



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

Sabrina Queiroz Ardito

**Impacto da Fibrilação Atrial no Prognóstico
da Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia da
Doença de Chagas.**

**São José do Rio Preto
2018**

Sabrina Queiroz Ardito

Impacto da Fibrilação Atrial no Prognóstico
da Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia da
Doença de Chagas

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

2018

ARDITO, SABRINA QUEIROZ

Impacto da Fibrilação Atrial no Prognóstico da Insuficiência Cardíaca
Crônica Sistólica Secundária à Cardiomiopatia da Doença de Chagas
São José do Rio Preto, 2018
73 p.;

Tese (Doutorado) – 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. Cardiomiopatia da Doença de Chagas 3.
Insuficiência Cardíaca 4. Fibrilação atrial 5. Prognóstico 6.
Probabilidade de sobrevida.

Impacto da Fibrilação Atrial no Prognóstico da
Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica
Secundária à Cardiomiopatia da
Doença de Chagas

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Doutor

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

2º Examinador: Profª.Dra. Ana Paula Otaviano

3º Examinador: Prof.Dr. Paulo Roberto Nogueira

4º Examinador: Profª.Dra. Patricia Maluf Cury

5º Examinador: Prof.Dr. Leonardo Pippa Gadioli

Suplentes: Prof.Dr. Augusto Cardinalli Neto

Prof.Dr. José Luiz Balthazar Jacob

São José do Rio Preto, 6/4/2018

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	i
EPÍGRAFE.....	iii
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Objetivo	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 Doença de Chagas	10
2.2 Fibrilação atrial em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	36
3.1 Análise Estatística	40
4. RESULTADOS	43
5. DISCUSSÃO	55
6. CONCLUSÃO	65
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

- Ao meu orientador, que sempre acreditou que eu era capaz, agradeço pela energia, dedicação e carinho com que me apoiou para terminarmos esse desafio.
- Ao meu pai, que me incentivou a começar essa jornada e me deu forças para que eu chegasse ao nosso objetivo.
- À minha mãe, que entendeu as minhas ausências e que torceu para que eu chegasse ao nosso objetivo.
- Ao meu marido, que me deu foco quando eu estava desviando da nossa meta.
- Ao Prof. Dr. Augusto Cardinali que me auxiliou todo o tempo que podia, pelo carinho, amizade, apoio e paciência.
- Ao Prof. Dr. Paulo R. Nogueira, que sempre acreditou em mim, que me incentiva e me faz crescer diariamente.
- Ao Dr. Gil Vicente e ao Dr. Brambatti, que me acolheram e que me auxiliam todos os dias na minha rotina de trabalho.

Agradecimentos

- Ao meu tio Dr. Clóvis Castilho, que me incluiu na sua vida como se fosse sua filha, e me direciona todos os dias aos nossos objetivos de vida.
- Aos meus amigos, que entenderam minhas ausências em função desse objetivo maior, e que mesmo assim estiveram presentes todo o tempo me apoiando.
- Às minhas madrinhas Débora, Rafaela, Tábata e Lígia que estão sempre presentes me apoiando nas minhas decisões.
- À querida amiga e madrinha Ana Paula Otaviano, que há anos compartilha comigo nossas aventuras científicas e de vida.
- À Isadora, nossa bebê que está a caminho, que me dá força para terminar essa aventura e iniciar mais uma com ela.

“Um sonho é apenas um desejo, até o momento em que você começa a atuar sobre ele, e propõe-se a transformá-lo em uma meta.”

Mary Kay Ash

Tabela 1. Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n=234).....	47
Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem fibrilação atrial.....	48
Tabela 3. Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n=234).....	49
Tabela 4. Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem fibrilação atrial.....	50
Tabela 5. Resultado da análise multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox para mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n=234).....	51

Figura 1. Probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.....52

Figura 2. 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 fibrilação atrial.....53

IC- Intervalo de confiança

RR- Razão de Risco

DDVE- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVE- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

DDVD- Diâmetro diastólico do ventrículo direito

BRD- Bloqueio de ramo direito

BDAS- Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo

BRE- Bloqueio de ramo esquerdo

FA- Fibrilação atrial

FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

BRA- Bloqueadores dos receptores de angiotensina

IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

NYHA- New York Heart Association

AAS- Ácido Acetilsalicílico

Introdução: A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. É uma doença crônica, sistêmica, que afeta cerca de seis milhões de pessoas na América Latina, e 30-40% têm cardiomiopatia secundária a essa patologia. Para a grande maioria, a principal causa de morte está relacionada a estágios finais de insuficiência cardíaca crônica. A Doença de Chagas tem se tornado um problema de saúde crescente em áreas não endêmicas devido ao deslocamento e crescimento populacional. **Objetivo:** Avaliar o impacto da fibrilação atrial no prognóstico da insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. **Casuística e Método:** Foram incluídos no estudo 234 pacientes seguidos no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, no Sistema Único de Saúde, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, que apresentavam o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para detectar variável de predição independente de mortalidade geral na população como um todo, bem como para revelar variáveis de predição independentes de mortalidade geral em pacientes com fibrilação atrial. Foi construída curva de sobrevida dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier de acordo com as variáveis de predição identificadas. Da mesma forma, construiu-se curva de sobrevida para pacientes com e sem fibrilação atrial. Em todas as circunstâncias, considerou-se valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. **Resultados:** A fibrilação atrial foi observada em 63 pacientes (26,9%). Terapia com betabloqueador (Razão de

Risco=0,381; Intervalo de Confiança 95% de 0,257 a 0,563, $p<0,001$), uso de succinato de metoprolol (Razão de Risco=0,382; Intervalo de Confiança 95% de 0,170 a 0,855, $p=0,019$), uso de Losartan (Razão de Risco=0,611; Intervalo de Confiança 95% de 0,380 a 0,981, $p=0,041$), e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (Razão de Risco=1,042; Intervalo de Confiança 95% de 1,021 a 1,063, $p<0,001$) as variáveis de predição independentes de mortalidade geral. A probabilidade de sobrevida em 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi de 80%, 65%, 56%, 44% e 37%, respectivamente em pacientes sem fibrilação atrial, e 76%, 58%, 48%, 41% e 32% em pacientes com fibrilação atrial, ($p=0,393$). **Conclusão:** A fibrilação atrial não tem significado prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.

Palavras chave: Doença de Chagas; cardiomiopatia da Doença de Chagas; insuficiência cardíaca; fibrilação atrial; prognóstico; probabilidade de sobrevida.

Introduction: Chagas disease is caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*. It is a chronic, systemic disease, which affects about 6 million people in Latin America and 30-40% has cardiomyopathy secondary to this disease. In the vast majority of cases, the main cause of death is related to the final stages of chronic heart failure. Chagas disease has become a growing health problem in non-endemic areas due to migration. **Objective:** To evaluate the impact of atrial fibrillation on the prognosis of chronic systolic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy. **Material and Methods:** About 234 patients routinely followed at the Cardiomyopathy Outpatient Service of Hospital de Base of São José do Rio Preto Medical School in the SUS, from January 2000, to December 2010, with the diagnosis of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy were included in the study. A Cox proportional hazard model was used to detect independent predictors of all-cause mortality in the studied population. A survival curve was built for patients with and without atrial fibrillation. In all the circumstances, p value <0.05 was considered statistically significant. **Results:** Atrial fibrillation was observed in 63 patients (26.9%). In a cox proportional hazard model analysis, beta-blocker therapy (Hazard Ratio=0.381; 95% Confidence Interval 0.257 to 0.563, p value <0.001), use of metoprolol succinate (Hazard Ratio=0.382; 95% Confidence Interval 0.170 to 0.855, p value=0.019), use of Losartan (Hazard Ratio=0.611; 95% Confidence Interval 0.380 to 0.981, p value =0.041), and left systolic ventricular diameter (Hazard Ratio=1.042; 95% Confidence Interval 1.021 to 1.063, p value <0.001) were determined independent predictors of all-cause mortality. Survival

probability at 12, 24, 36, 48 and 60 months was 80%, 65%, 56%, 44% and 37%, respectively, in patients without atrial fibrillation, and 76%, 58%, 48%, 41% and 32% in patients with atrial fibrillation, ($p=0.393$). **Conclusion:** Atrial fibrillation has no prognostic significance in patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas Cardiomyopathy.

Keywords: Chagas Disease; Chagas cardiomyopathy; heart failure; atrial fibrillation; prognosis; survival probability

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 por meio da contaminação da mucosa ou pele pelos dejetos infectados eliminados pelos insetos. ⁽¹⁾

É uma doença crônica, sistêmica e foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas. É o único relato na história da medicina em que ele sozinho descreveu o ciclo de transmissão, com o vetor, o hospedeiro e um novo organismo que transmitia a infecção. Essa doença afeta cerca de seis milhões de pessoas na América Latina e 30-40% têm cardiomiopatia, megassíndromes digestivas ou ambas. A Doença de Chagas tem se tornado um problema de saúde crescente em áreas não endêmicas devido ao deslocamento e crescimento populacional. ⁽²⁾

É sério problema econômico e de saúde pública na grande maioria dos países da América Latina e um número crescente de casos “importados” provenientes dessas áreas tem sido detectado em áreas não endêmicas como Austrália, Canadá, Espanha e Estados Unidos. ⁽³⁾

A Doença de Chagas causa a morte de pelo menos 50 mil pessoas todos os anos. Para a grande maioria, a principal causa de morte está relacionada a estágios finais de insuficiência cardíaca congestiva. Estima-se que seis milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo parasita e cerca de 80 milhões estão em risco de contraírem a infecção em 21 países na América Latina. ⁽⁴⁾

A Doença de Chagas possui três fases: fase aguda, indeterminada e crônica. A fase aguda segue imediatamente após a infecção, é tipicamente assintomática, e, aproximadamente, 5% dos casos apresentam sintomas, incluindo mal-estar e febre que podem durar em torno de quatro a oito semanas. Alguns casos podem desenvolver edema periorbitário característico, denominado sinal de Romaña, quando a picada do triatomíneo ocorre próximo aos olhos. São raros os casos de óbito nessa fase, com menos de uma morte ocorrendo dentre 2500 infectados. Após a fase aguda, como não existe cura espontânea na imensa maioria dos casos, os pacientes passam para a fase chamada indeterminada. A fase indeterminada é assintomática, e 60% dos infectados permanecerão nessa fase a vida toda e nunca desenvolverão qualquer sinal ou sintomatologia. Depois de uma década ou mais, 30% a 40% das pessoas vão desenvolver a fase crônica da Doença de Chagas e poderão apresentar insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo, dor precordial e morte súbita cardíaca. Outros 10% vão desenvolver alterações digestivas incluindo o megaesôfago e o megacólon chagásico. ⁽⁵⁾

A maioria dos pacientes é infectada na infância. O estágio inicial da doença geralmente não é tão grave, mas ocasionalmente leva à morte, principalmente das crianças. Para aqueles pacientes que desenvolveram sintomas crônicos da doença a média da expectativa de vida diminui em torno de nove anos. Uma estimativa de mais de 750 anos de vida produtiva são anualmente perdidas, relacionadas à morte prematura associadas à cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽⁶⁾

Sinais e sintomas da cardiomiopatia da Doença de Chagas são demonstrados em pacientes com insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo arterial ou venoso. Vários pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas podem apresentar dor torácica atípica. A insuficiência cardíaca de etiologia chagásica geralmente é biventricular, é a mais grave e mais frequente manifestação dessa doença. Está associada a pior prognóstico e a altas taxas de mortalidade quando comparadas com insuficiência cardíaca relacionada a outras etiologias. A disfunção cardíaca pode ser sistólica ou diastólica. A disfunção diastólica tem sido notada mesmo na ausência de disfunção segmentar ou global sistólica do ventrículo esquerdo. Contudo, ainda não se observou somente insuficiência cardíaca diastólica em pacientes com a Doença de Chagas.⁽⁶⁾

