



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

---

**Jorge Adas Dib**

**Determinantes Prognósticos de Pacientes  
Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica  
Secundária à Cardiomiopatia da Doença de  
Chagas na Lista de Espera para  
Transplante Cardíaco**

**São José do Rio Preto  
2008**

Jorge Adas Dib

Determinantes Prognósticos de Pacientes  
Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica  
Secundária à Cardiomiopatia da Doença de  
Chagas na Lista de Espera para  
Transplante Cardíaco

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto para  
obtenção do Título de Doutor no Curso  
de Pós-graduação em Ciências da  
Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

São José do Rio Preto  
2008

Dib, Jorge Adas

Determinantes prognósticos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco/ Jorge Adas Dib

São José do Rio Preto, 2008

49 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

1. Trypanosomiasis Americana;
2. Doença de Chagas;
3. Insuficiência Cardíaca;
4. Transplante Cardíaco;
5. Prognóstico.

Jorge Adas Dib

Determinantes Prognósticos de Pacientes  
Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica  
Secundária à Cardiomiopatia da Doença de  
Chagas na Lista de Espera para  
Transplante Cardíaco

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Doutor

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti**

2º Examinador: **Profa. Dra. Tatiana Assad D. Theodoropoulos**

3º Examinador: **Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto**

4º Examinador: **Prof. Dr. Alfredo José Mansur**

5º Examinador: **Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto**

Suplente: **Prof. Dr. Walter Vilela A. Vicente**

Suplente: **Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy**

São José do Rio Preto, 06/06/2008

## SUMÁRIO

Dedicatória .....	i
Agradecimentos Especiais .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Epígrafe .....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
<b>1. Introdução .....</b>	<b>01</b>
1.1. Objetivos .....	07
<b>2. Casuística e Método .....</b>	<b>08</b>
2.1. Método .....	09
2.2. Análise Estatística .....	11
<b>3. Resultados .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Discussão.....</b>	<b>28</b>
<b>4. Conclusões .....</b>	<b>39</b>
<b>5. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>41</b>

**Dedicatória**

---

- ✓ Ao meu pai **Fuad** (*in memoriam*) e minha mãe **Olívia** pelo empenho na minha educação.
  
- ✓ À minha esposa **Márcia** e nossas filhas **Ana Emília** e **Lívia**, razão da minha vida.

## ***Agradecimentos Especiais***

---

- ✓ Aos **pacientes** que participaram do trabalho.
  
- ✓ Ao meu orientador **Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti**, pela paciência e dedicação dispensadas a mim durante a realização do trabalho.

## **Agradecimentos**

---

- ✓ A **Deus** pela vida.
  
- ✓ À **Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP e Hospital de Base - Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - FUNFARME**, onde tenho a oportunidade de trabalhar e tive apoio na realização do trabalho.
  
- ✓ A todos os **Coordenadores da Pós-Graduação da FAMERP**, pelo incentivo à pesquisa.
  
- ✓ Ao **Prof. Dr. José Antonio Cordeiro**, pela ajuda imprescindível na realização da estatística do trabalho.



*“Os homens perdem a saúde para juntar dinheiro,  
depois perdem dinheiro para recuperar a saúde.*

*E por pensarem ansiosamente no futuro  
esquecem do presente de forma que acabam  
por não viver nem no presente nem no futuro.*

*E vivem como se nunca fossem morrer...  
e morrem como se nunca tivessem vivido”.*

**Dalai Lama**

**Lista de Figuras**

Figura 1.	Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com a instabilidade hemodinâmica para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	20
Figura 2.	Função de risco de acordo com a instabilidade hemodinâmica para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	21
Figura 3.	Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com o gradiente transpulmonar para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	22
Figura 4.	Função de risco de acordo com o gradiente transpulmonar para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	23
Figura 5.	Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com o número de fatores de risco para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	24
Figura 6.	Função de risco de acordo com o número de fatores de risco para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	25
Figura 7.	Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com a hiponatremia para pacientes sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	26

Figura 8. Função de risco de acordo com a hiponatremia para pacientes sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.....	27
--	----

**Lista de Tabelas**

---

Tabela 1.	Comparação de variáveis basais dos pacientes com doença de Chagas (n=39) e sem doença de Chagas (n=42).....	15
Tabela 2.	Análise univariada pelo modelo de regressão de risco de Cox nos pacientes com doença de Chagas listados para transplante cardíaco (n=39).....	16
Tabela 3.	Análise univariada pelo modelo de regressão de risco de Cox nos pacientes sem doença de Chagas listados para transplante cardíaco (n=42).....	17
Tabela 4.	Análise multivariada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco (n=32).....	18
Tabela 5.	Análise multivariada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco (n=42).....	19

**Introdução:** Até agora nenhum estudo preocupou-se em estabelecer determinantes prognósticos para pacientes com insuficiência cardíaca crônica terminal secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na fila de espera para transplante cardíaco. **Casuística e Método:** Todos os pacientes alocados em fila de espera de transplante cardíaco em nossa instituição, de agosto de 2000 a março de 2005, foram inicialmente considerados para o estudo. Os pacientes que foram removidos da lista de espera em virtude de melhora no estado clínico foram retirados do estudo. Os pacientes foram acompanhados até a morte, transplante cardíaco ou a data final estipulada para o estudo. Os pacientes receptores de transplante de coração foram retirados do estudo na data em que o ato operatório ocorreu. Não se perdeu contato com os pacientes durante o acompanhamento clínico enquanto na fila de espera de transplante cardíaco. O modelo de análise de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para se estabelecer variáveis de predição independentes de mortalidade geral. As variáveis que eram capazes de prever mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas ou a outras cardiomiopatias foram utilizadas no modelo univariado. Análises univariadas foram feitas nos pacientes chagásicos e não chagásicos separadamente. **Resultados:** A mediana do tempo de acompanhamento clínico foi 32 (15, 121) dias nos pacientes chagásicos e 79 (14, 151) dias nos pacientes não chagásicos. Nos pacientes chagásicos, a instabilidade hemodinâmica ( $p=0,01$ ; razão de risco=0,077, intervalo de confiança de 95%

entre 0,01 e 0,58) e o gradiente transpulmonar ( $p=0,02$ ; razão de risco =1,15, intervalo de confiança de 95% entre 1,02 e 1,30) foram as variáveis de predição independentes de mortalidade geral. Os níveis séricos de sódio ( $p=0,002$ ; razão de risco =0,81; intervalo de confiança de 95% entre 0,71 e 0,93) foi a variável de predição independente para os pacientes não chagásicos na fila de espera para transplante cardíaco. **Conclusões:** A instabilidade hemodinâmica e o gradiente transpulmonar foram preditores independentes de mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco. Um estudo prospectivo de coorte longitudinal é necessário para validar os resultados obtidos nesta investigação.

**Palavras-Chave:** 1. Trypanosomiasis Americana; 2. Doença de Chagas; 3. Insuficiência Cardíaca; 4. Transplante Cardíaco; 5. Prognóstico.

**Introduction:** No previous study has addressed the question of prognostic determinants for patients with Chagas' cardiomyopathy at the terminal stage listed for heart transplantation. **Casuistic and Method:** All patients listed for heart transplantation at our institution from August, 2000 to March, 2005 were considered for the study. Patients removed from the waiting list for clinical status improvement were excluded from the investigation. Patients were followed until death, cardiac transplantation or the end of the study period. Cardiac transplant recipients were censored at the time of transplantation. No patient was lost to follow up. A Cox regression hazards model was used to establish independent predictors of all-cause mortality. Variables previously demonstrated to predict mortality in either Chagas or non-Chagas' disease heart failure were entered the univariate analysis. Separate analyses were performed for Chagas and non-Chagas' disease patients. **Results:** Median follow up was 32 (15,121) days in Chagas disease and 79 (14,151) days in non-Chagas' disease patients. In Chagas disease patients, the hemodynamic instability ( $p=0.01$ ; hazard ratio=0,077, 95% confidence interval, 0.01 to 0.58) as well as the transpulmonary gradient ( $p=0.02$ ; hazard ratio=1.15, 95% confidence interval, 1.02 to 1.30) were retained as independent predictors of all-cause mortality. Serum sodium levels ( $p=0.002$ ; hazard ratio=0.81; 95% confidence interval, 0.71 to 0.93) was independent predictor of all-cause mortality for non-Chagas' disease patients. **Conclusion:** The hemodynamic instability and transpulmonary gradient were independent predictors of all-cause

mortality for Chagas' disease patients listed for heart transplantation. A larger, prospective cohort study is needed to validate our findings.

