



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

Carlos Eduardo Miguel

**Prognóstico da Anemia em Pacientes com
Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia Chagásica**

São José do Rio Preto
2012

Carlos Eduardo Miguel

**Prognóstico da Anemia em Pacientes com
Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia Chagásica**

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 B. Bestetti

São José do Rio Preto
2012

Miguel, Carlos Eduardo

Prognóstico da Anemia em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica Secundária à Cardiomiopatia Chagásica / Carlos Eduardo Miguel

São José do Rio Preto, 2012

62 p.;

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

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgareli Bestetti

1. Chagas; 2. Anemia; 3. Cardiomiopatia.

Carlos Eduardo Miguel

**Prognóstico da Anemia em Pacientes com
Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia Chagásica**

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Doutor

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

2º Examinador: Prof. Dr. Octávio Ricci Júnior

3º Examinador: Prof. Dr. Paulo Roberto Nogueira

4º Examinador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

5º Examinador: Prof. Dr. Gil Cunha de Santis

Suplentes: Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto

Prof. Dr. Antônio Pazin Filho

São José do Rio Preto, 09/03/2012

SUMÁRIO

Agradecimentos	i
Epígrafe	ii
Lista de Figuras.....	iii
Lista de Tabelas e Quadros	iv
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
1. Introdução	01
1.1. Objetivo	03
2. Revisão da Literatura	04
2.1. Etiologia	06
2.2. Transmissão.....	07
2.3. Apresentação Clínica	08
2.3.1. Forma Aguda.....	08
2.3.2. Forma Indeterminada	09
2.3.3. Forma Crônica.....	11
2.4. Fisiopatologia da Cardiomiopatia Chagásica	13
2.5. Anemia e Insuficiência Cardíaca.....	17
2.6. Anemia no Cardiopata e Prognóstico.....	27
3. Casuística e Método	31
3.1. Análise Estatística	34
4. Resultados	36

5. Discussão.....	45
6. Conclusões	51
7. Referências Bibliográficas.....	53

Agradecimentos

- ✓ Ao meu orientador, que sempre me auxiliou em todas as etapas deste trabalho.

- ✓ À minha esposa Luciene, pela compreensão.

- ✓ À minha filha Luiza, que dá sentido à vida e ao trabalho.

- ✓ Aos meu pais, que sempre me apoiaram e me incentivaram em todas as etapas da minha vida.

“Alegações extraordinárias exigem evidências extraordinárias”

(Sexto Empírico)

Lista de Figuras

- Figura 1.** Fisiopatologia da anemia na insuficiência cardíaca..... 26
- Figura 2.** Sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à cardiomiopatia chagásica de acordo com a presença ou a ausência de anemia..... 44

Lista de Tabela e Quadros

Quadro 1.	Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas (n=186).....	39
Quadro 2.	Doses diárias de medicações usadas no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas (n=186).....	40
Quadro 3.	Comparação de variáveis demográficas e resultados de testes laboratoriais em pacientes com anemia e sem anemia.....	41
Quadro 4.	Comparações de variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre pacientes com anemia e sem anemia....	42
Tabela 1.	Resultados das análises do modelo de riscos proporcionais de Cox.....	43

Lista de Abreviaturas e Símbolos

- IC** - Intervalo de Confiança 95%
- Hb** - Hemoglobina
- RR** - *Razão de Riscos*
- Ht** - Hematócrito
- NASALP** - N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina
- T.cruzi*** - *Trypanosoma cruzi*

Introdução: O objetivo deste estudo foi avaliar o significado prognóstico da anemia em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica, pois nenhum estudo havia previamente examinado especificamente esse tema. **Casuística e Método:** Cento e oitenta e seis pacientes, prospectivamente acompanhados por insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à cardiomiopatia chagásica no Hospital de Base de São José do Rio Preto, de Janeiro de 2000 a Abril de 2008, foram incluídos no estudo. **Resultados:** Quarenta e nove (26%) pacientes apresentaram anemia; 37 (20%) eram homens e 12 (6%) eram mulheres. O nível médio de hemoglobina (Hb) foi $14,1 \pm 1,2$ g/L em pacientes sem anemia e $11,5 \pm 1,2$ g/L em pacientes com anemia. Na análise de riscos proporcionais multivariada de COX, a terapia com β -bloqueadores (RR = 0,40; 95% IC 0,26 a 0,61; $p < 0,005$) e o nível sérico médio de sódio (RR = 0,92; coeficiente $\beta = -0,09$; IC 0,89 – 0,96; $p < 0,005$) foram associados como preditores independentes de mortalidade em pacientes com cardiomiopatia por Chagas com insuficiência cardíaca crônica. A probabilidade de sobrevida, entretanto, foi significativamente mais baixa em pacientes com anemia do que naqueles sem anemia, principalmente naqueles com insuficiência cardíaca avançada. **Conclusão:** Anemia não é um preditor independente de mortalidade em pacientes com cardiomiopatia por Chagas e insuficiência cardíaca sistólica crônica. A probabilidade de sobrevida, no entanto, é menor em pacientes com anemia do que sem, nesse contexto.

Palavras-Chave: 1. Chagas; 2. Anemia; 3. Cardiomiopatia.

Introduction: The purpose of this study was to evaluate the prognostic significance of anemia on outcome of patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy, as no previous study has addressed this question. **Patients and Methods:** One-hundred-eighty-six patients prospectively followed for chronic systolic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy at Hospital de Base de São José do Rio Preto, from January, 2000 to April, 2008 were studied. Forty-nine (26%) patients were found to have anemia; 37 (20%) were men and 12 (6%) were women. Mean hemoglobin level was $14,1 \pm 1,2$ g/L in patients with no anemia and $11,5 \pm 1,2$ g/L in patients with anemia. **Results:** On a Cox proportional hazards multivariate analysis, anemia was a predictor of all-cause mortality neither in the univariate nor in the multivariate analysis. Mean serum sodium (Hazard ratio = 0.92; Beta-coefficient = -0.09; 95% confidence interval 0.89-0.96; p value < 0.005), and Beta-Blocker therapy (Hazard ratio = 0.40; 95% confidence interval 0.26-0.61; p value <0.005) were retained as independent predictors of mortality for patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. Probability of survival for patients with anemia, however, was significantly lower in patients with anemia in comparison to patients with no anemia, mainly in patients with advanced heart failure. **Conclusion:** Anemia is not an independent predictor of all-cause mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic systolic heart failure. Probability of survival is poorer in patients with anemia than in those without.

Key-Words: 1.Chagas; 2,Anemia; 3,cardiomyopathy

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, uma doença tropical causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida aos seres humanos pelas fezes de um inseto hematófago, afeta 12 a 14 milhões de pessoas na América Latina, onde outras 100 milhões encontram-se sob o risco de contraí-la.⁽¹⁾ Devido à migração internacional, a doença de Chagas não fica confinada apenas à América Latina, e pode ser também encontrada, atualmente, em outros continentes, como Europa,⁽²⁾ Estados Unidos da América,⁽³⁾ Canadá e Austrália.⁽⁴⁾

Anemia é frequentemente encontrada nos pacientes com insuficiência cardíaca não relacionada à doença de Chagas, acometendo 17% a 50% deles.⁽⁵⁻⁸⁾ Em tais pacientes, a anemia foi associada com mortalidade aumentada,^(6,7) particularmente naqueles com anemia persistente, de início durante o seguimento do estudo,^(9,10) com re-internações⁽¹⁰⁾ e qualidade de vida ruim.⁽⁸⁾

Por outro lado, pouco se sabe sobre o impacto da anemia em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica. Um estudo retrospectivo realizado em 296 brasileiros portadores de insuficiência cardíaca - 47 (16%) deles com doença de Chagas - mostrou um impacto negativo da anemia nesses indivíduos.⁽¹¹⁾ Entretanto, uma investigação específica do papel da anemia na insuficiência cardíaca por Chagas ainda não foi realizada.

1.1. Objetivo

O objetivo deste estudo, portanto, foi avaliar o impacto da anemia no prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A Doença de Chagas é uma antropozoonose cuja ocorrência se estende dos Estados Unidos da América à América do Sul.^(12,13) O agente etiológico – *T. cruzi* – se distribui por boa parte do continente americano, não tendo sido relatado nenhum caso autóctone da doença de Chagas em qualquer outra região do planeta.⁽¹³⁾

Inicialmente uma doença de áreas rurais - nos países onde ela é endêmica -, a Doença de Chagas tem se espalhado pelas cidades, com a migração urbana.⁽¹²⁾

A cardiomiopatia chagásica é a principal causa de miocardite infecciosa em todo o mundo, resultando em 50.000 mortes por ano.^(1,14) Há estimativas segundo as quais 18 milhões de pessoas estão infectadas cronicamente com o parasita, e que em torno de 100 milhões estão sob o risco de infecção, em 21 países da América Latina.^(1,4)

A área de ocorrência endêmica de infecção por *T. cruzi* estende-se do sul dos Estados Unidos da América até a Argentina e Chile.⁽¹³⁾

Dificuldades econômicas e problemas políticos têm impulsionado a migração de indivíduos contaminados com esse parasita dos países endêmicos aos países desenvolvidos; os principais destinos desses imigrantes são os Estados Unidos da América, a Austrália, o Canadá e a Espanha.⁽⁴⁾

No Brasil predominam os casos crônicos, decorrentes das infecções ocorridas no passado, com aproximadamente 3 milhões de indivíduos infectados.⁽¹⁵⁾ As regiões em que há maior ocorrência da moléstia são o sudeste e o noroeste do Rio Grande do Sul, o nordeste de São Paulo, o

