

## Cardiomiopatía Chagásica: Pronóstico en el Perfil Clínico-hemodinámico C

Juliano Cardoso, Milena Novaes, Marcelo Ochiai, Kelly Regina, Paulo Morgado, Robinson Munhoz, Euler Brancalhão, Marcelo Lima, Antonio Carlos Pereira Barretto

InCor - Hospital de Cotoxó - HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que son internados presentando mala perfusión y congestión (perfil clínico-hemodinámico C) constituyen el grupo que evoluciona con peor pronóstico en la IC descompensada. Mientras tanto, hay poca información en la literatura sobre si la etiología de la cardiopatía influencia en la evolución de los pacientes en la fase avanzada.

**Objetivo:** Evaluar la evolución de los pacientes que se internaron con perfil clínico-hemodinámico C y verificar el papel de la etiología en esta fase.

**Métodos:** Un estudio de cohorte fue realizado incluyendo pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45,0%, clase funcional IV e internación hospitalaria presentando perfil clínico-hemodinámico C. El grupo fue dividido en pacientes portadores de cardiomiopatía chagásica (Ch) y no chagásica (NCh). Para análisis estadístico fueron utilizados los test t de Student, exacto de Fisher, qui-cuadrado y el programa SPSS. El significante de  $p < 0,05$  fue considerado.

**Resultados:** Cien pacientes, con edad media de  $57,6 \pm 15,1$  años y FEVI media de  $23,8 \pm 8,5\%$ , fueron incluidos. Entre los pacientes estudiados, 33,0% eran chagásicos y, en la comparación con los NCh, presentaron menor presión arterial sistólica (Ch  $89,3 \pm 17,1$  mmHg versus NCh  $98,8 \pm 21,7$  mmHg;  $p = 0,03$ ) y menor edad media - Ch  $52,9 \pm 14,5$  años versus NCh  $59,8 \pm 14,9$  años;  $p = 0,03$ ). Durante el control de 25 meses, la mortalidad fue de 66,7% en los Ch y de 37,3% en los NCh ( $p = 0,019$ ). La etiología chagásica fue un marcador independiente de mal pronóstico en el análisis multivariado con razón de riesgo de 2,75 (IC 95,0%; 1,35 - 5,63).

**Conclusión:** En los pacientes con IC avanzada, la etiología chagásica es un importante predictor de peor pronóstico. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 518-523)

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca/complicaciones, pronóstico, reperfusión, cardiomiopatía chagásica.

### Introducción

El avance de la medicina viene mejorando el conocimiento sobre la insuficiencia cardíaca (IC), posibilitando el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, la determinación de factores pronósticos y la institución de tratamientos más efectivos que mejoran su evolución. Mientras tanto, la IC continúa siendo una enfermedad prevalente y con pronóstico reservado, principalmente en las fases avanzadas de la enfermedad.

En tal contexto, es importante identificar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con IC descompensada, que permitan determinar aquellos con tendencia al peor pronóstico. Esto posibilita adoptar medidas específicas y

adecuadas en el tratamiento de ese grupo para mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida.

A lo largo del tiempo, algunos criterios fueron identificados y relacionados al peor pronóstico, entre ellos la clase funcional IV (NYHA), la hiponatremia, hipotensión arterial, insuficiencia renal, la activación exacerbada del sistema neuro-hormonal, el BNP elevado y el perfil clínico-hemodinámico C<sup>1-9</sup>.

En el perfil clínico-hemodinámico propuesto por Stevenson<sup>10</sup>, se utilizan dos parámetros clínicos para estratificar los pacientes: congestión y perfusión. La congestión es diagnosticada cuando el paciente presenta los siguientes señales en el examen físico: estasis de yugular, estertores pulmonares, edema sacro, edema de miembros inferiores y hepatomegalia. El diagnóstico de mala perfusión es hecho cuando las siguientes señales están presentes: presión arterial sistólica sintomática menor que 90 mmHg, mala perfusión de extremidades, alteración del nivel de conciencia e insuficiencia prerrenal. Cuando el paciente presenta señales de congestión, denominase que se encuentra con el "estándar congestionado", y en su ausencia de "estándar

