, 37}, uma pesquisa analisou o valor prognóstico da concentração de troponina¹⁸, um trabalho avaliou dissincronia ventricular³⁸, dois estudos abordaram disautonomia cardíaca^{14, 41}, dois estudos empregaram ecocardiografia bidimensional com avaliação da deformação ventricular (*strain*, *strain rate* e *twisting*)^{33, 42} e um estudo concentrou-se nos fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos em chagásicos⁴³.

Discussão

A predominância de publicações nos últimos dez anos pode estar relacionada ao fato de, em décadas passadas, o prognóstico para doença de Chagas depender quase que exclusivamente de preditores clínicos de mortalidade, que podiam ser avaliados exclusivamente no seguimento desses pacientes. Significa dizer que o processo preventivo estava restrito ao nível terciário, quando o tratamento visava apenas à melhoria da qualidade de vida, pois todo o espectro da miocardiopatia estava instalado⁷. Com o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos de ultrassonografia, que permitem realização de exames mais detalhados, capazes de fornecer informações valiosas sobre a fisiopatologia e o prognóstico da miocardiopatia chagásica e estabelecer a correlação hemodinâmica, os estudos puderam ser mais abrangentes.

Quanto à quase hegemonia de estudos realizados na América do Sul, notadamente no Brasil, uma possível explicação é o país se constituir em verdadeiro celeiro de centros especializados e de pesquisadores, que, ao longo de décadas, têm se dedicado à pesquisa sobre doença de Chagas, principalmente no concernente aos fatores que, associados ou não, podem estar envolvidos com pior prognóstico ou aumento da mortalidade. Dentre estes estão Rassi Jr e cols.²⁶, Nunes e cols.^{19, 30, 32, 35-36, 40}, Marin-Neto¹⁴, Barbosa²⁸, Barbosa e cols.²⁹.

Outra possível explicação para o aumento de publicações na última década foi a propagação do *T. cruzi* para além dos limites das Américas do Sul e Central. A imigração de latino-americanos fez com que fossem diagnosticados pacientes na forma indeterminada, doadores de sangue, especialmente na Europa³⁹, despertando preocupação dada a frequência com que a miocardiopatia chagásica passou a se constituir em causa importante de diagnóstico em serviços de saúde, não habituados ao manejo desses pacientes³⁹. Essa preocupação também é verificada em outros países, especialmente com o objetivo de propiciar prevenções primária e secundária da doença²⁶.

Os estudos com comparação de grupos^{13-18, 21, 24, 26-27, 31, 33, 35, 37, 40-41} tiveram por objetivo avaliar aspectos clínicos e hemodinâmicos, evolutivos da miocardiopatia chagásica, enquanto que aqueles dedicados à identificação de características morfológicas e funcionais relacionadas ao prognóstico e à mortalidade não empregaram essa metodologia^{19-20, 22-23, 25, 28-30, 32, 34, 36, 38-39}. A identificação do

predomínio de publicações para investigação de pacientes em idade adulta (entre terceira e quarta décadas de vida), quando comparadas àquelas envolvendo adolescentes, parece se justificar pela fisiopatologia da doença. Na fase crônica, a sintomatologia de acometimento de órgãos mais frequentemente se manifesta decorridos 10 a 30 anos da primeira infestação. Daí decorre ser mais rara a miocardiopatia chagásica em adolescentes, para os quais é a fase aguda a mais frequente nos estudos epidemiológicos²³. É pertinente ressaltar também que, nos casos de transmissão vertical da doença, crianças e adolescentes podem apresentar sinais de acometimento cardíaco precoce, porém estes casos têm sido motivo de subnotificação, reforçando a escassez de casos também na adolescência²³.

Além do acometimento de adultos jovens, a miocardiopatia chagásica crônica constitui-se um grave problema de saúde pública por ser uma das principais causas de insuficiência cardíaca e apresentar alta taxa de mortalidade²³. Esse fato, que persiste um século depois da primeira descrição da doença, tem motivado diversos estudos sobre fatores prognósticos de mortalidade e de risco de progressão da doença, dentre os quais 10 integram essa revisão^{10, 17, 19-20, 23, 25, 27, 29, 31, 37}. Todos esses estudos reconhecem a importância de identificar a etiologia chagásica da insuficiência cardíaca, dado seu papel destruidor e avassalador decorrente da miocardite incessante, acarretada pela fibrose extensa miocárdica, bem como responsável pelas arritmias ventriculares complexas, que podem explicar pior prognóstico dos pacientes chagásicos quando comparados a doentes com miocardiopatia dilatada primária^{13, 34}.