Triângulo Mineiro, o oeste e o nordeste do Estado de Minas Gerais – especialmente a área do Vale do Jequetinhonha -, o norte, o centro e o oeste da Bahia – mais observado no Recôncavo Baiano -, também merecendo menção áreas de Goiás, da Paraíba, de Pernambuco, do Piauí, do Ceará, da Amazônia e o sul do Tocantins.⁽¹³⁾

Ainda no Brasil, entre 1997 e 2008, ocorreram 696 casos de Doença de Chagas aguda por transmissão oral e vetorial; dos quais, 617 (90%) ocorreram na Amazônia Legal, sendo 79,4% no Pará.⁽¹⁵⁾

2.1. Etiologia

O agente etiológico da Doença de Chagas é o *T. cruzi*, que tem um ciclo de vida envolvendo dois hospedeiros intermediários: o inseto vetor – triatomíneo - e, virtualmente, qualquer vertebrado.⁽¹⁴⁾

O *T. cruzi* é um protozoário flagelado, pertencente ao filo *Sarcomastigophora*, classe *Mastigophora*, ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae*, gênero *Trypanosoma* e subgênero *Schizotrypanum*.⁽¹³⁾

O *T. cruzi* possui, em seu desenvolvimento, três estágios morfológicos e funcionais distintos: epimastigotas, amastigotas e tripomastigotas metacíclicos, presentes nos invertebrados, além dos sanguíneos, presentes nos vertebrados.⁽¹³⁾

A forma epimastigota replica-se no intestino médio do inseto vetor e desenvolve-se em tripomastigota metacíclico - forma não replicadora. Após a transmissão, a forma tripomastigota atinge a corrente sanguínea do hospedeiro

e é dita tripomastigota sanguínea; ela é capaz, então, de penetrar em várias células desse hospedeiro, onde se diferencia na forma replicadora amastigota, que se multiplica no citoplasma. Eventualmente, essas células parasitadas rompem-se e liberam novos tripomastigotas sanguíneos, que podem infectar mais células adjacentes, ou, através da disseminação pela corrente sanguínea, invadir outras mais distantes.⁽¹⁴⁾

2.2. Transmissão

O *T. cruzi* é transmitido ao homem pelas fezes de insetos hematófagos, pertencentes à ordem *Hemiptera*, família *Reduviidae*, subfamília *Triotominae*. Quanto ao gênero, podem ser *Panstrongylus*, *Rhodnius*, *Triatoma*, além de outros. As principais espécies envolvidas são *Triatoma infestans*, *Triatoma brasilienses*, *Triatoma sordida*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma dimidiata*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus*, dentre outras. Esses insetos são popularmente conhecidos como “barbeiros” ou “chupanças.”⁽¹³⁾

O inseto transmissor aloja-se no interior das paredes e no telhado de casas simples. Eles tornam-se infestados pelo *T. cruzi* após picar um animal ou uma pessoa infectada pelo parasita.⁽¹⁶⁾

O homem é um hospedeiro acidental do *T. cruzi*; a infecção dá-se à noite, através do contato com as fezes do triatomíneo. Frequentemente, tais insetos defecam enquanto se alimentam, e as gotículas fecais podem ser inadvertidamente passadas na mucosa dos olhos, boca, nariz e ouvido. A transmissão do parasita pela pele íntegra, provavelmente, não ocorre.⁽¹²⁾

O maior meio de transmissão nas regiões urbanizadas são os hemoderivados.^(12,14)

O terceiro mais importante meio de transmissão é a forma congênita, com aproximadamente 5.000 – 18.000 casos por ano.^(4,12)

Pequenas epidemias de Doença de Chagas, na sua forma aguda, foram causadas provavelmente por alimentos contaminados, como carne, cana de açúcar e açai (*Euterpe oleracea*); esses relatos têm ocorrido principalmente na região Amazônica.⁽¹²⁾

Outros mecanismos esporádicos de transmissão são o transplante de órgãos e acidentes em laboratório.^(4,12)

2.3. Apresentação Clínica

2.3.1. Forma Aguda

A fase aguda ocorre principalmente em crianças antes dos 15 anos, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária.⁽¹³⁾ Sem tratamento adequado, aproximadamente 5-10% dos pacientes sintomáticos morrem durante esta fase, devido a encefalomielite ou insuficiência cardíaca grave, além de – raramente - morte súbita.⁽¹⁶⁾

A fase aguda pode ser marcada no sítio de inoculação do parasita; quando isso ocorre nos olhos, poderá haver conjuntivite, edema palpebral unilateral e adenopatia pré-auricular satélite – o sinal de Romana.⁽¹⁶⁾

Manifestações de infecção generalizada ocorrem, concomitantemente, com febre, taquicardia não relacionada ao grau de hipertermia, linfadenopatia, discreta esplenomegalia e edema. Manifestações cardíacas ocorrem em 90% dos casos.⁽¹⁶⁾

O envolvimento do coração é similar àquele que ocorre com outros tipos de miocardite. O eletrocardiograma mostra frequentemente baixa voltagem do complexo QRS, intervalos PR e QT prolongados, alterações da onda T e taquicardia sinusal. Extra-sístoles ventriculares, fibrilação atrial ou bloqueio do ramo direito avançado são raros e indicam um prognóstico ruim.

Na fase aguda, o parasita pode ser detectado com relativa facilidade no sangue periférico. Entretanto, na maioria dos pacientes, os sintomas são muito sutis ou inexistentes, tornando essa fase difícil de ser reconhecida.⁽¹²⁾

As alterações laboratoriais são inespecíficas, como linfocitose. Os exames sorológicos são, em geral, negativos nas primeiras semanas, sendo que a circulação dos parasitas pode ser detectada através do xenodiagnóstico.⁽¹⁶⁾

A fase aguda pode durar de 4 a 8 semanas.⁽¹⁴⁾

2.3.2. Forma Indeterminada

Nas áreas endêmicas, em torno de metade da população acometida é portadora da forma indeterminada da doença. Esses indivíduos são assintomáticos, sem anormalidades no exame físico, sem alterações patológicas no eletrocardiograma convencional, na telerradiometria de tórax e no estudo contrastado do tubo digestivo, além de não apresentarem redução da resposta

imune. O diagnóstico na forma indeterminada pode ser feito, portanto, através de exames sorológicos, PCR, culturas sanguíneas ou do xenodiagnóstico.⁽¹²⁾

A evolução da forma indeterminada para a crônica acontece aproximadamente em 2 a 3% dos casos ao ano, em especial entre 10 e 30 anos após a fase aguda.^(13,17)

Entretanto, em torno de 60% das biópsias endomiocárdicas dos indivíduos na forma indeterminada, observam-se lesões focais; discute-se se tais lesões representam sequelas da fase aguda, um estado de equilíbrio entre o parasita e o hospedeiro, ou um envolvimento progressivo e cumulativo do miocárdio, evoluindo para fibrose.⁽¹²⁾

Foi realizado em Araxá, Minas Gerais, no Brasil, o encontro que deu origem a um possível consenso sobre a definição da forma indeterminada: os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios: a) um teste positivo – anticorpo ou parasitológico; b) ausência de sinais ou sintomas da doença de Chagas; c) eletrocardiograma convencional normal; d) exames radiológicos de tórax, cólon ou esôfago normais.⁽¹⁷⁾

Outros estudos, no entanto, permitem-nos afirmar que é possível identificar alterações em pacientes com a forma indeterminada através de exames com alta sensibilidade – como o eletrograma do feixe de His e ecocardiograma; o que, entretanto, não diminui a validade das definições do encontro de Araxá, para que sejam aplicadas em trabalhos de campo.⁽¹⁷⁾

Há uma tendência em se acreditar que os pacientes portadores da forma indeterminada não têm nenhuma contraindicação para levar uma vida normal, em todos os sentidos, inclusive no laborativo.⁽¹⁸⁾

2.3.3. Forma Crônica

Os sintomas da cardiomiopatia chagásica, em sua forma crônica, são aqueles relacionados à insuficiência cardíaca, além de arritmias, anormalidades na condução do estímulo cardíaco, tromboembolismo arterial ou venoso. Dor torácica aguda atípica é comum nesses pacientes.^(16,19)

Insuficiência cardíaca crônica é a mais frequente e grave manifestação clínica associada à doença de Chagas; é mais prevalente em indivíduos com mais de 40 anos; usualmente é biventricular; costuma ser sistólica, não havendo relatos de insuficiência cardíaca diastólica isolada nesses pacientes. Todavia, a cardiomiopatia chagásica crônica compreende pacientes em diferentes estágios de comprometimento miocárdico, incluindo desde enfermos com eletrocardiograma alterado e função cardíaca normal, até aqueles com insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias malignas.⁽²⁰⁾

A insuficiência cardíaca é secundária à cardiopatia em fase dilatada, com comprometimento difuso das quatro câmaras. As arritmias cardíacas podem causar palpitações, síncope e tonturas. Embora a gravidade das arritmias tenda a associar-se com o grau de disfunção cardíaca, taquicardia ventricular sustentada pode ser vista em pacientes com função do ventrículo esquerdo preservada.⁽²¹⁾

Morte súbita é uma importante complicação da cardiomiopatia chagásica, cuja prevalência pode variar de 29% em áreas não endêmicas a 37% em áreas onde a doença é endêmica.⁽¹⁹⁾ Pode ser causada por taquicardia ventricular

sustentada, que se degenera em fibrilação ventricular, ou pela própria fibrilação ventricular. Em menos de 5% dos casos, a morte súbita pode ser provocada por bloqueio atrioventricular avançado. Há relatos de morte súbita também na forma indeterminada.^(22,23)