**Correspondencia:** Juliano Novaes Cardoso •

Rua Joaquin Ferreira, 147/161 bloco Perdizes - Água Branca - 05033-080 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: juliano@cardiol.br, juliano.cardoso@incor.usp.br

Artículo recibido en 03/11/09; revisado recibido en 10/03/10; aceptado en 08/04/10.

seco". Con relación a la perfusión, la denominamos caliente, si está bien perfundido, y frío, si está mal perfundido. Siguiendo esos criterios, podemos encontrar 4 perfiles clínico-hemodinámicos: perfil A (caliente y seco), perfil B (caliente y congestionado), perfil L (frío y seco) y perfil C (frío y congestionado).

La utilización de esa clasificación clínico-hemodinámica permite orientar la terapia medicamentosa fundamentada en el perfil de cada enfermo y también permite pronosticar la evolución. En estudio publicado en 2003, Stevenson y colegas demostraron que los pacientes con perfil C fueron los que tuvieron la peor evolución entre los pacientes que se internaron con IC descompensada<sup>11-13</sup>.

Estudios brasileños han identificado la cardiomiopatía chagásica, enfermedad muy prevalente en nuestro país, como asociada a un peor pronóstico, cuando es comparada a las otras etiologías<sup>14-15</sup>. En un estudio anterior de nuestro grupo, verificamos que los pacientes chagásicos tuvieron peor evolución en comparación a los de otras etiologías, mientras tanto, en este estudio, fueron incluidos pacientes con la función ventricular preservada y no hubo selección en cuanto al perfil clínico-hemodinámico<sup>16</sup>. También debemos considerar que en los estudios hechos por Stevenson et al<sup>11</sup>, con evaluación del perfil clínico, no fueron incluidos pacientes con cardiomiopatía chagásica.

En este artículo, procuramos llenar tal laguna del conocimiento, verificando si hay relación entre la etiología y el pronóstico en los pacientes con perfil clínico-hemodinámico más grave (tipo C).

En este estudio, incluimos los pacientes que se internaron con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica descompensada, en clase funcional IV(NYHA) y perfil clínico-hemodinámico C, y procuramos verificar si la evolución de los chagásicos sería diferente de los pacientes con IC de otras etiologías.

## Material y métodos

Este es un estudio del tipo cohorte, en el cual fueron incluidos consecutivamente los pacientes que se internaron con IC congestiva descompensada, provenientes del Pronto-Socorro del Instituto do Coração - HCFMUSP e internados en el Hospital Auxiliar de Cotoxó. Fueron seleccionados los pacientes con edad encima de 18 años, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor que 45,0% y en perfil C (frío y congestionado).

En la internación, los pacientes fueron sometidos a anamnesis, a examen físico y a recolección de sangre para dosaje sérica de sodio, potasio, urea, creatinina, BNP, hemograma completo y serología para enfermedad de Chagas.

Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el perfil clínico-hemodinámico de Stevenson y seleccionamos apenas los que presentaban señales de bajo débito y congestión. Los criterios adoptados para caracterización del bajo débito fueron la presencia de por lo menos dos de las siguientes señales o síntomas: PAS (presión arterial sistólica) menor que 90 mmHg sintomática, mala perfusión en extremidades (llenado capilar lentificado), alteración del nivel de conciencia o insuficiencia prerrenal. En la caracterización

de la presencia de congestión, siendo también necesaria la presencia de por lo menos dos de ellos, utilizamos los siguientes criterios: estasis yugular, estertores pulmonares, edema en región sacra, edema de miembros inferiores o hepatomegalia. Tal evaluación fue realizada simultáneamente por dos médicos especialistas en insuficiencia cardíaca responsables por el estudio.