**Key-Words:** 1. Trypanosomiasis American; 2. Chagas' Disease; 3. Heart Failure; 4. Heart Transplantation; 5. Outcome.



## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

No dia 15 de abril de 1909, após ter detectado a infecção numa criança no dia anterior, o Dr. Carlos Chagas escreveu uma nota preliminar de uma página para que fosse publicada na revista Brasil-Médico, anunciando a existência de uma nova *trypanosomiasis* humana transmitida pelo “barbeiro”. Esta era a primeira na série das publicações que marcaram o começo da compreensão da doença que tem o seu nome.<sup>(1)</sup>

Na América Latina, aproximadamente 100 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a moléstia, 20 milhões de pessoas já são portadoras da doença,<sup>(2)</sup> e 50 mil pessoas morrem anualmente por causa da doença de Chagas.<sup>(3)</sup> Além disso, a doença acrescenta importante perda econômica ao Continente Americano.

Apenas no Brasil, estima-se que US\$ 750 milhões sejam gastos com cirurgias, US\$ 250 milhões com o tratamento clínico e US\$ 6 milhões sejam perdidos em decorrência do absenteísmo de 75.000 chagásicos anualmente.<sup>(4)</sup> A consequência disso, portanto, é um estado de depauperação econômica adicional à já enfraquecida economia latino-americana.

A doença de Chagas é uma afecção parasitária causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, que se aninha e se reproduz nos tecidos, sendo transmitida aos seres humanos através das fezes de insetos hemípteros (triatomíneos), sendo o mais comum o *Triatoma infestans*. A doença se manifesta em duas fases consecutivas, a aguda e a crônica.<sup>(5)</sup>

A fase aguda da doença de Chagas é clinicamente caracterizada pela presença de febre, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia, sinais de insuficiência cardíaca e envolvimento do sistema nervoso central, tendo duração de 6 a 8 semanas. Apresenta mortalidade aproximada de 5%, o que vale dizer que a grande maioria dos indivíduos infectados apresenta recuperação completa do quadro clínico agudo.<sup>(5)</sup>

Uma vez transposta a fase aguda, a grande maioria dos pacientes infectados recupera sua condição saudável aparente, onde nenhuma lesão de órgão pode ser demonstrada pelos métodos de diagnóstico clínico padronizados atualmente. A infecção somente pode ser constatada por testes sorológicos ou parasitológicos. Essa forma da fase crônica da doença de Chagas é chamada forma indeterminada.<sup>(5)</sup> A maioria dos pacientes permanece nesta forma da doença, mas aproximadamente 3% dos indivíduos com a forma indeterminada evoluem anualmente para uma determinada forma de doença.<sup>(6)</sup>

Assim, por motivos ainda desconhecidos, cerca de 20 a 30 anos após o início da fase crônica, 20% a 40% dos indivíduos infectados, dependendo da área geográfica em que se encontram, poderão desenvolver lesões irreversíveis no sistema nervoso autônomo, no coração, no esôfago, no cólon e no sistema nervoso periférico. O coração, entretanto, é o órgão mais freqüentemente acometido, sendo a cardiopatia chagásica crônica encontrada em aproximadamente 30% dos indivíduos infectados.<sup>(5)</sup> Não há remissão espontânea da doença. Portanto, a fase crônica perdura pelo resto da vida do indivíduo infectado. Nos países endêmicos da América Latina, a doença de

Chagas representa a primeira causa de lesões cardíacas em adultos jovens economicamente produtivos, o que atesta o elevado custo social dessa cardiopatia.<sup>(7)</sup>

A cardiopatia chagásica crônica manifesta-se por dor pré-cordial,<sup>(8)</sup> arritmias e bloqueios intracardíacos,<sup>(9)</sup> fenômenos trombo-embólicos,<sup>(10)</sup> insuficiência cardíaca crônica e morte súbita cardíaca.<sup>(5)</sup> A cardiopatia chagásica crônica é a principal causa de insuficiência cardíaca crônica onde a doença de Chagas é endêmica.<sup>(11)</sup> A insuficiência cardíaca crônica causada pela cardiopatia chagásica crônica afeta 4 a 8% de pacientes tratados ambulatorialmente,<sup>(12,13)</sup> 10% dos pacientes tratados em centro de referência secundário<sup>(14)</sup> e até 78% dos pacientes tratados em centros de referência terciário.<sup>(15)</sup> A incidência da síndrome da insuficiência cardíaca crônica em pacientes chagásicos é de aproximadamente 3% ao ano.<sup>(16)</sup>

Preditores independentes de mortalidade geral e de morte súbita para pacientes com a cardiopatia chagásica crônica, estabelecidos por análise de regressão logística multivariada ou análise de regressão de Cox, têm sido previamente identificados. Com relação aos preditores de mortalidade geral, num estudo de 556 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas, acompanhados por 15 anos, e analisando-se 19 variáveis clínicas, eletrocardiográficas e hemodinâmicas, Carrasco *et al.*<sup>(17)</sup> observaram que valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30%, frequência cardíaca maior que 89 batimentos por minuto, classe IV da classificação de gravidade da insuficiência cardíaca da Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia e aumento considerável na pressão tele-diastólica do ventrículo esquerdo

constituíam variáveis de predição de mortalidade geral independente. Em outro estudo prospectivo envolvendo 56 pacientes com a cardiopatia chagásica crônica, uma análise de regressão logística multivariada mostrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo era o determinante de mortalidade independente. Além disso, a probabilidade de sobrevida em dois anos de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30% era de apenas 40%.<sup>(18)</sup>

Entre janeiro de 1990 e junho de 1993, Bestetti *et al.*<sup>(15)</sup> estudaram prospectivamente o risco de morte súbita cardíaca em 74 pacientes portadores de doença de Chagas. A análise de regressão logística multivariada revelou que o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e a presença de aneurisma da ponta desta câmara cardíaca detectados pela ecocardiografia eram as variáveis de predição independente de morte súbita. Salles *et al.*,<sup>(19)</sup> estudando 814 pacientes com a doença de Chagas crônica entre janeiro de 1989 e dezembro de 1999, demonstraram que parâmetros eletrocardiográficos de repolarização ventricular como o intervalo de duração de QTc máximo e a dispersão do intervalo QT, a frequência cardíaca, a dimensão sistólica do ventrículo esquerdo medida à ecocardiografia e anormalidades eletrocardiográficas (presença de onda Q patológica, bloqueio fascicular anterior esquerdo e extra-sístoles ventriculares freqüentes) eram as variáveis que independentemente prediziam morte súbita.

Alguns estudos também se preocuparam em estabelecer determinantes prognósticos para pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica de etiologia chagásica. Uma análise de regressão de Cox realizada em 17

pacientes revelou que a pressão arterial sistêmica era o principal preditor de mortalidade geral para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica.<sup>(20)</sup> Resultado semelhante foi obtido em outra análise de regressão logística multivariada realizada em 74 pacientes chagásicos prospectivamente acompanhados numa coorte hospitalar, que mostrou a pressão arterial sistêmica como um preditor independente de mortalidade para esse subgrupo de pacientes.<sup>(15)</sup> Mady *et al.*<sup>(21)</sup> estudaram prospectivamente a evolução clínica de 104 pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas pela análise de regressão de Cox. Estes autores observaram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o consumo máximo de oxigênio no pico do exercício físico eram os principais determinantes de mortalidade de pacientes chagásicos portadores de insuficiência cardíaca crônica. Recentemente, Theodoropoulos *et al.*<sup>(22)</sup> relataram os resultados de um estudo clínico prospectivo realizado em 127 pacientes consecutivos portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas. Eles observaram que os níveis séricos de sódio, o grau IV da Classificação Nova-Iorque de Cardiologia, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o uso de digoxina e a falta de uso de agentes betabloqueadores foram os principais preditores de mortalidade geral desses pacientes. É importante ressaltar que este estudo é, até o presente, o único realizado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na era atual do tratamento de tal síndrome.

