

Mecanismos de Morte e Função Ventricular na Fase Crônica da Doença de Chagas

Artigo Original

Death Mechanisms and Ventricular Function
in the Chronic Stage of Chagas Disease

8

Sérgio Salles Xavier, Andréa Silvestre de Sousa, Hécio Affonso de Carvalho Filho,
Marcelo Teixeira de Holanda, Alejandro Hasslocher-Moreno

FIOCRUZ, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Objetivo: Avaliar mecanismos de morte na doença de Chagas (DC) correlacionando com a função ventricular.

Métodos: Estudo prospectivo, longitudinal em coorte de 1053 pacientes com DC no período de 03/1990 a 03/2003. Todos foram submetidos a exame clínico, ECG, RX tórax e ECO na admissão. Os óbitos de causa cardíaca decorreram de morte súbita (MS), insuficiência cardíaca (IC) ou evento cardioembólico (AVE). Na análise estatística, utilizaram-se os testes qui-quadrado, t de Student e ANOVA (correção de Bonferroni).

Resultados: O tempo médio de acompanhamento foi de 66±43 meses (seguimento completo de 84%). Ocorreram 93 óbitos, 78 (83%) de causa cardíaca: 53 MS, 20 IC e 5 AVE. Ocorreram 6 óbitos (causa não-cardíaca) quando o ECG foi normal e 87 quando foi anormal, 78 de causa cardíaca. MS foi o mecanismo mais freqüente de óbito em todas as faixas de fração de ejeção (FE). Morte por IC só ocorreu na FE <35% com 83% dos óbitos na classe funcional III ou IV com tratamento clínico otimizado. A FE média foi de 25±7% nos que faleceram de IC, 38±16% naqueles com MS; 51±19% naqueles com AVE embólico e de 56±14% nos pacientes com morte não-cardíaca (p<0,0001).

Conclusões: Morte cardíaca ocorreu em 83% dos óbitos. MS foi o mecanismo geral de morte mais freqüente em qualquer faixa de FE. Morte por IC só ocorreu na FE <35% em classe funcional III ou IV com tratamento clínico otimizado. AVE presumivelmente embólico foi um mecanismo de morte significativo nos pacientes com função sistólica preservada ou levemente deprimida.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Mecanismos de morte, Fração de ejeção

Objective: To evaluate death mechanisms in Chagas disease correlating them with ventricular function.

Methods: Prospective longitudinal study of a cohort of 1053 Chagas disease patients between March 1990 and March 2003 submitted to clinical examination, ECG, chest X-ray and Echocardiogram on admission. The deaths by cardiac cause were due to sudden death (SD), cardiac insufficiency (CI) or a cardio embolic event. Statistical analysis employed the chi square test, Student's T-test, and ANOVA (Bonferroni correction).

Results: Mean time of follow-up was 66±43 months, (complete follow-up rate of 84%) during which there were 93 deaths: 78 (83%) from cardiac cause: 53 SD, 20 CI, and 5 deaths from encephalic vascular accident (stroke); 6 deaths (non-cardiac cause) occurred among patients with normal electrocardiograms and in 87 patients with abnormal electrocardiograms; 78 of which from cardiac causes. SD was the most frequent death mechanism in all considered ejection fraction (EF) ranges. Death from CI occurred only in patients with EF <35% with 83% of the mortality in functional class III or IV after optimized clinical treatment. Mean ejection fraction was 25±7% in the patients who died from CI, 38±16% in those with SD, 51±19% in those with embolic stroke, and 56±14% in the patients with non-cardiac death (p<0.0001).

Conclusions: Cardiac death caused 83% of the deaths. SD was the most frequent death mechanism for any given ejection fraction. Death from CI only occurred in EF <35% in functional class III or IV after optimized clinical treatment. Presumably embolic stroke was a significant death mechanism among the patients with either preserved or slightly depressed systolic function.

Key-words: Chagas disease, Death mechanisms, Ejection fraction

Endereço para correspondência: ssx@hucff.ufrj.br

Sérgio Salles Xavier | Av. Epitácio Pessoa, 3872/402 | Lagoa, Rio de Janeiro - RJ | 22471-003

Recebido em: 2/03/2006 | Aceito em: 10/04/2006

Quase um século após a sua descrição inicial, a doença de Chagas permanece um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da OMS da década de 90 estimavam em 16 a 18 milhões o número de infectados na América Latina, 5 milhões dos quais no Brasil¹. Nos últimos 20 anos, programas de prevenção da transmissão, voltados para o combate ao vetor e ao controle sorológico nos bancos de sangue foram implantados nos Brasil e em outros países do Cone Sul, resultando em drástica redução da transmissão vetorial e transfusional, com queda significativa da prevalência da doença².