Trombos murais são formados nas câmaras cardíacas e podem resultar em tromboembolismo pulmonar e sistêmico; o tromboembolismo pulmonar foi detectado em 44% de necrópsias de portadores de cardiomiopatia chagásica. A trombose mural é mais comum no átrio direito e no ápice do ventrículo esquerdo; os êmbolos trombóticos podem ser encontrados também nos rins e no cérebro.⁽²⁴⁾

Aneurisma ventricular é um achado fortemente relacionado com a cardiomiopatia chagásica.⁽²⁵⁾ A forma mais peculiar é o afilamento da parede ventricular, localizado preferencialmente no ápice do ventrículo esquerdo, com ou sem trombo superposto. Essa lesão ocorre em 20% dos pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica submetidos a estudo eletrocardiográfico⁽²⁶⁾ e em até 60% dos pacientes submetidos a autópsia.⁽²⁵⁾

As mais comuns alterações do eletrocardiograma na cardiomiopatia chagásica são batimentos ventriculares prematuros, bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, anormalidades difusas da repolarização, episódios de taquicardia ventricular não sustentadas, bloqueios cardíacos, ondas Q anormais e, numa fase mais avançada da doença, fibrilação atrial e baixa voltagem no complexo QRS.⁽²⁷⁾ O bloqueio de ramo esquerdo é mais frequente nas outras etiologias (das outras cardiomiopatias) do que na cardiomiopatia chagásica.⁽²⁸⁾

Nas fases mais iniciais da cardiomiopatia chagásica crônica, o ecocardiograma pode revelar algumas áreas de movimento anormal. Entretanto, em estágios mais avançados, pode-se observar dilatação cardíaca global, hipocinesia difusa, regurgitação mitral - e/ou tricúspide, secundárias à dilatação anular valvar.⁽²⁰⁾ A ecocardiografia com dobutamina pode revelar uma reserva contrátil limitada. No exame de cintilografia miocárdica observam-se defeitos de perfusão reversíveis e irreversíveis, que ocorrem na presença de artérias coronárias epicárdicas normais.⁽²⁹⁾

Para que o diagnóstico da Doença de Chagas possa ser firmado, a Organização Mundial de Saúde recomenda positividade em pelo menos dois testes sorológicos convencionais (ELISA, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta); caso haja conflito entre os dois testes, um terceiro deve ser realizado.⁽³⁰⁾

2.4. Fisiopatologia da Cardiomiopatia Chagásica

O *T. cruzi* tem um ciclo de vida que envolve 3 estágios morfológicos e funcionais distintos: epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas.⁽¹⁴⁾

As formas epimastigotas replicam-se no trato digestivo do inseto transmissor e desenvolvem-se em uma forma não replicadora: tripomastigota metacíclico.⁽¹⁴⁾

O parasita é, então, transmitido ao homem e a forma tripomastigota assume a corrente sanguínea, invadindo as mais variadas células do hospedeiro, diferenciando-se nos amastigotas, que vão se multiplicando no

citoplasma dessas mesmas células. Eventualmente, tais células parasitadas rompem-se, liberando tripomastigotas sanguíneos, que podem infectar outras células adjacentes ou distantes.⁽¹⁴⁾

As formas tripomastigotas são capazes de invadir diversas células *in vitro* e *in vivo*; as formas epimastigotas são eficazmente digeridas pelos macrófagos, ao passo que as tripomastigotas são interiorizadas, escapando do vacúolo recém-formado, indo diferenciar-se em amastigotas e multiplicar-se no citoplasma.⁽¹³⁾

Existem vários possíveis mecanismos envolvidos na patogênese da cardiomiopatia chagásica: (a) Imunidade específica ao parasita; (b) miocitólise induzida pelo parasita; (c) dano neural primário; (d) dano à microvasculatura cardíaca; (e) citotoxicidade mediada por anticorpos e danos não específicos causados por eosinófilos e neutrófilos; (f) secreção de toxinas pelo parasita; (g) autoimunidade induzida pelo parasita,⁽¹⁴⁾ além de uma (h) teoria unificadora.⁽³¹⁾

- a) *Imunidade específica ao parasita.* A célula mononuclear infiltrada conteria linfócitos específicos para os antígenos dos parasitas.⁽¹⁴⁾
- b) *Miocitólise induzida pelo parasita.* Tal processo contribuiria para a patogênese da cardiomiopatia chagásica, mas não seria suficiente.⁽¹⁴⁾
- c) *Dano neural primário.* Existe a hipótese de haver um comprometimento da inervação parassimpática e uma estimulação excessiva da inervação simpática, como conseqüência. Esta teoria iniciou-se com o achado de uma denervação intra-cardíaca em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica. *Koberle et al.*⁽³²⁾

defendiam a idéia de que “a importância da doença de Chagas repousa na destruição nervosa na fase aguda.” *Embora haja* relatos de que essa denervação seria conseqüente à ação tóxica do óxido nítrico, as células produtoras desse óxido nítrico não foram identificadas.⁽³³⁾ Entretanto, o substrato fisiopatológico para a denervação autonômica permanece em investigação.

- d) *Dano à microvasculatura cardíaca.* A teoria postula que distúrbios microvasculares, levando à isquemia, contribuiriam para a patogênese da cardiomiopatia chagásica. Haveria lesões focais, com necrose de miócitos, acompanhadas de fibrose intersticial reparativa. Além disso, o *T. cruzi* produz tromboxane A e prostaglandinas F2 α , que são potentes vasoconstritores.⁽³⁴⁾
- e) *Citotoxicidade mediada por anticorpos e danos não específicos causados por eosinófilos e neutrófilos.* A infiltração por leucócitos no miocárdio consiste principalmente por linfócitos e, em menor grau, por macrófagos, eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e mastócitos. Embora a contribuição de cada uma dessas células permaneça especulativa, há fortes evidências de um papel importante de neutrófilos e eosinófilos na patogênese da cardiomiopatia chagásica; a degranulação desses granulócitos agravaria as lesões associadas a essa cardiomiopatia.⁽¹⁴⁾
- f) *Secreção de toxinas pelo parasita.* É possível que algumas substâncias produzidas pelo *T. cruzi* tenham considerável efeito

tóxico nas células *in vivo*, como a hemolisina Tc-Tox, que é imunologicamente relacionada à proteína do complemento C9.⁽¹⁴⁾

- g) *Auto-imunidade induzida pelo parasita*. A hipótese da auto-imunidade sugere que, independentemente da causa, a lesão cardíaca provoca um comprometimento da auto-tolerância imunológica, levando a uma reação imune a proteínas do próprio indivíduo. A infecção pelo *T. cruzi* resultaria em destruição tissular, com liberação de antígenos do hospedeiro e mediadores inflamatórios.⁽¹⁴⁾ A infiltração mononuclear, na ausência de parasitas detectados nos tecidos, além da demonstração de que linfócitos T sensibilizados de camundongos infectados são capazes de transferir miocardite para receptores normais, evidencia a presença do mecanismo auto-imune na cardiomiopatia chagásica.⁽¹³⁾ A liberação desses antígenos (próprios do hospedeiro) em um ambiente rico em citocinas inflamatórias - como interferon- γ -, linfoxinas e óxido nítrico, pode reverter a auto-tolerância por abaixar o limite de ativação, suficiente para ativar linfócitos T potencialmente autorreativos. Além disso, poderá haver uma reação cruzada através de linfócitos T, devido ao mimetismo existente entre a miosina do músculo cardíaco e proteínas do *T. cruzi*, como os epitopos do antígeno B13.^(14,35)
- h) *Teoria unificadora*. As lesões da doença de Chagas seriam geradas por um complexo multifatorial de mecanismos patogênicos.⁽³¹⁾

2.5. Anemia e Insuficiência Cardíaca

Anemia é definida funcionalmente como uma massa de eritrócitos insuficiente para entregar oxigênio aos tecidos periféricos. Para finalidades práticas, qualquer uma das três medidas - contagem de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina, podem ser levadas em consideração para o diagnóstico de anemia.⁽³⁶⁾

A Organização Mundial de Saúde considera um indivíduo anêmico quando apresenta uma Hb menor do que 13 g/dl (homens) ou Hb menor do que 12 g/dl (mulheres).⁽³⁷⁾ Esse valor, estipulado há quase 4 décadas, é questionado por ser baseado em dados insuficientes, além de não levar em consideração diferenças étnicas. Mesmo havendo esforços para um limite mais exato, levando em consideração o aspecto racial e a idade, ainda não há um consenso absoluto.⁽³⁸⁾

Globalmente, a anemia acomete 1,62 bilhão de pessoas, o que corresponde a 24% da população mundial. A prevalência mais alta é na idade pré-escolar (47%), e a mais baixa em homens adultos (12,7%).⁽³⁹⁾

Assume-se que aproximadamente 50% das causas de anemia dizem respeito à deficiência de ferro, constituindo-se, portanto, na maior causa de anemia no mundo; essa proporção pode variar de acordo com o grupo da população e das condições da região.⁽³⁹⁾

Nos Estados Unidos da América, a prevalência de anemia em indivíduos acima de 65 anos foi de 10%, e de 20% acima de 80 anos (homens e

mulheres); um terço dos indivíduos apresentava anemia devido a deficiências nutricionais (ferropenia em mais da metade dos casos).⁽⁴⁰⁾

No Brasil, onde há poucos estudos demográficos no que tange à prevalência de anemia,⁽⁴¹⁾ estima-se que ela acometa cerca de 20% da população feminina e 5% da masculina. Entre doadores de sangue, a prevalência de anemia em mulheres foi de 19,1%.⁽⁴²⁾

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher revelou uma prevalência de anemia entre mulheres em idade reprodutiva, não grávidas, de 29,4%. Houve diferenças conforme a região estudada: a região Nordeste apresentou uma prevalência de 39,1% e a Sudeste, de 28,5%.⁽⁴³⁾

