



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

---

**Sabrina Queiroz Ardito**

**Impacto da Insuficiência renal crônica  
associada à Insuficiência Cardíaca Crônica  
Sistólica em pacientes com Cardiomiopatia  
Chagásica: Prevalência e Prognóstico**

**São José do Rio Preto**  
**2011**

Sabrina Queiroz Ardito

Impacto da Insuficiência renal crônica  
associada à Insuficiência Cardíaca Crônica  
Sistólica em pacientes com Cardiomiopatia  
Chagásica: Prevalência e Prognóstico

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

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo B. Bestetti

São José do Rio Preto  
2011

ARDITO , SABRINA QUEIROZ

Impacto da Insuficiência renal crônica associada à Insuficiência  
Cardíaca Crônica Sistólica em pacientes com Cardiomiopatia

Chagásica: Prevalência e Prognóstico

São José do Rio Preto, 2011

54p.;

Dissertação(Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do  
Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgareli Bestetti

1. Doença de Chagas; 2. Insuficiência Cardíaca; 3. Cardiomiopatia  
Chagásica; 4. Insuficiência Renal Crônica; 5. Prognóstico

Sabrina Queiroz Ardito

Impacto da Insuficiência renal crônica  
associada à Insuficiência Cardíaca Crônica  
Sistólica em pacientes com Cardiomiopatia  
Chagásica: Prevalência e Prognóstico

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Mestre

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

2º Examinador: **Prof. Dr. Germano Emílio Conceição Souza**

3º Examinador: **Prof. Dr. Paulo Roberto Nogueira**

Suplentes: **Prof. Dr. Augusto Cardinali Neto**

**Prof. Dr. Sérgio Zucolotto**

São José do Rio Preto, 16/12/2011

## SUMÁRIO

Agradecimentos .....	i
Epígrafe .....	ii
Lista de Tabelas e Figuras .....	iii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
1. Introdução .....	2
1.1. Objetivo.....	4
2. Revisão de Literatura .....	5
2.1. Doença de Chagas .....	6
2.2. Insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica .....	16
3. Casuística e Método .....	21
3.1 Análise Estatística.....	23
4. Resultados .....	26
5. Discussão.....	35
6. Conclusões .....	45
7. Referências Bibliográficas .....	47

---

## ***Agradecimentos***

- Ao meu orientador, (meu segundo pai), que sempre acreditou que eu era capaz, agradeço pelo carinho e dedicação a mim.
- Ao meu pai, que me incentivou a “embarcar” nessa viagem maravilhosa.
- À minha mãe que “embarcou” junto comigo.
- Ao Dr. Augusto Cardinali pela amizade, apoio e paciência.
- Aos Drs. Paulo R. Nogueira e Daniel Villafanha que me incentivam todos os dias.
- Aos amigos que me prestigiaram nesse momento tão importante da minha vida.

“ A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho original”

(Albert Einstein) |

---

**Lista de Tabelas e Figuras**

<b>Tabela 1.</b> Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas (n=245) .....	29
<b>Tabela 2.</b> Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.....	30
<b>Tabela 3.</b> Distribuição das características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas com e sem insuficiência renal crônica.....	31
<b>Tabela 4.</b> Resultado da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox .....	32
<b>Figura 1.</b> Probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal crônica.....	33

---

***Lista de Abreviaturas e Símbolos***

**CI** - *Confidence Interval ( Intervalo de Confiança)*

**HR** - *Hazard Ratio*

**ICC** - *Insuficiência cardíaca crônica*

**VE** - *Ventrículo esquerdo*

---

**Resumo**

Este estudo tem por objetivo determinar a prevalência e a significância prognóstica da disfunção renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica. Duzentos e quarenta e cinco pacientes seguidos no Ambulatório de Cardiomiopatia de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2008 com o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica secundária a cardiomiopatia Chagásica foram incluídos no estudo. Disfunção renal crônica foi diagnosticada em 42 (17%) pacientes. Um modelo proporcional de Cox foi usado para avaliar a evolução da disfunção renal crônica como um índice prognóstico, e uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para estudar sua associação com todas as causas de mortalidade. As características basais dos pacientes com e sem disfunção renal crônica foram semelhantes. Terapia com betabloqueador (Razão de Risco=0,42; Intervalo de Confiança 95% de 0,27 a 0,63,  $p<0,005$ ), fração de ejeção ventricular esquerda(Razão de Risco=0,97; Intervalo de Confiança 95% de 0,95 a 0,99;  $p=0,005$ ), nível sérico de sódio(Razão de Risco=0,94; Intervalo de Confiança 95% de 0,90 a 0,98;  $p=0,004$ ), suporte inotrópico(Razão de risco = 1,85; Intervalo de Confiança 95% de 1,21 a 2,64;  $p= 0,03$ ) e uso de digoxina(Razão de Risco =2,35; Intervalo de Confiança 95% de 1,15 a 4,81;  $p=0,02$ ) foram fatores de predição independentes de mortalidade geral. A probabilidade de sobrevivência em 12, 24, 36, e 60 meses foi 74%, 60%, 52%, e 37%, respectivamente, em pacientes com disfunção renal crônica e 84%, 70%, 70% e 35%, respectivamente, em pacientes sem disfunção renal crônica( $p>0,05$ ). A

disfunção renal crônica tem baixa prevalência e não tem significância prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária a cardiomiopatia chagásica.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Cardiomiopatia chagásica; insuficiência cardíaca; insuficiência renal crônica; prognóstico.

---

**Abstract**

This study aimed at determining the prevalence and the prognostic significance of chronic renal impairment in patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy. A total of 245 patients followed at the Cardiomyopathy Outpatient service from January, 2000 to December, 2008 with the diagnosis of chronic systolic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy were included. Chronic renal impairment was diagnosed in 42 (17%) patients. A Cox proportional hazards model was used to evaluate the role of chronic renal impairment as a prognostic index, and a Kaplan-Meier survival curve to study its association with all-cause mortality. Baseline characteristics of patients with and without chronic renal impairment were similar. Beta-Blocker therapy (Hazard ratio=0,42; 95% Confidence Interval 0,27 to 0,63, p value <0,005), left ventricular ejection fraction (Hazard Ratio=0,97; 95% Confidence Interval 0,95 to 0,99; p value=0,005), serum sodium levels (Hazard ratio=0,94; 95% Confidence Interval 0,90 to 0,98; p value=0,004), inotropic support (Hazard Ratio= 1,85; 95% Confidence Interval 1,21 to 2,64; p value= 0,03), and digoxin use (Hazard ratio=2,35; 95% Confidence Interval 1,15 to 4,81; p value=0,02) were independent predictors of all- cause mortality. Survival probability at 12, 24, 36, and 60 months was 74%, 60%, 52%, and 37%, respectively, in patients with chronic renal impairment, and 84%, 70%, 70%, and 35% ,respectively, in patients without (p>0,05). Chronic renal impairment has a low prevalence and no prognostic significance in patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas Cardiomyopathy.

**Key words:** Chagas disease; Chagas cardiomyopathy; heart failure; Chronic renal failure; outcome.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido aos seres humanos pelas fezes de insetos hematófagos, popularmente conhecidos como “barbeiros”. A transmissão é feita através da contaminação da mucosa ou pele pelos dejetos infectados eliminados pelos insetos.<sup>(1)</sup>

Estima-se que 18 milhões de pessoas têm a doença e cerca de 100 milhões de pessoas estão sob o risco de contraí-la.<sup>(2)</sup> É sério problema econômico e de saúde pública na grande maioria dos países da América Latina; com o maior deslocamento populacional, um número crescente de casos “importados” da doença de Chagas tem sido detectado em áreas não endêmicas, como a América do Norte e muitas partes da Europa, Ásia e Oceania.<sup>(3)</sup>

A Insuficiência Renal Crônica é frequentemente encontrada em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica não relacionada à doença de Chagas.<sup>(4,5,6,7)</sup> Nesses indivíduos, demonstrou-se o impacto negativo da Insuficiência Renal Crônica na sobrevida. Além do mais, a Insuficiência Renal Crônica é também fator de predição independente de mortalidade geral nesses pacientes.<sup>(8,9)</sup>

Por outro lado, pouco se sabe a respeito do impacto da Insuficiência Renal Crônica em pacientes portadores de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Estudo realizado com pacientes brasileiros com Insuficiência Cardíaca Crônica, 17% deles com doença de Chagas, revelou que a presença

de Insuficiência Renal Crônica foi fator de predição independente de mortalidade geral.<sup>(10)</sup> Contudo, estudos em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica secundária à Cardiomiopatia da doença de Chagas não foram realizados.