Ratificando a importância do diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca no contexto da doença de Chagas, outro trabalho, comparando 224 pacientes com miocardiopatia chagásica a 63 com miocardiopatia dilatada idiopática, mostrou que apenas a identificação da etiologia chagásica conferiu mau prognóstico aos pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente de dados clínicos e ecocardiográficos³⁵.

Além da insuficiência cardíaca, outros estudos têm demonstrado que o comprometimento ventricular direito pode ser útil para estratificação de risco da miocardiopatia chagásica. O índice de desempenho miocárdico (índice de Tei), avaliado através do ecocardiograma, adiciona informação prognóstica significativa e permite análise das funções sistólica e diastólica do ventrículo direito, útil e eficaz, em pacientes com cardiopatia chagásica³⁰. Outro índice empregado para avaliação da função sistólica do ventrículo direito é a excursão sistólica da válvula tricúspide (TAPSE), capaz de fornecer informações mais seguras³³. Assim, as características morfofuncionais do ventrículo direito foram também alvo de estudo, incluindo 74 pacientes¹⁹, com comprovação de que tais alterações se associam ao envolvimento significativo do ventrículo esquerdo e da hipertensão pulmonar, contribuindo para pior prognóstico dos chagásicos, e também atuando como determinante independente da redução da capacidade de exercício³⁶. Dentre as alterações ventriculares esquerdas, a presença de aneurisma apical, redução da função ventricular esquerda e extrassístoles ventriculares também atuaram como preditores de mau prognóstico²⁸, associado ao aumento do volume atrial esquerdo, independentemente dos dados clínicos e dos parâmetros ecocardiográficos

convencionais^{20, 22, 32}. As anormalidades de movimentação da parede do ventrículo esquerdo de pacientes com função sistólica global normal mostraram-se preditor da deterioração da função ventricular em chagásicos com ECG normal e sem sintomas ou sinais físicos²⁵.

A avaliação de diversos índices mutuamente relacionados demonstra seu potencial na determinação de fatores prognósticos de mortalidade e de risco de progressão da doença²⁷, tal como foi enfatizado no trabalho de Rassi Jr e cols.²⁶, no qual foram descritos seis fatores de risco e atribuída pontuação para compor um escore simples e validado. Deve-se ressaltar que tal escore foi gradativamente acrescido por outros fatores identificados por ecocardiografia e por Doppler tissular. O Doppler tissular em anel mitral, modalidade ecocardiográfica consagrada de avaliação das funções diastólica e sistólica ventricular, evidenciou anormalidades precoces da contratilidade miocárdica¹⁵⁻¹⁷, possibilitando, dessa forma, um planejamento cardiológico prévio, no que concerne à instituição de medidas precoces de preservação da função ventricular esquerda. Mostrou-se também eficiente em prever a capacidade funcional sistólica de ventrículo direito, correlacionada ao pico do volume de oxigênio, independentemente da influência de gênero e idade ou de outros parâmetros ecocardiográficos³⁶. Adicionalmente, a razão E/E' apresentou alto valor prognóstico de mortalidade para pacientes com disfunção ventricular esquerda discreta ou moderada⁴⁰. Constituiu-se o Doppler tissular em um modo fácil e reprodutível de avaliação sistólica e diastólica, que deve ser cada vez mais difundido, devido a se mostrar superior à ecocardiografia convencional¹⁷, na identificação de anormalidade contrátil global, especialmente em pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas e com ECG normal¹⁵.

Outros estudos buscaram a determinação de marcadores prognósticos da função cardíaca em chagásicos. Dentre eles, o BNP, neuro-hormônio de origem específica cardíaca, foi tema de cinco estudos, com o objetivo de relacionar sua concentração à disfunção cardíaca^{21, 24, 29, 31, 37}, apresentando resultados discordantes.