Ferropenia, a mais comum deficiência nutricional em todo o mundo, é a única presente em todos os países industrializados, além das nações mais desfavorecidas. Não há dados exatos e diretos da prevalência global da ferropenia.⁽⁴⁴⁾

Ainda nos Estados Unidos da América, o estudo mais completo sobre anemia ferropriva foi realizado pelo *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)*. De acordo com o NHANES III, de 1988 até 1994, a prevalência de hipoferritinemia nos Estados Unidos da América foi menor que 1% em adultos homens com menos de 50 anos de idade, 2% a 4% em adultos homens com mais de 50 anos, 9% a 11% em adolescentes mulheres na idade fértil, e 5% a 7% em mulheres após a menopausa. Anemia ferropriva foi encontrada em não mais que 1% dos adultos homens e 2% a 5% das mulheres adultas.⁽⁴⁵⁾

Em estudo recente, 1243 (14,2%) indivíduos de uma população estudada de 8744 idosos, em uma pequena cidade italiana, mostraram-se anêmicos, com uma frequência significativamente maior em homens (15,2%) do que em mulheres (13,6%). Nessa análise, constatou-se que a prevalência da anemia aumentava com a idade em ambos os sexos; além disso, anemia era muito mais comum em pacientes hospitalizados (51,9%) e naqueles que vieram a falecer (56,5%). Ainda, a anemia foi associada a um risco aumentado de mortalidade ($p < 0001$), inclusive anemias discretas; a anemia das doenças crônicas (17,4%) e a ferropriva (16%), juntas, corresponderam à maioria dos casos. Traço de talassemia (14,4%), deficiência de vitamina B12 (10,1%), insuficiência renal crônica (15%), e anemia inexplicada (26,4%), corresponderam ao restante das causas encontradas nesse estudo. Dessas causas sem explicação, 8,1% dos casos revelavam alterações que sugeriam síndrome mielodisplástica; 7,5% dos indivíduos não anêmicos e 14,6% dos anêmicos apresentavam insuficiência cardíaca ($p < 0,0001$).⁽⁴⁶⁾

Anemia é uma comorbidade comum em pacientes com insuficiência cardíaca, dos quais afeta em torno de um terço, dependendo da definição de anemia utilizada e da população estudada.⁽⁶⁾

Silverberg et al mostraram que a prevalência de anemia nesses pacientes varia de acordo com a classe funcional da *New York Heart Association*: 9,1% em pacientes com insuficiência cardíaca classe I até 79,1% com classe IV.⁽⁴⁷⁾ Resultados comparáveis foram encontrados por *Androne et al.*⁽⁴⁸⁾ a prevalência de anemia foi de 33% em indivíduos com insuficiência cardíaca classe II, e 68% na classe IV. Outro estudo mostrou que a prevalência de

anemia correlaciona-se, também, com a gravidade da insuficiência cardíaca, sendo 19% nas classes III e IV da *New York Heart Association*, e 8% nas classes I e II; a marcante diferença entre os dados encontrados por *Silverberg et al.*⁽⁴⁷⁾, deve-se, provavelmente, a uma média de idade maior no estudo realizado por este autor.⁽⁴⁹⁾

Quando comparados a pacientes com insuficiência cardíaca sem anemia, os pacientes anêmicos apresentam uma tendência a ser mais idosos, diabéticos e portadores de insuficiência renal crônica. Além disso, são mais propensos a apresentar pior qualidade de vida, pior tolerância ao exercício físico, edema periférico de maior intensidade, pressão arterial (PA) mais baixa, maior uso de diuréticos e um aumento de marcadores inflamatórios, como citocinas, e proteína-C-reativa.⁽⁵⁰⁾ Apresentam, portanto, maior probabilidade de ter um quadro pior de insuficiência cardíaca, quando avaliados pelos critérios da classificação da *New York Heart Association*.

Níveis anormais de vitamina B12 e ácido fólico são vistos em uma minoria de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.^(50,51) De fato, *Witte et al.*⁽⁵²⁾ encontraram deficiência de vitamina B12 em 6%, e de ácido fólico em 8%, de 354 pacientes analisados (173 com insuficiência cardíaca sistólica, 123 com insuficiência cardíaca diastólica e 58 de um grupo controle); relataram, ainda, deficiência de ferro em 13% de todos esses pacientes. Por outro lado, nesse estudo, anemia foi encontrada em 34% dos indivíduos; é notável a alta porcentagem de anemia, comparada com a relativamente baixa porcentagem de deficiências de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Nesse mesmo estudo, não foi encontrada alteração significativa do volume corpuscular médio dos

pacientes anêmicos e não anêmicos. *Cromie et al.* estudaram anemia em 269 pacientes portadores de insuficiência cardíaca; dos 39 pacientes anêmicos, a maioria era devido à anemia das doenças crônicas, insuficiência renal crônica e em alguns poucos indivíduos, secundária ao hipotireoidismo. Cromie et AL, nesse estudo, constataram que deficiências de ferro e de vitamina B12 foram raras.⁽⁵³⁾

Em outro estudo conduzido por *de Silva et al.*,⁽⁵⁴⁾ a anemia foi encontrada em 32% de 955 pacientes portadores de insuficiência cardíaca; desses, 53% apresentavam ao menos um exame compatível com deficiência de ferro. Dos pacientes não anêmicos, 27% apresentavam evidências de ferropenia.

A absorção intestinal é frequentemente anormal nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, levando a um comprometimento da absorção do ferro. Sangramentos no trato gastro intestinal induzidos pela aspirina poderiam também contribuir para a deficiência de ferro.^(50,55)

Nanas et al.⁽⁵⁵⁾ mostraram deficiência de ferro em 73% de pacientes portadores de insuficiência cardíaca e anemia; não houve diminuição da ferritina em todos os casos, que eram confirmados através da coloração para ferro na medula óssea. A razão para a perda dessa correlação entre hipoferritinemia e ferropenia consiste, provavelmente, na inflamação que acompanha a insuficiência cardíaca.

A associação de anemia, insuficiência cardíaca e insuficiência renal pode ser dependente da gravidade da cardiopatia, como demonstraram *Tanner et al.*,⁽⁴⁹⁾ pois os níveis séricos de creatinina eram mais elevados naqueles pacientes com insuficiência cardíaca de classe *New York Heart Association*

mais alta: $111 \pm 42 \mu\text{mol/l}$ em doentes com classe I e $131 \pm 43 \mu\text{mol/l}$ em doentes com classe IV ($p < 0,05$).

Há evidências de que a anemia é associada com uma progressão mais rápida da doença renal em pacientes com insuficiência cardíaca. Alguns estudos sugerem que a hipóxia cause um aporte comprometido de oxigênio para as células tubulares, levando a isquemia crônica e perda dos néfrons. Além disso, tal hipóxia pode, também, aumentar a atividade intersticial dos fibroblastos, ocasionando aumento de fibrose intersticial e lesão renal.⁽⁵⁰⁾

Por outro lado, reconhece-se que a anemia pode não ser necessariamente uma causa da progressão da doença renal, mas, ao contrário, ser reflexo da gravidade da insuficiência cardíaca.⁽⁵⁶⁾ Na insuficiência cardíaca, o fluxo sanguíneo renal é diminuído, e aproximadamente 50% desses pacientes têm disfunção renal. Os níveis de eritropoetina sérica são – embora normais – inapropriadamente baixos para o nível de anemia nos cardiopatas.^(50,55)

Há dados conflitantes sobre a hipótese de a diminuição do fluxo renal ser responsável por uma diminuição da produção de eritropoetina nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca; esta relação pode ser mais complexa devido a outros fatores que afetam a produção de eritropoetina na insuficiência cardíaca. Altos níveis de angiotensina II, vistos na insuficiência cardíaca, reduzem o aporte de oxigênio, por diminuição do fluxo sanguíneo renal. Concomitantemente, essa diminuição do fluxo renal causa um aumento de reabsorção do sódio no túbulo proximal, o que provoca um aumento na demanda de oxigênio. Portanto, o aumento de Angiotensina-II leva, em última

análise, a um aumento da produção de eritropoetina por diminuição do aporte de oxigênio e diminuição do fluxo sanguíneo renal. Além disso, há evidências de que a interleucina-2 estimula a proliferação de precursores eritróides na medula óssea; mostrou-se que o uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina, enalapril, causou uma diminuição progressiva dos níveis de eritropoetina em um período de 48 semanas; o que pode explicar, em parte, a modesta redução dos níveis de Hb em pacientes que usam esses inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina em portadores de insuficiência cardíaca. Além disso, os inibidores da enzima conversora de angiotensina previnem a quebra do inibidor natural da hematopoiese - N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (NASALP) -, que poderia, também, contribuir para o desenvolvimento de anemia. De fato, sabe-se que o NASALP é um tetrapeptídeo que, reversivelmente, previne o recrutamento de *stem cells* hematopoiéticas para a fase S da divisão celular, deixando-as na fase G0. Esse tetrapeptídeo é degradado quase que exclusivamente pela enzima conversora de angiotensina, que, por sua vez, é inibida pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina. Observam-se, portanto, níveis de NASALP 2 vezes maiores em pacientes com, do que sem insuficiência cardíaca. Adicionalmente, há evidências de que NASALP é eliminada pelos rins. Como a taxa de filtração renal é comprometida em alguns pacientes com insuficiência cardíaca, isso poderia implicar um eventual aumento dos níveis séricos de NASALP, que poderiam, assim, influenciar na gênese da anemia.⁽⁵⁷⁾