### **1.1. Objetivo**

Estabelecer a prevalência e a importância prognóstica da presença de Insuficiência Renal Crônica em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2. 1. Doença de Chagas

Um século após seu descobrimento, a doença de Chagas continua sendo um sério problema de saúde e economia na grande maioria dos países da América Latina. Além disso, com o maior deslocamento populacional, um número crescente de casos “importados” da doença de Chagas tem sido detectado em áreas não endêmicas, como a América do Norte e muitas partes da Europa, Ásia e Oceania.<sup>(3)</sup> Cerca de 100 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a doença de Chagas; estima-se que 18 milhões têm a doença, e que cerca de 50 mil pessoas morram devido à moléstia anualmente na América do Sul.<sup>(2)</sup>

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido aos seres humanos por insetos triatomíneos, popularmente conhecidos como “barbeiros”. Esses insetos vivem nas fendas das paredes de barro e casas de palha, comuns nas comunidades pobres rurais e urbanas na América Latina. Comumente, a transmissão da doença é feita através da contaminação da mucosa ou pele pelos dejetos infectados que são eliminados pelos insetos durante ou após a alimentação.<sup>(1)</sup> A moléstia pode ser transmitida também por transfusão sanguínea, transmissão materno-fetal,<sup>(2)</sup> e excepcionalmente pela ingestão oral de alimentos contaminados com o parasita.<sup>(11)</sup>

A doença de Chagas tem duas fases sucessivas: a aguda e a crônica. A infecção aguda é geralmente assintomática, ou pode se manifestar como um estado febril auto-limitado, que dura aproximadamente quatro a oito semanas.

O período agudo pode se manifestar por mal estar, febre, sudorese abundante, mialgia, irritabilidade, anorexia, algumas vezes acompanhada de vômitos e diarreia. Sintomas locais relativos à infecção pelo parasita, linfonomegalia, anasarca, hepatoesplenomegalia e ocasionalmente erupções cutâneas podem ser detectados. Sinais e sintomas de comprometimento cardíaco, além de envolvimento do sistema nervoso central gerando meningoencefalite, que pode ser fatal, são também encontrados. A infecção aguda pode ocorrer em qualquer idade, mas usualmente surge nos primeiros anos de vida.<sup>(1)</sup>

A morfologia de bloqueio de ramo direito do feixe de His no eletrocardiograma convencional de pacientes com quadros agudos da doença de Chagas ocorre quando existem lesões miocárdicas graves, associadas à dilatação cardíaca. Essa miocardite aguda, frequentemente com a presença do *T. Cruzi* nas fibras miocárdicas, observada em casos de autópsias descritos na literatura, é geralmente acompanhada por derrame pericárdico e sinais de congestão em vários órgãos.<sup>(12)</sup>

As manifestações clínicas da miocardite aguda da doença de Chagas transmitida de forma vetorial são o comprometimento cardíaco bicameral (congestão pulmonar e sistêmica, aumento da área cardíaca, taquicardia, ritmo de galope, hipotensão arterial sistólica, além de diminuição da pressão de pulso observada no pulso radial).<sup>(1)</sup>

As manifestações da doença crônica estão relacionadas a patologias envolvendo o coração, esôfago ou cólon,<sup>(13)</sup> mas é importante ressaltar que aproximadamente 60% dos indivíduos infectados apresentarão apenas a sorologia positiva para a doença, sem manifestações de doença cardíaca ou do

tubo digestivo (fase indeterminada da doença). O envolvimento cardíaco é a manifestação crônica da doença mais comum e mais grave, e afeta 20 a 40 % dos indivíduos anos ou décadas após a infecção inicial.<sup>(1)</sup>

As manifestações clínicas da Cardiopatia Chagásica Crônica são insuficiência cardíaca crônica, morte súbita cardíaca, tromboembolismo, dor pré-cordial, arritmias, bloqueios atrioventriculares e de ramos no eletrocardiograma convencional.

As manifestações eletrocardiográficas mais comuns presentes na Cardiopatia Chagásica Crônica são o aumento do intervalo P-R, alterações na onda T, baixa voltagem do complexo QRS, aumento do intervalo Q-T e alterações do segmento ST-T.<sup>(1)</sup> Além disso, outras manifestações eletrocardiográficas frequentes são o bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, a associação das duas alterações eletrocardiográficas citadas anteriormente e ectopias ventriculares unifocais.<sup>(14)</sup>

O bloqueio de ramo direito é decorrente de lesão miocárdica cicatricial por processo inflamatório,<sup>(15)</sup> e pode surgir sem dilatação cardíaca e disfunção ventricular esquerda concomitante. Ao contrário do que se verifica nos quadros agudos, a presença de bloqueio do ramo direito na fase crônica da moléstia parece não estar associada a pior prognóstico.<sup>(1)</sup> Contudo, estudo recente mostra que a associação de bloqueio completo do ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo é fator de predição independente de mortalidade geral em pacientes de uma população-base.<sup>(10)</sup> Além disso, a presença de bloqueio fascicular anterior esquerdo é fator de predição independente de morte súbita em pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica.<sup>(16)</sup>

Dessa forma, o significado da presença de bloqueio de ramo e de bloqueios fasciculares não está ainda suficientemente esclarecido na fase crônica da moléstia.

Outro bloqueio encontrado em até 10% dos pacientes residentes em zona endêmica é o bloqueio atrioventricular total.<sup>(17)</sup> Ao contrário dos bloqueios de ramo e fasciculares, que são assintomáticos, os bloqueios atrioventriculares avançados manifestam-se por síncope isolada, fadiga ou síndrome de Stokes-Adams. Contribuem até com 10% do percentual de morte súbita de pacientes chagásicos.<sup>(18)</sup>

As arritmias cardíacas podem gerar palpitações, lipotímia e síncope. A disfunção autonômica resulta em alterações de frequência cardíaca, especialmente bradicardia. O eletrocardiograma frequentemente revela batimentos atriais ou extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular não sustentada, fibrilação atrial, ou graus variáveis de bloqueio. Apesar da gravidade das arritmias ventriculares possa estar relacionada com o grau de disfunção ventricular,<sup>(19)</sup> a taquicardia ventricular pode ser vista em pacientes com função sistólica ventricular esquerda normal.<sup>(20,21)</sup>

O significado da presença de extrassístoles ventriculares na Cardiopatia Chagásica Crônica ainda não está totalmente esclarecido. Estudo recentemente realizado em 120 pacientes de uma população base mostrou que a presença de extrassístoles ventriculares complexas no eletrocardiograma convencional foi um fator de predição independente de mortalidade geral.<sup>(10)</sup> Contudo, quando analisada em conjunto com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, as extrassístoles ventriculares estão associadas à mortalidade geral

quando há leve disfunção ventricular esquerda subjacente, não havendo impacto prognóstico quando há grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.<sup>(22)</sup> Todavia, Salles et al,<sup>(16)</sup> verificaram que a presença de arritmias ventriculares no eletrocardiograma convencional era fator de predição de morte súbita independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O acometimento do sistema cardiovascular na doença de Chagas favorece o aparecimento de fenômenos tromboembólicos a partir das trombozes murais do endocárdio, e podem gerar infartos em vários órgãos mesmo na ausência de insuficiência cardíaca congestiva. Nesse sentido, é importante ressaltar que em um estudo retrospectivo realizado com material de necrópsia em 1345 chagásicos, a frequência de trombos cavitários foi de 36% em pacientes com cardiopatia grave e 15% em casos de morte súbita.<sup>(23)</sup>