Talvani e cols.²¹, correlacionando a concentração do BNP aos índices da função ventricular em pacientes chagásicos, comprovaram que, por ser um método simples, rápido, relativamente barato, deve ser empregado para o diagnóstico da insuficiência cardíaca nestes pacientes, para identificação do aumento de risco de arritmias graves, morte súbita e redução do tempo de vida. Adicionalmente, recomendaram a adoção do ponto de corte menor que 60 pg/mL para caracterização de pacientes com baixo risco de miocardiopatia chagásica grave, para os quais a ecocardiografia não seria necessária. Estudo realizado em 2005, entretanto, apesar de confirmar a correlação entre altas concentrações de BNP e comprometimento cardíaco em chagásicos, não a confirmou quando considerou a fração de ejeção. Essa pesquisa comprovou que indivíduos na forma indeterminada da doença de Chagas apresentavam níveis séricos de BNP semelhantes aos da população geral, ou seja, não contribuiria para o diagnóstico dessa forma clínica²⁴.

Estudos posteriores, entretanto, enriqueceram o valor da determinação do BNP em pacientes chagásicos, assim como se contrapuseram a esses resultados. Demonstraram que a avaliação das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo

e da pressão atrial direita, em conjunto com os níveis séricos de BNP, ajuda a estratificar o risco do surgimento de eventos cardiovasculares, facilitando o diagnóstico da miocardiopatia chagásica^{21, 29, 31}. Alguns estudos contrapuseram-se aos achados de Melo e cols.²⁴, ao identificarem forte correlação entre concentração de BNP e fração de ejeção²⁹, bem como na validade do BNP para identificar pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas³⁷. As diferenças entre os achados podem ser atribuídas ao aumento da sensibilidade e da especificidade do teste para determinação do BNP, verificado a partir de 2006, em resposta à utilização em larga escala, em diversos países.

Considerando a doença de Chagas no contexto das doenças inflamatórias, outro biomarcador de dano do músculo cardíaco foi avaliado em chagásicos – a troponina I. Em chagásicos, o aumento da concentração da troponina I foi identificado nas formas crônica e indeterminada, possibilitando detecção precoce da inflamação miocárdica e, conseqüentemente, prevenção secundária para este dano¹⁸. Os estudos mais recentes têm buscado marcadores prognósticos do grau de dano miocárdico e, conseqüentemente, risco de morte, baseados em processos fisiológicos. Nesse contexto, um estudo abordou a dissincronia ventricular³⁸, enquanto que outro⁴¹ buscou atualizar a disautonomia cardíaca, cuja importância em chagásicos já havia sido ressaltada em 1998¹⁴.

Quanto à dissincronia em miocardiopatia chagásica, uma coorte empregando ecocardiografia identificou alta prevalência intraventricular e moderada, interventricular, bem como considerou que, apesar da alta prevalência, esse fenômeno pode não afetar o prognóstico porque independe da alteração do QRS. A importância dessa constatação é que a dissincronia, sendo uma alteração segmentar secundária à presença de áreas de fibrose associadas ao processo inflamatório difuso crônico, não se comporta como fator de risco. No entanto os autores deixam em aberto o valor da dissincronia e sugerem estudos com maior amostra para que a avaliação de pior prognóstico possa ser enriquecida com outros fatores³⁸.

Em 1998, Marin-Neto e cols.¹⁴, partindo da premissa de que a forma digestiva da doença de Chagas é caracterizada por uma disfunção autonômica, essencial para o desenvolvimento do megaesôfago e do megacôlon, admitiram que essa disfunção poderia estar envolvida nas alterações ventriculares da miocardiopatia chagásica. Empregando angiografia marcada com Tc^{99m}, foi avaliada a função autonômica cardíaca, demonstrando que pacientes com a forma digestiva apresentavam acentuado dano cardíaco parassimpático e disfunção ventricular direita em ausência de disfunção ventricular esquerda diagnosticada. No entanto, a disautonomia cardíaca estava ausente nas formas indeterminadas, mesmo em presença de envolvimento ventricular direito similar¹⁴. A importância desse estudo foi pioneiramente demonstrar a possibilidade de a presença de envolvimento ventricular direito grave poder se constituir na única disfunção cardíaca em chagásicos crônicos assintomáticos e sem qualquer outro sinal clínico de comprometimento cardíaco¹⁴.