Resta ainda, no entanto, um grande contingente de pacientes já infectados, uma parcela significativa dos quais (cerca de 30%) tem ou irá desenvolver a cardiopatia chagásica crônica, forma clínica mais freqüente e de maior morbimortalidade da doença. Conhecer as causas e os mecanismos de óbito na fase crônica da doença de Chagas é um passo importante para o estabelecimento de estratégias adequadas de redução de mortalidade neste grande contingente de pacientes.

Vários estudos prévios têm procurado definir as causas e os mecanismos de óbito nos pacientes com doença de Chagas, com resultados controversos: insuficiência cardíaca é a causa de morte mais freqüente nos estudos mais antigos e naqueles de populações hospitalares, enquanto morte súbita é descrita como mecanismo de morte predominante nos estudos mais recentes e naqueles de coortes ambulatoriais³⁻¹⁴. Nenhum desses estudos procurou relacionar o mecanismo de morte com a função ventricular esquerda.

O objetivo do presente estudo é avaliar os mecanismos de morte na fase crônica da doença de Chagas correlacionando-os com a função ventricular esquerda.

Metodologia

Estudo prospectivo, longitudinal, de coorte, constituída por 1053 pacientes consecutivos com diagnóstico de doença de Chagas, confirmado por pelo menos duas técnicas sorológicas distintas (imunofluorescência e ELISA), recrutados no período de 03/1990 a 03/2002 e seguidos até 03/2003. Pacientes com evidências de cardiopatia não-chagásica foram excluídos da coorte.

Os pacientes incluídos são de procedências diversas: 37% da coorte é constituída por candidatos a doadores de sangue, encaminhada de bancos de sangue a partir de uma sorologia positiva para

doença de Chagas; 13% foram recrutados a partir de busca ativa, por meio da realização de exame sorológico em parentes e conhecidos dos pacientes da coorte que tivessem história epidemiológica positiva, e os demais pacientes foram encaminhados da rede hospitalar (42%) ou por procura espontânea (8%).

Todos os pacientes foram submetidos, no momento de admissão na coorte, a um protocolo de avaliação que incluía exame clínico completo, eletrocardiograma de 12 derivações, RX de tórax e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler.

Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único observador, sendo utilizados três ecocardiógrafos distintos ao longo dos 12 anos de recrutamento. Foram realizados os cortes convencionais paraesternais, supraesternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares).

A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M por meio do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen. Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal ($FE \geq 55\%$), levemente deprimida (FE entre 45% e 54%), moderadamente deprimida (FE entre 35% e 44%) ou gravemente deprimida ($FE < 35\%$)¹⁵.

Os óbitos foram classificados como de origem cardíaca ou não-cardíaca. Foram considerados óbitos de origem cardíaca os causados por:

- Morte súbita: definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência no período de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável¹⁶;
- Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações¹⁷;
- Morte por um evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio isquêmico sistêmico presumivelmente embólico. Para o diagnóstico de acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico, foram utilizados os critérios de TOAST¹⁸.

Na análise estatística univariada foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas, o teste t de Student para a

comparação de variáveis numéricas entre 2 grupos e o ANOVA, com correção de Bonferroni, para a comparação de variáveis numéricas entre mais de 2 grupos. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição da amostra. A curva de sobrevida (Kaplan-Maier) foi construída para a coorte como um todo. O nível de significância para todos os testes foi de 5%.

Resultados

As características gerais da coorte e da sua estratificação em grupo de sobreviventes e grupo de óbitos são descritas na Tabela 1. As características gerais dos casos de óbito, de acordo com os mecanismos de morte são descritos na Tabela 2.

O tempo médio de acompanhamento da coorte foi de 66±43 meses, com taxa de seguimento completo de 84%.

Durante o período de acompanhamento, ocorreram 93 óbitos, sendo 78 (83%) de causa cardíaca. A curva de sobrevida da coorte é mostrada na Figura 1. O mecanismo mais freqüente de óbito foi a morte

súbita (53 casos), seguida por morte por insuficiência cardíaca progressiva (20 casos) e morte por AVE presumivelmente embólico (5 casos).