Órgãos que frequentemente são acometidos por êmbolos são os pulmões e o cérebro. A embolia pulmonar está relacionada à presença de insuficiência cardíaca crônica, sendo os êmbolos originários, na maioria das vezes, das câmaras cardíacas direitas.<sup>(24)</sup> Êmbolos originários do ventrículo esquerdo, principalmente do aneurisma da ponta, são a causa de embolia sistêmica, que acomete o cérebro e os rins preferencialmente, mas pode ocorrer em qualquer órgão do organismo. A embolia sistêmica pode ocorrer mesmo na ausência de insuficiência cardíaca crônica.<sup>(23)</sup>

A região apical do ventrículo esquerdo é crítica para a formação de aneurisma e trombos.<sup>(25)</sup> A frequência de aneurisma apical em chagásicos determinada por ecocardiografia foi cerca de 20%.<sup>(26)</sup> A prevalência de aneurisma apical em chagásicos com acidente vascular cerebral foi de 37%.<sup>(25)</sup>

Além disso, demonstrou-se que pelo menos 56% dos acidentes vasculares cerebrais em chagásicos foram de causa cardioembólica, e 26% de causa indeterminada.<sup>(25)</sup>

Embora na fase crônica da doença de Chagas a disfunção ventricular e o aneurisma apical possam representar uma causa para embolia, não está claro porque os pacientes assintomáticos são acometidos por acidente vascular cerebral. Porém, pode haver a possibilidade de que chagásicos sem disfunção ventricular, com acidente vascular cerebral, possam ter hipertensão arterial não diagnosticada. Além disso, estados de hipercoagulabilidade não parecem ser os maiores contribuintes para aumentar o risco de acidente vascular cerebral na doença de chagas.<sup>(25)</sup>

Os rins são sedes frequentes de infartos, pois recebem um quarto do débito cardíaco e o coração é fonte de embolo sistêmico em mais de 94% dos pacientes. É interessante notar que, na maioria das vezes, a embolia renal é assintomática.<sup>(23)</sup>

A doença de Chagas é ainda uma importante causa de morte súbita em regiões onde a doença é endêmica, e em centros de referência para o tratamento da moléstia. A prevalência de morte súbita que acomete os pacientes chagásicos varia desde 29% em áreas não endêmicas a 37% em áreas onde a doença é endêmica. Morte súbita cardíaca relacionada a doença de chagas representa mais de 7% de mortalidade total nos atestados de óbito onde a doença é endêmica, e acomete aproximadamente 50% dos pacientes acompanhados clinicamente em centros terciários.<sup>(18)</sup>

Embora raramente a morte súbita possa ser a primeira manifestação da doença de Chagas, na grande maioria das vezes ela está associada a sintomas e sinais observados na Cardiopatia Chagásica Crônica.<sup>(27)</sup> Dilatação ventricular esquerda, presença de aneurisma apical, frequência cardíaca, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, anormalidades em ECG de 12 derivações, extrassístoles ventriculares e dispersão do intervalo QT parecem ser preditores independentes de morte súbita cardíaca.<sup>(18)</sup>

A morte súbita cardíaca é conseqüente, na maioria dos casos, à presença de taquicardia ventricular sustentada degenerando-se em fibrilação ventricular ou fibrilação ventricular não precedida pela taquicardia ventricular sustentada. Na maioria das vezes, há recorrência de taquicardia ventricular sustentada em dois anos.<sup>(20)</sup> Aproximadamente 20% dos pacientes com Cardiomiopatia da doença de Chagas grave apresentam fibrilação ventricular.<sup>(28)</sup> Contudo, arritmia ventricular maligna pode ocorrer em até 15% dos pacientes chagásicos sem disfunção ventricular sistólica.<sup>(20)</sup> O uso de Desfibrilador-Implantável parece diminuir a incidência de morte súbita em pacientes que apresentam instabilidade hemodinâmica durante o episódio da arritmia.<sup>(21)</sup>

Outro aspecto importante relacionado à doença de Chagas são as queixas de precordialgia atípica, relacionadas ou não ao esforço físico, que podem ocorrer na fase crônica da doença. Estudos *post-mortem* realizados em pacientes chagásicos revelam artérias coronárias normais ou mesmo de calibre aumentado, fenômeno atribuído por alguns autores à desnervação autonômica.<sup>(29)</sup> Alguns outros estudos invasivos, utilizando perfusão miocárdica

com tálio-201 ou tecnécio-99, mostram que pacientes chagásicos com dor precordial atípica, e que apresentam coronárias epicárdicas normais, muitas vezes, têm anormalidades na perfusão miocárdica. Por outro lado, existem relatos de ocorrência, nesses pacientes, de dor precordial aguda e intensa, eventualmente associada a alterações transitórias de eletrocardiograma, e tornando muito difícil a diferenciação com síndromes coronarianas obstrutivas agudas.<sup>(30)</sup> Diversas alterações anatômicas e funcionais têm sido descritas na circulação coronariana de pacientes chagásicos.<sup>(31)</sup> O mecanismo responsável pelas anormalidades na circulação coronariana dos pacientes com doença de Chagas é a disfunção endotelial na microcirculação coronária. É possível que essa anormalidade contribua para que ocorra dor torácica anginosa, alterações cinéticas de parede ventricular e infarto agudo do miocárdio com artérias coronárias normais.<sup>(31)</sup>

Os mecanismos envolvidos na disfunção vasomotora coronária de pacientes chagásicos são desconhecidos, porém eles podem estar relacionados a alteração degenerativa e funcional do endotélio ou vasoconstricção inapropriada. Demonstrou-se que pacientes com a doença de Chagas têm anormalidades coronárias dependentes da função endotelial, como exemplificado por reações vasoconstrictoras das artérias coronárias epicárdicas à estimulação com acetilcolina, diminuindo assim o fluxo sanguíneo dessas artérias.<sup>(31)</sup> Além do mais, pacientes chagásicos com ICC apresentam aumento de adrenalina no seio coronário, o que pode amplificar a resposta vasoconstrictora da noradrenalina.<sup>(29)</sup>

Além disso, observou-se que alterações na síntese e degradação da acetilcolina, além de um aumento dos seus receptores em modelos animais com doença de Chagas,<sup>(32)</sup> podem estar relacionadas a um desequilíbrio autonômico e predispor a uma vasoconstrição coronariana em pacientes portadores desta doença, provocando, assim, o aparecimento da sintomatologia dolorosa.<sup>(31)</sup>

A Insuficiência Cardíaca Crônica pode acometer 4% dos indivíduos chagásicos que vivem em zona endêmica para a doença, e até 76% de pacientes acompanhadas em centros de referência de nível terciário.<sup>(33)</sup> A Insuficiência Cardíaca Crônica observada na doença de Chagas é relacionada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE). Insuficiência Cardíaca Crônica acompanhada de função sistólica preservada não tem sido encontrada em pacientes portadores da doença de Chagas. A doença de Chagas é a causa mais frequente de Insuficiência Cardíaca Crônica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em áreas endêmicas, e o prognóstico da síndrome é pior nos pacientes chagásicos do que nos não chagásicos, seja naqueles com Insuficiência Cardíaca Crônica leve a moderada,<sup>(33)</sup> ou naqueles com Insuficiência Cardíaca Crônica terminal aguardando transplante cardíaco.<sup>(34)</sup>

Histologicamente, em materiais de autópsia de corações de pacientes com miocardiopatia chagásica e insuficiência cardíaca, foram observados grandes focos de fibrose associados à inflamação miocárdica crônica permeando áreas de tecido normal; além disso, foi revelada a presença do *T. Cruzi* no miocárdio. Como resultado deste processo de remodelamento, ocorre

uma disfunção ventricular sistólica irreversível, além de ativação neurohormonal.<sup>(33)</sup>

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica sistólica observada na cardiomiopatia da doença de Chagas é semelhante à detectada na cardiomiopatia de etiologia não chagásica. De fato, níveis elevados de atividade da renina plasmática,<sup>(35)</sup> e de noradrenalina,<sup>(29,36)</sup> são encontrados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica associada à doença de Chagas.<sup>(33)</sup> Essas alterações são conseqüentes à ativação neuro-hormonal, desencadeadas pela diminuição do débito cardíaco, com a conseqüente hipoperfusão renal.