Outros fatores poderiam também explicar o fato de o aumento de eritropoetina ser inapropriadamente baixo para o grau de anemia na

insuficiência cardíaca; um dos mais importantes é a inflamação. Interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α , ambos aumentados na insuficiência cardíaca, inibem a produção renal de eritropoetina, ativando GATA-2 e o fator nuclear – κ B (NF- κ B).⁽⁵⁸⁾ Essas citocinas também inibem - diretamente - a diferenciação e a proliferação de progenitores eritróides na medula óssea. Além disso, interleucina-6 estimula a produção hepática da proteína de fase aguda hepcidina, que diminui a expressão de ferroportina, resultando em uma diminuição da absorção intestinal de ferro e liberação do ferro estocado nos tecidos.⁽⁵⁹⁾

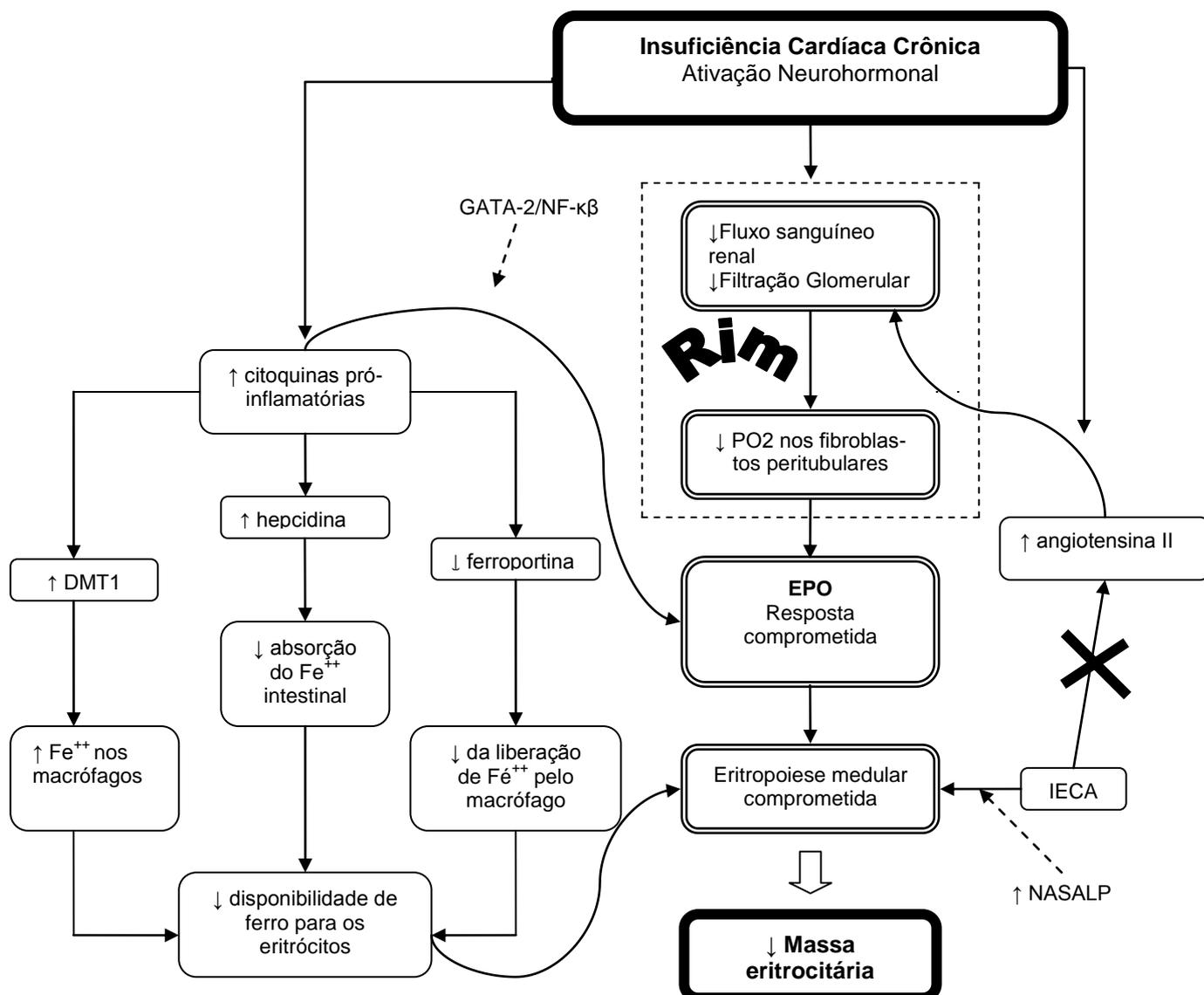
Em uma coorte de homens com insuficiência cardíaca congestiva, demonstrou-se que a razão cortisol/ dehidroepiandrosterona foi fortemente e inversamente relacionada aos níveis de Hb; isso foi mais evidente em pacientes com maiores limitações funcionais. A presença de anemia seria, então, devida principalmente à perda do estímulo androgênico à eritropoiese (como aumento da produção de eritropoetina, aumento da sensibilidade à eritropoetina de precursores eritróides, aumento da biossíntese de heme e, possivelmente, sobrevida aumentada das hemácias).⁽⁶⁰⁾

A anemia também pode ser consequência de hemodiluição, devido a um aumento do volume plasmático.^(48,50) Estima-se que esse fenômeno seja bastante comum, chegando a ocasionar 46% dos casos de anemia que ocorrem em portadores de insuficiência cardíaca; este valor foi estabelecido pelo uso de albumina marcada com Iodo¹³¹. Tal dado é de considerável importância, pois os pacientes que apresentam hemodiluição poderiam apenas requerer um ajuste na dose de diuréticos. Além disso, há evidências de que

haveria uma sobrevida pior nos pacientes portadores de anemia por hemodiluição, em comparação com a anemia absoluta, nos portadores de insuficiência cardíaca.⁽⁴⁸⁾

Anand *et al.*⁽¹⁰⁾ mostraram uma relação entre baixa concentração sérica de albumina e anemia, no contexto da insuficiência cardíaca; poder-se-ia atribuir esse dado à hemodiluição. Entretanto, a hipo-albuminemia foi encontrada também na ausência de hemodiluição. Os autores concluíram que a causa desse achado poderia ser explicada pela caquexia associada à insuficiência cardíaca, que, por sua vez, poderia contribuir como causa da anemia, assim como a própria hemodiluição.

Embora múltiplos mecanismos possam causar anemia em pacientes com insuficiência cardíaca, uma causa tratável de anemia é frequentemente negligenciada na maioria desses pacientes.⁽⁵⁰⁾ A figura 1 ilustra os principais mecanismos existentes na fisiopatologia da anemia no paciente com insuficiência cardíaca crônica.



O uso de IECA inibe a angiotensina II, não ocorrendo a diminuição do fluxo renal, que estimularia o aumento de EPO, além de aumentar a ação do inibidor da eritropoiese NASALP. Adicionalmente, as citocinas e a diminuição da disponibilidade de ferro ocasionarão uma eritropoiese comprometida. EPO - eritropoetina; IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; DMT1 - Transportador de Metal Divalente 1; NASALP - N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina; NF- κ B - Fator Nuclear- κ B. Adaptado de Anand *et al.*⁽⁵¹⁾

Figura 1. Fisiopatologia da anemia na insuficiência cardíaca.

2.6. Anemia no Cardiopata e Prognóstico

Numerosos estudos associaram anemia e mortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Embora a maioria deles revelasse maiores índices de mortalidade nos indivíduos anêmicos e portadores de insuficiência cardíaca, outros mostraram a ausência de um efeito adverso da anemia nesses pacientes.^(6,49) Esses dados conflitantes podem ser explicados por diferenças nas amostras de pacientes estudadas, como uma idade média menor de doentes.⁽⁴⁹⁾

Uma meta-análise, assim como uma revisão sistemática, foi realizada por *Groeveld et al.*,⁽⁶⁾ com o objetivo de associar anemia e mortalidade na insuficiência cardíaca. Foram incluídos 34 estudos, abrangendo 153.180 portadores de insuficiência cardíaca, 37,2% dos quais eram anêmicos. Após um seguimento mínimo de seis meses, 46,8% dos pacientes anêmicos morreram, em comparação com 29,5% de óbitos dos não anêmicos. Portanto, a presença de anemia foi associada com um risco aumentado de mortalidade na insuficiência cardíaca sistólica e diastólica.

Há algumas evidências de que esse pior prognóstico pode ser mais aparente em mulheres do que em homens.⁽⁶¹⁾

Um estudo revelou que, não apenas a anemia basal, mas uma queda da Hb em 12 meses, foram associadas a um maior risco de morbidade e mortalidade.⁽¹⁰⁾ Além de haver um aumento de mortalidade associado a uma queda progressiva dos níveis de Ht, há evidências de um “gatilho” – níveis de

Ht abaixo do valor normal - para que esse fenômeno ocorra, ao invés de uma relação linear.⁽⁶²⁾

Anand et al.⁽⁶³⁾ mostraram que um aumento de 1g/dl na concentração de Hb foi associado à diminuição de 4,1g/m² no índice de massa do ventrículo esquerdo, em um período de 24 semanas. Esses resultados sugerem que, ao menos em pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo diminuições relativamente leves dos valores normais de Hb podem ocasionar efeitos deletérios na remodelação do miocárdio e contribuir para a piora da insuficiência cardíaca. Ainda nesse estudo, evidenciou-se que a cada aumento de 1 g/dl de Hb, o risco de morte diminuiu em 15,8%. Esse aumento de mortalidade ocorreu em todas as classes classificação da *New York Heart Association*.