Durante a evolução da cardiomiopatia da Doença de Chagas, os pacientes podem apresentar complicações clínicas secundárias a arritmias cardíacas. Os sintomas clínicos variam desde tontura, pré-síncope, palpitações paroxísticas, até síncope e morte súbita. A ocorrência de palpitações taquicárdicas deve levantar suspeita de taquicardia ventricular paroxística. Porém, esses pacientes também podem apresentar taquicardias supraventriculares, que podem ser secundárias à dilatação progressiva das câmaras cardíacas, como taquicardia atrial, flutter e fibrilação atrial, ou taquicardias da junção atrioventricular. Na evolução da cardiomiopatia da Doença de Chagas, é comum a ocorrência de frequentes e complexas extrassístoles ventriculares, geralmente com maior intensidade do que em outras formas de cardiopatia. Mesmo com poucos estudos relacionados,

acredita-se que a presença de arritmias complexas tenha alguma relação com agressões miocárdicas maiores, e uma maior incidência de morte súbita cardíaca. ⁽⁷⁾

Algumas alterações eletrocardiográficas relacionadas a pacientes portadores de Doença de Chagas foram descritas como as mais frequentes: bloqueio de ramo direito, extrassístoles ventriculares, e hemibloqueio anterior esquerdo. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau também é bastante encontrado em pacientes com Doença de Chagas. Foi descrito em um estudo que a fibrilação atrial é comum em pacientes portadores de Doença de Chagas, em homens com idade entre 40-59 anos e em mulheres com idade maior ou igual a 40 anos. Para ambos, pacientes chagásicos, e não chagásicos a frequência de fibrilação atrial aumentava com a idade em ambos os sexos. ⁽⁸⁾

A Fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca crônica sistólica de etiologia não chagásica foram reconhecidas como as epidemias cardiovasculares da medicina moderna. Ambas as condições frequentemente coexistem, porque a insuficiência cardíaca é um importante fator de risco para o surgimento de fibrilação atrial. O risco do desenvolvimento de fibrilação atrial aumenta 4,5 a 5,9 vezes na presença de insuficiência cardíaca crônica sistólica. Estudos populacionais demonstraram que presença de insuficiência cardíaca crônica sistólica é o maior fator de risco para o surgimento de fibrilação atrial, mesmo quando comparados com idade avançada, doença valvar cardíaca, hipertensão arterial, diabetes ou infarto agudo do miocárdio prévio. Soma-se a isso o fato de a prevalência de fibrilação atrial aumentar com a elevação da gravidade da insuficiência cardíaca crônica sistólica. Embora os dados sugiram um pior

prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica e fibrilação atrial em comparação com aqueles em ritmo sinusal, a complexidade de ambas as condições torna difícil determinar se a fibrilação atrial é realmente um fator de risco independente para mortalidade, ou se é apenas um indicativo de gravidade da insuficiência cardíaca crônica. Como em outras doenças, o surgimento da fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca crônica pode ser um marcador de piora do estado basal e está associado a um pior prognóstico.⁽⁹⁾

A associação da Doença de Chagas e fibrilação atrial tem sido amplamente relatada, porém estudos têm mostrado resultados conflitantes. Foi feita uma meta-análise, comparando a prevalência da fibrilação atrial e anormalidades de condução entre pacientes com Doença de Chagas e pacientes não portadores dessa doença. Observou-se que não está claro se a prevalência da fibrilação atrial e anormalidades de condução eletrocardiográficas estão aumentadas em pacientes com Doença de Chagas, quando comparada à prevalência em pacientes com cardiomiopatias de etiologia não chagásica. A prevalência da fibrilação atrial foi relatada em 21 dos 30 estudos. Em 11.145 pacientes desses estudos, a fibrilação atrial foi significativamente mais prevalente em pacientes com Doença de Chagas comparado a pacientes sem a doença (10,4% e 7,9% respectivamente, com $p=0,001$). Porém, é importante relatar que essas análises incluíram pacientes saudáveis no grupo controle sem doença cardiovascular conhecida. Em uma subanálise de dez estudos incluindo 3.282 pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas, a prevalência de fibrilação atrial não foi significativa entre

os dois grupos ($p=0,08$). De forma semelhante, em 7 estudos com 1974 pacientes com insuficiência cardíaca crônica sintomática não houve diferença na prevalência da fibrilação atrial entre pacientes com Doença de Chagas e aqueles que não possuíam tal enfermidade ($p=0,55$). Em resumo, esta meta-análise concluiu que não há diferença significativa entre a prevalência da fibrilação atrial entre pacientes com cardiomiopatia de etiologia chagásica e pacientes com cardiomiopatia de etiologia não chagásica. Entre os pacientes com insuficiência cardíaca, a fibrilação atrial não é significativamente mais prevalente em pacientes com doença de Chagas comparados aos pacientes não chagásicos. Os pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas tinham uma maior prevalência de bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterior superior esquerdo e combinação das duas anormalidades, enquanto que pacientes com cardiomiopatias de etiologia não chagásica tem uma prevalência maior de bloqueio de ramo esquerdo. ⁽¹⁰⁾

Um número limitado de estudos tem estudado a presença de fibrilação atrial, transversalmente ou prospectivamente na Doença de Chagas. Rassi e cols. demonstraram que a fibrilação atrial permanente era uma variável de predição de morte cardíaca. Prata e cols. encontraram uma prevalência de 5% de fibrilação atrial em pacientes chagásicos com menos de 60 anos de idade, aumentando para 19,6% em pacientes com maior idade. Ianni e cols. seguiram prospectivamente um grupo de pacientes com Doença de Chagas na forma indeterminada e encontraram uma incidência muito baixa dessa arritmia(0,6%) em um longo seguimento de 177 meses. ⁽¹¹⁾

1.1 Objetivo

Tendo por base os fatos previamente assinalados, o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto da fibrilação atrial no prognóstico da insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

A cardiomiopatia da Doença de Chagas, ainda hoje, representa grave problema de saúde pública em toda a América Latina, particularmente em nosso país, com grande impacto na economia latino-americana. Uma vez que a cardiomiopatia da Doença de Chagas é importante causa de morte, e apresenta grande morbidade, o diagnóstico precoce e o pronto tratamento podem alterar o curso clínico dessa grave doença continental agora globalizada. ⁽¹²⁾

Classicamente, a Doença de Chagas é considerada uma moléstia tipicamente rural da América Latina, porém o crescimento e a urbanização populacional mudaram o cenário da Trypanosomíase Americana nas Américas. Grandes mudanças econômicas e sociais das últimas quatro décadas estimularam a migração rural da maioria das áreas endêmicas, com mais de 60% dessa população vivendo agora em grandes centros urbanos. Estima-se que cerca de 500.000 pessoas infectadas estejam vivendo em grandes cidades. ⁽¹³⁾

A Doença de Chagas pode ser transmitida ao homem pelas vias vetorial, transfusional, congênita, acidental, oral e por transplante de órgãos. A partir de um controle sanitário mais rigoroso de hemoderivados e hemocomponentes, houve redução da transmissão transfusional. Porém, deve-se destacar que a transmissão oral, considerada esporádica e circunstancial em humanos, tem se tornado frequente na região amazônica, e está relacionada à ocorrência de surtos recentes de Doença de Chagas aguda em diversos estados brasileiros,

principalmente na região Norte. A ocorrência de Doença de Chagas aguda por transmissão oral, relacionada ao consumo de alimentos até o ano de 2004, constituía um evento pouco conhecido ou investigado, havendo relatos, na maioria pelo Instituto Evandro Chagas, da Secretaria de Vigilância em Saúde. A transmissão oral da Doença de Chagas para seres humanos e outros mamíferos está demonstrada experimental, clínica e epidemiologicamente, significando, hoje, uma importante via de transmissão, responsável pelo aumento da morbimortalidade da forma aguda da doença. Os casos recentes notificados no Brasil de Doença de Chagas aguda estão relacionados ao consumo do suco de açaí fresco, considerado um alimento essencial na dieta da população da Região Norte. A contaminação dos alimentos à base de vegetais *in natura* com o *Trypanosoma cruzi* é acidental, e pode ocorrer durante a colheita, armazenamento, transporte ou até mesmo na etapa de preparação. Alguns estudos descrevem que a transmissão ao homem pode dar-se pela ingestão de insetos infectados ou de suas fezes, na hipótese de que sejam preparados junto com o alimento, pelo consumo de animais que estejam infectados, sem uma cocção adequada da carne, e pelo consumo de alimentos contaminados pela secreção dos animais reservatórios. ⁽¹⁴⁾

A Doença de Chagas é caracterizada por três fases: aguda, indeterminada e crônica. ⁽¹³⁾ A infecção aguda é geralmente assintomática, ou pode se manifestar como um estado febril autolimitado, 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, linfonodomegalia, anasarca, hepatoesplenomegalia e ocasionalmente erupções cutâneas podem ser detectadas. Sinais de comprometimento cardíaco, além de envolvimento do sistema nervoso central gerando meningoencefalite, que pode ser fatal, também são encontrados. A infecção aguda pode ocorrer em qualquer idade, mas usualmente surge nos primeiros anos de vida. ⁽¹⁾

A fase aguda é mais frequentemente vista em crianças com menos de cinco anos de idade. Durante a fase aguda, é possível detectar-se inflamação no local da picada do inseto, podendo-se formar uma nodulação hiperemiada denominada de chagoma. Na maioria dos casos, a porta de entrada do protozoário é a conjuntiva ocular, que pode resultar em edema periorbitário denominado de Sinal de Romãña,⁽¹³⁾ embora essa alteração tenha sido observada por Chagas em 1916. ⁽¹⁵⁾

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 *Trypanosoma 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. ⁽¹⁶⁾

Enquanto há a progressão da infecção, existe aumento no número de pseudocistos que estão em formação, principalmente no músculo cardíaco. Há focos de necrose e miocitólise que são vistos microscopicamente com um

intenso infiltrado mononuclear inflamatório, associado a fenômeno exsudativo e parasitismo das miofibrilas. ⁽¹³⁾

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). ⁽¹⁾

As manifestações da doença crônica estão relacionadas a patologias envolvendo coração, esôfago ou cólon, 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, a chamada 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. ⁽¹⁾

O eletrocardiograma de 12 derivações é de fundamental importância para o diagnóstico de cardiomiopatia da Doença de Chagas. A presença de bloqueio completo de ramo direito do feixe de His, associada ou não ao bloqueio fascicular anterior esquerdo, acomete quase a metade dos pacientes portadores da moléstia. As extrassístoles ventriculares são frequentes, podendo ser encontradas em 18% dos pacientes nos casos iniciais, e em até 46% dos pacientes nos casos de insuficiência cardíaca congestiva avançada. ⁽¹²⁾

Algumas manifestações eletrocardiográficas presentes na cardiomiopatia da doença de Chagas 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⁽¹⁾. O bloqueio de ramo direito é decorrente de lesão miocárdica cicatricial por processo inflamatório e pode surgir sem dilatação cardíaca e disfunção ventricular esquerda concomitantes.⁽¹⁶⁾ Outro bloqueio encontrado em até 10% dos pacientes residentes em zona endêmica é o bloqueio atrioventricular total.⁽¹⁸⁾

As arritmias cardíacas podem gerar palpitações, lipotimia e síncope. A disfunção autonômica resulta em alterações de frequência cardíaca, especialmente bradicardia.⁽¹⁹⁾ 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 com até 10% do percentual de morte súbita de pacientes chagásicos.⁽²⁰⁾