Clinicamente, a insuficiência cardíaca crônica esquerda é a manifestação mais freqüente da cardiomiopatia da doença de Chagas, seguida pela insuficiência biventricular. Não há evidências de manifestações clínicas de insuficiência cardíaca diastólica isolada em pacientes com Doença de Chagas.<sup>(33)</sup>

## **2.2. Insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica**

A prevalência de insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica tem sido determinada em pacientes participantes de estudos clínicos randomizados.

Bibbins-Domigo e cols. estudaram retrospectivamente o impacto prognóstico de insuficiência renal crônica em 702 mulheres com insuficiência cardíaca crônica e doença coronária participantes no estudo HERS; a prevalência de insuficiência renal crônica foi de 57%.<sup>(37)</sup>

Dries e cols.,<sup>(38)</sup> estudaram retrospectivamente pacientes inscritos no SOLVD, e encontraram prevalência de insuficiência renal crônica (“clearance” de creatinina <60 ml por minuto) da ordem de 30%. Os resultados do segundo estudo prospectivo, randomizado de Ibopamina em Mortalidade e Eficácia (PRIME-II) referente a prevalência de insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica foram relatados; os autores encontraram uma prevalência de insuficiência renal crônica moderada de 51%.<sup>(7)</sup>

Hillege e cols.,<sup>(6)</sup> estudaram 2680 pacientes da coorte da América do Norte do estudo CHARM- preserved, CHARM-added e CHARM-alternative. Eles encontraram uma prevalência de insuficiência renal crônica de 36% (e-GFR < 60 mL/min por 1,73m<sup>2</sup>) em pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica. Ferreira e cols.,<sup>(10)</sup> analisaram retrospectivamente o impacto da insuficiência renal no prognóstico de 296 pacientes do estudo REMADHE (16% deles tinham doença de Chagas). Eles observaram que 34% dos pacientes apresentavam insuficiência renal crônica.

A prevalência de insuficiência renal crônica foi também determinada em estudos de coorte prospectivos e longitudinais desenvolvidos com pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica. McAlister e cols.,<sup>(5)</sup> estudaram 754 pacientes consecutivos prospectivamente inscritos em um estudo longitudinal, e observaram que 38 % dos pacientes tinham insuficiência renal crônica. Waldum e cols.,<sup>(4)</sup> estudaram 3605 pacientes consecutivos com insuficiência cardíaca crônica e encontraram uma prevalência de insuficiência renal crônica em 45%. Nos dois estudos, pacientes inscritos tinham disfunção ventricular esquerda diastólica ou sistólica.

De Silva e cols.,<sup>(39)</sup> estudaram 1216 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sistólica crônica de um programa de tratamento comunitário. Eles encontraram uma prevalência de insuficiência renal crônica moderada determinada por uma taxa de filtração glomerular < 60 ml/min de 57%.

O impacto negativo nos resultados de insuficiência renal crônica foram demonstrados em alguns estudos desenvolvidos com pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica. Dries e cols.,<sup>(38)</sup> demonstraram que insuficiência renal crônica moderada estava associada independentemente com todas as formas de mortalidade apesar de ajustes para fatores de confusão. Além disso, esses autores observaram que a injúria renal crônica é um fator de risco para a progressão de disfunção ventricular esquerda assintomática para insuficiência cardíaca crônica manifesta. É importante enfatizar que neste estudo nenhum paciente recebeu terapia com betabloqueador.

Dammam e cols.,<sup>(8)</sup> retrospectivamente avaliaram dados de 2647 pacientes do estudo CIBIS-II, e observaram que insuficiência renal crônica, determinada pela filtração glomerular estimada, era um preditor independente de mortalidade.

Em uma análise retrospectiva de dados do estudo PRIME-II,<sup>(7)</sup> demonstrou-se que insuficiência renal crônica determinada pela filtração glomerular era o preditor independente de maior poder para todas as causas de mortalidade, em conjunto com a Associação Nova Iorque, e inibidores da enzima de conversão da angiotensina e digoxina (a primeira associada com o declínio e a última com aumento de mortalidade).

Hillege e cols.,<sup>(6)</sup> examinaram o valor prognóstico da insuficiência renal crônica em 2680 participantes do estudo CHARM, e observaram que insuficiência renal crônica estabelecida pela filtração glomerular estimada assim como a fração de ejeção ventricular esquerda eram preditores independentes de todas as causas de mortalidade.

O papel da insuficiência renal crônica nos resultados de pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca foi também estudado em pacientes de população geral não selecionada. Cowie e cols.,<sup>(40)</sup> incluíram 220 pacientes com insuficiência cardíaca crônica em um estudo prospectivo, longitudinal e de coorte. Eles observaram que os níveis de creatinina sérica como uma variável contínua era um preditor independente de mortalidade.

Estudo realizado em população-base, com 190 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, também mostrou que os níveis de creatinina sérica seriam um preditor independente de mortalidade.<sup>(41)</sup>

Kearney e cols.,<sup>(42)</sup> prospectivamente estudaram 553 pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária a disfunção sistólica ventricular esquerda. Eles observaram que a insuficiência renal crônica era um fator de predição independente de mortalidade geral.

McAlister e cols.,<sup>(5)</sup> mostraram que os níveis séricos de creatinina eram independentemente associados com a mortalidade em pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica.

No estudo longitudinal de coorte por Waldum e cols.,<sup>(4)</sup> o qual prospectivamente acompanhou 3605 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, função glomerular estimada basal, sexo feminino, uso de espironolactona, uso de diuréticos de alça, a classe da Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia, hemoglobina e história de hipertensão eram preditores independente de mortalidade.

Assim, com base nos fatos acima expostos, torna-se claro que a insuficiência renal crônica é altamente prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica não associada à cardiomiopatia da doença de Chagas. Além do mais, inúmeros estudos mostram que a presença de insuficiência renal crônica é um fator de predição independente de mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica. Portanto, o estudo desta anormalidade clínica torna-se imperioso em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

---

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

Foram considerados para o estudo todos os pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas, prospectivamente tratados no ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2008. O diagnóstico de doença de Chagas foi feito com base na positividade de duas reações sorológicas (imunofluorescência indireta e hemaglutinação).

Foram incluídos no estudo os pacientes chagásicos que apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55% quando medida pelo método de Teicholz ou < 50% quando medida pela cintilografia sincronizada de câmaras cardíacas. A anamnese foi feita em todos os pacientes; todos foram também submetidos a exame físico completo na admissão ao ambulatório. Subsequentemente, os pacientes submeteram-se ao eletrocardiograma de 12 derivações, dosagens séricas de hemoglobina, sódio, potássio, creatinina e Doppler-ecocardiografia. Foram excluídos da investigação os pacientes que apresentavam outras doenças que pudessem induzir insuficiência cardíaca crônica.

Os pacientes nos graus I e II da Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia foram tratados com agentes Beta-Bloqueadores (carvedilol, dose alvo=50 mg/dia; Succinato de Metoprolol, dose alvo=200 mg/dia) e agentes inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina (captopril, dose-alvo=75-150 mg/dia; enalapril, dose-alvo=20 mg/dia, ramipril, dose-alvo=10 mg/dia). No caso de haver intolerância a essas drogas, administrou-se inibidor do receptor da angiotensina tecidual (losartan, dose-alvo=50 mg/dia).