Para identificación de la etiología de la insuficiencia cardíaca, utilizamos los siguientes criterios:

- 1) Isquémica: Área inactiva en el electrocardiograma, historia de revascularización del miocardio o obstrucción coronaria demostrada por cineangiografiografía;
- 2) Chagásica: Fue solicitada serología por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta;
- 3) Hipertensiva: Historia de hipertensión arterial sistémica descartando otras causas para cardiomiopatía ;
- 4) Valvulopatía: Alteración valvar primaria precediendo a la cardiomiopatía y apartando otras causas;
- 5) Alcohólica: Pacientes que relataron ingestión de bebida alcohólica en gran cantidad, por más de 10 años y excluyendo otras causas;
- 6) Idiopática: Cuando fue descartada cualquier otra causa para cardiomiopatía.

Para análisis estadístico fueron utilizados los test *t* de Student, exacto de Fisher, qui-cuadrado y el programa SPSS. El significativo  $p < 0,05$  fue considerado. Las curvas de supervivencia fueron hechas con el modelo de Kaplan-Meier<sup>17</sup> y comparadas por el método de log rank. La razón de riesgo (IC 95,0%) fue calculada por la regresión de Cox.

## Resultados

En el período de jul/2006-oct/2007, en el Hospital Auxiliar de Cotoxó, fueron internados 153 pacientes con IC descompensada y disfunción sistólica, siendo que 100 pacientes (65,0%) presentaron el perfil C (congestión y mala perfusión presentes), 34 pacientes (22,0%) con perfil clínico B (congestión presente y buena perfusión) y 19 pacientes (12,4%) con perfil L (ausencia de congestión y mala perfusión presente), según mostrado en la Figura 1. Apenas los pacientes con perfil C fueron incluidos en el estudio y el control fue hecho por hasta 25 meses.

En la Tabla 1, presentamos las principales características de los pacientes internados con perfil C, grupo donde 68,0% eran del sexo masculino y 33,0% tenían reacciones serológicas positivas para enfermedad de Chagas. La mayoría de los pacientes necesitó la prescripción de un inotrópico para compensación (89,0% de los pacientes).

En la Tabla 2, presentamos las principales características de la población chagásica (Ch) y de la no chagásica (NCh). Se constató que los chagásicos eran más jóvenes ( $52,9 \pm 4,5$  años *versus*  $59,8 \pm 14,9$ ;  $p = 0,03$ ), tenían la fracción de eyección media del ventrículo izquierdo (FEVI) menor ( $20,8 \pm 7,9\%$  *versus*  $25,2 \pm 8,4\%$ ;  $p = 0,01$ ), la presión arterial sistólica media más baja ( $89,3 \pm 17,1$  mmHg *versus*  $98,8 \pm 21,7$  mmHg;  $p = 0,03$ ). El tiempo de internación fue semejante en los dos grupos: Ch  $31,6 \pm 21,3$  días y NCh  $27,1 \pm 18,5$  días;  $p = 0,3$ .

### Datos sobre la mortalidad

Durante el control de la población estudiada, la mortalidad hospitalaria fue de 11,0% y la mortalidad a lo largo de todo el control fue de 47,0%. Cuando comparamos el grupo de chagásicos con los no chagásicos, observamos que la mortalidad de los chagásicos fue mayor (Ch 66,7% versus NCh 37,3%;  $p = 0,019$ ) (Figura 2).

En la Tabla 3, presentamos las principales características de los pacientes que murieron y la de los que permanecieron vivos durante el estudio. Los pacientes que murieron eran mayores, tenían la fracción de eyección más reducida, la función renal más deteriorada en la admisión y niveles de BNP plasmático más elevados.

En el análisis multivariado, identificamos apenas dos marcadores independientes de mal pronóstico: etiología chagásica - razón de riesgo de 2,75 (IC 95%, 1,35 - 5,63) y edad - razón de riesgo de 1,045 (IC 95%, 1,02 - 1,07). La fracción de eyección no fue el marcador de peor pronóstico en el análisis multivariado.