A explicação da relação entre anemia e mortalidade aumentada nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca é motivo de especulação. A anemia pode ocasionar uma sobrecarga e uma “remodelação” do ventrículo esquerdo, o que, por sua vez, leva à hipertrofia e dilatação do coração.⁽⁶⁾

Além disso, baixos níveis de Hb nos cardiopatas foram associados a um baixo pico de consumo de oxigênio, que, em adultos mais velhos, é relacionado diretamente com a “performance” física. Essas observações sugerem que a anemia pode acelerar as mudanças relacionadas à idade na massa muscular e à capacidade aeróbica, facilitando o início e a progressão da incapacidade física. A redução consequente da atividade física pode promover sarcopenia e um comprometimento adicional da capacidade aeróbica e da função cardíaca, instalando-se um círculo vicioso.⁽⁶¹⁾

Por outro lado, um consumo de oxigênio, no pico do exercício, menor que 10 ml/min./Kg em cardiopatas anêmicos foi também associado a um maior risco de eventos adversos, como morte ou necessidade de colocação de aparelhos para assistência ventricular esquerda. Isso poderia ter um impacto tão grande no prognóstico, a ponto de modificar os critérios para a lista dos candidatos a transplante cardíaco.⁽⁶⁴⁾

É bem conhecido que a anemia reduz a capacidade de transportar oxigênio sanguíneo e que, como consequência, mudanças hemodinâmicas ocorrem para manter uma adequada oxigenação. Essas mudanças incluem vasodilatação arterial periférica, ativação do sistema renina-angiotensina e ativação do sistema simpático. O aumento dos níveis de catecolaminas promove redistribuição do fluxo, com aporte sanguíneo e oxigenação reduzidos nos músculos. Essas respostas adaptativas podem acelerar uma piora da função cardíaca, levando a taquicardia, fadiga, tolerância ao exercício reduzida e, finalmente, a declínio físico.⁽⁶¹⁾

Por outro lado, se a associação da anemia com um pior prognóstico na insuficiência cardíaca é causal, ou, se a anemia é simplesmente um marcador de uma condição de saúde pobre, é fato ainda não totalmente compreendido.⁽⁶¹⁾

Portanto, pouco se sabe sobre o impacto da anemia em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à doença de Chagas. Ainda, em outro estudo retrospectivo realizado com 296 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, 47 (16%) tinham o diagnóstico de doença de Chagas. Entretanto, uma investigação específica do papel da anemia e suas implicações finais nos

pacientes portadores de insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas não foi realizada naquele estudo.⁽¹¹⁾

Baixos níveis de Hb foram significativamente associados, em outro estudo, com pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, inclusive, com morte súbita.⁽⁶⁵⁾

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Duzentos e vinte e quatro pacientes com o diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica associada com Doença de Chagas, rotineira e prospectivamente tratados no ambulatório de cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2008, foram inicialmente considerados para o estudo. Os pacientes que apresentavam outra doença que pudesse ocasionar insuficiência cardíaca crônica sistólica foram excluídos. Trinta e um pacientes que não tinham a mensuração da hemoglobina foram também excluídos, assim como sete indivíduos que não tinham a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estabelecida. O diagnóstico de doença de Chagas foi feito baseado na positividade de duas reações sorológicas, ELISA e imunofluorescência.⁽³⁰⁾ Pacientes com exame sorológico positivo para doença de Chagas, uma fração de ejeção ventricular inferior a 55% no exame ecocardiográfico pelo método de *Teicholz* ou menos de 50% pela Ventriculografia Radioisotópica e a mensuração da Hb sérica foram admitidos na investigação.

Os exames diagnósticos consistiram em anamnese, exame físico completo, eletrocardiograma com 12 derivações, testes sorológicos padrão e Doppler-ecocardiografia. Anemia foi definida como Hb sérica inferior a 13g/dl para homens e Hb inferior a 12g/dl para mulheres, seguindo os critérios sugeridos pela Organização Mundial de Saúde.⁽³⁷⁾ Medidas seriadas de Hb não foram realizadas.

Foram administrados aos pacientes inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina nas doses alvo.

Todos os pacientes com insuficiência cardíaca classe III/IV da *New York Heart Association* foram tratados com diuréticos e digoxina na dose necessária para aliviar os sintomas e inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensinas nas doses alvo. Após compensação clínica, eles receberam terapia com β -Bloqueadores, nas doses alvo; em casos de hipotensão arterial sistêmica sintomática, a dose média diária de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina foi reduzida para permitir que os pacientes recebessem os β -Bloqueadores. Até 2006, pacientes com insuficiência cardíaca classe I/II da *New York Heart Association* receberam inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina seguidos de β -bloqueadores. De 2006 em diante, tais pacientes foram tratados, primeiro, com β -bloqueadores na dose alvo, seguidos por inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, em doses alvo, ou na dose máxima tolerada.⁽²⁰⁾ As dosagens dos fármacos analisadas neste estudo são aquelas obtidas na última visita do paciente ao ambulatório.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica. Como os pacientes receberam cuidados padrão e o estudo consistiu apenas em revisão de prontuários, o consentimento informado foi considerado desnecessário pelo mesmo comitê.

3.1. Análise Estatística

Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como a média \pm o desvio padrão, e aquelas com distribuição não normal são exibidas como mediana (percentil 25%, percentil 75%). Variáveis categóricas são mostradas como número (porcentagem).

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para avaliar o papel da anemia no prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica e insuficiência cardíaca crônica sistólica. Na análise univariada, examinou-se a associação potencial das seguintes variáveis como causa de morte (todas elas previamente associadas a mortalidade nessa condição clínica): a classe funcional da insuficiência cardíaca (*New York Heart Association*), uso de β -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 Hb, presença de anemia; no eletrocardiograma de 12 derivações: atraso de condução intraventricular, fibrilação atrial, exstrassístoles ventriculares; no Doppler-ecocardiograma: diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, diâmetro diastólica do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólica do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aneurisma apical do ventrículo esquerdo e anormalidades na contratilidade segmentar. Além disso, dicotomizou-se a presença de anemia em relação à ausência dessa anormalidade.

Todas as variáveis associadas com mortalidade na análise univariada, ao nível de $p < 0,05$, entraram na análise de regressão multivariada, numa

abordagem posterior. 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. Isso foi feito para manter relação de uma variável para cada 10 eventos com a finalidade de se evitar “overfitting” da amostra. As variáveis que mostraram ter significância a um valor de $p < 0,05$ neste modelo foram consideradas como fatores de predição independentes de mortalidade. A probabilidade de sobrevida foi estimada nos pacientes com e sem anemia, 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 ao nível de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os 186 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram inseridos no estudo. O quadro 1 mostra os dados demográficos dos pacientes desta investigação. A dose diária média de cada medicação usada no tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica é mostrada no quadro 2.

Anemia foi detectada em 49 (26%) dos pacientes, dos quais 37 (20%) eram do sexo masculino e 12 (6%) eram do sexo feminino. O nível médio de Hb era de $14,1 \pm 1,2$ g/dL em pacientes sem anemia e $11,5 \pm 1,2$ g/dL em pacientes com anemia; $13,4 \pm 0,92$ g/dL em mulheres sem anemia e $11,1 \pm 0,8$ g/dL em mulheres com anemia; $14,5 \pm 1,1$ g/dL em homens sem anemia e $11,7 \pm 1,2$ em homens com anemia.

Os níveis séricos médios de sódio foram $140,7 \pm 5,6$ mEq/L, os de potássio foram $4,4 \pm 0,6$ mEq/L e os de creatinina foram $1,2 \pm 0,4$ mg/dL. Onze (6%) pacientes eram portadores de insuficiência renal crônica, definida como níveis séricos de creatinina maiores do que 2 mg/dL.

Extrassístoles ventriculares foram detectadas no eletrocardiograma de 12 derivações em 90 (46%) pacientes, bloqueio fascicular anterior esquerdo em 81 (42%), bloqueio completo do ramo direito do feixe de His em 74 (38%), fibrilação atrial em 55 (28%) e bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His em 34 (17%). Implante de marcapasso definitivo foi feito em 96 (49%) pacientes, e desfibrilador-cardioversor implantado em 20 (10%).

O Doppler-ecocardiograma revelou diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de $65,2 \pm 8,7$ mm, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo de $54,1 \pm 10,5$ mm, diâmetro do ventrículo direito de $25,6 \pm 11,5$ mm e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $35 \pm 13,3\%$. Anormalidades segmentares da movimentação da parede cardíaca foram encontradas em 70 (36%) pacientes, enquanto que o aneurisma apical do ventrículo esquerdo foi detectado em 12 (6%) indivíduos.

O quadro 3 compara variáveis demográficas entre pacientes com e sem anemia, enquanto o quadro 4 mostra as comparações das variáveis do eletrocardiograma e do ecocardiograma entre os pacientes com e os sem anemia.

A Tabela 1 mostra os resultados das análises univariada e multivariada em prever morte. Após ajuste para o potencial fator de confusão uso de Beta-Bloqueador, pois essa variável foi maior no grupo de pacientes sem anemia quando da inclusão dos pacientes no estudo, a anemia não foi associada com mortalidade nem na Análise Univariada nem na Análise Multivariada.

A mediana do acompanhamento clínico dos pacientes foi 16 (6, 38) meses. No total, 102 pacientes (55%) morreram durante o período do estudo. A probabilidade de sobrevivência para pacientes com anemia foi de 65%, 48% e 36% aos 12, 24 e 36 meses, respectivamente, e para pacientes sem anemia, 77%, 60% e 48% aos 12, 24 e 36 meses, respectivamente ($p = 0,03$), como se ilustra na Figura 1.

Quadro 1. Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas (n=186).

Idade (anos)	54 ± 15
Sexo masculino	122 (66%)
NYHA Classe I/II	150 (81%)
NYHA Classe III/IV	36 (19%)
Hospitalização prévia	119 (64%)
Seguimento (meses)	16 (6, 37)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	106,7 ± 16,6
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,5 ± 11,4
Frequência cardíaca (bpm)	71 ± 16
IECA/BRA	137 (74%)
Espironolactona	133 (72%)
β-Bloqueadores	87 (47%)
Digoxina	142 (76%)
Diuréticos	161 (87%)
Amiodarona	78 (42%)

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

Quadro 2. Doses diárias de medicações usadas no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas (n=194).