Ao contrário dos fatos acima apresentados, não existem estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica terminal secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, ou seja, pacientes que apresentam mortalidade anual ao redor de 50%, e que geralmente são colocados em lista de espera para a realização de transplante cardíaco com o objetivo de se estabelecer determinantes prognósticos. Isso seria importante, pois poderia haver nesse subgrupo de pacientes, a exemplo do que acontece com outros pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, peculiaridades na história natural da moléstia que pudessem influenciar na correta alocação de tais pacientes na fila de espera para transplante cardíaco.

### **1.1. Objetivo**

Este trabalho tem como objetivo estabelecer preditores de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica terminal secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na fila de espera de transplante cardíaco.

## 2. CASUÍSTICA E MÉTODO

---



## **2. CASUÍSTICA E MÉTODO**

Todos os pacientes que estavam na lista de espera para transplante de coração junto à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo inscritos pelo Hospital de Base de São José do Rio Preto - SP (FUNFARME - Fundação Faculdade Regional de Medicina), entre os meses de agosto de 2000 até maio de 2005, foram inicialmente considerados para o presente estudo. Os pacientes foram acompanhados até a morte, realização do transplante cardíaco ou o término do período de estudo. Os pacientes que se submeteram ao transplante cardíaco foram excluídos do estudo à época do transplante. Nenhum paciente teve seu acompanhamento clínico perdido durante o estudo. Trinta e nove (48%) pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas foram incluídos na investigação. Quarenta e dois (52%) pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à outras cardiomiopatias foram incluídos no trabalho para fins comparativos. Portanto, uma coorte de 81 pacientes na fila de espera de transplante cardíaco foi analisada no presente estudo.

### **2.1. Métodos**

Foram extraídos dos prontuários médicos de todos os pacientes incluídos na investigação os dados referentes à coleta da história clínica e exame físico na admissão, eletrocardiograma com doze derivações, determinação sérica de sódio, creatinina, sorologia para doença de Chagas, eco-dopplercardiograma e cateterismo do coração direito. Por razões administrativas ou pelas condições

clínicas críticas, poucos pacientes puderam se submeter à ventriculografia com radioisótopos, teste de caminhada de seis minutos e taxa de consumo máximo de oxigênio medidos por cardioespirometria, razão pela qual essas variáveis não foram utilizadas na análise estatística.

Os pacientes foram considerados para transplante cardíaco de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia ao tempo do início do estudo. Resumidamente, eles eram candidatos ao transplante de coração se tivessem uma persistente classificação funcional III ou IV de acordo com a Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia por um período mínimo de duração de seis meses apesar do tratamento com diuréticos, digoxina, inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio em angiotensina, espironolactona, agentes betabloqueadores e uma das seguintes condições: 1) necessidade persistente ou transitória de dopamina, dobutamina ou milrinone para manter a estabilidade hemodinâmica (pressão sangüínea sistêmica média maior ou igual a 70 mm Hg); 2) desenvolvimento de choque cardiogênico, que necessitou do implante de balão intra-aórtico, apesar da terapia inotrópica; 3) fração de ejeção ventricular esquerda menor que 10% na ventriculografia com radioisótopos; 4) teste de caminhada de seis minutos menor que 300 metros; 5) taxa de consumo máximo de oxigênio menor que 14 ml/kg/minuto. Pacientes com unidade Wood maior que 5 foram excluídos do procedimento cirúrgico.

Não se utilizou o método de Aaronson<sup>(23)</sup> para estratificar o risco de mortalidade e alocar os pacientes na lista de espera para transplante cardíaco de acordo com o índice de risco porque tal modelo não foi ainda validado para

pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

Durante o período de estudo, nenhuma infusão intermitente de dobutamina ou outro agente inotrópico foi utilizada para tratar episódios de exacerbação de insuficiência cardíaca na ausência de instabilidade hemodinâmica ou choque cardiogênico patente. Levosimendan também não foi utilizado porque não era disponível na época do período de estudo.

## **2.2. Análise Estatística**

As variáveis com distribuição normal são apresentadas como a média  $\pm$  desvio padrão, enquanto que as variáveis sem distribuição normal são dadas como mediana seguidas pelos intervalos interquartis 25% (Q1) e 75% (Q3) ou pela diferença Q3-Q1 (mediana Q1, Q3) ou (mediana Q3-Q1).

O teste do  $X^2$  (qui-quadrado), bem como o teste T de Student para duas amostras foram usados para comparar as variáveis contínuas e categóricas de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas e em pacientes sem essa cardiomiopatia obtidos à época da inclusão na lista de espera de transplante cardíaco.

O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estabelecer os fatores independentes de predição de mortalidade geral em todos os pacientes. As variáveis que previamente demonstraram predizer mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas ou não, foram incluídas na análise univariada do modelo de Cox acima referido. Desse modo, análises separadas

foram realizadas nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica com e sem doença de Chagas.

As seguintes variáveis foram incluídas na análise univariada do modelo de Cox: idade, sexo, peso, instabilidade hemodinâmica, nível sérico de sódio, nível sérico de creatinina, variáveis eletrocardiográficas (presença de fibrilação atrial, bloqueio completo do ramo direito do feixe de His, bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His, bloqueio fascicular anterior esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1º. grau e extra-sístoles ventriculares), variáveis ecocardiográficas (fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, diâmetro diastólica do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, dimensão do átrio esquerdo, alterações da contratilidade segmentar, massa ventricular esquerda, presença de aneurisma apical ventricular esquerdo, regurgitação mitral de moderada a grave intensidade e trombose cardíaca) e variáveis invasivas (índice cardíaco, pressão arterial sistêmica média, pressão arterial pulmonar, pressão capilar pulmonar, gradiente transpulmonar, resistência vascular sistêmica, resistência arterial pulmonar e unidade Wood).

As variáveis associadas à mortalidade no modelo univariado de Cox com nível de significância estatística de  $p$  menor que 0,05 foram utilizadas na análise multivariada de regressão de riscos proporcionais. O teste de Spearman foi utilizado para correlacionar variáveis contínuas associadas à mortalidade no modelo univariado de Cox. Quando duas variáveis contínuas estavam intimamente correlacionadas em nível de  $p$  menor que 0,05, aquela com maior valor do coeficiente de Wald foi selecionada para a análise

multivariada do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. Os preditores independentes de mortalidade foram estabelecidos pelas variáveis obtidas no modelo multivariado com nível de significância estatística de  $p$  menor que 0,05.

A estatística C foi empregada com a finalidade de se estabelecer o melhor valor de uma variável contínua para prever mortalidade geral. Inicialmente, utilizou-se o cálculo da área abaixo da circunflexão da curva "Receiver-Operating Characteristic": valores maiores que 0,50 foram considerados estatisticamente significantes. Para uma determinada variável significativa, o valor de corte para melhor prever mortalidade foi estabelecido de acordo com a sensibilidade e um menos a especificidade ( $1-e$ ) na curva "Receiver-Operating Characteristic".

A curva de Kaplan-Meier foi construída para estimar a probabilidade de sobrevivência de acordo com a presença de um preditor independente de mortalidade. O teste log-rank foi usado para comparar a probabilidade de sobrevivência num determinado grupo (Chagas ou não Chagas) de acordo com um dos seguintes critérios: 1) uma variável contínua dicotomizada pelo valor mediano ou o melhor preditor fornecido pela estatística C; 2) ausência ou presença de uma variável categórica.

Diferenças de nível de significância estatística de  $p$  menor que 0,05 foram consideradas significantes em todo o trabalho.

### 3. RESULTADOS

---

### 3. RESULTADOS

Os pacientes chagásicos apresentavam valores basais menores do nível de sódio sérico, maior proporção de bloqueio completo do ramo direito do feixe de His e extra-sístoles ventriculares, menor proporção de bloqueio de ramo esquerdo e menores valores do gradiente transpulmonar quando comparados com os pacientes não chagásicos, como pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação de variáveis basais dos pacientes com doença de Chagas (n=39) e sem doença de Chagas (n=42).