Quatorze anos depois, período em que a ecocardiografia foi aprimorada pelo desenvolvimento tecnológico dos aparelhos e dos programas (*software*), permitindo avaliação precoce dos distúrbios morfofuncionais, a função autonômica

cardíaca na miocardiopatia chagásica crônica assintomática voltou a ser investigada, agora com maior detalhamento⁴¹.

A disfunção autonômica cardíaca, caracterizada por depressão pronunciada da modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca, com balanço vagossimpático preservado, foi constatada independentemente da posição ortostática do paciente. A associação da disfunção autonômica com a normalidade da maioria das variáveis ventriculares ecocardiográficas sugere que a disautonomia deve ser um fenômeno primário, que pode preceder as alterações mecânicas ventriculares. Dessa feita, sua avaliação pode se constituir em precursor da disfunção ventricular⁴¹.

Recentemente, novas ferramentas ecocardiográficas têm sido empregadas para permitir diagnóstico mais precoce das alterações ventriculares em pacientes chagásicos, posto que, embora a ecocardiografia seja considerada adequada para análise da contratilidade ventricular e da função miocárdica regional, ela não permite avaliar a deformação ventricular. A ecocardiografia bidimensional *X-strain* é uma técnica de fácil aplicação, que possibilita diferenciar a deformação passiva da ativa das paredes da cavidade ventricular, pela avaliação da deformação longitudinal e tangencial. Del Castillo e cols.³³, empregando *X-strain* e a determinação do *strain rate*, demonstraram a presença de redução significativa da porcentagem de deformação e da taxa de deformação da parede ínfero-lateral do ventrículo esquerdo de pacientes chagásicos, principalmente nas porções média e apical, região em que incidem as alterações segmentares da contratilidade, observadas na forma cardíaca da doença de Chagas.

Esse estudo⁴² foi ampliado com o uso da técnica *speckle tracking*, a qual permite a determinação da rotação basal e apical do miocárdio, bem como do *twisting*, ou seja, da diferença angular resultante da rotação da região apical no sentido horário e da basal, no sentido anti-horário, durante a sístole ventricular. Esses novos parâmetros ecocardiográficos foram empregados⁴² na diferenciação de pacientes chagásicos comparados àqueles com hipertrofia ventricular esquerda. Ao identificar redução do *strain* longitudinal global, do *strain* radial, do *twisting* e da rotação miocárdica em pacientes com miocardiopatia chagásica, e aumento destes parâmetros na hipertrofia ventricular, os autores⁴² recomendaram o emprego de tal modalidade como ferramenta de diferenciação.

Além da busca de novas metodologias para avaliação da função cardíaca, tem-se investigado a relação entre atividade inflamatória e pró-trombótica na cardiopatia chagásica, na tentativa de melhor caracterizar a doença para que se possa evoluir no cuidado a esses pacientes⁴³. Tais pesquisas são relevantes para a elucidação dos danos da miocardiopatia

chagásica crônica, contribuindo para que não mais esteja incluída no grupo de doenças negligenciadas, já que, decorridos 100 anos de sua descoberta, ainda é um sério problema de saúde pública. A cardiopatia chagásica crônica ainda conduz os indivíduos à insuficiência cardíaca como via final da doença, incapacitando-os para o trabalho e para a vida, aumentando os gastos públicos, notadamente com invalidez para a vida produtiva, cardioestimulação (marca-passos, cardioversores-desfibriladores implantáveis e ressincronizadores cardíacos), terapêutica medicamentosa e transplante cardíaco.

Conclusão

As evidências apresentadas nessa revisão permitem afirmar que a possibilidade do diagnóstico etiológico precoce da miocardiopatia chagásica crônica tem aumentado ao longo do tempo, permitindo antever a redução da mortalidade de tais pacientes. Ao comprovar que o comprometimento ventricular, não apenas esquerdo como se tem enfatizado, mas também direito, ocorre desde a fase indeterminada da doença, quando a sintomatologia é discreta e não inviabiliza as atividades de vida diária dos pacientes, abrem-se novos horizontes que podem se traduzir no prolongamento da vida com qualidade. Os novos métodos de avaliação cardíaca para detalhamento do comprometimento ventricular, associados ao emprego de escores prognósticos de risco de morte, no futuro, tenderão a ser incorporados à rotina cardiológica, facilitando o diagnóstico diferencial da miocardiopatia chagásica ainda inicial.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira Júnior CB, Markman Filho B; Obtenção de financiamento: Markman Filho B.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Clodoval de Barros Pereira Jr. pela Universidade Federal de Pernambuco

Referências

1. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):533-42.
2. World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis). 2013. [Acesso em 2013 abr 4]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en>.
3. Completion of national laboratory inventories for wild poliovirus containment: WHO Region of the Americas, March 2010. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85(34):329-33.
4. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1508.