Ramipril (mg/dia)	8,6 ± 2,2
Lisinopril (mg/dia)	7,5 ± 3,5
Enalapril (mg/dia)	13,6 ± 6
Losartan (mg/dia)	46,2 ± 13,5
Captopril (mg/dia)	76,6 ± 45,5
Carvedilol (mg/dia)	22,9 ± 18
Succinato de metoprolol (mg/dia)	103,3 ± 66,7
Digoxina (mg/dia)	0,18 ± 0,06
Furosemida (mg/dia)	90,9 ± 55,7
Hidroclorotiazida (mg/dia)	28,8 ± 10,2
Espironolactona (mg/dia)	26,6 ± 9,9
Amiodarona (mg/dia)	232 ± 94,6

Quadro 3. Comparação de variáveis demográficas e resultados de testes laboratoriais padrão em pacientes com anemia e sem anemia.

Variável	Com anemia (n=49)	Sem anemia (n=137)
Sexo masculino	37 (75%)	85 (62%)
Idade (anos)	56± 16	54±14
Hospitalização prévia	32 (65%)	87 (63%)
Suporte inotrópico	19 (39%)	35 (26%)
NYHA Classe III/IV	14 (29%)	22(16%)
IECA/BRA	40 (82%)	97 (71%)
β-Bloqueadores	12 (24%)	75 (55%)*
Espironolactona	35 (69%)	99 (72%)
Digoxina	39 (79%)	103 (75%)
FC (bpm)	72±18	71±15
PAS (mmHg)	105,1±17,3	107,3±16,4
PAD (mmHg)	69,1±11,8	71 ±11,2
Na (mEq/L)	140,4 ± 4,8	140,6 ± 5,7
K (mEq/L)	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,6
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4
IRC	5 (10%)	6 (4%)
Diabetes Mellitus	0	11 (8%)

*p<0,0005; IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina; NYHA - *New York Heart Association*; FC - Frequência Cardíaca; bpm - batimentos por minuto; PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; IRC - Insuficiência Renal Crônica; Na – Sódio; K – Potássio.

Quadro 4. Comparações de variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre pacientes com anemia e sem anemia.

Variáveis	Com anemia (n=49)	Sem anemia (n=137)
Fibrilação Atrial	19 (39%)	33 (24%)
CDI	3 (6%)	16 (12%)
Marcapasso	27 (55%)	68 (48%)
BRE	10 (20%)	23 (17%)
BFAE	22 (45%)	56 (40%)
BRD	23 (46%)	49 (36%)
QRS baixa voltagem	4 (8%)	7 (5%)
ESV	25 (51%)	63 (46%)
ASMP	13 (27%)	54 (39%)
DVD	26,1±6,7	25,7±12,9
DSVE (mm)	55,9± 9,9	54,7± 9,6
DDVE (mm)	66,1±9,1	65,7±8,1
FEVE (%)	31,9± 9,3	32,8 ± 10,7

CDI - Cardioversor-Desfibrilador Implantável; BRE - Bloqueio do Ramo Esquerdo; BFAE - Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo; BRD - Bloqueio do Ramo Direito; ESV – Extrassístoles Ventriculares; ASMP - Anormalidades Segmentares de Movimentação da Parede; DVD - Diâmetro do Ventrículo Direito; DSVE - Dimensão Sistólica do Ventrículo Esquerdo; DDVE - Dimensão Diastólica do Ventrículo Esquerdo; FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

Tabela 1. Resultados das análises do modelo de riscos proporcionais de Cox.

Análise univariada			
Variáveis	Valor de p	Razão de Risco	IC 95%
CDI	0,02	0,28	0,11 a 0,73
Sódio	0,004	0,93	0,89 a 0,98
IECA	0,03	1,98	1,80 a 3,62
β -Bloqueador	< 0,005	0,54	0,32 a 0,91

Análise Multivariada			
Sódio*	<0,005	0,92	0,89 a 0,96
β -Bloqueador	<0,005	0,40	0,26 a 0,61

CDI=Cardioversor-Desfibrilador Implantável; IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; *Coeficiente- β -0,009;

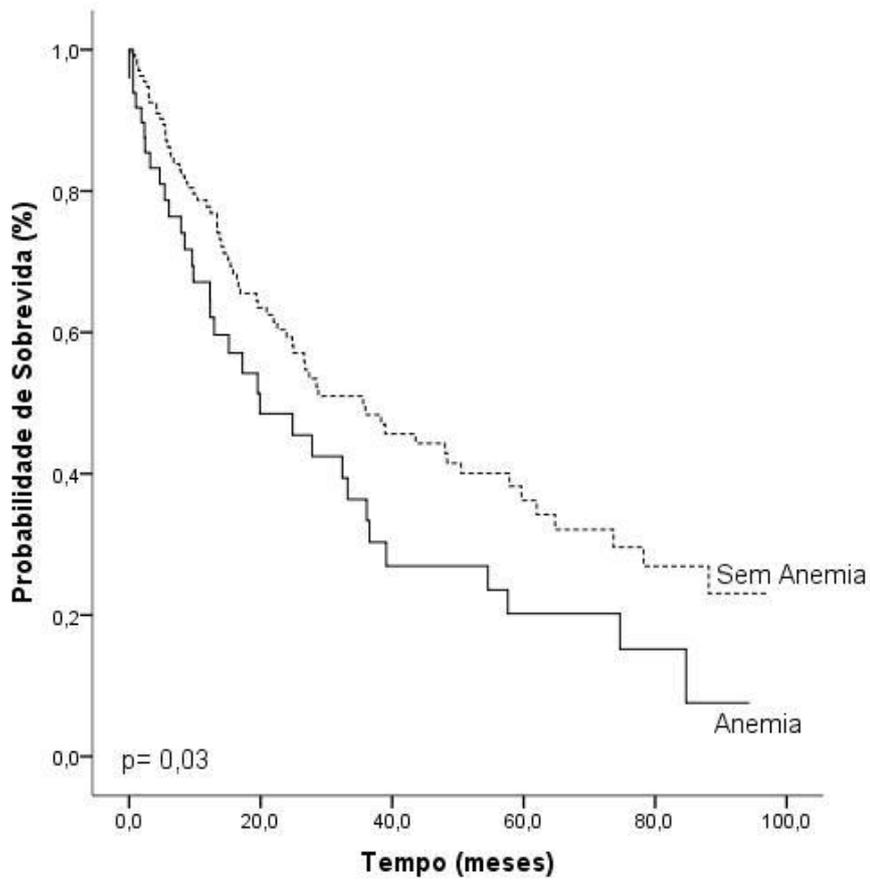


Figura 2. Sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à cardiomiopatia chagásica de acordo com a presença ou a ausência de anemia.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os resultados desta investigação indicam que anemia não é um fator de predição independente de mortalidade para pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica. Além disso, a probabilidade de sobrevida foi menor em pacientes com anemia do que nos sem anemia. Finalmente, as características clínicas de pacientes com anemia foram semelhantes às observadas nos pacientes sem anemia.

A proporção de anemia em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia chagásica detectada em nosso estudo foi similar àquela encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica de etiologia não chagásica.⁽⁶⁾ Isso é algo surpreendente, pois portadores de Doença de Chagas pertencem a uma classe socioeconômica mais baixa,⁽⁶⁶⁾ na qual anemia induzida por parasitas é comum; além disso, eles têm um nível aumentado de fator de necrose tumoral – uma importante causa de anemia,⁽⁶⁷⁾ em comparação com pacientes portadores de insuficiência cardíaca não chagásica.⁽⁵⁾ Juntas, essas duas condições poderiam determinar uma prevalência mais alta de anemia em pacientes com cardiomiopatia chagásica e insuficiência cardíaca sistólica crônica em comparação com insuficiência cardíaca sem etiologia por doença de Chagas. Entretanto, isso poderia sugerir que os mecanismos multifatoriais que operam para induzir anemia são similares em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária, ou não secundária, à doença de Chagas.

A terapia com β -bloqueadores foi mais frequentemente encontrada em pacientes não anêmicos do que nos anêmicos nesta investigação. Esse fato realça um notável contraste com o que tem sido descrito em pacientes com insuficiência cardíaca não relacionada a doença de Chagas.⁽⁶⁸⁾ De fato, *Anand et al.*⁽¹⁰⁾ fizeram uma análise retrospectiva do *Valsartan Heart Failure Trial* e, nesses pacientes, observaram uma associação positiva entre a terapia com β -bloqueadores e anemia. Um achado similar foi descrito por *Komajda et al.*,⁽⁶⁸⁾ que descreveram uma associação do tratamento com carvedilol e o surgimento de anemia em pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica. Essas disparidades são difíceis de serem explicadas, mas diferenças no delineamento dos estudos – ensaio clínico naqueles estudos e coorte longitudinal em nosso estudo – podem explicar tais discrepâncias.

O fato de que a frequência de uso de Beta-Bloqueador foi mais baixa em pacientes com, do que naqueles sem anemia, pode explicar a mais alta mortalidade observada nos pacientes com anemia. Isso reforça a necessidade de se administrar Beta-Bloqueadores a pacientes com Cardiomiopatia Chagásica com insuficiência cardíaca crônica sistólica, com especial ênfase para aqueles com anemia, pela possibilidade de se melhorar a sobrevida e o remodelamento ventricular esquerdo, como se observa experimentalmente⁽⁶⁹⁾ e em pacientes com tal condição clínica.^(70,71)

Neste estudo, a prevalência de anemia foi semelhante em homens e mulheres. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica não chagásica, o sexo feminino tem maior frequência de anemia, provavelmente

em decorrência da diminuição da síntese de eritropoetina.⁽⁸⁾ Este estudo não fornece subsídios para a explicação dessa disparidade de resultados.