Variável	Chagas	Não-Chagas	Valor de p
Idade (anos)	42 ± 12	45 ± 12	0,30
Sexo Masculino	10 (26%)	33 (79%)	
Sexo Feminino	29 (74%)	9 (21%)	0,65
Peso	56,56 ± 11,96	67,62 ± 15,30	0,0005
Instabilidade Hemodinâmica	24 (61%)	18 (43%)	0,09
Sódio Sérico (mEq/L)	136,08 ± 6,36	139,17 ± 5,29	0,02
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,40 ± 0,37	1,24 ± 0,42	0,07
Fibrilação Atrial	13 (33%)	8 (19%)	0,14
Bloqueio de Ramo Direito	13 (33%)	5 (12%)	0,02
Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo	17 (46%)	11 (26%)	0,10
Bloqueio de Ramo Esquerdo	5 (13%)	19 (45%)	0,001
Extra-sístoles Ventriculares	18 (46%)	6 (14%)	0,002
Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (%)	25,02 ± 9,03	26,70 ± 12,41	0,50
Diâmetro Ventricular Direito (mm)	31,03 ± 7,12	28,28 ± 8,09	0,13
Diâmetro Ventricular Diastólico Esquerdo (mm)	70,77 ± 8,12	73,61 ± 11,56	0,21
Índice Cardíaco	2,36 ± 0,70	2,67 ± 0,88	0,10
Pressão Arterial Sistêmica Média (mm Hg)	80,22 ± 12,57	81,85 ± 13,34	0,59
Pressão da Artéria Pulmonar (mm Hg)	32,27 ± 9,02	34,54 ± 10,60	0,31
Pressão Encunhada Capilar Pulmonar (mm Hg)	23,32 ± 8,36	22,95 ± 8,63	0,85
Gradiente Transpulmonar (mm Hg)	9 ± 4,31	11,58 ± 5,23	0,02
Resistência Vascular Sistêmica	1505 ± 600	1310, 4 ± 365,7	0,10
Resistência da Artéria Pulmonar	663,9 ± 446,9	519,8 ± 446,9	0,12
Unidade Wood	2,75 ± 1,8	2,70 ± 1,3	0,91

A mediana de seguimento dos pacientes com doença de Chagas foi de 32 (15,121) dias e dos pacientes não chagásicos foi de 79 (14,151) dias.

A tabela 2 mostra as variáveis associadas à mortalidade no modelo univariado nos pacientes chagásicos.

Tabela 2. Análise univariada pelo modelo de regressão de risco de Cox nos pacientes com doença de Chagas listados para transplante cardíaco (n=39).

Variável	Chagas	
	Valor de p	HR (95% CI)
Instabilidade hemodinâmica	0,01	0,077 (0,01 a 0,58)
Fibrilação Atrial	0,02	3,45 (1,25 a 10)
Bloqueio de Ramo Esquerdo	0,10	3,12 (0,81 a 12,5)
Extra-sístoles Ventriculares	0,02	0,28 (0,10 a 0,84)
Pressão Arterial Sistêmica Média	0,04	1,04 (1,02 a 1,08)
Gradiente Transpulmonar	0,03	1,15 (1,02 a 1,30)

HR=Risco proporcional; CI=intervalo de confiança

A Tabela 3 exibe as variáveis associadas à mortalidade no modelo univariado em pacientes não chagásicos, de acordo com a análise de regressão de risco proporcionais de Cox.



Tabela 3. Análise univariada pelo modelo de regressão de risco de Cox nos pacientes sem doença de Chagas listados para transplante cardíaco (n=42).

Variável	Não-Chagas	
	Valor de p	HR (95% CI)
Instabilidade hemodinâmica	0,02	6,67(1,39 a 33,33)
Sódio Sérico	0,01	0,86 (0,77 a 0,97)
Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo	0,02	4,35(1,23 a 16,67)
Resistência Vascular Sistêmica	0,03	1 (0,97 a 1,00)
Resistência da Artéria Pulmonar	0,03	1 (0,99 a 1,00)

HR=Risco proporcional; CI=intervalo de confiança

Houve forte correlação entre a resistência arterial pulmonar e a resistência vascular sistêmica ( $r=0,85$ ;  $p=0,0005$ ). Então, como o coeficiente de Wald foi 4,53 para a resistência arterial pulmonar e 4,90 para a resistência vascular sistêmica, apenas a última variável foi incluída no modelo multivariado.

Os resultados das análises de regressão de riscos proporcionais de Cox no modelo multivariado são mostradas nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Análise multivariada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco (n=32).

Variável	Chagas		
	Valor de p	HR (95% CI)	Coefficiente Beta
Instabilidade Hemodinâmica	0,01	14,68 (1,86 a 115,82)	2,69
Gradiente Transpulmonar	0,02	1,15 (1,02 a 1,30)	0,14

HR=Risco proporcional; CI=intervalo de confiança;

No grupo de pacientes com doença de Chagas, a instabilidade hemodinâmica bem como o gradiente transpulmonar foram as variáveis de predição independentes de mortalidade geral no grupo de pacientes chagásicos na fila de espera de transplante cardíaco (Tabela 4). Dos 24 pacientes com doença de Chagas com instabilidade hemodinâmica, 17 (70%) morreram enquanto esperavam pelo transplante cardíaco, 5 (20%) foram transplantados e 2 (10%) estavam vivos no final do período de estudo. Dentre os 20 pacientes com doença de Chagas e gradiente transpulmonar  $\leq 9.5$  mm Hg, 6 (30%) morreram enquanto esperavam pelo transplante cardíaco, 10 (50%) foram transplantados e 4 (20%) estavam vivos no final do período de estudo.

Os níveis séricos de sódio foram preditores independentes de mortalidade geral no grupo de pacientes não chagásicos aguardando transplante cardíaco (Tabela 5).

Tabela 5. Análise multivariada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco (n=42).

Variável	Não-Chagas		
	Valor de p	HR (95% CI)	Coefficiente Beta
Sódio Sérico	0,002	0,81 (0,71 a 0,93)	-0,21

HR=Risco proporcional; CI=Intervalo de confiança;

Dos 7 pacientes sem doença de Chagas e sódio sérico  $\leq 135$  mEq/l, 4 (58%) morreram enquanto esperavam pelo transplante cardíaco e 3 (42%) foram transplantados.

Nos pacientes com doença de Chagas a área abaixo da circunflexão na curva "Receiver-Operating Characteristic" foi 0,67 para o gradiente transpulmonar. Um valor de 9,5 mm Hg apresentou sensibilidade de 65% e especificidade de 70% para predizer a morte nesses pacientes. Nos pacientes sem doença de Chagas aguardando transplante cardíaco, a área abaixo da circunflexão na curva "Receiver-Operating Characteristic" foi 0,69 para o nível de sódio sérico. Nesses pacientes, um valor de sódio sérico de 139 mm Hg apresentou sensibilidade de 61% e especificidade de 64% para predizer a morte.

A figura 1 ilustra a sobrevida de acordo com a necessidade de instabilidade hemodinâmica nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia a doença de Chagas na fila de espera de transplante cardíaco. A probabilidade de sobrevida foi de 83% em 97 dias de acompanhamento clínico para os pacientes com doença de Chagas sem instabilidade hemodinâmica, e 55%, 44% e 37% em 27 dias, 75 dias e 92 dias de acompanhamento, respectivamente, para os pacientes com doença de Chagas com instabilidade hemodinâmica enquanto esperavam na lista para transplante cardíaco ( $p=0,003$ ).