### Discusión

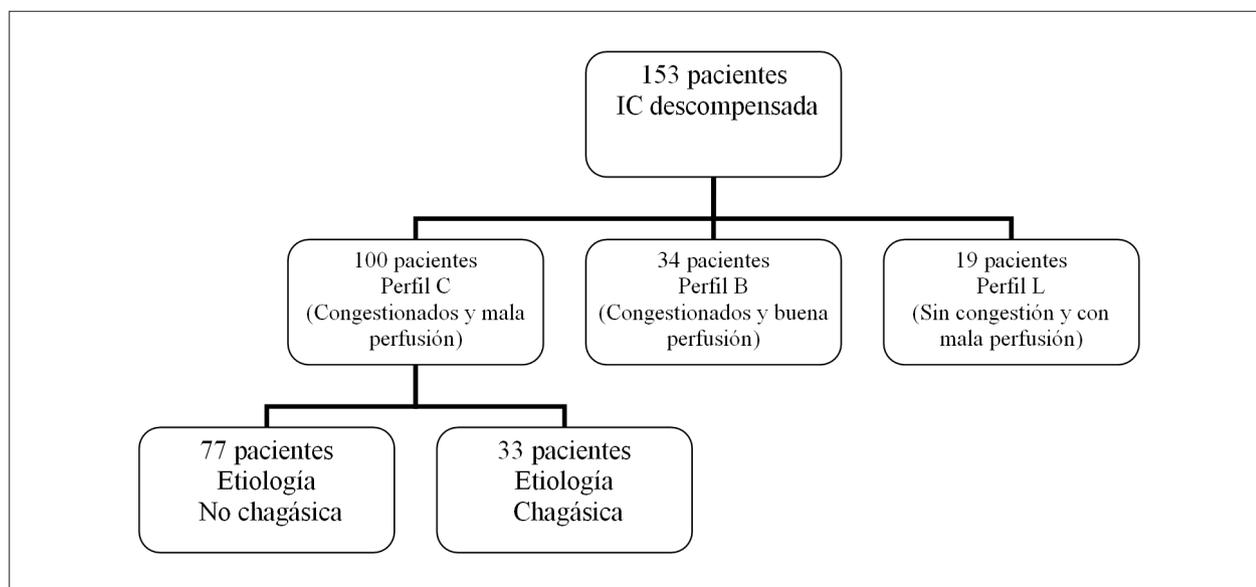
Entre los pacientes que fueron internados con IC y disfunción sistólica descompensados, aquellos con perfil C (frío y congestionado) constituyen un grupo más grave, que presenta hipotensión acentuada con mayor frecuencia, BNP elevado, función renal deteriorada, hiponatremia y necesidad de soporte inotrópico positivo para compensación. Ese grupo tiene un pronóstico reservado y generalmente necesita de un tiempo de internación más prolongado para la compensación clínica.

La utilización de la clasificación clínico-hemodinámica en el paciente descompensado viene mostrándose muy útil para orientar el tratamiento en esa fase. El paciente que presenta congestión sin señales de mala perfusión (perfil B) debe ser tratado con diurético y vasodilatadores

para controlar la hipervolemia y la resistencia vascular periférica. El paciente que presenta congestión asociada a mala perfusión necesita, además del tratamiento de la hipervolemia con diuréticos, también de medicamentos que controlen el bajo débito cardíaco, como los inotrópicos y los vasodilatadores.

**Tabla 1 - Características clínicas y de laboratorio de la población estudiada**

Característica	Media y desvío-estándar
Edad (años)	57,6±15,1
FEVI %	23,8 ± 8,5
Urea admisión (mg/dl)	74,4 ± 42,7
Creatinina admisión (mg/dl)	1,7 ± 0,9
Sodio admisión (mEq/l)	137,3 ± 3,9
BNP admisión (pg/ml)	1.885 ± 1.662
PAS (mmHg)	95,5 ± 20,7
Características	%
Sexo masculino	68
Uso droga vasoactiva	89
Etiología:	
Chagásica	33
Isquémica	29
Hipertensiva	17
Valvulopatía	8
Alcohólica	7
Idiopática	13
Mortalidad hospitalaria	11
Mortalidad General (25 meses)	47%



**Fig. 1 - Selección de los pacientes.**

Los estudios que emplearon el perfil clínico-hemodinámico en hospital general mostraron que el perfil B (caliente y