Entre os pacientes com eletrocardiograma normal, ocorreram 6 óbitos, todos de causa não-cardíaca. Nos pacientes com eletrocardiograma alterado, ocorreram 87 óbitos, 78 dos quais de causa cardíaca. Os mecanismos de morte nesses pacientes com eletrocardiograma alterado, de acordo com a fração de ejeção de VE, são mostrados na Figura 2. Morte súbita foi o mecanismo mais freqüente de óbito em todas as faixas de fração de ejeção consideradas. Morte por insuficiência cardíaca só ocorreu nos pacientes com grave disfunção de VE no ecocardiograma inicial.

A fração de ejeção média variou de acordo com os mecanismos de morte (Tabela 2 e Figura 3), sendo significativamente inferior entre os pacientes que faleceram de insuficiência cardíaca, quando comparada aos outros três grupos. Nos pacientes com morte súbita, a fração de ejeção foi significativamente inferior à do grupo com morte não-cardíaca e inferior (sem significado estatístico) ao grupo que faleceu de AVE embólico. Não houve

Tabela 1

Dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos da coorte estudada e sua estratificação em sobreviventes e óbitos

	Coorte n = 1053	Óbito n = 93	Sobrevivente n = 960	Valor de p
Idade (anos)	46 ±12	53 ±12	45 ±11	<0,0001
Sexo masculino	47,0%	50,0%	47,0%	0,58
Insuficiência cardíaca*	12,0%	60,0%	7,0%	<0,0001
ECG alterado**	51,0%	93,0%	47,0%	<0,0001
ICT >0,5***	22,0%	73,0%	17,0%	<0,0001
ECO alterado	29,0%	80,0%	23,0%	<0,0001
Função normal #	78,0%	25,0%	84,0%	
Disfunção leve	7,0%	8,0%	6,5%	<0,0001
Disfunção moderada	7,0%	13,0%	6,0%	
Disfunção grave	8,0%	54,0%	3,5%	
Aneurisma	14,0%	31,0%	12,5%	<0,0001
Fração de ejeção	61 ±14	40 ±18	63 ±11	<0,0001
VE sistólico	36 ±10	50 ±14	34 ± 8	<0,0001
VE diastólico	53 ± 7	62 ±10	51 ± 6	<0,0001
Átrio esquerdo	35 ± 5	40 ± 8	35 ± 4	<0,0001

ECG= eletrocardiograma; ICT= índice cardiorácico; VE= ventrículo esquerdo

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas pelo valor percentual.

* Refere-se a todos os casos de insuficiência cardíaca: aos casos presentes na admissão na coorte e aos que ocorreram ao longo do acompanhamento. Todas as outras variáveis da tabela se referem às características presentes no momento de admissão na coorte.

** Refere-se às alterações eletrocardiográficas consideradas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica, conforme descrito na metodologia.

*** Refere-se ao índice cardiorácico, medido ao RX de tórax.

Refere-se à análise subjetiva da função sistólica do VE, avaliada ao bidimensional.

Tabela 2

Dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos do grupo de óbitos, segundo os mecanismos de morte ocorridos

	NC	AVE	MS	MIC	p
Idade (anos)	57 ±12	55 ±10	51 ±11	51 ±13	0,19
Sexo masculino	41,0%	20,0%	51,0%	65,0%	0,16
Insuficiência cardíaca*	18,0%	33,0%	66,0%	100,0%	< 0,0001
ECG alterado**	64,0%	100,0%	100,0%	100,0%	<0,0001
ICT >0,5***	32,0%	80,0%	77,0%	100,0%	<0,0001
ECO alterado	50,0%	66,0%	85,0%	100,0%	<0,0001
Função normal #	63,0%	50,0%	17,0%	0,0%	
Disfunção leve	14,0%	17,0%	7,5%	0,0%	<0,0001
Disfunção moderada	14,0%	0,0%	19,0%	0,0%	
Disfunção grave	9,0%	33,0%	56,5%	0,0%	
Aneurisma	14,0%	60,0%	34,0%	35,0%	0,21
Fração de ejeção	56 ±14	51 ±19	38 ±16	25 ± 7	<0,0001
VE sistólico	36 ± 8	42 ±14	52 ±13	59 ± 7	<0,0001
VE diastólico	52 ± 6	57 ±10	64 ±10	68 ± 8	<0,0001
Átrio esquerdo	34 ± 6	36 ± 8	42 ± 7	45 ± 6	<0,0001

VE=ventrículo esquerdo; ECG=eletrocardiograma; ICT=índice cardiotorácico; NC=não-cardíaca; AVE=morte por AVE embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas pelo valor percentual.