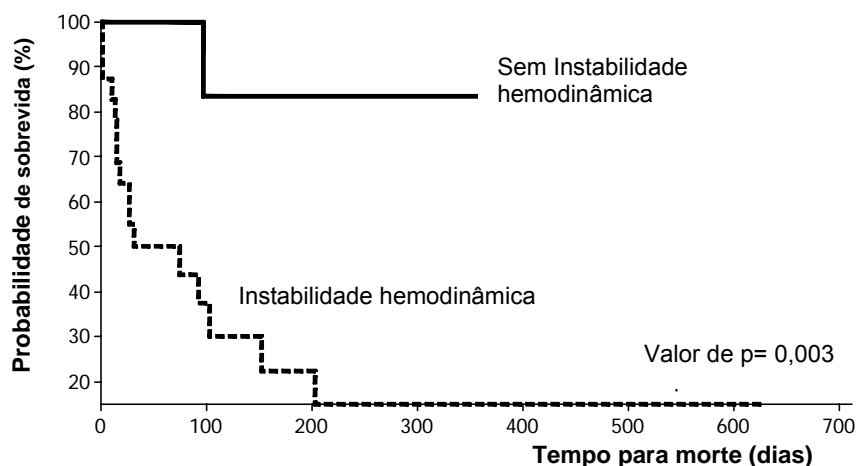


Figura 1. Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com a a instabilidade hemodinâmica para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A função de risco, ilustrada na figura 2, em 92 dias foi acentuadamente maior nos pacientes chagásicos em relação aos pacientes chagásicos sem instabilidade hemodinâmica.

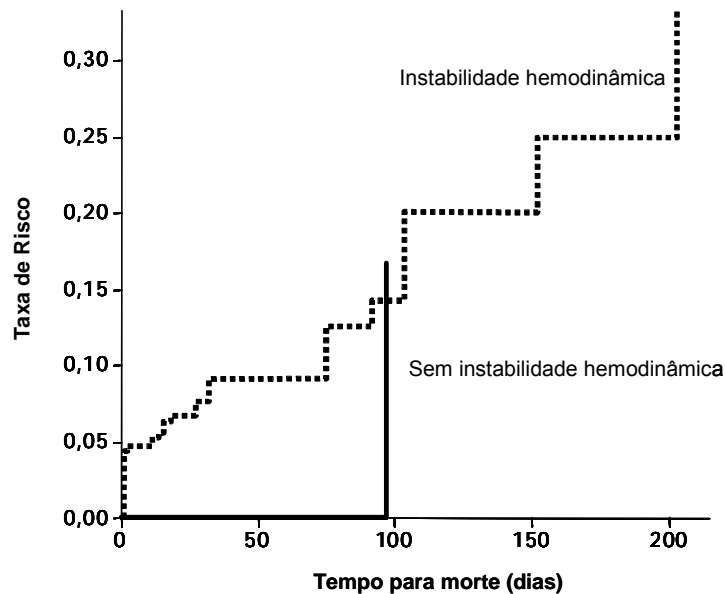


Figura 2. Função de risco de acordo com a instabilidade hemodinâmica para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A figura 3 ilustra a sobrevida de acordo com o gradiente transpulmonar nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas na fila de espera para transplante cardíaco. A probabilidade de sobrevida foi de 50% e 34% em 32 dias e 92 dias de seguimento, respectivamente, para os pacientes com doença de Chagas que apresentavam o gradiente transpulmonar maior que 9,5 mm Hg, e 81% e 65% em 27 dias e 103 dias de acompanhamento, respectivamente, para os pacientes com doença de Chagas que apresentavam o gradiente transpulmonar menor ou igual a 9,5 mm Hg ( $p=0,003$ ).

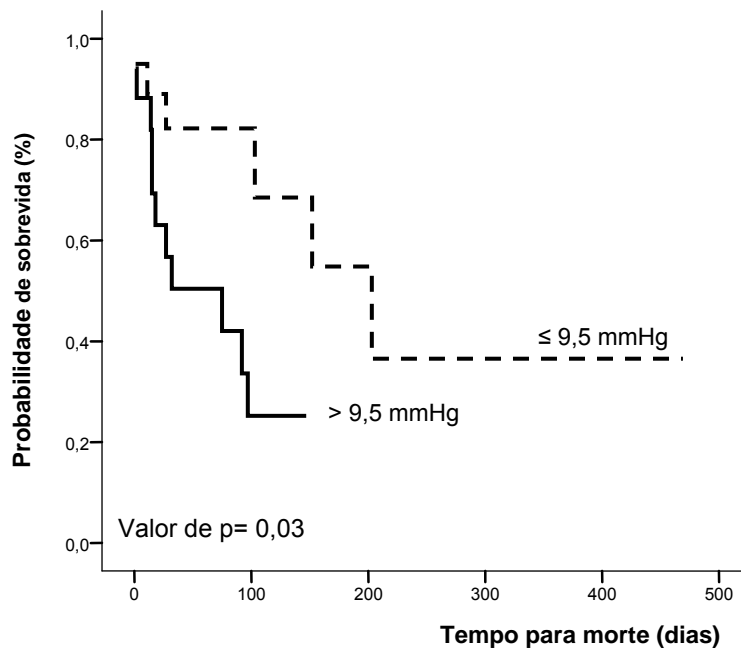


Figura 3. Curva de probabilidade de sobrevivida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com o gradiente transpulmonar para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A função de risco, ilustrada na figura 4, em 97 de dias seguimento foi 1,25 vezes maior nos pacientes chagásicos com o gradiente transpulmonar maior que 9,5 mm Hg em relação aos pacientes chagásicos que apresentavam o gradiente transpulmonar menor ou igual a 9,5 mm Hg.

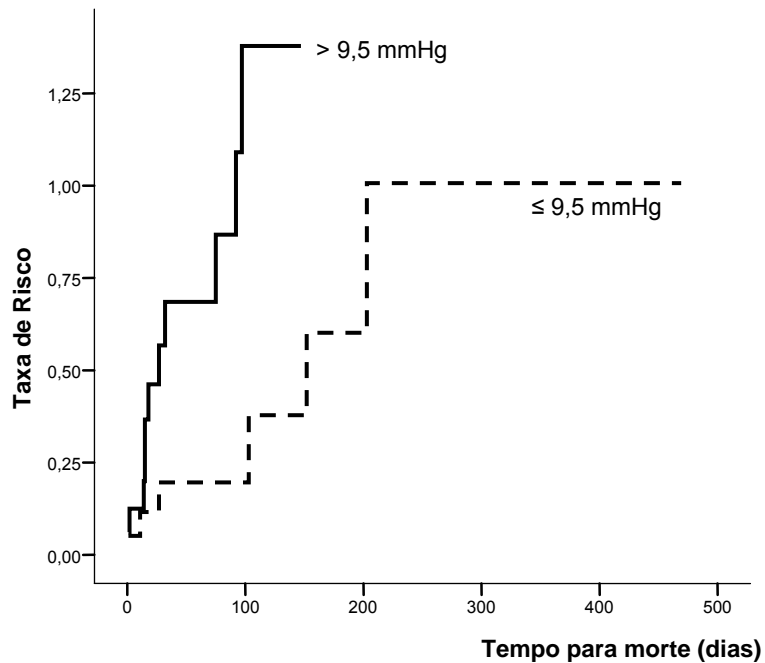


Figura 4. Função de risco de acordo com o gradiente transpulmonar para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A figura 5 mostra a probabilidade de sobrevida de acordo com a quantidade de variáveis de predição, ou seja, nenhum preditor, um preditor e dois preditores de mortalidade geral. A probabilidade de sobrevida para os pacientes que tinham uma variável de predição de morte em 27 dias e 97 dias foram 81% e 71%, respectivamente, enquanto que a probabilidade de sobrevida para os pacientes que tinham duas variáveis de predição em 27 dias e 92 dias foram 37% e 100%, respectivamente ( $p=0,005$ ).