As alterações primárias da repolarização ventricular afetam aproximadamente um terço desses pacientes. Nos casos que cursam com insuficiência cardíaca avançada, a presença de fibrilação atrial pode atingir até 30% desses pacientes. Destaque-se que aproximadamente 10% dos pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas detectada no ecocardiograma apresentam eletrocardiograma normal.⁽¹²⁾

O ecocardiograma é de fundamental importância para o diagnóstico de cardiomiopatia da Doença de Chagas. Ainda na forma indeterminada da moléstia, alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo, indicadoras

de doença cardíaca em estágio inicial, podem ser identificadas. Nos estágios iniciais da cardiomiopatia, observam-se anormalidades da contração segmentar do ventrículo esquerdo em 15% dos pacientes. A ecocardiografia também é útil para revelar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomática, que pode ocorrer em 3 a 20% dos pacientes. Ainda, podem-se observar trombos intracavitários e a presença do aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo em 21 a 46% dos casos.⁽¹²⁾

A trombose do aneurisma de ponta é comum. Mesmo sem evidência de aneurisma apical, pode-se evidenciar trombose mural extensa no ventrículo esquerdo e no átrio direito. A presença de trombos explica a frequente ocorrência de fenômenos tromboembólicos na circulação pulmonar e sistêmica.⁽¹³⁾

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.⁽²¹⁾ 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.⁽²²⁾ Além disso, demonstrou-se que pelo menos 56% dos acidentes vasculares cerebrais em chagásicos foi de causa cardioembólica, e 26% de causa indeterminada. 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. ⁽²³⁾

Histopatologicamente, a miocardite crônica da Doença de Chagas é caracterizada pela presença de inflamação das fibras miocárdicas, associada a graus variáveis de degeneração e proliferação de tecido conectivo fibroso. No início da fase crônica, quando o número de fibras destruídas é pequeno, a reserva cardíaca é suficiente para manter o débito cardíaco adequado. À medida que o tecido fibroso aumenta, o número de fibras contráteis se torna insuficiente para manter o débito cardíaco. Para manter e compensar essa deficiência, há início de um processo de adaptação, que eventualmente pode determinar a dilatação das câmaras cardíacas. ⁽²⁴⁾

As lesões histológicas próximas, e no nó átrio ventricular determinam alterações do período refratário do nó átrio ventricular e no sistema de condução, produzindo bradicardia e síndrome de Stoke-Adams. Carlos Chagas, em 1928, descreveu também a presença de pacientes com baixos níveis de pressão arterial que resultavam de graves lesões miocárdicas e decorrentes da redução da força de contração ventricular. A dilatação biventricular leva a um aumento do diâmetro dos anéis valvares, originando sopros de incompetência valvar. ⁽²⁴⁾

Outras alterações histológicas importantes foram descritas no epicárdio de pacientes chagásicos. Pacientes chagásicos foram submetidos à necrópsia, observando-se alterações significativas referentes à epicardite crônica. O epicárdio de praticamente todos os 39 pacientes foram macroscopicamente examinados, procurando-se pelas lesões anatomopatológicas descritas na Doença de Chagas, como a mancha láctea, rosário chagásico e placa vilosa.⁽²⁵⁾

O epicárdio de praticamente todos os pacientes apresentava áreas de opacidade e coloração esbranquiçada. As manchas lácteas se caracterizavam por manchas bem delimitadas e definidas, de cor branca, que demonstravam abrupto espessamento fibroso do epicárdio, com arranjo paralelo de fibras colágenas densamente compactadas, não havendo infiltrado inflamatório, vasos sanguíneos ou fibras elásticas, sendo consideradas realmente cicatrizes. O rosário chagásico foi caracterizado por pequenos grânulos esbranquiçados, arredondados, sequencialmente dispostos ao longo dos vasos coronarianos. Apresentava as mesmas características histológicas que a mancha láctea, mas ocorria apenas imediatamente acima de ramos arteriais coronarianos, tratando-se também de lesão cicatricial, porém não patognomônica da Doença de Chagas.⁽²⁵⁾

A placa vilosa, caracterizada por áreas bem definidas de espessamento exofítico do epicárdio, situada na ponta ou na face anterior do órgão ao exame histológico, apresentava múltiplos focos de infiltrado inflamatório mononuclear e vasos sanguíneos proliferados em meio à deposição de colágeno. O epicárdio de praticamente todos os casos apresentava células inflamatórias mononucleares esparsas, com agrupamentos focais, fora das lesões descritas

anteriormente. Além da deposição de colágenos associado, é característica de epicardite em organização. ⁽²⁵⁾

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 à 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. ⁽²⁰⁾ 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 cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽²⁶⁾

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 variáveis de predição independentes de morte súbita cardíaca. ⁽²⁰⁾

Torna-se importante a observação de arritmias ventriculares complexas, particularmente a taquicardia ventricular não sustentada, tendo em vista o significado de adversidade prognóstica dessas arritmias ventriculares, principalmente nos pacientes que têm concomitante disfunção ventricular sistólica, mas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 30%. ⁽¹²⁾

Adicional às alterações patológicas, outro ponto que merece destaque na patogênese da morte súbita cardíaca são as alterações relacionadas a disfunção autonômica. A disfunção autonômica, autoimunidade e anormalidades na microcirculação coronariana têm de ser considerados fatores importantes na patogênese da Doença de Chagas. Além disso, alterações morfológicas e estudos funcionais têm demonstrado um desarranjo do sistema parassimpático em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas antes de sintomatologia clínica demonstrável, assim como em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas que possuem ou não disfunção ventricular. Alterações no sistema parassimpático têm sido associadas a um aumento do número de extrassístoles ventriculares. Em conjunto, essas alterações sugerem que o impacto cardíaco da regulação autonômica associada a alterações estruturais do sistema nervoso autônomo pode contribuir para o mecanismo de gatilho para morte súbita cardíaca em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽²⁰⁾

A disautonomia do sistema nervoso simpático parece ocorrer em paralelo à inflamação miocárdica. A demonstração de uma correlação entre a intensidade da miocardite chagásica e os níveis de disfunção autonômica cardíaca, medidas experimentalmente pela avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, sugerem uma relação causal entre o processo inflamatório e a disfunção cardíaca autonômica vagal. ⁽²⁷⁾

Os níveis de noradrenalina no seio coronário estão aumentados tanto em pacientes chagásicos como nos não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica. Tais achados sugerem que os pacientes chagásicos brasileiros, com

disfunção ventricular esquerda importante, têm atividade simpática periférica similar quando comparados aos pacientes não chagásicos com disfunção ventricular importante.⁽²⁸⁾

É possível concluir que a disautonomia presente, principalmente parassimpática, da Doença de Chagas possui um componente que é irreversível e primariamente relacionado à interação de mecanismos referentes ao parasita e ao hospedeiro.⁽²⁹⁾

Outro aspecto importante associado à doença de Chagas são as queixas de precordialgia atípica, ligadas 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.⁽²⁸⁾

A dor precordial afeta mais de 15% dos pacientes com Doença de Chagas e pode simular síndromes coronarianas agudas.⁽³⁰⁾ Em pacientes com dor precordial, deve-se excluir a presença de megaesôfago, que pode ser a causa dessa anormalidade. Excluído esse diagnóstico, a dor precordial poderá ser ocasionada pela cardiomiopatia da Doença de Chagas. Na imensa maioria das vezes, a cineangiocoronariografia exibirá coronárias epicárdicas sem lesão obstrutiva aterosclerótica. Em aproximadamente 35% dos casos, a cintilografia miocárdica revelará isquemia miocárdica, a qual, na presença de cineangiocoronariografia normal, indicará o diagnóstico de angina microvascular. Os casos restantes ficarão sem diagnóstico conclusivo, e, provavelmente, são decorrentes do tônus vasomotor anormal das artérias

coronárias epicárdicas ou de isquemia decorrente do roubo coronariano ocasionado pelas lesões na microcirculação coronariana. ⁽¹²⁾

Os mecanismos envolvidos na disfunção vasomotora coronária de pacientes chagásicos são desconhecidos, porém eles podem estar relacionados à alteração degenerativa e funcional do endotélio ou vasoconstrição 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, provocando a sintomatologia dolorosa. ⁽³¹⁾ Além do mais, pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca apresentam aumento de adrenalina no seio coronário, o que pode amplificar a resposta vasoconstrictora da noradrenalina. ⁽²⁸⁾

A insuficiência cardíaca crônica afeta cerca de metade dos pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽³²⁾ A insuficiência cardíaca crônica pode acometer 4% dos indivíduos chagásicos que vivem em zona endêmica para a doença e até 76% de pacientes acompanhados em centros de referência de nível terciário. ⁽³³⁾

O desfecho dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica associado à cardiomiopatia da Doença de Chagas é inexorável, mesmo com a terapêutica para insuficiência cardíaca, com uma mortalidade anual de 20%. Na era atual do tratamento para insuficiência cardíaca crônica, variáveis de predição de mortalidade sobre todas as causas para pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, são fração de

ejeção do ventrículo esquerdo, hiponatremia, classe funcional da NYHA, presença de classe funcional IV, uso de digoxina e a ausência de tratamento com betabloqueadores. O prognóstico dos pacientes com a cardiomiopatia da Doença de Chagas com insuficiência cardíaca crônica é pior do que aqueles observados não só em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, mas também naqueles que possuem insuficiência cardíaca crônica avançada. Além disso, os desfechos dos pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas com insuficiência cardíaca crônica são piores do que aqueles pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática, isquêmica e hipertensiva. ⁽³²⁾

O tromboembolismo é frequente em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica, particularmente embolia pulmonar, o qual tem um impacto considerável no curso clínico da doença. Na cardiomiopatia da Doença de Chagas, a trombose de câmaras direitas é encontrada em cerca de 58% dos pacientes, e metade terá tromboembolismo pulmonar. Acidentes vasculares cerebrais são um problema clínico importante, que afeta cerca de 11% dos pacientes. Os pacientes com a cardiomiopatia da Doença de Chagas estão sob risco de fenômenos tromboembólicos, relacionados à alta prevalência de trombose mural que esses pacientes apresentam, daí a importância da pesquisa de trombos intracavitários e o início da terapia de anticoagulação oral a tempo de evitar complicações. ⁽³⁴⁾

A presença de alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo pode acometer 7 a 15% dos pacientes na Classe I da NYHA, precedendo o aparecimento da disfunção sistólica assintomática do ventrículo

esquerdo. Nesses pacientes, não há evidência científica para o tratamento etiológico da moléstia. Deve-se priorizar, então, o tratamento das comorbidades principalmente a hipertensão arterial sistêmica, pois a associação de hipertensão arterial e cardiomiopatia da Doença de Chagas é a terceira causa de insuficiência cardíaca crônica em centros de referência para o tratamento dessa síndrome. A disfunção assintomática do ventrículo esquerdo é o principal fator indicador independente de aparecimento de subsequente insuficiência cardíaca crônica. ⁽¹²⁾

A morte súbita cardíaca é o desfecho final de 41 a 45% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, e, na maioria desses pacientes, é causada por arritmia ventricular maligna. A intratável falência de bomba cardíaca parece ser a causa mais importante de morte em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, principalmente naqueles que possuem as formas avançadas da doença, afetando mais de 43% dos pacientes nesta condição. ⁽³²⁾

A Doença de Chagas é uma das doenças mais negligenciadas do mundo. O tratamento desta condição se baseia principalmente na experiência dos médicos em tratar esta moléstia. ⁽³⁴⁾ O tratamento da cardiomiopatia da Doença de Chagas se baseia em medidas não farmacológicas e farmacológicas.