A idade foi semelhante em pacientes com e sem anemia nesta investigação. Isso contrasta com o estudo de Adams-Jr *et al.*, que observaram maior frequência de anemia em pacientes idosos. Todavia, naquele estudo, a idade média dos pacientes com e sem anemia foi maior do que aquela encontrada em nossa amostra quando da inclusão dos pacientes no estudo. Esse fato talvez possa explicar a discrepância dos resultados obtidos.

A não associação entre anemia e insuficiência renal crônica foi um importante achado nesta investigação. *Ferreira et al.*⁽¹¹⁾ observaram essa não associação em um estudo prévio realizado em 296 pacientes com insuficiência cardíaca; 16% deles com cardiomiopatia chagásica. Embora este estudo não tenha sido delineado para avaliar as causas de anemia, esse achado sugere que outros mecanismos - além daqueles associados com insuficiência renal crônica -, particularmente aqueles relacionados à produção de eritropoetina, causariam anemia em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica com insuficiência cardíaca crônica sistólica.

A proporção de pacientes usando inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina foi similar em pacientes com e sem anemia. Em insuficiência cardíaca crônica sistólica não chagásica, o uso dessas medicações tem sido associado com anemia.⁽⁵⁾

Embora nós não tenhamos avaliado as causas de anemia, os resultados deste estudo sugerem que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina pode não ser

associado com anemia em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

Merece ser aqui mencionado que o prognóstico dos pacientes com anemia acompanhados na coorte estudada neste trabalho foi semelhante àquele observado em pacientes não chagásicos com anemia e insuficiência cardíaca crônica sistólica.^(9,11,68) Isso é surpreendente, tendo em vista o prognóstico desfavorável de pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica de etiologia chagásica. De fato, em contraste com o que é encontrado em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica não chagásica, aqueles portadores de insuficiência cardíaca crônica por doença de Chagas apresentam fibrose miocárdica reparadora mais intensa e disseminada. Além disso, focos de infiltrados mononucleares espalhados - uma fonte potencial de fator de necrose tumoral - foram também observados nesses mesmos pacientes. Juntamente com espasmos microvasculares e denervação parassimpática, essas anormalidades produzem uma remodelação ventricular esquerda importante,⁽⁷²⁾ causando, finalmente, insuficiência cardíaca sistólica crônica, que tem um prognóstico pior do que o observado nos pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica.^(26,70)

Esta investigação apresenta várias limitações. Primeiro, nós não determinamos a causa da anemia. Embora deficiência de ferro seja uma das principais causas de anemia em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica não chagásica,⁽⁵⁵⁾ outras causas são também muito importantes.⁽⁵⁾ Como resultado, nenhuma recomendação pode ser feita com relação ao tratamento etiológico da anemia, tendo como base o nosso estudo. Segundo,

nós não estudamos o surgimento de anemia durante o período do estudo, que foi relacionada à maior mortalidade em portadores de insuficiência cardíaca crônica não chagásica.⁽⁶⁸⁾ Portanto, nós não podemos extrair nenhuma conclusão em relação à contribuição da anemia de início durante o estudo à mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca crônica não chagásica. Terceiro, nós não estudamos o prognóstico de pacientes de acordo com anemia transitória ou persistente, sendo que esta última tem um prognóstico ruim para portadores de insuficiência cardíaca crônica não chagásica.⁽⁹⁾ Portanto, o papel da anemia transitória ainda deve ser determinado nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica por doença de Chagas.

Por outro lado, nossos dados foram coletados de pacientes rotineiramente tratados em um ambulatório especializado em insuficiência cardíaca, que reflete a prática diária de cuidados padronizados de pacientes com insuficiência cardíaca crônica por doença de Chagas. Além disso, vieses de seleção podem ter sido evitados por causa das características de coorte longitudinal do estudo, em contraste ao que é observado em ensaios clínicos, dos quais os pacientes com anemia são, em geral, excluídos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A anemia não é variável de predição independente de mau prognóstico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A human rights-based approach to neglected tropical diseases. 2010; Disponível em: <http://www.who.int/hhr/activities/NTD%20information%20sheet%20-%20English.pdf>. Acessado em: 01/02/2011.
2. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J*. 2008; 29(21):2587-91.
3. Milei J, Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J* 2009;157:22-9.
4. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102 Supl 1:75-85.
5. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:172-178.
6. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, *et al.* Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-827.
7. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, *et al.* Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol*. 2008;101(2):223-230.
8. Adams KF Jr., Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL, *et al.* Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J* 2009;157:926-932.

9. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:569-576.
10. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, *et al.* Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112:1121-1127.
11. Ferreira SM, Guimaraes GV, Cruz FD, Issa VS, Bacal F, Souza GE, *et al.* Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol* 2010; 141(2):198-200. No prelo.
12. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100.
13. SB Rodrigo, Gomes AP, Corrêa AD, Geller M. *Moléstia de Chagas*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2007.
14. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 2008;8:510-518.
15. Ministério da Saúde do Brasil. Doença de Chagas. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1530. Acessado em: 12/03/2011.
16. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2007;115:279-283.
17. Macedo V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Supl 1:311-316.

18. Ianni BM, Mady C. A Forma Indeterminada da Doença de Chagas. Mitos vs. Fatos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68 (3): 147-8.
19. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9-17.
20. 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.
21. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18(12):1236-40. Epub 2007 Sep 26.
22. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J.* 1993; 14 (12); 1610-4.
23. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Marie S, Zatz M, Costa R. Myotonic dystrophy and heart disease: behavior of arrhythmic events and conduction disturbances. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(4):330-6.
24. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983. 52(1):147-51.
25. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederique U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J.* 1981. 46(4):432-7.
26. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997; 60:187-193.

27. Biolo A, Ribeiro AI, Clausell N. Chagas cardiomyopathy-where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 300-16.
28. Barbosa AP, Cardinalli-Neto A, Otaviano AP, da Rocha BF, Bestetti RB. Pacientes com cardiomiopatia chagásica têm pior prognóstico do que pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática na era contemporânea. *Arq Bras Cardiol* (no prelo).
29. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, *et al.* Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;15;69(8):780-4.
30. WHO Technical Report Series: Control of Chagas Disease. Geneva; 2002.
31. Rossi MA, Bestetti RB. Unified hypothesis about the pathogenesis of chronic Chagas cardiopathy. Therapeutic implications. *Arq Bras Cardiol.* 1995. 64(3):255-60.
32. Koberle F. The causation and importance of nervous lesions in American trypanosomiasis. *Bull World Health Organ* 1970; 42:739-743.
33. Garcia SB, Paula JS, Giovannetti GS, Zenha F, Ramalho EM, Zucoloto S, *et al.* Nitric oxide is involved in the lesions of the peripheral autonomic neurons observed in the acute phase of experimental *T. cruzi* infection. *Exp Parasitol* 1999; 93:191-197.
34. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas disease. *Am Heart J* 1990; 120: 233-6.
35. Higuchi ML. Chagas disease. Importance of the parasite in the pathogenesis of the cardiac chronic disease. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 251-4.

36. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
37. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968; 405:5-37.
38. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747-1750.
39. World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anemia: 1993 – 2005. WHO Global Database on Anaemia
40. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263-2268.
41. Vitolo MR. Anemia in Brazil: how long?. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30:429-431.
42. Cançado RD. Avaliação da eficácia do uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III no tratamento de pacientes adultos com anemia ferropriva. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(2):123-129.
43. Ministério da Saúde do Brasil. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher 2006.
44. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization (WHO). Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers.
45. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973-976.

46. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, *et al.* Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica* 2010; 95:1849-56.
47. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1737-1744.
48. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, *et al.* Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107:226-229.
49. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, *et al.* The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86:115-121.
50. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 2008; 13:379-386.
51. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:501-511.
52. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004; 147:924-930.
53. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87:377-378.

54. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, *et al.* Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:391-398.
55. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG *et al.* Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-2489.
56. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, *et al.* Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99:1137-1142.
57. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, *et al.* Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112:1743-1747.
58. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, Hellwig-Burgel T. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB. *FASEB J* 2002; 16:1811-1813.
59. Dec GW. Anemia and iron deficiency-new therapeutic targets in heart failure? *N Engl J Med* 2009; 361:2475-2477
60. Okonko DO, Crosato M, Kalra PR, Cicoira M, John M, Doehner W, *et al.* Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:101-103.
61. Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Onder G, Pedone C, Woodman RC, *et al.* Anemia, physical disability, and survival in older patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:533-539.

62. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1933-1939.
63. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, *et al.* Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149-154.
64. Geisberg C, Nading MA, Listerman J, Huang R, Goring J, Butler J. Anemia in heart failure may warrant more aggressive listing for cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38:1499-1500.
65. Tada T, Shiba N, Watanabe J, Matsuki M, Kagaya Y, Shinozaki T, *et al.* Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 128:419-421.
66. Parra AV, Rodrigues V, Cancellata S, Cordeiro JA, Bestetti RB. Impact of socioeconomic status on outcome of a Brazilian heart transplant recipients cohort. *Int J Cardiol* 2008; 125:142-143.
67. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimaraes GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:869-873.
68. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, *et al.* The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27:1440-1446.

69. Bestetti RB, Sales-Neto VN, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Effects of long-term metoprolol administration on the electrocardiogram of rats infected with *T. cruzi*. *Cardiovasc Res* 1990; 24(7):521-7
70. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, *et al.* Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3:82-88.
71. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TAD, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151: 205-8.
72. Bestetti RB. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347:913-914.