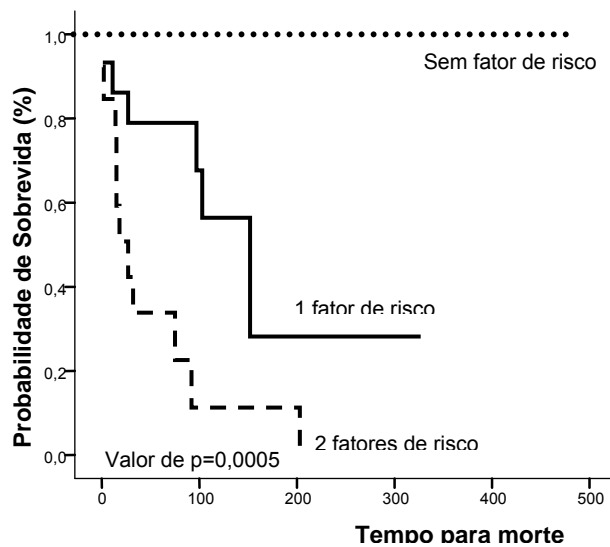


Figura 5. Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com o número de fatores de risco para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A função de risco, ilustrada na figura 6, foi duas vezes maior para pacientes que tinham dois fatores de risco quando comparada com os pacientes com um fator de risco, em 27 dias de seguimento na lista de espera por transplante cardíaco.



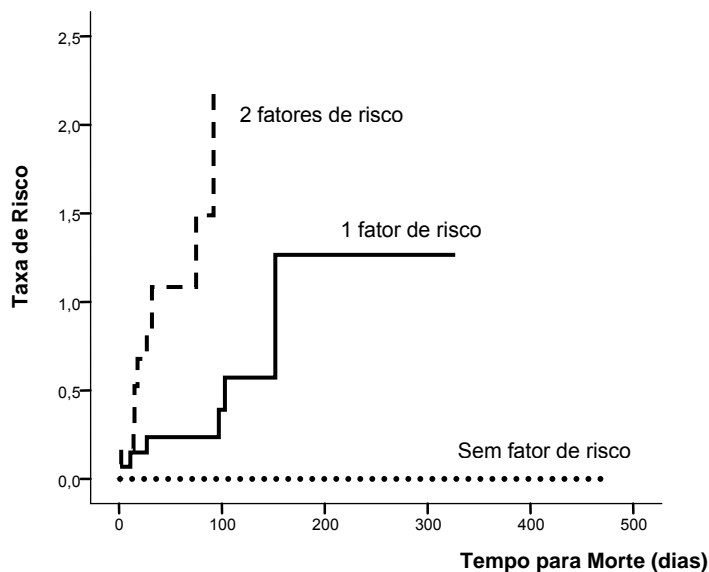


Figura 6. Função de risco de acordo com o número de fatores de risco para pacientes com doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A figura 7 delinea a probabilidade de sobrevida estimada de acordo com o nível sérico de sódio para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica. A probabilidade de sobrevida para os pacientes não chagásicos de acordo valores menores ou iguais a mediana dos níveis séricos de sódio (135 mEq/L) em 17 dias e 76 dias de seguimento foi 60% e 40%, respectivamente, enquanto que a probabilidade de sobrevida para os pacientes com o nível sérico de sódio maior que 135 mEq/L em 19 dias e 60 dias de seguimento foi 91% e 83%, respectivamente ( $p=0,001$ ).

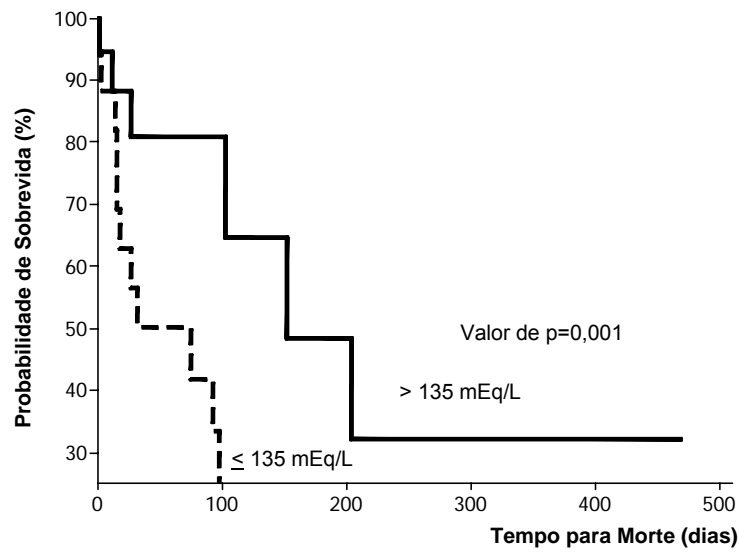


Figura 7. Curva de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dicotomizada de acordo com a hiponatremia para pacientes sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

A função de risco, ilustrada na figura 8, em 19 dias de seguimento foi 6,25 vezes maior nos pacientes não chagásicos com o nível sérico de sódio menor ou igual a 135 mEq/L quando comparados aos pacientes não chagásicos com o nível sérico de sódio maior que 135 mEq/L.

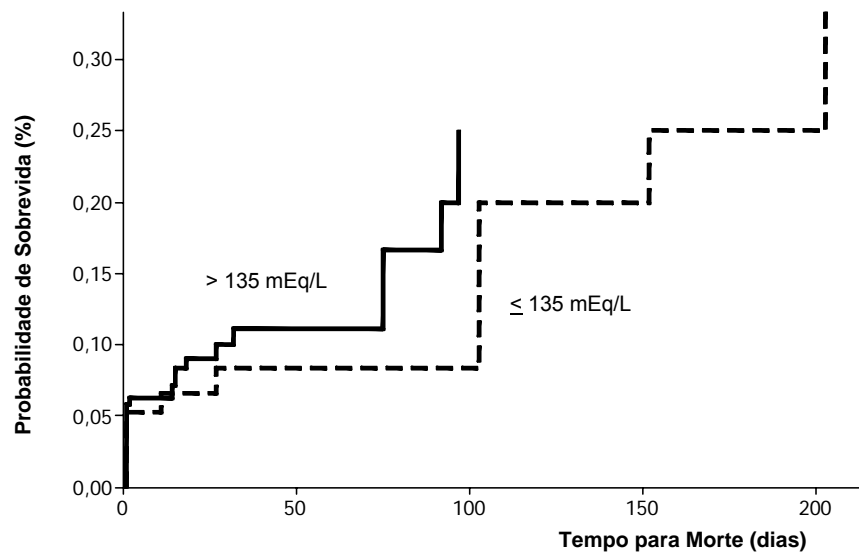


Figura 8. Função de risco de acordo com a hiponatremia para pacientes sem doença de Chagas na lista de espera para transplante cardíaco.

## 4. DISCUSSÃO

---

#### 4. DISCUSSÃO

Os resultados desta investigação indicam que os pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas listados para transplante de coração têm variáveis de predição independentes de mortalidade geral em comparação aos pacientes sem essa moléstia. De fato, a necessidade de instabilidade hemodinâmica e o gradiente transpulmonar predisseram nos pacientes chagásicos alta probabilidade de morte, enquanto que os níveis séricos de sódio foram uma variável de predição independente de mortalidade para pacientes com insuficiência cardíaca crônica não secundária à doença de Chagas na lista de espera para transplante de coração.

Um coeficiente beta positivo, bem como uma relação de risco maior que um na análise de regressão de Cox, e uma marcante diminuição na curva de probabilidade de sobrevivência, estabeleceram a necessidade de instabilidade hemodinâmica como um preditor independente de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

Muito pouco se conhece sobre as conseqüências do efeito do instabilidade hemodinâmica nos pacientes com doença de Chagas em fase final de insuficiência cardíaca. Ainda nos anos setenta, Lopes *et al.*<sup>(24)</sup> relataram os efeitos do instabilidade hemodinâmica com catecolaminas em 5 (41%) de 12 pacientes com doença Chagas em unidade de terapia intensiva

com choque cardiogênico; 1 (20%) destes 5 pacientes morreu, enquanto os outros 4 tiveram alta da unidade de terapia intensiva vivos.