* Refere-se a todos os casos de insuficiência cardíaca: aos casos presentes na admissão na coorte e aos que ocorreram ao longo do acompanhamento. Todas as outras variáveis da tabela se referem às características presentes no momento de admissão na coorte.

** Refere-se às alterações eletrocardiográficas consideradas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica, conforme descrito na metodologia.

*** Refere-se ao índice cardiotorácico, medido ao RX de tórax.

Refere-se à análise subjetiva da função sistólica do VE, avaliada ao bidimensional.

Bonferroni: FE – p<0,005: MIC vs AVE; MIC vs MS; MIC vs NC; MS vs NC

VEs – p<0,05: MIC vs AVE; MIC vs NC; MS vs NC

VEd – p<0,05: MIC vs NC; MS vs NC

AE – p<0,05: MIC vs NC; MS vs NC

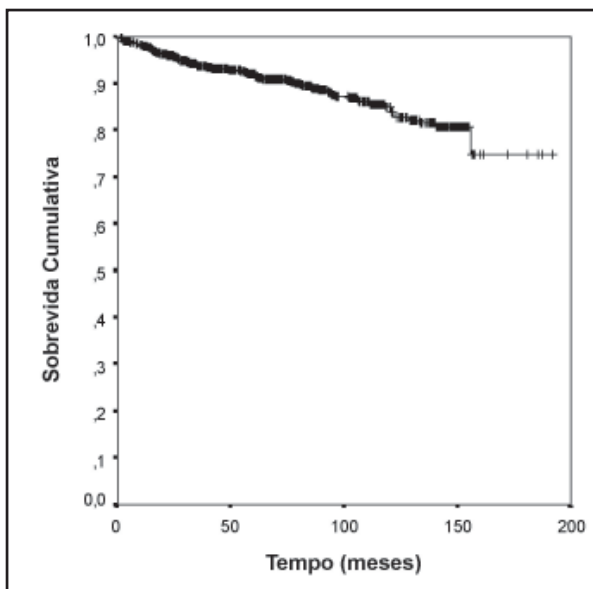


Figura 1

Curva de sobrevida da coorte estudada

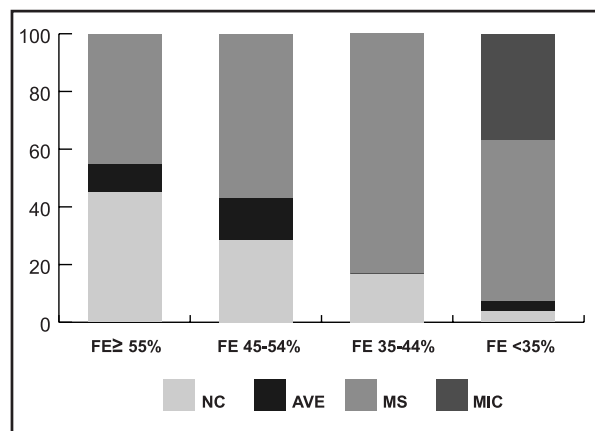


Figura 2

Mecanismos de óbito ocorridos nos pacientes com eletrocardiograma alterado, segundo a fração de ejeção NC=morte não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

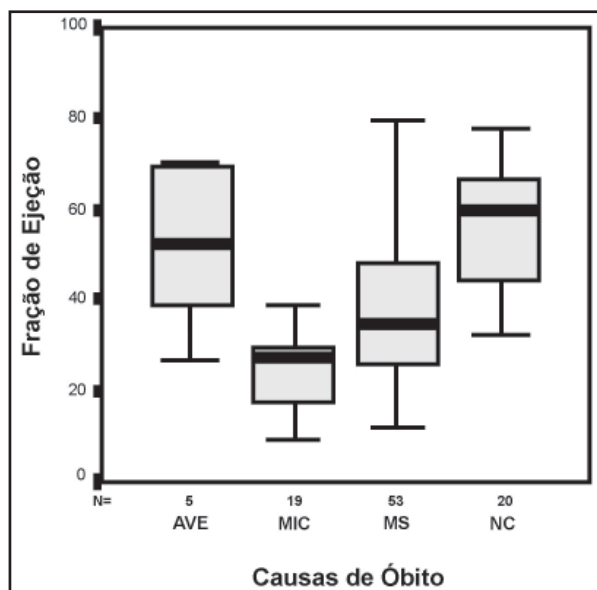


Figura 3
Gráfico boxplot da fração de ejeção segundo os mecanismos de óbito ocorridos
NC=morte não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

diferença significativa na fração de ejeção entre o grupo de morte não-cardíaca e o de AVE.