**Tabla 2 - Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con etiología chagásica y no chagásica**

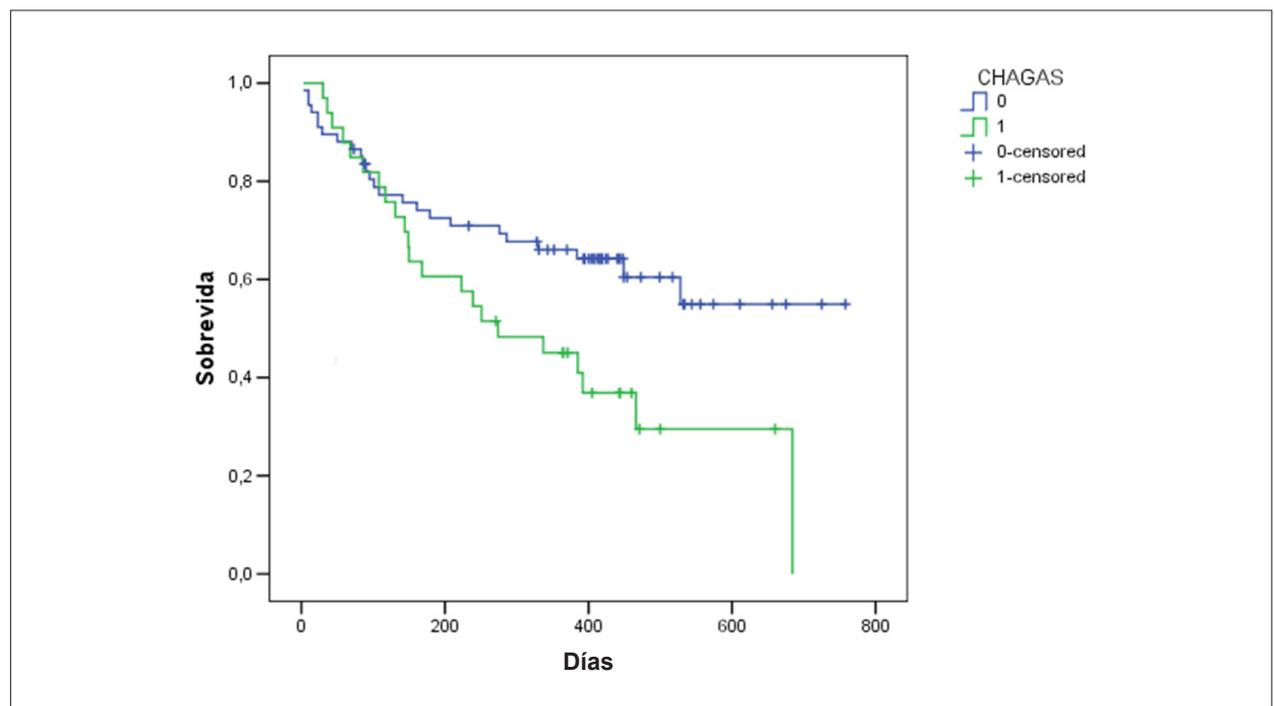
	Chagásicos (CH)	No Chagásicos (NCH)	
N	33	67	
Característica	n (%)	n (%)	
sexo masculino	18 (54,5%)	50 (74,6%)	0,04
Uso de DVA	30 (91%)	59 (88%)	0,66
Características	Media y Desvío Estándar	Media y Desvío Estándar	
Edad (años)	52,9 ±14,5	59,8 ±14,9	0,03
PAS (mmHg)	89,3 ±17,1	98,8 ± 21,7	0,03
FEVI	20,8 ± 7,9	25,2 ± 8,4	0,01
Sodio (mEq/l)	136,2 ± 4,0	137,8 ± 3,8	0,06
Urea inicial (mg/dl)	60,5 ± 28,4	81,3 ± 46,9	0,007
Creatinina inicial (mg/dl)	1,5 ± 0,7	1,8 ± 1,0	0,149
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 2,2	13,1 ± 2,1	0,716
Hematocrito %	40,9 ± 5,9	39,5 ± 5,4	0,238
BNP (pg/ml)	2176 ± 1904	1721 ±1502	0,259
% Mortalidad hospitalaria	11,94	9,09	0,67
% Mortalidad General (25 meses)	66,7%	37,3%	0,019

congestionado) es el más común entre los pacientes que se internan con IC descompensada, siendo descripto en cerca de 50,0% de los pacientes hospitalizados para compensación. El perfil C (frío y congestionado) es el segundo en frecuencia, siendo descripto en cerca de 20,0% de los pacientes, seguido del perfil L (frío y seco), en 3,5%<sup>11-13</sup>. En nuestro servicio, un centro de referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los números son sustancialmente diferentes, siendo el perfil C el más frecuentemente identificado y que alcanza, aproximadamente, al 65,0% de los enfermos internados.