No presente estudo, 70% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas que receberam instabilidade hemodinâmica morreram antes do transplante cardíaco. É bem possível que a elevada mortalidade detectada em nossos pacientes sob instabilidade hemodinâmica meramente reflita a presença de graves lesões miocárdicas usualmente observadas nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, a qual não é usualmente vista com a mesma magnitude nos pacientes sem cardiomiopatia chagásica, principalmente a presença de extensas áreas de miocardite crônica permeadas com grandes áreas de fibrose reparatória.<sup>(25,26)</sup> Essas alterações patológicas podem conduzir a um processo de remodelação ventricular extenso e conseqüente falência irreversível da bomba cardíaca. Isso poderia também explicar, pelo menos em parte, porque a necessidade de instabilidade hemodinâmica foi um preditor independente de mortalidade para os pacientes com doença Chagas e não para os pacientes sem doença de Chagas em lista de espera para transplante de coração, pois não houve diferença nem na proporção de pacientes em instabilidade hemodinâmica nem na fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre os dois grupos.

Não obstante, o agente inotrópico usado também pode ter contribuído para a mortalidade dos pacientes com doença de Chagas que receberam instabilidade hemodinâmica nesta investigação. De fato, a taxa de mortalidade em nossos pacientes (70%) parece ser mais elevada do que aquela relatada

---

para os pacientes sem doença de Chagas (4% a 28%) que recebem instabilidade hemodinâmica continuamente com milrinone ao esperar o transplante de coração.<sup>(27-29)</sup> Na verdade, nesta investigação, somente alguns pacientes receberam a terapia inotrópica intravenosa contínua com milrinone por motivo de razões econômicas.

Em contraste, a grande maioria dos pacientes incluídos neste estudo recebeu instabilidade hemodinâmica com agentes adrenérgicos. Um estudo do tipo meta-análise sugeriu que a instabilidade hemodinâmica intravenosa com agentes que agem pela via adrenérgica aumenta a mortalidade em pacientes com grave insuficiência cardíaca crônica não atribuída à doença de Chagas e síndrome de baixo débito.<sup>(30)</sup> Em tais pacientes, a infusão de dobutamina pode aumentar a frequência cardíaca e contratilidade do miocárdio, desse modo levando a um aumento na taxa de consumo de oxigênio pelo miocárdio e propiciando o aparecimento de arritmias ventriculares que podem levar à morte.<sup>(31)</sup> Em pacientes com doença de Chagas e insuficiência cardíaca terminal, esses efeitos nocivos podem ser ainda mais perigosos. A liberação aumentada de adrenalina pelo miocárdio pode ser detectada em pacientes com doença de Chagas e insuficiência cardíaca avançada,<sup>(32)</sup> o que pode, por sua vez, facilitar a liberação de noradrenalina pelos nervos simpáticos intracardíacos.<sup>(33)</sup> Como a administração de dobutamina promove a reabsorção de noradrenalina na fenda sináptica,<sup>(34)</sup> os pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas podem estar expostos a uma excessiva hiperestimulação adrenérgica, maior toxicidade miocárdica dependente de noradrenalina, e maior risco de morte quando em

---

instabilidade hemodinâmica com infusão de dobutamina intravenosa e continuamente. Entretanto, deve-se reconhecer que tal hipótese precisa ser testada antes que qualquer tipo de generalização possa ser feita.

Outro fator que poderia estar envolvido na relação causal entre dependência de instabilidade hemodinâmica e mortalidade geral em pacientes chagásicos na fila de espera de transplante de coração é o número de transplantes cardíacos realizados na instituição. Em média, são realizados nove transplantes cardíacos anualmente em nossa instituição. De acordo com a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Coração-Pulmão, 43% dos centros transplantadores fazem menos do que 10 transplantes de coração por ano, e verifica-se mortalidade maior em comparação aos centros que realizam número maior de procedimentos.<sup>(35)</sup> De fato, na presente investigação, apenas 20% dos pacientes em instabilidade hemodinâmica foram submetidos a transplante de coração. Dessa forma, é provável que um número maior de transplantes tivesse contemplado maior número de pacientes na fila de espera de transplante cardíaco. O impacto disso na predição de mortalidade, contudo, é ainda desconhecido.

Não se pode deixar de mencionar a inexistência de ventrículo artificial em nossa instituição para o tratamento de pacientes em fila de espera de transplante cardíaco. O uso do ventrículo artificial em pacientes chagásicos na lista de espera de transplante cardíaco tem se mostrado promissor. Contudo, deve se enfatizar que, mesmo com o uso desse tipo de suporte circulatório, a mortalidade para pacientes chagásicos na fila de espera para transplante cardíaco é ainda bastante alta, em torno de 68%.<sup>(36)</sup> Assim, se a disponibilidade



dessa opção terapêutica poderia alterar a predição de mortalidade de pacientes chagásicos na fila de espera de transplante cardíaco é uma questão ainda em aberto.

O segundo principal achado desta investigação foi o reconhecimento do gradiente transpulmonar como um preditor independente de mortalidade geral para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas em fila de espera para transplante cardíaco. Tal afirmativa é justificada pelo achado de um coeficiente beta positivo e uma relação de risco maior que um.

O gradiente transpulmonar tem sido encontrado em associação com mortalidade precoce em pacientes não chagásicos logo após o transplante cardíaco.<sup>(37)</sup> Contudo, até o presente momento, o gradiente transpulmonar não tinha sido reconhecido como preditor independente de mortalidade geral de pacientes chagásicos na lista de espera para o transplante de coração.

O gradiente transpulmonar pode ser afetado pela complacência vascular pulmonar e pela pressão alveolar. Todavia, o gradiente transpulmonar é independente do fluxo sanguíneo na árvore pulmonar. De fato, a distensão dos vasos pulmonares secundária a aumento de fluxo sanguíneo no território pulmonar aumenta a pressão transmural do vaso e diminui a resistência vascular pulmonar sem alteração do gradiente transpulmonar. Assim, como variável hemodinâmica, o gradiente transpulmonar é mais representativo da resistência ao fluxo através da circulação pulmonar do que outros parâmetros hemodinâmicos, como a unidade Wood.<sup>(37)</sup>

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica na fila de espera de transplante cardíaco, uma estratificação de risco feita às custas de variáveis hemodinâmicas como a pressão no átrio direito, a pressão sistólica na artéria pulmonar, o gradiente transpulmonar, o índice cardíaco, o débito cardíaco, a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular pulmonar mostra-se útil na discriminação de pacientes com alto risco de morte.<sup>(38)</sup> Todavia, a importância isolada do gradiente transpulmonar na predição de óbito em pacientes na fila de espera de transplante cardíaco não tinha ainda sido estabelecida.

A consequência do aumento do gradiente transpulmonar é o agravamento da função ventricular direita, que geralmente já é deteriorada nos pacientes com doença de Chagas e insuficiência cardíaca crônica,<sup>(39)</sup> o que poderia contribuir para maior deterioração hemodinâmica e morte de pacientes chagásicos na fila de espera de transplante cardíaco.

Assim, a elevação do gradiente transpulmonar em pacientes chagásicos na fila de espera de transplante cardíaco pode contribuir não apenas para o aparecimento, como também para a perpetuação do choque cardiogênico, levando à necessidade de instabilidade hemodinâmica. Isso se reflete no fato de que quando esses dois fatores estão presentes, a necessidade de instabilidade hemodinâmica e elevação do gradiente transpulmonar, a mortalidade é maior do que quando apenas um fator está presente de forma isolada.

Outro ponto de interesse deste trabalho é relacionado ao fato de que os níveis baixos do sódio plasmático foram preditores independentes de

mortalidade geral para pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica na fila de espera de transplante cardíaco. Em linhas gerais, pode-se dizer que há paralelismo entre diminuição de sódio plasmático sérico e aumento na atividade de renina plasmática.<sup>(40)</sup> Como a elevação da atividade de renina plasmática está associada a mais intensa estimulação do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso autônomo,<sup>(41)</sup> níveis séricos de sódio diminuídos indicam mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Os níveis baixos do sódio sérico foram usados como indicadores prognósticos em pacientes sem doença de Chagas com insuficiência cardíaca crônica leve e moderada,<sup>(42)</sup> bem como com insuficiência cardíaca crônica severa.<sup>(40-44)</sup> Da mesma forma, níveis séricos de sódio indicam prognóstico desfavorável para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica de moderada a grave intensidade.<sup>(22)</sup>

Aaronson *et al.*<sup>(23)</sup> observaram que os níveis séricos de sódio são preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave de etiologia não chagásica. Os níveis séricos de sódio foram utilizados na construção de um índice prognóstico, o qual tem sido largamente utilizado na indicação de transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca grave de etiologia não chagásica.<sup>(23)</sup>

O presente estudo confirma, assim, a capacidade dos níveis séricos de sódio em predizer a mortalidade nos pacientes sem doença de Chagas em estágio final de insuficiência cardíaca. Como os níveis séricos de sódio refletem o grau de atividade do sistema da renina plasmática,<sup>(40)</sup> que, quando elevado,

afeta adversamente o prognóstico da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes sem doença de Chagas, não é surpreendente que os níveis baixos de sódio sérico sejam um marcador de prognóstico desfavorável para os pacientes com insuficiência cardíaca terminal sem doença de Chagas.