Entre as medidas não farmacológicas no tratamento da insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, destacam-se a dieta normossódica, a fim de evitar hiponatremia ou níveis mais

baixos de sódio (<140mEq/L), que são consideradas variáveis de predição independentes de mortalidade nesses pacientes, ingestão de magnésio diário na dieta, a fim de evitar intoxicação digitalica e arritmias ventriculares malignas, restrição hídrica nos casos de doença mais avançada e em estágios finais. ⁽³²⁾

Ainda com relação ao tratamento não farmacológico, a vacinação contra pneumococcus e influenza, a fim de evitar descompensações clínicas por quadros infecciosos, prática de atividade física supervisionada, a fim de melhorar a capacidade física e a qualidade de vida desses pacientes também são importantes no tratamento não farmacológico da insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽³²⁾

No tratamento farmacológico, os diuréticos, particularmente a furosemida, são utilizados para aliviar os sintomas de congestão sistêmica e pulmonar. Quando doses maiores de furosemida são necessárias, recomenda-se a utilização de hidroclorotiazida. O uso de espironolactona em doses de 25 a 50 mg por dia não está associado a efeitos desfavoráveis na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽¹²⁾

Os antagonistas da enzima conversora de angiotensina devem ser administrados a pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas e insuficiência cardíaca crônica. São descritas diminuição do número de extrassístoles ventriculares, melhora na capacidade funcional e na diminuição dos níveis de catecolaminas urinárias, assim como atuação no remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, melhora na fração de ejeção, nos níveis séricos de BNP e citocinas. ⁽¹²⁾

Os betabloqueadores, considerados indicadores independentes de sobrevida, são importante armamentário terapêutico da insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. Essas drogas estão associadas à diminuição da mortalidade geral em pacientes depois do ano de 2000. O principal problema da associação de antagonista da enzima de conversão da angiotensina e agentes betabloqueadores é o aparecimento de hipotensão arterial sistêmica sintomática, que pode atingir até 39% desses pacientes. ⁽¹²⁾

Em tais condições, é prudente reduzir-se a dose dos antagonistas da enzima de conversão de angiotensina a fim de se permitir a administração de agentes betabloqueadores, pois as drogas desse último grupo diminuem a morte súbita cardíaca, ao passo que os antagonistas da enzima de conversão da angiotensina não, em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica. Nos pacientes intolerantes aos antagonistas da enzima de conversão da angiotensina podem-se administrar bloqueadores dos receptores teciduais da angiotensina (BRA). ⁽¹²⁾

Em pacientes selecionados, com grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, que permanecem sintomáticos mesmo com a terapia otimizada, pode-se utilizar digoxina, em doses convencionais, pois essa droga diminui a ativação do sistema renina angiotensina em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ressaltar que a digoxina é um indicador independente de mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. ⁽¹²⁾ Dessa forma, recomenda-se a mensuração sérica dessa droga em tais pacientes.

A amiodarona tem sido associada a um prognóstico desfavorável em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.⁽³⁵⁾ Essa medicação é uma variável de predição independente para induzir taquicardia ventricular no estudo eletrofisiológico.⁽³⁴⁾

O tratamento com dispositivo implantável deve ser considerado em casos selecionados. A morte súbita cardíaca ocorre em 46% dos pacientes com insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. A morte súbita é causada por taquicardia ventricular sustentada que degenera em fibrilação ventricular, ou diretamente pela fibrilação ventricular. Essas condições têm uma prevalência de 20% em pacientes com importante disfunção ventricular relacionada à Doença de Chagas (FEVE <35%). Em princípio, os pacientes com insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas deveriam ser considerados candidatos a implante de cardiodesfibrilador implantável. A eficácia da terapia com ressinchronizador no cenário da cardiomiopatia da Doença de Chagas não está completamente clara na visão de vários estudos.⁽³⁴⁾

2.2 Fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca crônica

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais prevalente. Está associada a importante morbidade, redução e piora na qualidade de vida, além de aumentar a mortalidade por uma combinação de alterações hemodinâmicas. Está relacionada à dissincronia ventricular, disfunção ventricular e atrial progressiva e complicações tromboembólicas. Relata-se uma prevalência global da fibrilação atrial em torno de 1 a 2% na população geral. A prevalência da fibrilação atrial está aumentando e pode ser atribuída a um aumento na sobrevivência dos pacientes portadores dessa condição. Isso se deve provavelmente à maior e melhor detecção dessa arritmia, assim como o tratamento das condições associadas como hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia e insuficiência cardíaca. Entretanto, o aumento na prevalência da fibrilação atrial parece estar ligado ao envelhecimento da população, porque tanto a sua prevalência quanto sua incidência são idade-dependentes.⁽³⁶⁾

A fibrilação atrial é uma condição clínica multifatorial, que pode estar relacionada ou não a doenças cardíacas. Alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento da fibrilação atrial estão relacionados à idade, a prevalência dobra a cada década de vida, e ao sexo masculino, associado a 1,5 vezes mais risco de desenvolvimento dessa arritmia. Além disso, a fibrilação atrial pode estar relacionada a condições como hipertensão arterial sistêmica, doenças valvares, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, doenças cardíacas congênitas, doença arterial coronariana, obesidade, apneia obstrutiva do sono,

doença renal crônica, abuso de álcool, tabagismo, diabetes mellitus, disfunção tireoidiana, exercício físico vigoroso, causas inflamatórias e genéticas. ⁽³⁶⁾

O desenvolvimento da fibrilação atrial, relacionado à idade, tem taxas de mortalidade em um ano de 23 a 27%, significativamente maior do que pacientes que não possuem fibrilação atrial. Embora a fibrilação atrial esteja associada ao aumento da mortalidade em diversas populações, permanece incerto se essa condição é uma variável de predição independente de mortalidade. ⁽³⁶⁾

Embora a associação entre fibrilação atrial e insuficiência cardíaca já seja conhecida, a relação causal entre as duas condições não está totalmente estabelecida. A fibrilação atrial pode causar alterações no débito cardíaco e a taquicardia induzida pela arritmia pode causar disfunção miocárdica. Em contrapartida, a insuficiência cardíaca causa alterações estruturais e remodelamento elétrico que podem aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento de fibrilação atrial. ⁽³⁶⁾

A fibrose atrial é característica do remodelamento atrial e promove a persistência da fibrilação atrial. Esse remodelamento atrial, inclui alteração na expressão gênica, remodelamento dos miócitos e depósito de fibrose intersticial. ⁽³⁷⁾

Há um crescente reconhecimento de que a presença de substrato miocárdico subjacente serve como um importante gatilho para o desenvolvimento, progressão e manutenção de patologias em que a fibrilação atrial é uma das manifestações clínicas. A fibrilação atrial pode ser a apresentação inicial de cardiomiopatia incipiente, e pode explicar como alguns

casos são refratários ao tratamento, contribuindo para pior prognóstico. É importante ressaltar que a presença de cardiomiopatia incipiente, associada a alterações estruturais cardíacas, permanece como um dos mais importantes fatores contribuintes para a patogênese da fibrilação atrial. Sobrecarga de pressão e volume cardíaco, associada à progressão de alterações estruturais, levam a alterações atriais eletrofisiológicas e morfológicas, e facilitam a ocorrência de fibrilação atrial. Essas alterações podem explicar porque os pacientes com descompensações agudas de insuficiência cardíaca podem desenvolver fibrilação atrial. ⁽³⁸⁾

As alterações neuro-hormonais que ocorrem como o resultado da insuficiência cardíaca, incluindo a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, podem afetar a síntese e a degradação da matriz extracelular. Essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento e a manutenção da fibrilação atrial. A ativação do sistema renina angiotensina aldosterona promove a fibrose da matriz extracelular provavelmente por um aumento da angiotensina II. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina podem atenuar essas alterações na condução atrial e minimizar a fibrose. Outras alterações neuro-hormonais, como a ativação do sistema nervoso simpático, podem promover o desenvolvimento de fibrilação atrial por alterar o período refratário dos átrios. ⁽³⁹⁾

Algumas alterações ecocardiográficas que são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca, como aumento do átrio esquerdo, aumento da espessura da parede ventricular esquerda, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo reduzida, também predispõem ao desenvolvimento de

fibrilação atrial. Sendo assim, deve-se ressaltar que a insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial têm inúmeros fatores de riscos comuns demonstrando a complexa relação entre as duas patologias. ⁽³⁹⁾

A presença de fibrilação atrial aumenta a gravidade da insuficiência cardíaca. Segundo descrição de Maisel e Stevenson, pacientes em classe funcional I da NYHA tem probabilidade $\leq 5\%$ de desenvolver fibrilação atrial. Pacientes em classe funcional IV da NYHA, como os descritos no estudo CONSENSUS, tiveram uma prevalência de fibrilação atrial em torno de 50%. Pacientes do estudo DIG que se apresentavam predominantemente em classe II e III da NYHA desenvolveram arritmias supraventriculares novas, incluindo fibrilação atrial a uma taxa de 4,3% a 4,9%, respectivamente. ⁽³⁹⁾

A fibrilação atrial é um marcador de aumento da mortalidade em pacientes com doença cardíaca incipiente. A maioria das evidências sugere que os pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial têm um pior prognóstico do que aqueles com insuficiência cardíaca e não portadores de fibrilação atrial. O estudo SOLVD arrolou 6517 pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo 419 com fibrilação atrial, e os seguiu por aproximadamente três anos. Pacientes com fibrilação atrial tiveram maiores taxas de mortalidade por todas as causas do que os pacientes que estavam em ritmo sinusal, (34% e 23% respectivamente, com $p < 0,001$) independentemente da idade, fração de ejeção, classe funcional da NYHA e medicação em uso. ⁽³⁹⁾

A fibrilação atrial é um marcador de aumento da mortalidade e hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca com importante disfunção sistólica, e pode ser considerada como uma ferramenta para

identificar pacientes com risco de desenvolver piores desfechos. A fibrilação atrial parece ter uma intrínseca associação com hospitalização associada a piora da insuficiência cardíaca.⁽⁴⁰⁾

A fibrilação atrial é considerada um crescente problema de saúde pública, com grande impacto social e econômico. O objetivo de um estudo de Marcolino e cols. foi avaliar a prevalência da fibrilação atrial e as condições médicas associadas em pacientes brasileiros de atenção básica primária. Neste estudo, foram incluídos dados clínicos como idade, sexo, comorbidades e medicação em uso. Dentre as comorbidades foram incluídas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, Doença de Chagas, tabagismo, história familiar de coronariopatia, infarto agudo do miocárdio prévio e revascularização miocárdica prévia.⁽⁴¹⁾

A prevalência de fibrilação atrial nos pacientes brasileiros de atenção primária foi de 1,8% na população geral, sendo 2,4% em homens, 1,3% em mulheres, 8,4% em octogenários e 11% em nonagenários. A prevalência dessa arritmia aumentou com o avanço da idade, e a predominância em pacientes mais jovens foi maior do que o predomínio para a idade em países mais desenvolvidos, além da maior preponderância em homens em todas as faixas etárias. As comorbidades associadas à fibrilação atrial foram Doença de Chagas, infarto agudo do miocárdio prévio, hipertensão arterial sistêmica e doença pulmonar obstrutiva crônica. A hipertensão arterial foi a comorbidade mais frequente, e a Doença de Chagas foi a comorbidade com a mais forte associação à fibrilação atrial. Além disso, demonstrou-se que pacientes com

Doença de Chagas e fibrilação atrial tem um risco maior de acidente vascular encefálico e outros eventos cardioembólicos, e a presença dessa arritmia tem sido considerada fator de risco para mortalidade em pacientes com Doença de Chagas. ⁽⁴¹⁾