En esa población, donde estudiamos la mortalidad intrahospitalaria (11,0%) y la de control (47,0%), ambos

**Tabla 3 - Características clínicas y de laboratorio de los pacientes que murieron durante el estudio y de los que permanecieron vivos**

Variable	Óbito Si Media y desvío-estándar	Óbito No media y desvío-estándar	p
Edad (años)	62,4 ± 14,0	53,3 ± 14,8	0,002
FEVI %	21,3 ± 7,4	26,0 ± 8,9	0,005
Hb inicial (g/dl)	12,8 ± 2,1	13,5 ± 2,1	0,10
Ht inicial (%)	39,9 ± 5,6	40,0 ± 5,6	0,9
Urea inicial (mg/dl)	84,4 ± 48,0	65,6 ± 35,5	0,03
Creatinina inicial (mg/dl)	1,8 ± 0,9	1,5 ± 0,9	0,12
En la inicial (mEq/l)	136,9 ± 4,0	137,7 ± 3,9	0,33
BNP (pg/ml)	2382 ± 2017	1411 ± 1052	0,007
PAS inicial (mmHg)	93,8 ± 19,2	97,1 ± 22,0	0,45



**Fig. 2 - Mortalidad de acuerdo con etiología de la cardiomiopatía - cardiomiopatía chagásica - línea verde y cardiomiopatía no chagásica - línea azul. P = 0,019 (log Rank).**

desenlaces fueron elevados. En trabajo anterior de nuestro grupo, ya habíamos documentado que la mortalidad de los pacientes que son tratados en nuestro hospital es alta y mayor que la descrita en registros y muchas cohortes<sup>18</sup>. Esa mayor mortalidad proviene, probablemente, de la mayor intensidad de las manifestaciones clínicas y de la gravedad de la cardiopatía de los pacientes que buscan y son internados en un hospital terciario. En el estudio anterior<sup>18</sup>, la mortalidad de los pacientes hospitalizados entre los años 2005-2006 fue de 8,8%, índice que es mayor que el descrito en el Registro ADHERE<sup>9</sup> (4,0%). Mientras tanto, cuando estratificamos los pacientes según la gravedad, pudimos verificar que en nuestro hospital 75,6% se internaron con PA sistólica abajo de 115 mmHg contra 18,5% en el Registro ADHERE. Comparando la evolución de los pacientes más graves en el Registro ADHERE, la mortalidad fue de 20,9% y la nuestra 16,9%, mostrando no haber diferencia significativa cuando se compara pacientes de gravedad semejante. La mortalidad de 11,0% de este estudio actual, más alta que la del estudio de 2005/2006, también debe estar relacionada a la selección de los pacientes, una vez que para el estudio actual seleccionamos solamente los pacientes con perfil más grave (perfil C).

La cardiomiopatía por la enfermedad de Chagas continúa siendo una afección aun muy prevalente en el Brasil, inclusive en São Paulo. El compromiso del músculo cardíaco en esa enfermedad es complejo, envolviendo respuestas autoinmunes, compromiso del miocardio, del sistema nervioso autónomo y un intenso proceso inflamatorio. Cuando se compara la evolución de los pacientes con cardiomiopatía chagásica con la de otras etiologías, se constata que el pronóstico de los chagásicos en casos sintomáticos es peor.