Outro aspecto que precisa ser discutido diz respeito à não inclusão dos valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo medida pela ventriculografia isotópica na análise de regressão de Cox em virtude do pequeno número de pacientes em que essa variável foi determinada pelas condições críticas em que muitos dos pacientes se encontravam. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um determinante de prognóstico adverso bem estabelecido para pacientes chagásicos<sup>(43)</sup> e não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica,<sup>(22,23)</sup> porque reflete a intensidade da lesão miocárdica em condições euvolêmicas.<sup>(40)</sup> Medida pelo ventriculografia isotópica, a fração do ventrículo esquerdo é muito mais fidedigna do que aquela determinada ecocardiograficamente pelo método de Teicholz, como ocorreu neste estudo, que é aquela usualmente estabelecida na prática médica diária. É possível, portanto, que esse viés de detecção possa ter influenciado nos resultados obtidos.

Da mesma forma, a não inclusão dos dados referentes ao consumo de oxigênio no pico do exercício na análise de Cox também pode ter tido repercussões nos resultados obtidos. Na verdade, o consumo de oxigênio no pico do exercício ainda é uma das pedras angulares na indicação de transplante cardíaco de pacientes não chagásicos.<sup>(45)</sup> Em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica, níveis abaixo de 10 ml/kg/min indicam

---

probabilidade de sobrevida ao redor de zero por cento.<sup>(21)</sup> O consumo máximo de oxigênio no pico do exercício não foi realizado em maior número de pacientes em virtude da gravidade de muitos deles, principalmente no grupo de pacientes chagásicos, mas também por razões administrativas em alguns deles. Dessa forma, seria interessante a repetição deste estudo quando houver maior número de pacientes alocados na fila de espera de transplante cardíaco para poder se avaliar realmente o impacto do consumo de oxigênio na predição de óbito em pacientes chagásicos na fila de espera de transplante cardíaco.

Apesar dos resultados interessantes obtidos, este estudo tem diversas limitações. Primeiramente, é um estudo de coorte retrospectivo que tem todos os vieses de seleção possíveis, inerentes aos estudos retrospectivos. Segundo, o tamanho de amostra foi relativamente pequeno, principalmente nos pacientes não chagásicos, o que pode permitir a influência de flutuação estatística nos resultados obtidos. Em terceiro lugar, não se anotaram as doses exatas dos agentes inotrópicos usados, o que seria útil para associar consistentemente o agente inotrópico e a mortalidade. Finalmente, algumas variáveis com reconhecida influência no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, chagásicos e não chagásicos, como o consumo máximo de oxigênio no pico do exercício e a fração de ejeção determinada pela ventriculografia isotópica, não foram utilizadas na análise de Cox em razão do pequeno número de pacientes em que foram realizadas.

Apesar disso, realizou-se uma análise de regressão de Cox muito criteriosa na maior coorte de pacientes chagásicos em fila de espera até hoje estudada, o que permitiu-nos detectar dois fatores preditores independentes de

mortalidade nesses pacientes, que, em conjunto, indicam prognóstico muito ruim. Nesse sentido, os dados obtidos nesta investigação podem contribuir para que os médicos que trabalham onde a doença de Chagas é endêmica, possam alocar corretamente os pacientes chagásicos que estão na lista de espera para o transplante de coração. Contudo, um estudo prospectivo de coorte longitudinal utilizando maior número de pacientes é necessário para validar os resultados aqui obtidos.

## 5. CONCLUSÕES

---

## **5. CONCLUSÕES**

A necessidade de instabilidade hemodinâmica e o gradiente transpulmonar foram variáveis de predição independentes de mortalidade geral para os pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas em lista de espera para o transplante de coração.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prata A. Evolution of the clinical and epidemiological knowledge about Chagas disease 90 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94 (Suppl I): 81-8.
2. <http://www.who.int/tdr/diseases/Chagas>. Accessed on September 11, 2007.
3. Anonymous. Chagas' disease-an epidemic that can no longer be ignored. Lancet 2006; 368:619.
4. Sucam, Ministério da Saúde. Alguns aspectos econômicos e de custo-benefício em doença de Chagas no Brasil, Informações Epidemiológicas. 54 Ed. Sucam; 1987.
5. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nóbrega G. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation 1956; 14: 1035-60.
6. Dias JCP. História Natural: In: Cançado RJ, Chuster M, editores. Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas; 1985; p.99-113.

7. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. 98 Ed. Rio de Janeiro: Mem. Inst. Oswaldo Cruz; 2003; 98: 577-91.
8. Bestetti RB, Ariolli MT, Carmo JL, Passos ADC, Santos CRF, Machado-Jr O, *et al.* Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with Chagas' Disease. *Int J Cardiol* 1992; 35:371-76.
9. Rassi-Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi-Jr L, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65:377-87.
10. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccilo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-51.
11. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997; 60:187-93.
12. Coura JR, Pereira JB. A follow up evaluation of Chagas' disease in two endemic areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79 (suppl 1): 107-12.

13. Acquatella H, Catalioti F, Gomes-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: effects of serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987; 76: 556-62.
14. Rassi-Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi GS, Rassi GG, *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 799-808.
15. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996; 87:481-7.
16. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzalez R, *et al.* Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 8: 45-56.
17. 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; 43:27-38.
18. Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart

- disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84: 261-7.
19. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. Results of a long-term follow-up study. *Circulation* 2003; 108:305-12.
  20. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991; 30:195-202.
  21. Mady C, Cardoso RHA, Barretto ACP, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3098-102.
  22. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Silva A, Rodrigues VC, *et al.* Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol. No prelo* 2007.
  23. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.

24. Lopez M, Lopez JA, Silva OA, Amaral CFS. Tratamento da síndrome de baixo débito na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1980; 34: 185-9.
25. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach to mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997; 58: 199-209.
26. Barretto ACP, Higuchi ML, Luz PL. Comparação entre alterações histológicas da miocardiopatia da doença de Chagas e cardiomiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 79-83.
27. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 61-4.
28. Canver CC, Chanda J. Milrinone for long-term pharmacologic support of the status 1 transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1823-6.
29. Brozena SC, Twomey C, Goldberg LR, Desai SS, Drachman B, Kao A, *et al.* A prospective study of continuous intravenous milrinone therapy for status IB patients awaiting heart transplant at home. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1082-6.
30. Thackray S, Eastaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the

- adrenergic pathway in patients with heart failure: a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515-29.
31. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part 1. Inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003; 108: 367-72.
32. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JSM. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology* 1995; 86:202-6.
33. Kaye DM, Lefkowitz J, Cox H, Lambert G, Jennings GL, Koff V, *et al.* Regional epinephrine kinetics in human heart failure: evidence for extra-adrenal, nonneural release. *Am J Physiol* 1995; 269: H182-8.
34. Bristow MR, Port JD, Kelly RA. Treatment of heart failure: pharmacological methods. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editores. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p.577-8.
35. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: twenty second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-55.

36. Moreira LFP, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NAG. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artfic Organs* 2007; 31:253-8.
37. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schecheter D, Reddy PS, Dennis BG, *et al.* Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896-904.
38. Morley D, Brozena SC. Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1994; 73: 379-83.
39. 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: 79-85.
40. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
41. Francis GS. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 642-8.



42. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, *et al.* Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1801-8.
43. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton G, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-6.
44. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, *et al.* Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62-5.
45. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.