Morte súbita foi o mecanismo de morte mais freqüente também entre os pacientes com insuficiência cardíaca (Figura 4). No entanto, quando se considera a classe funcional após o tratamento inicial, observa-se que a morte por insuficiência cardíaca foi o mecanismo de morte mais freqüente entre os pacientes que permanecem em classe funcional III ou IV após tratamento clínico otimizado (Figura 5). Quando se analisam os

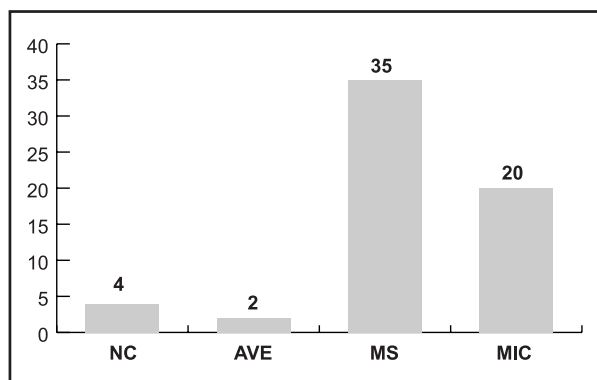


Figura 4
Mecanismos de morte ocorridos nos pacientes com insuficiência cardíaca
Está representado o número absoluto de pacientes
NC=morte não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

pacientes (n=61) com insuficiência cardíaca em classe funcional II e III e FE de VE<35% (critérios de admissão no estudo SCD-Heft¹⁹), observa-se que dos 46 óbitos ocorridos, a morte súbita foi responsável por 24 casos e a insuficiência cardíaca por 18, 1 óbito foi decorrente de AVE embólico e ocorreram 3 mortes não-cardíacas (Figura 6).

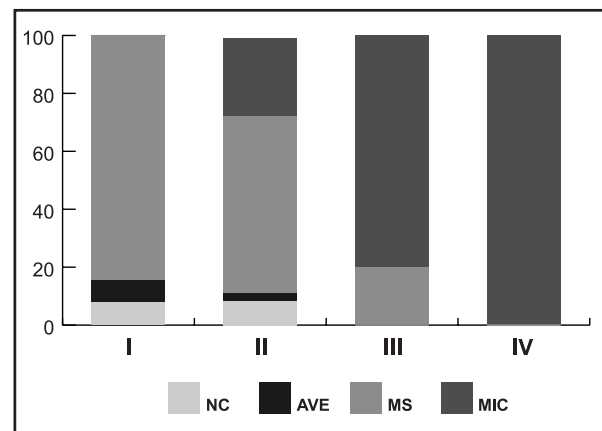


Figura 5
Mecanismos de morte ocorridos nos pacientes com insuficiência cardíaca, segundo a classe funcional após o tratamento inicial
NC=morte não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

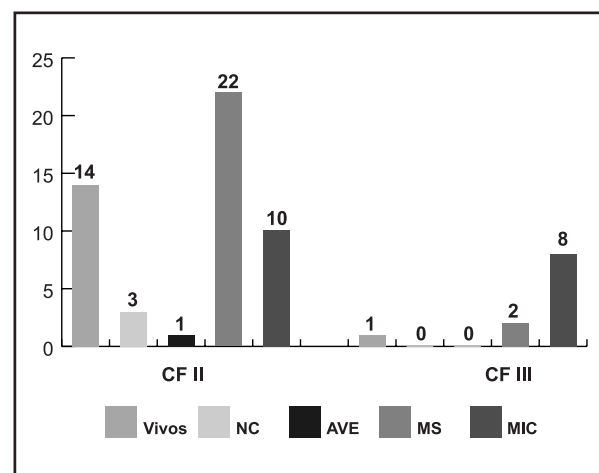


Figura 6
Mecanismos de morte ocorridos nos pacientes com insuficiência cardíaca, FE <35% e classe funcional II e III (critérios de admissão no estudo SCD-Heft)
Está representado o número absoluto de pacientes
NC=morte não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico, presumivelmente embólico; MS=morte súbita; MIC=morte por insuficiência cardíaca