Rassi Jr et al<sup>19</sup>, en una población predominantemente ambulatoria, identificaron algunos predictores de mortalidad en pacientes con cardiomiopatía chagásica: clase funcional III y IV (NYHA), evidencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax, disfunción ventricular izquierda por el ecocardiograma, evidencia de taquicardia ventricular no sustentada al Holter, bajo voltaje del QRS en el electrocardiograma y sexo masculino. En ese estudio de Rassi Jr et al, apenas 10,4% de los pacientes presentaban clase funcional III y IV, dato que caracteriza que esta población era constituida por pacientes con cardiopatía menos grave que la incluida en nuestro trabajo. En otro estudio, Freitas et al<sup>14</sup> también relacionaron la etiología chagásica con peor pronóstico, pero, para esta evaluación, fueron usados pacientes ambulatorios, que también presentan un perfil clínico menos grave.

En el estudio de Stevenson et al, fue observada una mortalidad de aproximadamente 40% en el primer año de control para los pacientes con perfil C. En nuestro estudio,

la mortalidad de los pacientes no chagásicos fue semejante al encontrado por Stevenson, pero la de los chagásicos fue mayor, con cerca de 60,0% de los pacientes muriendo en el primer año de control. A pesar de que los pacientes chagásicos tenían peor pronóstico, presentaron niveles de urea y creatinina mejores que los no chagásicos. Un hecho que puede colaborar para esta función renal mejor, es la edad de los pacientes chagásicos, que eran significativamente más jóvenes que los NCh.

En la última década, estamos observando el aumento del número de publicaciones sobre IC descompensada, lo que mejora el entendimiento en esta fase más crítica de la enfermedad. En la directriz brasileña sobre IC aguda, publicada en 2009<sup>20</sup>, los siguientes marcadores clínicos y hemodinámicos son destacados como de peor pronóstico: bajo débito cardíaco, congestión refractaria, insuficiencia renal, tercer ruido persistente e hipotensión arterial. Con relación a la etiología, la directriz cita que la etiología es un probable factor de mal pronóstico, pero no existen evidencias más consistentes<sup>20</sup>.

Revisando la literatura, constatamos que hasta el momento ningún estudio comparó específicamente la evolución de los pacientes chagásicos y no chagásicos con IC avanzada, y que, en el momento de la internación, presentaban el perfil C. Este estudio llenó esta laguna y reveló que la etiología chagásica es factor independiente de peor pronóstico también en la fase más avanzada de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica.

Nuestros datos indican que todos los pacientes con IC avanzada merecen un tratamiento agresivo, una vez que la IC es una enfermedad con características malignas y que el tratamiento moderno puede modificar esta evolución. Mientras tanto, debemos recordar que el grupo de pacientes chagásicos tiene un pronóstico aun peor. A pesar del avance de la medicina en esa área, el paciente con cardiomiopatía chagásica continúa siendo un gran desafío en la práctica clínica diaria.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

EL presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Federação Argentina de Cardiologia / Sociedade Chilena de Cardiologia. I Diretriz Latino-americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. Arq Bras Cardiol. 2005; 85 (supl. 3): 49-94.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 2009; 93 (1 supl. 1): 1-71.
3. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of

- the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The Consensus Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987; 316 (23): 1429-35.
4. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1991; 325 (5): 293-302.
  5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341 (10): 709-17.
  6. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353 (9146): 9-13.
  7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353 (9169): 2001-7.
  8. Criteria Committee. New York Heart Association, Inc: Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little, Brown and Co; 1964.
  9. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, for the ADHERE Scientific advisory committee, Study Group and investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005; 293 (5): 572-80.
  10. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 1999; 1 (3): 251-7.
  11. Nohria A, Tsang SW, Fang JC. Clinical assessment identifies: hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (10): 1797-804.
  12. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7 (3): 323-31.
  13. Nohria A, Lewis E, Stevenson L. Medical management of advanced heart failure. *JAMA.* 2002; 287 (5): 628-39.
  14. 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.
  15. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calça BW, Rassi DC. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 4 (4): 309-13.
  16. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira MT, Scipioni A, Strunz Cassaro C. Por que os portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não chagásicos? *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91 (6): 389-94.
  17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-81.
  18. Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca. Índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91 (5): 335-41.
  19. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355 (8): 799-808.
  20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (supl. 3): 1-65.