Marcolino e cols., em grande estudo, com 264.324 pacientes da rede de atenção básica de saúde, sendo 7590 (2,9%) pacientes com Doença de Chagas, observaram as alterações eletrocardiográficas mais comuns encontradas nessa moléstia. A idade média desses pacientes era $57.0 \pm 13,7$ anos, e 64% eram mulheres. Constatou-se que as alterações mais frequentes foram as alterações inespecíficas da repolarização ventricular (34,6%), bloqueio de ramo direito (22,7%), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (22,5%), batimentos ectópicos prematuros (5,4%), e fibrilação atrial (5,4%). Na Doença de Chagas, a fibrilação atrial normalmente se desenvolve em pacientes com disfunção ventricular importante, com grande acometimento miocárdico, assim como em outras cardiopatias. Além disso, a fibrilação atrial em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas pode estar relacionada com a deterioração progressiva da função sistólica ventricular, associada à diminuição do intervalo sistólico e a perda da contração atrial relacionada ao mecanismo de Frank-Starling. Essa arritmia tem sido considerada como marcador de pior prognóstico e mortalidade em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas, e constitui um fator de risco independente para a ocorrência de acidente vascular encefálico de origem embólica. ⁽⁴²⁾

Enriquez e cols. em estudo retrospectivo estudaram 80 pacientes portadores de cardiomiopatia da Doença de Chagas, com cardiodesfibrilador

implantável e em ritmo sinusal. O desfecho primário do estudo era o desenvolvimento de fibrilação atrial. Nesse estudo, observou-se que pacientes que desenvolviam fibrilação atrial tinham a duração da onda P significativamente mais longa no eletrocardiograma do que aqueles que não haviam desenvolvido tal arritmia. Além disso, a prevalência de bloqueio interatrial foi maior no grupo que desenvolveu fibrilação atrial. O resultado demonstrou que a presença de bloqueio interatrial em pacientes portadores de cardiomiopatia da Doença de Chagas está relacionado ao desenvolvimento de fibrilação atrial. ⁽⁴³⁾

Benchimol-Barbosa, também observou, semelhante a Rassi e cols. que a presença de fibrilação atrial em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas estava associada a pior prognóstico, e o desenvolvimento de episódio de fibrilação atrial nova em seguimento de 84 ± 39 meses foi considerado fator de predição para morte de origem cardíaca. ⁽⁴⁴⁾

Benchimol-Barbosa e Barbosa-Filho demonstraram alta incidência de primeiro episódio de fibrilação atrial, a qual apresentou prevalência de 18% ao final do estudo. Isso mostra, que pacientes com Doença de Chagas têm alta incidência e prevalência de fibrilação atrial, maior do que a encontrada em pacientes da população geral na mesma faixa etária. ⁽⁴⁵⁾

Concluiu-se, assim, que, em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas, a progressão da disfunção ventricular esquerda, e o aparecimento de fibrilação atrial têm impacto desfavorável no curso clínico dessa moléstia.

Com relação às variáveis de predição independentes do surgimento de fibrilação atrial, pode-se dizer que a presença de ectopias ventriculares e

supraventriculares frequentes, extrassístoles pareadas e episódios de taquicardia ventricular documentadas em monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, além do diâmetro atrial esquerdo e hipertensão arterial pulmonar são as variáveis relacionadas a fator preditivo para o desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas. ⁽⁴⁵⁾

3.CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram inicialmente considerados para o estudo os pacientes seguidos no ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, no Sistema Único de Saúde no período de Janeiro de 2000 a dezembro de 2010, que apresentavam o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à Doença de Chagas, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <55% no ecocardiograma ou <50% quando medida pela cintilografia sincronizada de câmaras cardíacas. O diagnóstico de Doença de Chagas foi feito com base na positividade de duas reações sorológicas (imunofluorescência indireta e hemaglutinação). Pacientes com outros tipos de doenças que pudessem induzir insuficiência cardíaca crônica foram excluídos do estudo.

Foram excluídos qualquer paciente que possua outras comorbidades associadas à cardiomiopatia secundária a Doença de Chagas, ou qualquer outro tipo de cardiomiopatia documentada. Pacientes que possuíam sorologia negativa para Doença de Chagas também foram excluídos.

A anamnese foi feita em todos os pacientes, e todos foram submetidos a exame físico completo na admissão ambulatorial. Subsequentemente, foram feitos exames laboratoriais-padrão no tratamento de insuficiência cardíaca crônica, como dosagens séricas de sódio, potássio, creatinina, hemoglobina, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico bidimensional (2-D).

Todos os pacientes receberam tratamento medicamentoso com inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina,

espironolactona (quando necessário e após internações por descompensação cardíaca) e betabloqueadores na dose alvo preconizada pelas diretrizes para tratamento da insuficiência cardíaca crônica na época da inclusão no estudo, modificada de acordo com novas determinações de diretrizes, ou na dose máxima tolerada. A furosemida foi administrada quando apropriado, em doses tateadas de acordo com os sintomas de congestão apresentados pelo paciente; aqueles pacientes que se apresentavam em classe III /IV da NYHA receberam também digoxina, nas doses usuais.

Os pacientes nos graus I e II da Sociedade Nova Iorque de Cardiologia foram tratados com agentes Betabloqueadores (carvedilol, dose alvo= 50mg/dia; succinato de metoprolol, dose alvo=200mg/dia) e IECA (captopril, dose alvo=75-150mg/dia; enalapril, dose alvo= 20mg/dia, ramipril, dose alvo= 10mg/dia). A droga bisoprolol não era oferecida pelo Sistema Único de Saúde; assim, somente três pacientes a utilizaram durante o estudo, dose alvo= 10mg/dia). No caso de haver intolerância a essas drogas, administrou-se bloqueador do receptor da angiotensina tecidual [(BRA), losartan, dose alvo=50mg/dia], tendo em vista que a maioria dos pacientes foi tratada antes da publicação do estudo HEALL, que preconizava a dose alvo de losartan de 150 mg/dia. ⁽⁴⁶⁾

Os pacientes nos graus III e IV da Sociedade Nova Iorque de Cardiologia receberam, primeiramente, diuréticos (furosemida, na dose necessária para remover os sintomas decorrentes de congestão sistêmica ou pulmonar). Nos casos em que eram necessários mais do que 160 mg/de furosemida para compensação clínica, associava-se hidroclorotiazida, na dose

de 12,5 a 25 mg/dia. Esses pacientes também recebiam digital (0,125 a 0,25 mg/dia de acordo com a idade), e IECA ou BRA nas doses acima mencionadas. Posteriormente, após compensação clínica, foram tratados com agentes betabloqueadores nas doses-alvo.

A presença de fibrilação atrial foi diagnosticada no eletrocardiograma. A fibrilação atrial foi definida de acordo com as recomendações da III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos, como atividade elétrica atrial desorganizada, com frequência atrial entre 450 e 700 ciclos por minuto e resposta ventricular variável. A linha de base pode se apresentar isoelétrica, com irregularidades finas, grosseiras ou por um misto dessas alterações (ondas "f"). A ocorrência de intervalos RR regulares indica a existência de dissociação átrio-ventricular.⁽⁴⁷⁾

A Fibrilação Atrial foi definida como antiga, seja ela paroxística, persistente ou permanente, quando os pacientes no início do seguimento já tinham o diagnóstico estabelecido. Fibrilação atrial nova (ou de início recente) foi definida como aquela em que os pacientes no decorrer do seguimento a apresentaram.

A Fibrilação atrial paroxística é aquela em que as recorrências terminam espontaneamente em um prazo usualmente de até 48 horas, embora possam durar até sete dias em alguns casos. A fibrilação atrial persistente é aquela que dura mais de sete dias ou que requer uma intervenção terapêutica farmacológica ou elétrica para a sua interrupção. A fibrilação atrial permanente ocorre quando tanto o médico quanto o paciente desistem da recuperação do

ritmo sinusal. É aquela em que se aceita a fibrilação atrial como fato consumado, independentemente de sua duração. ⁽⁴⁸⁾

Durante o seguimento clínico, foram diagnosticados 11 (17,4%) casos de fibrilação atrial nova ou de início recente, que se desenvolveram após o início do estudo, e 52 pacientes já tinham fibrilação atrial documentada inicialmente.

A média de idade dos pacientes com fibrilação atrial era $60,8 \pm 12,1$ anos e 41 pacientes com fibrilação atrial (65,1%) eram do sexo masculino.

Em relação ao tratamento desses pacientes com fibrilação atrial, 32 (50,7%) pacientes estavam em uso de Warfarina Sódica, 15 (23,8%) em uso de ácido acetilsalicílico (AAS), um em uso de warfarina sódica e AAS, um em uso de heparina subcutânea durante internação hospitalar, e 14 (22,2%) não utilizavam tratamento anticoagulante por motivos sociais ou reações adversas; dois desses pacientes foram submetidos a transplante cardíaco durante o seguimento clínico.

Limitações do estudo: Por tratar-se de um estudo retrospectivo, encontramos como maior dificuldade a verificação de dados de prontuário, que eventualmente não estivessem relatados de forma adequada, por ser a maioria deles relatada de próprio punho e não somente em prontuário eletrônico. Foram feitas novamente as verificações dos laudos dos eletrocardiogramas utilizados na classificação dos mesmos como fibrilação atrial, a fim de evitar erros na denominação da arritmia em questão. Além disso, constatamos a ausência de dados ecocardiográficos, tanto em exames externos, como de exames executados na própria instituição, como a medida do volume do átrio esquerdo, que poderia ter contribuído para nossa avaliação como preditor de

desenvolvimento de fibrilação atrial. Também encontramos dificuldade em detectar a causa do óbito dos pacientes em estudo, pois muitos dos pacientes não se encontravam na instituição na época do óbito, dificultando o relato do mesmo em prontuário.

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 teste do Q² foi utilizado na comparação de variáveis descontínuas entre grupos. O Test T para amostras não pareadas foi utilizado na comparação de variáveis contínuas entre grupos.

O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para detectar variável de predição independente de mortalidade geral na população como um todo, bem como para revelar variáveis de predição independentes de mortalidade geral em pacientes com fibrilação atrial secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas associada à insuficiência cardíaca crônica sistólica.

Variáveis associadas ao fenômeno na análise univariada apresentando valor de $p < 0,05$ foram incluídos no modelo multivariado, utilizando-se o procedimento “forward” para a detecção de variáveis de predição independentes do fenômeno estudado. Variáveis contínuas, que prediziam o mesmo fenômeno, e que apresentavam correlação pelo método de Pearson, foram alocadas no modelo de acordo com o coeficiente de Wald; aquela que apresentasse maior coeficiente era incluída no modelo. Para evitar-se o fenômeno do “overfitting”, tomou-se o cuidado de se incluir no modelo multivariado uma variável para cada dez eventos observados.

Foi construída curva de sobrevida dos pacientes alocados no estudo pelo método de Kaplan-Meier de acordo com as variáveis de predição identificadas na investigação. Da mesma forma, construiu-se curva de sobrevida para pacientes com e sem fibrilação atrial pelo mesmo método. Em todas as circunstâncias, considerou-se valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM® SPSS® versão 24.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Duzentos e trinta e quatro pacientes portadores de insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, foram incluídos no estudo. A fibrilação atrial foi diagnosticada em 63 pacientes (26,9%).

A Tabela 1 mostra as características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas

A Tabela 2 mostra as características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem fibrilação atrial.