Os pacientes nos graus III e IV da Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia receberam, primeiramente, diuréticos (furosemida ou a associação de furosemida com hidroclorotiazida), digital (0,125 a 0,25 mg/dia de acordo com a idade) e inibidores da atividade do angiotensinogênio em angiotensina ou inibidor do receptor da angiotensina tecidual nas doses acima mencionadas. Posteriormente, foram tratados com agentes Beta-Bloqueadores nas doses-alvo.

Insuficiência renal crônica foi definida como valores de creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dl, assim como base na estimativa do cálculo da filtração glomerular. Para tanto, utilizou-se a equação do estudo “Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)”, que utiliza os parâmetros idade, sexo e creatinina dos pacientes adultos entre 18 e 70 anos, com disfunção renal de qualquer causa, considerando como função renal comprometida uma taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Não foram feitas medidas sequenciais de creatinina durante o estudo. As tabelas 1, 2 e 3 apresentam as características basais da população estudada. A tabela 4 apresenta o resultado da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

### 3.1. Análise Estatística

Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como a média  $\pm$  desvio padrão, e aquelas com distribuição não normal são exibidas como medianas, seguida pela variação interquartil dos quartis 25% e 75%, respectivamente. Variáveis categóricas são mostradas como número (porcentagem).

O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para avaliar o impacto da insuficiência renal crônica no prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica e insuficiência cardíaca sistólica crônica. Na análise univariada, examinou-se a associação potencial das seguintes variáveis com a mortalidade geral (todas elas previamente associadas à mortalidade geral nessa condição clínica): a classe funcional da insuficiência cardíaca (*New York Heart Association*), uso de  $\beta$ -Bloqueadores, uso de digoxina, necessidade de suporte inotrópico, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, níveis séricos de sódio, níveis séricos de potássio, níveis séricos de creatinina, níveis de Hemoglobina; no eletrocardiograma de 12 derivações: fibrilação atrial, extrssístoles ventriculares, bloqueio fascicular antero-superior esquerdo; no Doppler-ecocardiograma: diâmetro do ventrículo direito, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades na contratilidade segmentar; hospitalização.

Além disso, dicotomizou-se a presença de insuficiência renal crônica em relação à ausência dessa anormalidade. A presença de insuficiência renal crônica também foi incluída na análise de Cox.

Todas as variáveis associadas com mortalidade na análise univariada, ao nível de  $p < 0,05$ , entraram na análise de regressão multivariada. Entretanto, nos casos em que havia correlação entre as variáveis contínuas, a variável com o maior coeficiente de Wald foi selecionada para entrar no modelo multivariado. As variáveis que mostraram ter significância a um valor de  $p < 0,05$  neste modelo foram consideradas como preditoras independentes de mortalidade.

A probabilidade de sobrevida foi estimada nos pacientes com e sem insuficiência renal, construindo-se uma curva de sobrevida de Kaplan-Meier; a probabilidade de sobrevida nas duas populações foi comparada pelo teste “*log-rank*”. Em todas as circunstâncias, diferenças de  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas.

## 4. RESULTADOS

---

#### 4. RESULTADOS

Duzentos e quarenta e cinco pacientes portadores de insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia chagásica foram incluídos no estudo. Destes pacientes, a disfunção renal crônica foi diagnosticada em quarenta e dois pacientes (17%). A Tabela 1 mostra as características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas com e sem disfunção renal crônica. Não se observaram diferenças entre os dois grupos.

A dose média de ramipril utilizada (mg/dia) foi de  $10 \pm 09$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $8,6 \pm 2,2$  em pacientes sem disfunção renal crônica ( $p > 0,05$ ), a dose média de enalapril (mg/dia) foi de  $12,3 \pm 7,3$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $13 \pm 5,7$  naqueles sem disfunção ( $p > 0,05$ ), a dose média de losartan (mg/dia) foi de  $41,1 \pm 11,8$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $44,9 \pm 14$  em pacientes sem disfunção ( $p > 0,05$ ), a dose média de carvedilol (mg/dia) foi de  $19,8 \pm 16,6$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $22 \pm 17,5$  naqueles sem disfunção renal ( $p > 0,05$ ), a mediana e a variação interquartil da dose de succinato de metoprolol (mg/dia) foi 50 (25) em pacientes com disfunção renal crônica e 100 (50) em pacientes sem disfunção ( $p > 0,05$ ), a dose média de digoxina (mg/dia) foi de  $0,19 \pm 0,06$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $0,18 \pm 0,06$  naqueles sem disfunção ( $p > 0,05$ ), a dose média diária de furosemida (mg/dia) foi  $99,4 \pm 53,5$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $84,1 \pm 55,3$  naqueles sem disfunção, a dose média de espironolactona (mg/dia) foi de  $27,2 \pm 7,2$  em

pacientes com disfunção renal crônica e  $26,2 \pm 9,5$  naqueles sem disfunção, e a dose média de amiodarona (mg/dia) foi de  $213,3 \pm 51,6$  em pacientes com disfunção renal crônica e  $221,7 \pm 100,4$  naqueles sem disfunção.

A Tabela 2 mostra as variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas. Extrassístoles ventriculares foram detectadas no eletrocardiograma de 12 derivações em 112 (46%) pacientes; bloqueio fascicular anterior esquerdo em 99 (40%) pacientes; bloqueio completo do ramo direito em 99 (40%) pacientes; fibrilação atrial em 69 (28%) pacientes; bloqueio completo do ramo esquerdo em 40 (16%) pacientes; complexo de baixa voltagem do QRS em pacientes 12 (5%); Marca-passo foi implantado em 123 (50%) pacientes e desfibrilador-cardioversor foi implantado em 23 (9%) pacientes.

O Doppler-ecocardiograma revelou uma dimensão diastólica do ventrículo esquerdo de  $64,5 \pm 8,9$  mm, uma dimensão sistólica do ventrículo esquerdo de  $53,5 \pm 10,4$  mm, uma dimensão do ventrículo direito de  $25 \pm 7,4$  mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $35,3 \pm 12,8\%$  e anormalidades de contratilidade segmentar em pacientes 91(37%).

A Tabela 3 mostra a distribuição das características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas com e sem insuficiência renal crônica. A Tabela 4 mostra o resultado da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox. A presença de insuficiência

renal crônica não é um fator de predição independente de mortalidade geral na população estudada.

A figura 1 mostra probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal crônica. A probabilidade de sobrevida em 12, 24, 36 e 60 meses foi de 74%, 60%, 52% e 37%, respectivamente em pacientes com disfunção renal crônica, e 84%, 70%, 70% e 35% em pacientes sem disfunção ( $p>0,05$ ).

**Tabela 1.** Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas (n=245).

Variável	Media ± DP
Idade	51±14
Sexo masculino	160 (65%)
NYHA Classe I/II	168 (69%)
NYHA Classe III/IV	77 (31%)
Hospitalização prévia	154(63%)
Suporte inotrópico	67(27%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	107,7 ± 16,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,3 ± 11,1
Frequência cardíaca (bpm)	71 ± 15
IECA/BRA	233(95%)
Espironolactona	164(67%)
Beta-Bloqueadores	130(53%)
Digoxina	175(71%)
Diuréticos	225 (92%)
Amiodarona	97 (40%)

NYHA - *New York Heart Association Classification*; bpm - batimentos por minuto; IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA - Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina; DP- Desvio padrão.