Artigo de Revisão

5. Ponukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;115(Ponukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC 3):279-83.
6. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102 Suppl 1:75-85. Erratum in *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102(8):2 p following 1009.
7. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy – where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):300-16.
8. Marin-Neto JA, Simões MA, Sarabanda AV. Cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(3):247-63.
9. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109-23.
10. Yacoub S, Mocumbi AO, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: I. Chagas disease: myocardial disease. *Heart.* 2008;94(2):244-8.
11. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2375-80.
12. Nunes MC, Barbosa MM. Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2004;17(4):15-22.
13. Guerrero L, Carrasco H, Parada H, Molina C, Chuecos R. [Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-up]. *Arq Bras Cardiol.* 1991;56(6):465-9.
14. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9.
15. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001;18(2):131-6.
16. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10 Pt 2):1197-201.
17. Barros MV, Ribeiro AL, Machado FS, Rocha MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(1):36-40.
18. Arias R, Bastos C, Mota G, Sodrê F, Moreira A, Tavares A, et al. Troponin in Chagas disease. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(6):358-9.
19. Nunes Mdo C, Barbosa Mde M, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):79-85.
20. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60.
21. Talvani A, Rocha MO, Cogan J, Maewal P, de Lemos J, Ribeiro AL, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(6):645-9.
22. Rocha ES, Nunes MC, Rocha MO, Barbosa MM. Volume de átrio esquerdo como preditor de morte em miocardiopatia chagásica dilatada. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2004;17(4):29-36.
23. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47.
24. Melo RB, Parente GB, Victor EG. Determinação do peptídeo natriurético cerebral humano em portadores de doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):137-40.
25. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7.
26. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
27. Chaves AM, Villar JC, Luengas CA, Villamizar MC, Hernández L, Celis A, et al. Función diastólica en sujetos con serología positiva para enfermedad de Chagas procedentes del estudio CHICAMOCHA. *Rev Colomb Cardiol.* 2006;13(2):79-84.
28. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):167-78.
29. Barbosa MM, Nunes Mdo C, Ribeiro AL, Barral MM, Rocha MO. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(3):204-12.
30. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):372-9.
31. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Nascimento T, Barojas MM, et al. Invasive and noninvasive correlations of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure due to Chagas cardiomyopathy. *Congest Heart Fail.* 2008;14(3):121-6.
32. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):82-8.
33. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Rego LC, Silva YA, Moro DR, Maia AM, et al. Strain bidimensional do ventrículo esquerdo na forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22(1):31-5.
34. Terzi FV, Siqueira Filho AG, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. [Regional left ventricular dysfunction and its association with complex ventricular arrhythmia, in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):557-61.
35. Pereira Nunes Mdo C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Factores predictivos de la mortalidad en pacientes con miocardiopatia dilatada: importancia de la enfermedad de Chagas como etiología. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):788-97.
36. Nunes Mdo C, Beloti FR, Lima MM, Barbosa MM, Pinto Filho MM, de Barros MV, et al. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(7):590-5.
37. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(9):e826.
38. Duarte Jde O, Magalhães LP, Santana OO, Silva LB, Simões M, Azevedo DO, et al. Prevalence and prognostic value of ventricular dyssynchrony in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):300-6.
39. Valerio L, Roure S, Sabria M, Balanzo X, Valles X, Seres L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Latin American migrants with newly diagnosed Chagas disease 2005-2009, Barcelona, Spain. *Euro Surveill.* 2011;16(38):19971.
40. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, Silva JL, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):634-41.
41. Vasconcelos DF, Junqueira LF Jr. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(2):111-9.
42. Del Castillo JM, Silveira CA, Albuquerque ES. Rotação, twisting e torção miocárdica avaliados pela ecocardiografia bidimensional (speckle tracking). *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2012;25(3):206-13.
43. Melo LM, Souza GE, Valim LR, Moreira FP, Damico EA, Rocha TR, et al. Estudo de fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios na cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):655-62.