A dose média de ramipril utilizada (mg/dia) foi de $3,75 \pm 1,76$ em pacientes com fibrilação atrial e $9,16 \pm 1,76$ em pacientes sem fibrilação atrial $p=0,004$; a dose média de enalapril (mg/dia) foi de $12,5 \pm 5,75$ em pacientes com fibrilação atrial e $15,41 \pm 8,15$ naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de captopril (mg/dia) foi de $68,7 \pm 38,52$ em pacientes com fibrilação atrial e $80,93 \pm 41,28$ naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de losartan (mg/dia) foi de $43,33 \pm 11,44$ em pacientes com fibrilação atrial e $49,10 \pm 22,07$ em pacientes sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de carvedilol (mg/dia) foi de $23,11 \pm 17,73$ em pacientes com fibrilação atrial e $26,95 \pm 18,95$, naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de bisoprolol (mg/dia) foi de $1,87 \pm 0,88$ em pacientes sem fibrilação atrial, não havendo pacientes com fibrilação atrial em uso de bisoprolol; a dose média de succinato de metoprolol (mg/dia) foi de $95,0 \pm 48,30$ em pacientes com fibrilação atrial e $129,17 \pm 65,68$ em pacientes sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a

dose média de digoxina (mg/dia) foi de $0,176 \pm 0,615$ em pacientes com fibrilação atrial e $0,186 \pm 0,064$ naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de furosemida (mg/dia) foi de $90,38 \pm 56,636$ em pacientes com fibrilação atrial e $88,61 \pm 58,40$ naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média (mg/dia) de hidroclorotiazida foi de $26,79 \pm 11,247$ em pacientes com fibrilação atrial e $31,58 \pm 11,31$ em pacientes sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de espironolactona (mg/dia) foi de $29,08 \pm 16,256$ em pacientes com fibrilação atrial e $27,14 \pm 10,67$ naqueles sem fibrilação atrial ($p>0,05$); a dose média de amiodarona (mg/dia) foi de $223,81 \pm 99,523$ em pacientes com fibrilação atrial e $230,88 \pm 101,124$ naqueles sem fibrilação atrial, ($p>0,05$).

A Tabela 3 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 108 (46,2%) pacientes; fibrilação atrial em 63 (26,9%), complexo de baixa voltagem do QRS em 12 (5,1%); BDAS em 92 (39,3%) BRE em 37 (15,8%); BRD em 94 (40,2%), marcapasso foi implantado em 121 (53,4%) pacientes, e cardiodesfibrilador foi implantado em 26 (11%).

O ecocardiograma bidimensional revelou um diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de $65,04 \pm 8,71$ mm, um diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo de $55,14 \pm 9,48$ mm, um diâmetro do ventrículo direito de $25,08 \pm 7,25$ mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $32,44 \pm 10,10\%$ e disfunção segmentar em 91 (38,9%) pacientes.

A Tabela 4 mostra as variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, com e sem fibrilação atrial.

A variável tempo de seguimento associou-se de forma univariada à mortalidade geral ($p < 0,05$) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas, a variável eletrocardiográfica associada foi o BDAS ($p < 0,05$), as variáveis ecocardiográficas foram disfunção segmentar ($p = 0,041$), DDVE ($p < 0,05$), DSVE ($p = 0,003$) e FEVE ($p = 0,041$), e as medicações foram Enalapril ($p < 0,05$), Captopril ($p < 0,05$), Losartan ($p = 0,006$), Metoprolol ($< 0,05$), Digoxina ($< 0,05$), Lasix ($p = 0,012$), Aldactone ($p < 0,05$), Amiodarona ($p = 0,029$), e as classes Betabloqueador ($p < 0,05$) e Diurético ($p = 0,001$).

A Tabela 5 mostra os resultados das análises univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox para mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas ($n = 234$).

A Figura 1 mostra a probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas. A probabilidade de sobrevida em 12, 24, 36, 48 e 60 meses foram 79%, 63%, 54%, 44% e 37% respectivamente.

A Figura 2 mostra a 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 fibrilação atrial. A probabilidade de sobrevida em 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi de 80%, 65%,

56%, 44% e 37%, respectivamente em pacientes sem fibrilação atrial, e 76%, 58%, 48%, 41% e 32% em pacientes com fibrilação atrial, ($p=0,393$).

Tabela 1. Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n= 234).

Variáveis	Média ± DP
Idade	54,69 ± 14,30
Sexo masculino	155 (66,2%)
Óbito	136 (58,1%)
Fibrilação atrial nova	11 (4,7%)
Fibrilação atrial antiga	52 (22,2%)
NYHA Classe I	89 (38%)
NYHA Classe II	69 (29,5%)
NYHA Classe III	39 (16,7%)
NYHA Classe IV	37 (15,8%)
Hospitalização prévia	154 (65,8%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	107,33 ± 16,27
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,68 ± 11,25
Frequência cardíaca (bpm)	70,75 ± 14,72
IECA/BRA	220 (94%)
Espironolactona	162 (69,2%)
Betabloqueadores	129 (55%)
Digoxina	172 (73,5%)
Diuréticos	199 (85%)
Amiodarona	89 (38%)

NYHA=Classe Funcional da New York Heart Association; IECA/BRA= Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina/ Bloqueador do Receptor da Angiotensina; bpm= batimentos por minuto;

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem fibrilação atrial.

Variáveis	Fibrilação Atrial (n= 63)	Sem Fibrilação Atrial (n=171)	p
Idade	60,89 ± 12,19	52,40 ± 14,37	<0,001
Sexo Masculino	41 (65,1%)	114 (66,7%)	NS
NYHA Classe I	19 (30,2%)	70 (40,9%)	NS
NYHA Classe II	16 (25,4%)	53 (31%)	NS
NYHA Classe III	16 (25,4%)	23 (13,5%)	NS
NYHA Classe IV	12 (19%)	25 (14,6%)	NS
Óbito	40 (63,5%)	96 (56,1%)	NS
Hospitalização	42 (66,7%)	112 (65,5%)	NS
Marcapasso	41(65%)	84(49%)	NS
Cardiodesfibrilador	5 (7,9%)	21 (12,3%)	NS
Fibrilação atrial nova	11 (17,5%)		
Fibrilação atrial antiga	52 (82,5%)		
IECA/BRA	57 (90,5%)	163 (95,3%)	NS
Betabloqueadores	33 (52,4%)	96 (56,1%)	NS
Digoxina	50 (79,4%)	122 (71,3%)	NS
Diuréticos	53 (84,1%)	146 (85,4%)	NS
Amiodarona	22 (34,9%)	67 (39,2%)	NS
Espironolactona	46 (73%)	116 (67,8%)	NS
Frequência Cardíaca (bpm)	73,10 ± 19,55	69,88 ± 12,44	NS
PAS (mmHg)	105,48 ± 14,27	108,01 ± 16,93	NS
Na (mEq/L)	141,43 ± 6,10	140,5 ± 5,13	NS
K (mEq/L)	4,44 ± 0,70	4,39 ± 0,57	NS
Creatinina (mgdL)	1,29 ± 0,47	1,22 ± 0,42	NS
Hemoglobina (g/L)	13,34 ± 1,68	13,47 ± 1,57	NS

NYHA=Classe Funcional da New York Heart Association; IECA/BRA= Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina/ Bloqueador do Receptor da Angiotensina; bpm= batimentos por minuto; PAS= Pressão Arterial Sistólica; NS=não significativo

Tabela 3. Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n=234).

Variáveis	
Achados eletrocardiográficos	
Fibrilação atrial	63 (26,9%)
Extrassístoles ventriculares	108 (46,2%)
Baixa voltagem do QRS	12 (5,1%)
BDAS	92 (39,3%)
BRE	37 (15,8%)
BRD	94 (40,2%)
Marcapasso	125 (53,4%)
Cardiodesfibrilador	26 (11,1%)
Achados ecocardiográficos	
DDVE (mm)	65,04 ± 8,71
DSVE (mm)	55,14 ± 9,48
DDVD (mm)	25,08 ± 7,25
FEVE (%)	32,44 ± 10,10
Disfunção segmentar	91 (38,9%)

BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BDAS= bloqueio divisional Antero superior esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVD= diâmetro diastólico do ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 4. Variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas encontradas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem Fibrilação Atrial.

Variáveis	Fibrilação Atrial (n=63)	Sem Fibrilação Atrial (n= 171)	p
Achados eletrocardiográficos			
Marcapasso	41 (65,1%)	84 (49,1%)	NS
BRD	24 (38,1%)	70 (40,9%)	NS
BRE	12 (19,1%)	25 (14,6%)	NS
BDAS	27 (42,9%)	65 (38%)	NS
Baixa Voltagem do QRS	1 (1,6%)	11 (6,4%)	NS
Extrassístole Ventricular	29 (46%)	79 (46,2%)	NS
Achados ecocardiográficos			
DDVE(mm)	63,95 ± 7,82	65,44 ± 9,01	NS
DSVE(mm)	54,09 ± 8,41	55,54 ± 9,85	NS
DDVD(mm)	26,68 ± 7,75	24,49 ± 6,99	0,041
FEVE(%)	32,10 ± 9,76	32,57 ± 10,24	NS
Disfunção Segmentar	19 (30,2%)	72 (42,1%)	NS

BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BDAS= bloqueio divisional Anterossuperior esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVD= diâmetro diastólico do ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NS= não significativo

Tabela 5. Resultado das análises univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox para mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas (n=234).

Análise Univariada			
Variáveis	RR	IC 95%	p
Losartan	0,526	0,338 - 0,819	0,004
Metoprolol	0,165	0,077 - 0,354	<0,001
Betabloqueador	0,232	0,163 - 0,331	<0,001
DSVE	1,052	1,031 - 1,073	<0,001

Análise Multivariada			
Variáveis	RR	IC 95%	p
Losartan	0,611	0,380 – 0,981	0,041
Metoprolol	0,382	0,170 – 0,855	0,019
Betabloqueador	0,381	0,257 – 0,563	<0,001
DSVE	1,042	1,021 – 1,063	<0,001

DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, RR=Razão de Risco

Figura 1. Probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.