**Tabela 2.** Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas (n=245)

<b>Variável</b>	
Fibrilação Atrial	69 (28%)
BRE	40 (16%)
BFAE	99 (40%)
BRD	99 (40%)
BV complexo QRS	12 (5%)
EV	112 (46%)
ACS	91 (37%)
DVD (mm)	25 ±7,4
DSVE (mm)	53,5 ± 10,4
DDVE (mm)	64,5 ±8,9
FEVE (%)	35,3 ± 12,8

BRE - Bloqueio Completo do ramo esquerdo do feixe de His; BFAE - Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo; BRD - Bloqueio completo do ramo direito do feixe de His; ; BV=Baixa voltagem; EV=Extrassístoles ventriculares; ACS - Anormalidades da contratilidade segmentar; DVD - Diâmetro do Ventrículo Direito; DSVE – Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; DDVE – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

**Tabela 3.** Distribuição das características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas com e sem insuficiência renal crônica

<b>VARIÁVEL</b>	<b>IRC (n=42)</b>	<b>SEM IRC (n=203)</b>
Idade (anos)	57 ± 14	54 ± 14
Sexo masculino	34 (14%)	126 (51%)
Frequência cardíaca (bpm)	68 ± 11	71 ± 15,5
Pressão arterial sistólica (mmHg)	104,4 ± 14,9	108,4 ± 16,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	69,5 ± 8,8	70,9 ± 11,5
Acompanhamento clínico (meses)	13 (6- 50)	17 (6-38)
NYHA III/ IV	18 (43%)	59 (29%)
Hospitalização	34 (81%)	120 (59%)
Suporte inotrópico	19 (45%)	48 (24%)
IECA/ BRA	40 (95%)	188 (93%)
Betabloqueador	17 (40%)	111(55%)
Digoxina	34 (81%)	141(69%)
Diurético	40 (95%)	162 (80%)
Espironolactona	33 (79%)	131 (64%)
Amiodarona	15 (36%)	82 (40%)

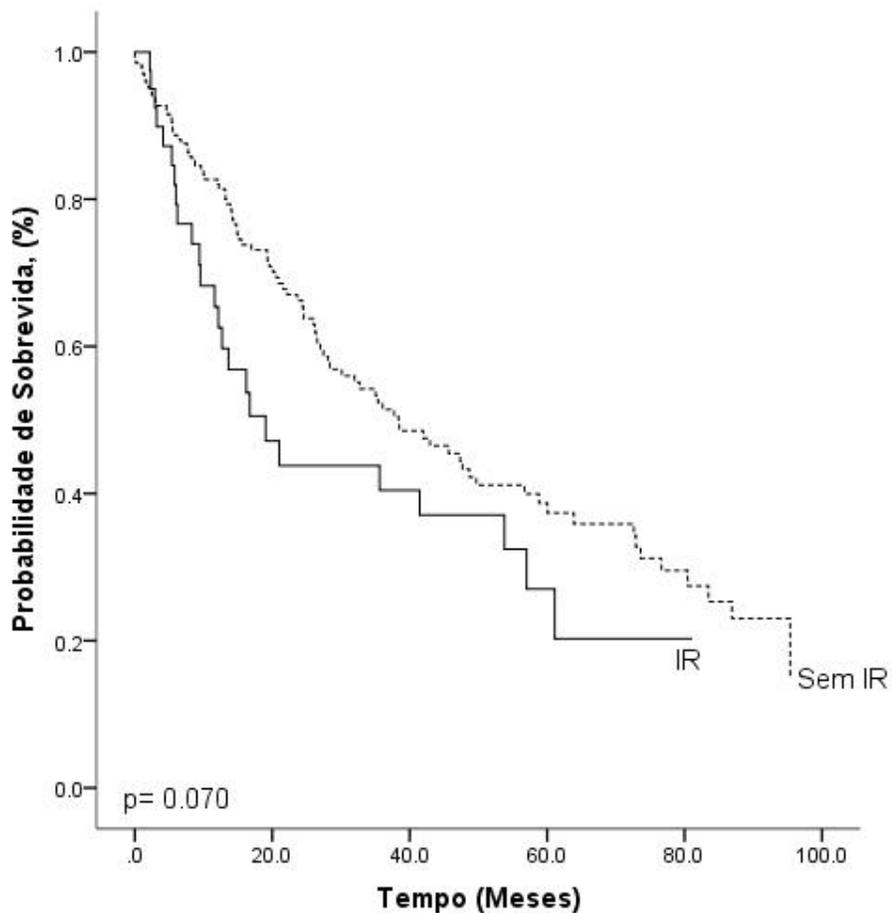
IRC- Insuficiência renal crônica

**Tabela 4.** Resultado da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

<b>Análise Univariada</b>			
<b>Variável</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
PAS	0,98	0,97 to 0,99	0,003
PAD	0,98	0,96 to 0,99	0,007
DDVE	1,05	1,03 to 1,07	<0,005
FEVE	0,96	0,94 to 0,97	<0,005
Na	0,91	0,87 to 0,94	<0,005
NYHA III/ IV	2,04	1,40 to 3,00	<0,005
Digoxina	4,79	2,5 to 9,1	<0,005
Betabloqueador	0,28	0,19 to 0,42	<0,005
Hospitalização	1,53	1,04 to 2,25	0,03
SI	2,07	1,43 to 3,00	<0,005
BFAE	1,50	1,04 to 2,15	0,03

<b>Análise Multivariada</b>			
SI	1,8	1,21 to 2,64	0,03
FEVE	0,97	0,95 to 0,99	0,005
Na	0,94	0,90 to 0,98	0,004
Digoxina	2,35	1,15 to 4,81	0,02
Betabloqueador	0,42	0,27 to 0,63	<0,005

HR- Hazard Ratio; IC- Intervalo de confiança; p- valor de p; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD- Pressão arterial diastólica; DDVE- Diâmetro diastólico do Ventrículo esquerdo; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA- New York Heart Association; SI- suporte inotrópico; BFAE- Bloqueio fascicular ântero-superior esquerdo.



**Figura 1**

Probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal crônica. IR=insuficiência renal.

## 5. DISCUSSÃO

---

## 5. DISCUSSÃO

Esta investigação mostra que pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas tem baixa prevalência (17%) de insuficiência renal crônica moderada intensidade. Este achado é semelhante ao encontrado em pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica.<sup>(4-7,39,10)</sup> Além disso, este trabalho também mostra que a disfunção renal crônica não tem impacto no prognóstico de pacientes com Cardiomiopatia chagásica com insuficiência cardíaca crônica sistólica. De fato, a presença de insuficiência renal crônica não é um marcador (associação com mortalidade na análise univariada) nem um fator de risco (associação com mortalidade na análise multivariada) para mortalidade geral em pacientes nessa condição.

É um pouco surpreendente o fato de que a prevalência de insuficiência renal crônica observada neste estudo seja semelhante àquela observada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica, tendo em vista que a doença de Chagas pode induzir doença renal tanto experimental quanto clinicamente. De fato, tem sido demonstrado que a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em ratos no estágio agudo é acompanhada de atrofia glomerular secundária tanto à ausência da atividade da citocina Fas-L,<sup>(43)</sup> quanto à injúria renal de reperfusão/isquêmica não associada a multiplicação do *T. cruzi*,<sup>(44)</sup> e provavelmente secundária a altas concentrações de óxido nítrico.<sup>(45)</sup> Não é conhecido como essas lesões observadas no estágio agudo progridem para lesões renais crônicas. Contudo, glomerulopatia

mesangial foi encontrada em ratos infectados cronicamente pelo *T. cruzi*.<sup>(46)</sup> A consequência dessas lesões renais crônicas parece ser um declínio na taxa de filtração glomerular ou aumento na excreção de sódio e água em ratos infectados pelo *T. cruzi*.<sup>(47)</sup>

Apesar da presença dessas lesões experimentais, alterações na função renal são raramente relatadas em pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas e insuficiência cardíaca crônica sistólica. Doença glomerular relacionada a alterações da sensibilidade de receptores osmóticos foram encontradas em pacientes com doença de chagas crônica.<sup>(48)</sup>

Acquatella <sup>(49)</sup> demonstrou que pacientes com doença de chagas com envolvimento cardíaco, porém sem insuficiência cardíaca manifesta, tiveram declínio no fluxo plasmático renal. Tal alteração está associada à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a presença de extrassístoles ventriculares no eletrocardiograma de 12 derivações. Além disso, o mesmo autor demonstrou aumento na excreção urinária de sódio após expansão volumétrica com solução salina intravenosa nesses pacientes.