Discussão

Os resultados do presente estudo revelam que a morte cardíaca foi a causa de 83% dos óbitos ocorridos nesta coorte não selecionada de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, demonstrando a grande importância da cardiopatia chagásica na história natural desses pacientes e o seu enorme impacto epidemiológico nas regiões endêmicas. Por outro lado, este estudo mais uma vez confirma o excelente prognóstico dos pacientes com eletrocardiograma normal, conforme já demonstrado previamente por outros autores²⁰⁻²²: a mortalidade foi baixa e não houve nenhum óbito de causa cardíaca ocorrendo durante todo o período de acompanhamento.

Morte súbita, insuficiência cardíaca e AVE, presumivelmente embólico, foram os mecanismos de morte de causa cardíaca encontrados na coorte estudada, resultado em acordo com todos os estudos prévios. A controvérsia reside na importância relativa da morte súbita e da insuficiência cardíaca como principais mecanismos de morte nesses pacientes. Na coorte aqui estudada, a morte súbita foi responsável por 68% de todos os óbitos de causa cardíaca, percentual praticamente idêntico ao de Rassi et al. (67%), em uma coorte ambulatorial de 444 pacientes com cardiopatia chagásica crônica¹³. Em geral, os estudos mais recentes e de coortes ambulatoriais também indicam a morte súbita como mecanismo predominante de morte, seguido por insuficiência cardíaca.

A análise da função ventricular mostrou diferenças significativas na fração de ejeção e nos diâmetros cavitários segundo os mecanismos de morte. A fração de ejeção média foi de 25% (disfunção grave) nos pacientes que faleceram de insuficiência cardíaca, 38% (disfunção moderada) nos pacientes com morte súbita; 51% (disfunção leve) nos pacientes que faleceram de AVE embólico e de 56% (função normal) nos pacientes com morte não-cardíaca. Não são encontrados na literatura outros estudos clínicos semelhantes para a comparação dos resultados. Estudo anatomopatológico prévio realizado por Lopes et al., no entanto, descreveu resultados superponíveis²³. Neste estudo, o grau de acometimento miocárdico também foi diferente segundo os mecanismos de óbito, sendo significativamente menos acentuado entre os pacientes com morte súbita quando comparado aos pacientes que faleceram de insuficiência cardíaca. O coração do paciente falecido de morte súbita inesperada apresentava formato normal ou ligeiramente alongado, com cavidades normais ou apenas discretamente dilatadas (geralmente o ventrículo esquerdo), em contraste com o coração

dos pacientes que faleceram com história prévia de insuficiência cardíaca, nos quais, em regra, houve acentuada dilatação de todas as cavidades, especialmente as ventriculares, resultando em um formato globoso do coração.

No presente estudo, a morte súbita foi o mecanismo de morte mais frequente para qualquer faixa de fração de ejeção considerada. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a morte súbita também foi o principal mecanismo de morte na totalidade do grupo, mas na minoria de pacientes que permaneceu em classe funcional III ou IV após o tratamento clínico otimizado, o mecanismo de morte predominante foi a insuficiência cardíaca. Estes resultados trazem importantes implicações terapêuticas.

Baseadas em diversos ensaios clínicos recentes^{19,24,25}, as atuais diretrizes para o diagnóstico e o tratamento da insuficiência cardíaca recomendam o uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) nos pacientes com fração de ejeção <30% ou 35%, e expectativa de vida maior que 1 ano²⁶⁻²⁸. O maior destes ensaios clínicos - SCD-Heft¹⁹ - incluiu pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica e não-isquêmica, em classe funcional II e III, com fração de ejeção <35% e demonstrou redução significativa da mortalidade (RRR de 23%) nos pacientes randomizados para uso de CDI, quando comparados ao grupo-placebo e ao grupo randomizado para uso de amiodarona. A aplicação dessa recomendação na presente coorte poderia evitar 24 mortes súbitas entre os 46 óbitos dos 61 pacientes com as características do referido estudo, com um número necessário para tratar (NNT) de 2,5. Entre os 50 pacientes em classe funcional II, esta recomendação teria um NNT ainda mais favorável, com o potencial de evitar 22 mortes súbitas dos 35 óbitos ocorridos (NNT de 2,27). Nos 11 pacientes em classe funcional III, o elevado predomínio de morte por insuficiência cardíaca (responsável por 80% dos óbitos neste grupo) limitaria os benefícios do uso de CDI, que teria o potencial de prevenir 2 mortes súbitas dos 10 óbitos ocorridos (NNT de 5,5).