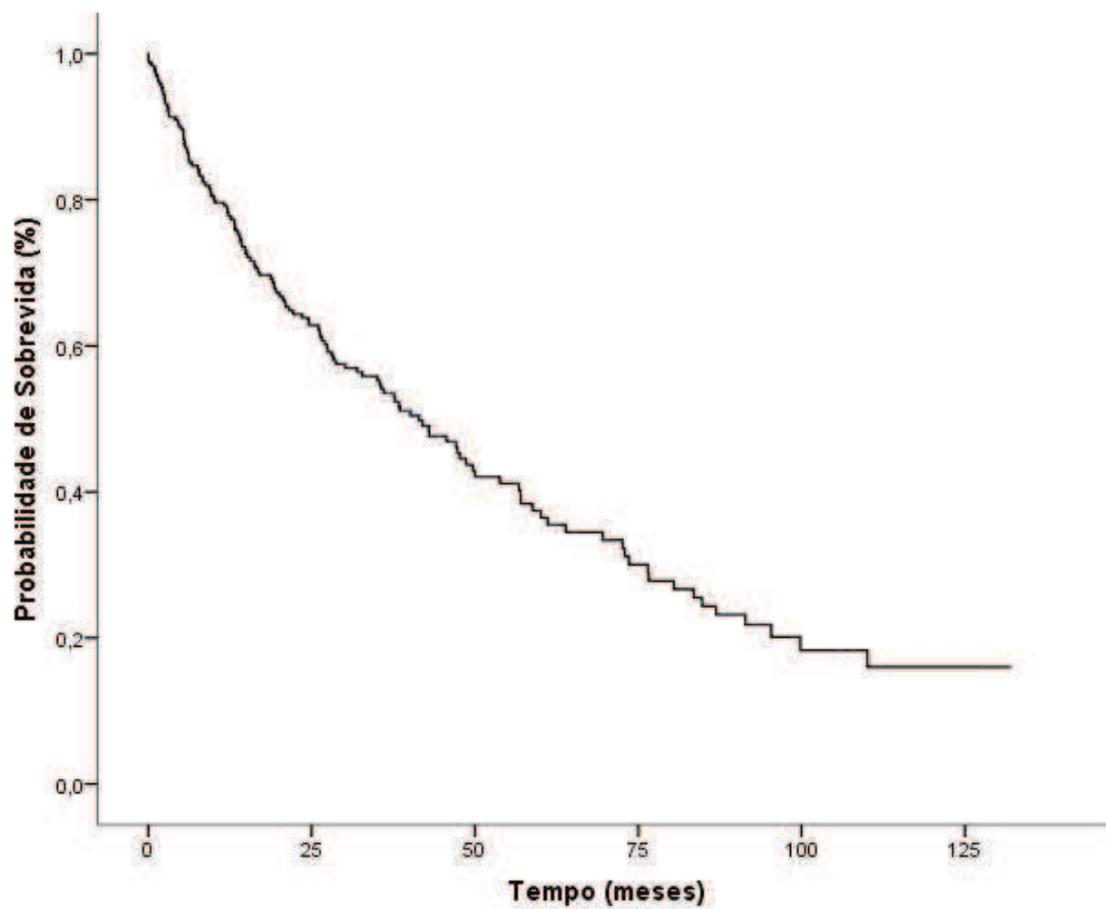
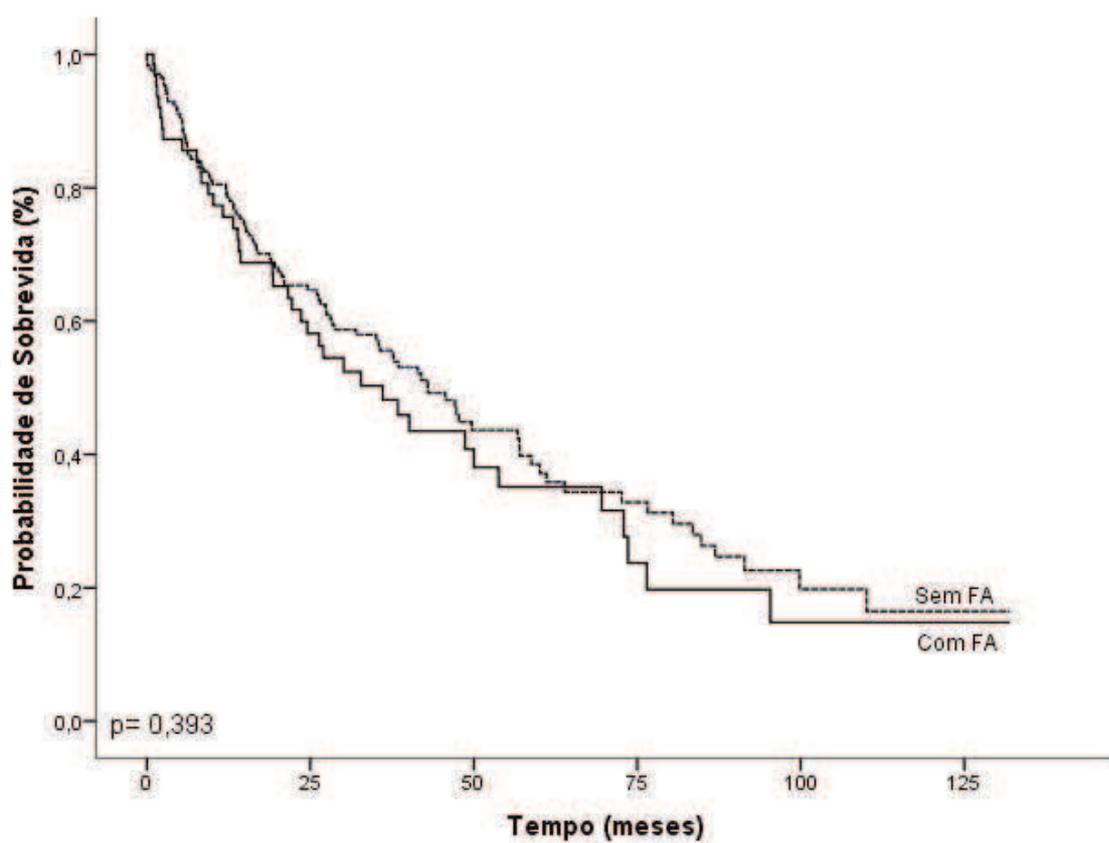


Figura 2. Probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas de acordo com a presença ou ausência de fibrilação atrial.



5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Esta investigação mostra que pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas têm alta prevalência de fibrilação atrial (26,9%). Este achado é semelhante ao encontrado no estudo de Benchimol-Barbosa e Barbosa-Filho, que encontraram alta incidência de primeiro episódio de fibrilação atrial com prevalência de 18% ao final do seguimento de pacientes chagásicos. ⁽⁴⁵⁾

Tivemos um total de 63 pacientes com fibrilação atrial em nosso estudo, e em comparação ao estudo mencionado, este documentou nove episódios de fibrilação atrial. Porém, em relação aos nossos achados, temos uma notável diferença referente à FEVE de nossos pacientes em relação ao estudo descrito acima. A FEVE encontrada nos pacientes do presente estudo é de $32,10\% \pm 9,76$, enquanto no estudo de Benchimol-Barbosa e Barbosa Filho, estavam incluídos pacientes sem disfunção ventricular importante e aqueles que apresentaram fibrilação atrial possuíam FEVE de $59,8\% \pm 23,1$.

Sendo assim, nosso estudo demonstra que a prevalência de fibrilação atrial é semelhante ao estudo em questão, porém em pacientes com maior comprometimento cardíaco e disfunção ventricular.

Outro estudo importante relacionado à prevalência de fibrilação atrial em pacientes chagásicos foi uma metanálise desenvolvida por Cardoso e cols., em que um dos objetivos era estudar a associação de fibrilação atrial e Doença de Chagas, particularmente associada à cardiomiopatia secundária à Doença de Chagas. A prevalência de fibrilação atrial foi relatada em 21 dos 30 estudos pertencentes a esta metanálise. Em cerca de 11.145 pacientes destes estudos,

a fibrilação atrial foi mais prevalente em pacientes portadores da Doença de Chagas, comparado a pacientes não portadores. (10,4% em portadores de Doença de Chagas e 7,9% em não portadores).⁽¹⁰⁾

Deve-se levar em conta que nesses estudos, foram incluídos pacientes não chagásicos e sem cardiopatia. Sendo assim, devemos reforçar que os nossos pacientes são todos portadores de Doença de Chagas e disfunção ventricular, e que a alta prevalência de fibrilação atrial encontrada possa estar relacionada à maior gravidade desses pacientes. Ainda nessa metanálise, verificou-se a partir de vários estudos que não houve diferença significativa na prevalência de fibrilação atrial em pacientes portadores de Doença de Chagas e aqueles não portadores dessa patologia, porém portadores de outras cardiomiopatias, assim como de pacientes portadores de insuficiência cardíaca não chagásicos. Foram relatados alguns possíveis fatores de confusão relacionados ao diagnóstico de fibrilação atrial, miocardiopatias envolvidas e a presença de grande heterogeneidade de populações e desenhos de estudos diferentes, que possam ter influenciado nos resultados por eles apresentados.⁽¹⁰⁾

No estudo de Prata e cols. a prevalência de fibrilação atrial em pacientes chagásicos com menos de 60 anos de idade foi de 5,5%, e de 19,6% em pacientes mais idosos. No estudo de Prata e cols. a fração de ejeção do ventrículo esquerdo era de $59,8 \pm 23,1\%$, sendo de $32,10\% \pm 9,76$ em nosso estudo. Em nossa investigação, observamos que os pacientes portadores de fibrilação atrial, também eram mais idosos, com média de idade de $60,89 \pm 12,19$ anos, concordando com o estudo em questão. Em nosso estudo, porém,

observamos e concluímos que nossos pacientes eram mais graves e possuíam fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida em relação ao estudo de Prata.⁽⁴⁹⁾

Baseados nas considerações acima, devemos lembrar que a prevalência global da fibrilação atrial é de 1 a 2% na população geral. A prevalência da fibrilação atrial está aumentando e pode ser atribuída a um aumento na sobrevida dos pacientes portadores dessa condição provavelmente devido à maior e melhor detecção dessa arritmia, assim como o tratamento das condições associadas como hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia e insuficiência cardíaca. A fibrilação atrial é uma condição clínica multifatorial, que pode estar relacionada ou não a doenças cardíacas. Embora a associação entre fibrilação atrial e insuficiência cardíaca já seja conhecida, a relação causal entre as duas condições não está totalmente estabelecida. A fibrilação atrial pode causar alterações no débito cardíaco e a taquicardia induzida pela arritmia pode causar disfunção miocárdica. Em contrapartida, a insuficiência cardíaca causa alterações estruturais e remodelamento elétrico que podem aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento de fibrilação atrial.⁽³⁶⁾ A fibrose atrial é característica do remodelamento atrial e promove a persistência da fibrilação atrial.⁽³⁷⁾ Sabe-se cada vez mais que a presença de substrato miocárdico subjacente serve como um importante gatilho para o desenvolvimento, progressão e manutenção de patologias em que a fibrilação atrial é uma das manifestações clínicas.⁽³⁸⁾ A fibrilação atrial é um marcador de aumento da mortalidade e hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca com importante disfunção sistólica, e pode ser considerada como uma

ferramenta para identificar pacientes com risco de desenvolver piores desfechos.⁽⁴⁰⁾

Em pacientes chagásicos, de acordo com estudo de Benchimol-Barbosa e Barbosa Filho, a presença de fibrilação atrial representa uma frequente complicação, assim como o remodelamento atrial esquerdo, e associado à variação anual do diâmetro do átrio esquerdo, estão diretamente relacionados à gravidade da cardiomiopatia ainda não detectada inicialmente. Ainda assim, em pacientes que desenvolveram o primeiro episódio documentado de fibrilação atrial durante o seguimento, foi detectado que possuíam um diâmetro do átrio esquerdo maior, tanto no início quanto no fim do segmento. Destaca-se que o remodelamento atrial precede o desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes com Doença de Chagas. Uma possível explicação para esse fato é a importante associação entre remodelamento atrial e o substrato inflamatório, que é um aspecto essencial e presente em pacientes com Doença de Chagas.⁽¹¹⁾

De acordo com nossa investigação, apesar de não termos medidas de átrio esquerdo, que não faziam parte de nossa investigação inicialmente durante a coleta de dados, indubitavelmente frente aos dados obtidos que nos remete a pacientes graves, com cardiomiopatia secundária à Doença de Chagas e fração de ejeção reduzida, temos o substrato anatômico e alterações hemodinâmicas significativas que culminariam com o desenvolvimento de fibrilação atrial nesses pacientes.

Marcolino e cols. estudaram 264.324 pacientes, desse total 7590 (2,9%) eram portadores da Doença de Chagas, e 406 pacientes (5,4%) tinham

diagnóstico de fibrilação atrial. Segundo os autores, algumas alterações eletrocardiográficas não só podem preceder sinais e sintomas da cardiomiopatia secundária à Doença de Chagas, como também poderiam estar associadas ao impacto prognóstico dessa doença. Segundos os autores, acredita-se que a fibrilação atrial se desenvolva em pacientes com Doença de Chagas e grande comprometimento cardíaco e importante disfunção ventricular como ocorre em outras cardiopatias. Este estudo mostra que a Doença de Chagas foi a comorbidade com maior associação com a fibrilação atrial, sendo essa arritmia considerada um importante fator de risco para mortalidade. ⁽⁴¹⁾

Além de Marcolino e cols., Benchimol-Barbosa também descreveu a associação de fibrilação atrial e aumento de mortalidade geral.