È possível, portanto, que em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica avançada a magnitude da diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular seja semelhante na doença de Chagas e em outras cardiomiopatias. Isso pode explicar a semelhança da prevalência de insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária tanto à cardiomiopatia da doença de chagas como das cardiomiopatias não associadas essa doença.

Outro fato importante observado nesta investigação diz respeito à ausência de significado prognóstico da insuficiência renal crônica em pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas. De fato, não se mostrou neste trabalho que a insuficiência renal crônica era fator de predição independente de mortalidade geral. Mais ainda, não se observou nenhum efeito da presença de insuficiência renal crônica na probabilidade de sobrevida dos pacientes alocados neste estudo.

Isso, todavia, contrasta com vários estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica. De fato, De Silva e cols.,<sup>(39)</sup> prospectivamente estudaram 1216 pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica, e observaram aumento na mortalidade geral em pacientes com insuficiência renal crônica detectada tanto pelo aumento dos níveis séricos de creatinina ou diminuição da estimativa da taxa de filtração glomerular. Neste estudo, contudo, 76% dos pacientes estavam recebendo inibidores da enzima de conversão de angiotensina em angiotensinogênio, e somente 20% estavam em uso de espironolactona.

Dries e cols.,<sup>(38)</sup> demonstraram que insuficiência renal crônica moderada estava associada independentemente a mortalidade geral após ajuste para os fatores de confusão observados naquele estudo. Além disso, esses autores observaram que a lesão renal crônica era um fator de risco para a progressão de disfunção ventricular esquerda assintomática para insuficiência cardíaca crônica manifesta. Todavia, é importante enfatizar que neste estudo nenhum paciente recebeu terapia com betabloqueador. Isso pode explicar a diferença observada em relação aos achados obtidos neste estudo, pois a terapia com

Beta-Bloqueadores tem sido associada a redução de mortalidade geral em pacientes com insuficiência renal crônica secundária à insuficiência cardíaca crônica.<sup>(5,50)</sup>

Dammam e cols.,<sup>(8)</sup> retrospectivamente avaliaram dados de 2647 pacientes do estudo CIBIS-II, e observaram que insuficiência renal crônica determinada pela filtração glomerular estimada era um fator de predição independente de mortalidade. Comparado com este estudo, os pacientes não chagásicos inscritos no estudo de Dammam<sup>(9)</sup> tiveram insuficiência cardíaca mais grave, comorbidades não encontradas nesta investigação e somente 9,5% estavam em uso de terapia com espironolactona.

No estudo de Bibbins-Domingo e cols.,<sup>(37)</sup> somente 50% dos pacientes tinham disfunção ventricular sistólica esquerda, e apenas 19% estavam usando inibidores da enzima conversora de angiotensina; além disso, todos os pacientes eram do sexo feminino, e todos tinham doença arterial coronariana.

Em uma análise retrospectiva de dados do estudo PRIME-II,<sup>(7)</sup> demonstrou-se que a insuficiência renal crônica determinada pela estimativa da filtração glomerular era o fator de predição independente de maior poder para todas as causas de mortalidade, juntamente com a classificação funcional da Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e digoxina (a primeira associada com o declínio e a última com aumento de mortalidade). As principais diferenças em relação ao presente trabalho foram a natureza do estudo, a presença mais freqüente de graves comorbidades, e mais importante, somente 6% dos pacientes receberam terapia com betabloqueadores.

Hillege e cols.,<sup>(6)</sup> examinaram o valor prognóstico da insuficiência renal crônica em 2680 participantes do estudo CHARM, e observaram que a presença de insuficiência renal crônica estabelecida pela estimativa da filtração glomerular assim como a fração de ejeção ventricular esquerda eram fatores de predição independentes de mortalidade geral. Naquele estudo, somente 56% dos pacientes estavam em uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina e 15% usavam espironolactona. Além disso, aproximadamente 40% tinham insuficiência cardíaca crônica com função sistólica ventricular esquerda preservada. Tais fatos estão em flagrante contraste com a amostra incluída neste estudo.

O papel da insuficiência renal crônica nos resultados de pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica foi também estudado em pacientes de coorte longitudinal não selecionada. Cowie e cols.,<sup>(40)</sup> incluíram 220 pacientes com insuficiência cardíaca crônica em um estudo de coorte longitudinal prospectivo. Observaram que os níveis de creatinina sérica, quando estudados como uma variável contínua, eram um fator de predição independente de mortalidade geral. Comparados com o presente estudo, o trabalho de Cowie e cols.,<sup>(40)</sup> difere pelo fato de que nenhum paciente teve previamente insuficiência cardíaca crônica; a maioria dos pacientes teve insuficiência cardíaca aguda no período de inclusão do estudo, e nenhum paciente recebeu terapia betabloqueadora.

Outro estudo realizado por Madsen e cols.,<sup>(41)</sup> numa população-base, formada por 190 pacientes com insuficiência cardíaca crônica também mostrou que os níveis de creatinina sérica seriam um fator de predição independente de

mortalidade. Contudo, naquele estudo, todos os pacientes tinham sido previamente hospitalizados antes da inclusão na investigação, somente 33% dos pacientes estavam sendo tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e nenhum paciente recebeu terapia com betabloqueadores.

Kearney e cols.,<sup>(42)</sup> prospectivamente estudaram 553 pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à disfunção sistólica ventricular esquerda. Observaram que a insuficiência renal crônica era um fator de predição independente de mortalidade geral. Contudo, a fração de ejeção ventricular esquerda não era obrigatória como critério de inclusão, e somente 7% estavam em uso de atenolol (nenhum paciente foi tratado com carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol).

McAlister e cols.,<sup>(5)</sup> mostraram que níveis séricos de creatinina eram independentemente associados com a mortalidade em pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica. Naquele estudo, contudo, 43% dos pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção ventricular esquerda preservada, somente 23% receberam terapia com betabloqueadores e somente 4% estavam em uso de espironolactona.

O estudo de coorte longitudinal realizado por Waldum e cols.,<sup>(4)</sup> que prospectivamente acompanharam 3605 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a estimativa da taxa de filtração glomerular basal, o sexo feminino, o uso de espironolactona e diuréticos de alça, a classe funcional da Sociedade Nova-Iorque de Cardiologia, a hemoglobina e a história de hipertensão eram preditores independente de mortalidade sobre todas as causas. Contudo, exceto o fato de que os pacientes eram tratados com inibidores da enzima de

conversão da angiotensina e betabloqueadores em dose alvo, somente 70% deles tinham disfunção ventricular sistólica esquerda.

Com base nos fatos acima expostos, torna-se claro que as diferenças observadas nos resultados obtidos nesta investigação em relação aos outros estudos acima mencionados são decorrentes dos seguintes fatos; 1) os pacientes incluídos neste trabalho receberam o tratamento guiado pela medicina baseada em evidência em mais alta proporção; 2) diferenças marcantes no tipo de estudo, que em muitos dos trabalhos acima foram ensaios clínicos controlados com placebo, enquanto que o presente trabalho foi do tipo coorte longitudinal; 3) a presença de várias comorbidades nos outros estudos, que foram critérios de exclusão na presente investigação; 4) a inclusão de apenas indivíduos com insuficiência cardíaca crônica sistólica no presente trabalho. Em conjunto, essas diferenças podem explicar a discrepância observada nos resultados obtidos nesta investigação em relação aos previamente realizados no tocante à importância prognóstica da presença de insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Uma limitação deste estudo é que não se determinou a incidência de piora da função renal nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas. Piora da função renal foi observada em 19% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia não chagásica, acompanhados clinicamente por seis meses no trabalho de Silva e cols,<sup>(39)</sup>. Em outro estudo, a incidência de insuficiência renal crônica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica não chagásica foi tão alta quanto 25%.<sup>(9)</sup> Waldun et al.,<sup>(4)</sup> observaram incidência de

insuficiência renal crônica de 10% em pacientes com insuficiência cardíaca crônica tratados por nove meses consecutivos.