A aplicação da recomendação destas diretrizes na cardiopatia chagásica crônica, por outro lado, não contemplaria um número expressivo de mortes súbitas que ocorrem em pacientes com insuficiência cardíaca e classe funcional I (11 dos 14 óbitos ocorridos em 60 pacientes) e nos pacientes sem insuficiência cardíaca e/ou com fração de ejeção >35%, que também têm na morte súbita o seu mecanismo predominante de morte.

A estratificação do risco de morte súbita entre os pacientes com cardiopatia chagásica crônica com

utilização de outros preditores prognósticos, além da fração de ejeção e da presença de insuficiência cardíaca é, portanto, uma prioridade e um grande desafio, carecendo ainda de novos estudos. Um sistema de escore que inclua parâmetros da repolarização ventricular e de disautonomia pode ser um caminho para investigações no futuro, que nos permitam identificar e prevenir de forma custo-eficaz a morte súbita neste importante contingente de pacientes.

Conclusões

Morte cardíaca, relacionada à cardiopatia chagásica, foi a causa de 83% dos óbitos ocorridos nesta coorte não selecionada de pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Morte súbita foi o mecanismo de morte mais freqüente para a coorte geral e para qualquer faixa de fração de ejeção considerada. Morte por insuficiência cardíaca só ocorreu em pacientes com FE <35%, sendo o mecanismo mais freqüente de óbito nos pacientes que permaneceram em classe funcional III ou IV após o tratamento clínico otimizado. AVE presumivelmente embólico foi um mecanismo de morte significativo entre os pacientes com função sistólica preservada ou levemente deprimida.

Referências

1. WHO. Control of Chagas Disease. Second Report of a WHO expert committee. Geneva. WHO Technical Report Series. 2002;905:109.
2. Schuminis GA, Zicker F, Moncayo A. Interruption of Chagas's Disease transmission through vector elimination. *Lancet*. 1996;348:1071.
3. Prata A. Prognóstico e complicações da doença de Chagas. *Rev Goiana Med*. 1959;5:87-96.
4. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1964;17:313-46.
5. Brasil A. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1965;18:365-80.
6. Pugliese C, Lessa I, Santos Filho A. Estudo da sobrevida na miocardite crônica de Chagas descompensada. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1976;18:191-201.
7. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982 (Tese de doutorado). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1982:376p.
8. Espinosa R, Carrasco HA, Belamdria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985;8:45-56.
9. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, et al. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais-Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985;80:73-80.
10. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, et al. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. *Circulation*. 1987;76:556-62.
11. Carrasco HA, Parada H, Guerrero I, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamics findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1994;43:27-38.
12. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB. Predictors of mortality in chronic Chagas heart disease. Long-term follow-up of 987 subjects for up to 22 years. *J Am Coll Cardiol*. 1998;34 (suppl C):107C.
13. Rassi Jr A, Waktare JEP, Rassi SG. Chagas heart disease: long-term prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction. *PACE*. 1999;22 (Part II):862.
14. Menezes M, Rocha A, Silva AC, et al. Causas básicas de morte em chagásicos idosos. *Arq Bras Cardiol*. 1989;52:75-78.
15. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 1989;118:1259-265.
16. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (org). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:742-79.
17. Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, et al. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*. 1994;84:261-67.
18. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, and TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:34-51.
19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
20. Coura JR, Pereira JB. A follow-up of Chagas' disease in two endemic areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985;79:107-12.
21. Mota EA, Guimarães AC, Santana OO, et al. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42:429-40.
22. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75:1140-145.

23. Lopes ER, Chapadeiro E, Tafun WL, et al. Peso do coração e tipo de morte no chagásico crônico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1970;12:293-97.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
25. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al., for the DEFINITE investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-158.
26. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1-82.
27. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehl205.
28. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol*. 2006;22(1):23-45.