A fibrilação atrial, comumente encontrada na população geral, como descrito anteriormente, tem sido associada a pior prognóstico em pacientes portadores de Doença de Chagas. Em longo estudo, prospectivo, registrado durante $84,2 \pm 39$ meses de seguimento, que avaliou o desenvolvimento de novo episódio de fibrilação atrial, ficou estabelecida a associação dessa arritmia, além da associação a disfunção ventricular esquerda e taquicardia ventricular não sustentada como preditores de mortalidade cardíaca. ⁽⁴⁴⁾

Contrário aos fatos relatados acima, em nossa investigação a presença de fibrilação atrial não está associada a maior mortalidade geral. Além disso, a fibrilação atrial não foi variável de predição diagnóstica. De fato, no estudo descrito por Marcolino e cols. foi descrita a forte associação de fibrilação atrial a Doença de Chagas, e descreveu a patologia como a maior comorbidade associada à fibrilação atrial. Porém, não há menção à FEVE desses pacientes,

as comorbidades eram relatadas pelos próprios pacientes, não havia comprovação sorológica para Doença de Chagas, e frente a uma população de 4637 pacientes com fibrilação atrial, somente 8,8% dos pacientes eram portadores dessa patologia.

Também contrário aos dados de nossa investigação, em estudo de Benchimol-Barbosa, este destaca a presença de fibrilação atrial como marcador de pior prognóstico, além de relacionar a Classificação de Los Andes 3, que classifica graus de insuficiência cardíaca, como também associada a maior mortalidade. De fato, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é variável de predição independente de mortalidade em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca. ⁽⁴⁴⁾

Theodoropoulos e cols. descreveram preditores de mortalidade sobre todas as causas em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas, e neste estudo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo também foi associada à predição independente de mortalidade sobre todas as causas para pacientes com cardiomiopatia secundária à Doença de Chagas. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo reflete a gravidade do dano miocárdico e sua repercussão no trabalho cardíaco. A probabilidade de sobrevida, desses pacientes descritos por Theodoropoulos com fração de ejeção >32% em 3 anos foi de 62%, e aqueles que possuíam fração de ejeção ≤ 32% de 30% ($p < 0,0005$). ⁽⁵⁰⁾

Semelhantes a essa investigação, nossos pacientes possuíam fração de ejeção de 32,44% ± 10,10. Ficou estabelecido em nossos resultados que a probabilidade de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica

sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas em três anos foi de 54%.

Quando comparados os dados referentes aos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas com e sem fibrilação atrial, observamos que não houve significância estatística quando comparados os dois grupos. A probabilidade de sobrevida em três anos foi de 56%, em pacientes sem fibrilação atrial, e 48% em pacientes com fibrilação atrial, ($p=0,393$).

Como não existem estudos prévios na literatura associando a presença de fibrilação atrial à cardiomiopatia da Doença de Chagas, com disfunção ventricular importante, acreditamos que a gravidade dos nossos pacientes seja maior que o risco do desenvolvimento de fibrilação atrial durante o seu seguimento. Sustentando tal hipótese, destaque-se que a fibrilação atrial não foi variável de predição independente de mortalidade na população estudada, mas o diâmetro do ventrículo esquerdo, um marcador de remodelamento cardíaco, o foi.

Sabemos que a fibrilação atrial e insuficiência cardíaca são condições coexistentes comuns, e essa arritmia aumenta o risco de acidente vascular cerebral, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte. Além disso, a morbidade e mortalidade são maiores em pacientes portadores de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, do que aqueles que possuem somente quadro de insuficiência cardíaca congestiva. Roy e cols. mostraram, porém, que o controle de ritmo cardíaco com medicações antiarrítmicas não foi superior ao

controle de frequência cardíaca em pacientes portadores de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. ⁽⁵¹⁾

Em recente estudo de Marrouche e cols., foi proposto o tratamento com ablação por cateter para esses pacientes com insuficiência cardíaca e portadores de fibrilação atrial, com a finalidade de melhorar o prognóstico desses pacientes que já estavam em vigência de tratamento clínico otimizado. Este estudo incluía pacientes com insuficiência cardíaca, que estavam em classe II a IV da NYHA, possuíam fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35%, e eram portadores de cardiodesfibrilador implantável. O end point primário era composto por morte por qualquer causa ou hospitalização por piora de insuficiência cardíaca. O seguimento médio dos pacientes era de 37,8 meses, o grupo ablação por cateter era composto por 179 pacientes e o grupo terapia medicamentosa por 184 pacientes. O end point primário ocorreu significativamente menos em pacientes no grupo ablação por cateter, 51 pacientes (28,5%) do que no grupo terapia medicamentosa, 82 pacientes (44,6%), com RR de 0,62, e IC 95% de 0,43 – 0,87, $p=0,007$. Além disso, foi observado como end points secundários, um incremento na caminhada dos seis minutos e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nos pacientes do grupo ablação por cateter. O incremento na FEVE em 60 meses foi de 8% no grupo ablação por cateter e de 0,2% no grupo terapia medicamentosa. ($p=0,005$). No grupo ablação por cateter, 63% dos pacientes permaneciam em ritmo sinusal, e 22% no grupo terapia medicamentosa, sugerindo que a manutenção dos pacientes em ritmo sinusal é benéfica

quando comparado àqueles pacientes que não estavam em uso de medicações antiarrítmicas. ⁽⁵¹⁾

Sendo assim, a ablação da fibrilação atrial, melhora o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica, e provavelmente, terá o mesmo significado prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica secundária a cardiomiopatia da Doença de Chagas; daí a importância de se conhecer o curso clínico de pacientes com fibrilação atrial associada à cardiomiopatia da doença de Chagas.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Este estudo mostra que a fibrilação atrial não está associada à mortalidade geral em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da Doença de Chagas.

8. 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- Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. *Lancet* 2010; 375:1388-402.
- 3- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2007;102(Suppl. I):75-85.
- 4- World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological updated based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record* 2015;90:33-44.
- 5- Stanaway JD, Roth G. The Burden of Chagas Disease. *Global Heart*, 2015;10(3):139-144.
- 6- Punekollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *International Journal of Cardiology* 115(2007);279-283.
- 7- Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1995 113(2): 841-850.
- 8- Jorge MT, Macedo TA, Janones RS, Carizzi DP, Heredia RA, Achá RE. Types of arrhythmia among cases of American Trypanosomiasis, compared whit those in other cardiology patients. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 2003;97(2):139-148.
- 9- Nadalin E, Kalil CA, Dal Forno AR. Fibrilação atrial em situações clínicas especiais. In: Lorga Filho AM, Magalhães LP, editores. *Livro da Sobrac-*

- Séries clínicas brasileiras de arritmias cardíacas. Fibrilação atrial. Ano 6, Volume 6; 2012.p.111-124.
- 10- Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, HE L, Lichtenberger P, Gonzalez JV, et al. The Prevalence of atrial Fibrillation and Conduction Abnormalities in Chaga's Disease: A Meta- Analysis. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2016; 27(2):161-169.
 - 11- Benchimol-Barbosa PR, Barbosa-Filho J. Atrial mechanical remodeling and new onset atrial fibrillation in chronic Chagas' heart disease. International Journal of Cardiology 2008;127:113-115.
 - 12- Bestetti RB. Cardiomiopatia Chagásica Crônica: Diagnóstico e Tratamento. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2016;26(4):246-52.
 - 13- Rossi MA, Ramos SG, Bestetti RB. Chagas' Heart Disease: Clinical-Pathological Correlation. Front Bioscience 2003;8:e 94-109.
 - 14- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe técnico – nº 35 de 19 de junho de 2008. Gerenciamento do Risco Sanitário na Transmissão de Doença de Chagas Aguda por Alimentos:1-9.
 - 15- Chagas C. Tripanosomiase Americana: forma aguda da moléstia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1916;8(2):37-60.
 - 16- Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM, Carrasco H, Parada H, Fuenmayor C, Jugo D. Results of electrophysiologic studies in patients with acute Chagasic myocarditis. Clinical cardiology 1997;20:1021-1024.

- 17- Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *American Heart Journal* 1978;95:316-324.
- 18- 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;19:219-225.
- 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- Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *International Journal of Cardiology* 2008;131:9-17.
- 21- 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;48:17-19.
- 22- Oliveira JS, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and tromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *American Journal of Cardiology* 1983;52:147-151.
- 23- 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.

- 24- Anselmi A, Moleiro F. Physiopathology of Chagas' Heart Disease: Correlations Between Clinical and Experimental Findings. Bull. World Health Organization 1971;44:659-665.
- 25- Benvenuti LA, Gutierrez PS. Lesões Epicárdicas na Cardiopatia Chagásica são Reflexo de Processo Inflamatório. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2007;88(4):496-498.
- 26- 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(12):1610-1614.
- 27- Machado MP, Da Silva VJ. Autonomic neuroimmunomodulation in chagasic cardiomyopathy. Experimental Physiology 2012;97(11):1151-1160.
- 28- 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;86:202-206.
- 29- Marin Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. International Journal of Cardiology 1998;66:129-131.
- 30- Bestetti RB, Garcia ME, Restini CB. Chagas' Disease [Carta]. New England Journal of Medicine 2015; 373:19.
- 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(5):995-1001.

- 32- Bestetti RB., Daniel RA. The Treatment of Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy in the Contemporary Era. *International Cardiovascular Forum Journal* 2016;7:19-25.
- 33- Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *American Heart Journal* 2008;156:422-430.
- 34- Bestetti RB. Chagas Heart Failure in Patients from Latin America. *Cardiac Failure Review* 2016;90-94
- 35- Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies : a sub-analysis of the REMADHE prospective trial. *Plos Neglected Tropical Disease* 2013;7(4):1-10.
- 36- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research* 2014; 114:1453-1468.
- 37- Williams RS, de Lemos JA, Dimas V, Reisch J, Hill JA, Naseem RH. Effect of Spironolactone on Patients With Atrial Fibrillation and Structural Heart Disease. *Clinical Cardiology* 2011;34(7):415-419.
- 38- Mohmand-Borkowski A, Tang WH. Atrial fibrillation as manifestation and consequence of underlying cardiomyopathies: from common conditions to genetic diseases. *Heart Failure Reviews* 2014;19:295-304.

- 39- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Rationale for Therapy. *American Journal of Cardiology* 2003;91(suppl):2D-8D.
- 40- Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, Love TE, Aban I, Liu B, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *European Heart Failure* 2009;30:2029-2037.
- 41- Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: Prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17:1787-1790.
- 42- Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas Disease. *Global Heart* 2015;10(3):167-172.
- 43- Enriquez A, Conde D, Femenia F, de Luna AB, Ribeiro A, Muratore C, et al. Relation of Interatrial Block to New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chagas Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillators. *American Journal of Cardiology* 2014; 113:1740-1743.
- 44- Benchimol-Barbosa PR. Predictors of mortality in Chagas' disease: The impact of atrial fibrillation and oral transmission on infected population. *International Journal of Cardiology* 2008;133(2):275-277.
- 45- Benchimol-Barbosa PR., Barbosa-Filho J. Mechanical cardiac remodeling and new-onset atrial fibrillation in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009;42:251-262.

-
- 46- Konstan MA, Neaton JD, Dickestein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-1848.
- 47- Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JC, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2016;106(4Supl.1):1-23
- 48- Rodrigues TR, Cirenza C. Definição, Epidemiologia e Classificação. In: Lorga Filho AM, Magalhães LP, editores. Livro da Sobrac- Séries clínicas brasileiras de arritmias cardíacas. Fibrilação atrial. Ano 6, Volume 6;2012.p.19-31.
- 49- Prata SP, Ferreira da Cunha D, Carvalho da Cunha SF, Prata SC, Nogueira N. Prevalência de alterações eletrocardiográficas em 2000 pacientes chagásicos idosos e não idosos. *Arq Bras Cardiol* 1993;60(6): 369-372.
- 50- Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *International Journal of Cardiology* 2008;128:22-29.
- 51- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(5):417-427.