Detectar piora progressiva na função renal seria importante porque ela está associada a mortalidade geral, conforme os estudos acima relatados. Além disso, embora a prevalência de insuficiência renal crônica basal tenha falhado em prever mortalidade geral neste estudo, é possível que a piora de função renal durante 6 meses possa ter uma associação positiva com a mortalidade geral em pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas e insuficiência cardíaca crônica.

Outra limitação está associada ao fato de que não se mediu a função renal por um método de referência; ao contrário, ela foi estimada tanto em níveis séricos de creatinina, como taxa de filtração glomerular, a qual pode avaliar a função renal imprecisamente.

É importante ressaltar que se incluíram os medicamentos utilizados no tratamento dos pacientes-objeto do presente estudo na análise de Cox. Embora estudos anteriores tenham feito uma avaliação semelhante, e a precisão dos achados tenha sido estatisticamente aceitável, como atestam os intervalos de confiança estreitos, os dados referentes à associação de digoxina e Beta-bloqueadores com a mortalidade geral precisam ser analisados com cautela. De fato, não se pode excluir, em virtude da natureza observacional do estudo, que outros fatores não avaliados no trabalho possam ter influenciado os resultados obtidos.

Por outro lado, a principal vantagem do estudo é que ele reflete a prática médica do dia a dia de uma clínica especializada no tratamento de pacientes

com insuficiência cardíaca sistólica grave. Portanto, os pacientes têm maior probabilidade de receber o tratamento preconizado pela medicina baseada em evidência.

Outro ponto positivo do estudo é que se evitou a possibilidade de viés de recrutamento em que os pacientes com melhores condições de acesso ao tratamento clínico são incluídos na investigação. Da mesma forma, as comorbidades que influenciam no prognóstico de tais pacientes foram excluídas; assim, os resultados obtidos refletem mais provavelmente o impacto da função renal no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

## 6. CONCLUSÕES

---

## **6. CONCLUSÕES**

A insuficiência renal crônica tem baixa prevalência e não está associada à mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

**7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A. Chagas' Disease: A Clinical, Epidemiologic, and Pathologic Study. *Circulation* 1956;14:1035-1060.
- 2- Chagas disease- an epidemic that can no longer be ignored [editorial]. *Lancet* 2006; 368(9536):619.
- 3- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007; 102(Suppl. I): 75-85.
- 4- Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonas B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2010;16:374-380.
- 5- McAlister FA, Ezekowicz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
- 6- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JV, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
- 7- Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlsworth A, et al Hamp. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203-10.

- 8- Damman K, Voors AA, Killege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuise DJ, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:974-82.
- 9- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselberg FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-8.
- 10- Ferreira SMA, Guimarães GV, Cruz FD, Issa VS, Bacal F, Souza GEC, et al. Anemia and renal failure as predictors in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol* 2010;141:198- 200.
- 11- Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz- Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis* 2010; 201:1308-1315.
- 12- Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM, Carrasco H, Parada H, Fuenmayor C, Jugo D. Results of electrophysiologic studies in patients with acute Chagasic myocarditis. *Clin cardiology* 1997; 20:1021-4
- 13- Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed - a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (Suppl. I): 113-122.
- 14- Acquatella H, Catalioti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, and Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987;76:556-562.

- 15- Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas` myocarditis. *American Heart Journal* 1978; 95: 316-24.
- 16- 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.
- 17- Garcia-Zapata MT, Mardsen PD, das Virgens D, Penna R, Soares V, do Brasil IA, et al. Control of transmission of Chagas `disease in Mambai-Goiás, Brazil(1982-1984). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1984; 19:219-25.
- 18- Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas` heart disease in the contemporary era. *International Journal of Cardiology* 2008; 131: 9-17.
- 19- Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *International Journal of Cardiology* 1990; 28:35-41.
- 20- Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas` heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiology* 2006; 29:467-70.
- 21- Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictor of all-cause mortality for patients with chronic Chagas` heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007; 18:1236-40.

- 22- Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas` disease. *International Journal of Cardiology* 1994; 43:27-38.
- 23- Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and tromboembolism in chronic Chagas` heart disease. *American Journal of Cardiology* 1983; 52:147-51.
- 24- Fernandes SO, de Oliveira MS, Teixeira VP, Almeida HO. Endocardial thrombosis and type of left vertical lesion in chronic Chagasic patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1987; 48:17-9.
- 25- Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic Cardiomyopathy is Independently Associated with Ischemic Stroke in Chagas Disease. *Stroke* 2005; 36:965-970.
- 26- Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas` heart disease. *International Journal of Cardiology* 1997; 58:199-209.
- 27- Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas` disease. *European Heart Journal* 1993; 14:1610-4.
- 28- Cardinalli-Neto A, Nakazone MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable Cardioverter-Defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2011; 150:94-5.

- 29- Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas` disease. *Cardiology* 1995; 86:202-6.
- 30- Bestetti RB, Finzi LA, Oliveira JS. Chronic Chagas` heart disease presenting as an impending myocardial infarction: a case favoring the neurogenic pathogenesis concept. *Clinical Cardiology* 1987; 10:368-70.
- 31- Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas` heart disease. *American Heart Journal* 1995; 129:995-1001.
- 32- Resende ES, Figueiredo JF, Kasinski N. Heart and the regulation of body fluids. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1987; 49:57-60.
- 33- Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas` heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J* 2008;156:422-430.
- 34- Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MJ, Theodoropoulos TA et al. Prognostic impact of Chagas` disease in patients awaiting heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29:449-53.
- 35- Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Lemorvan C, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *International Journal of Cardiology* 1996; 57:21-9.

- 36- Davila DF, Bellabarba G, Hernandez L, Calmon G, Torres A, Donis JH. Et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas` heart disease. *International Journal of Cardiology* 1995; 52:145-51.
- 37- Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barret-Connor E, Grady D, Schlipak M. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Coll Am Cardiol* 2004; 44:1593-600.
- 38- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implication of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-9.
- 39- de Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhandart S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006; 27:569-81.
- 40- Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population-based study. *Heart* 2000; 83:505-10.
- 41- Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen S. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur heart J* 1990; 15:303-10.

- 42- Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PA, 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- De Oliveira G, Masuda M, Rocha N, Schor N, Hooper C, Araújo-Jorge T, et al. Absence of Fas-L aggravates renal injury in acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:1063-71.
- 44- De Oliveira G, Yoshida N, Higa E, Shenkman S, Alves M, Staquicini D, et al. Induction of proinflammatory cytokines and nitric oxide by *Trypanosoma cruzi* in renal cells. *Parasitol Res* 2009;106:111-20.
- 45- Oliveira GM, Yoshida N, Higa EM, Shenkman S, Alves M, Staquicini D, et al. Induction of proinflammatory cytokines and nitric oxide by *Trypanosoma cruzi* in renal cells. *Parasitology Research* 2011; 109:483-91.
- 46- Costa RS, Monteiro R, Lehuen A, Joskowicz M, Noel LH, Droz D. Immune Complex-Mediated Glomerulopathy in Experimental Chagas` Disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;58:102-14.
- 47- Rosa TT, Junior LF, Mangia FJC, Veiga JPR, Pádua FV. Effects of water deprivation on renal hydroelectrolytic excretion in chronically *Trypanosoma cruzi*- infected rats. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995;28:7-11.
- 48- Kimachi T, Lomonaco A, Gomes A, Lima Filho E, Azevedo-Marques M. Distúrbio do mecanismo de concentração urinária em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1978;20:6-14.

- 49- Acquatella H. Renal hemodynamics of Chagas disease. Rev Venez Sanid Asist Soc 1969; 34: 237-80.
- 50- Castagno D, Jhund PS, McMurray JJV, Lewsey JD, Erdmann E, Zannad F, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. Eur J Heart Fail 2010;12:607-16.