

# Mecanismo de Morte e Grau de Acometimento Miocárdico na Fase Crônica da Doença de Chagas

7

## Death Mechanisms and Myocardial Effect Levels in the Chronic Phase of Chagas Disease

Sérgio Salles Xavier<sup>1,2</sup>, Paula Haffner<sup>2</sup>, Andréa Silvestre de Sousa<sup>1</sup>, Marcelo Teixeira de Holanda<sup>1</sup>,  
Paulo Henrique Rosado de Castro<sup>1</sup>, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil<sup>1</sup>,  
Alejandro Hasslocher-Moreno<sup>1</sup>

**Objetivo:** Avaliar os mecanismos de morte, correlacionando-os com o grau de acometimento miocárdico na fase crônica da doença de Chagas (DC).

**Métodos:** Foi analisada uma coorte de 1167 pacientes com DC recrutados entre 03/1990 e 12/2003. Todos foram submetidos a exame clínico, ECG, RX tórax e ECO. Na avaliação da gravidade do acometimento miocárdico, foi utilizada a classificação preconizada pelo Consenso Brasileiro em DC(2005) e a FE do VE estimada ao ECO.

**Resultados:** Durante 67±43 meses de seguimento ocorreram 106 óbitos, 82 de causa cardíaca, sendo: 54 mortes súbitas (MS), 22 mortes por IC refratária e 6 mortes decorrentes de AVE embólico. O mecanismo de óbito variou de acordo com o estágio da cardiopatia ( $p<0,0001$ ) e com o grau de disfunção ventricular ( $p<0,0001$ ). MS foi o mecanismo mais freqüente de óbito em todos os estágios, exceto no estágio D em que predominou a morte por IC. A maioria dos óbitos por AVE ocorreu em pacientes sem IC. A média da FE do VE foi diferente nos diversos mecanismos de morte: 28±8% nos óbitos por IC refratária, 39±17% na MS, 51±19% nos óbitos por AVE embólico e 57±13% nos pacientes com morte não-cardíaca ( $p<0,0001$ ).

**Conclusões:** MS foi o mecanismo predominante de óbito, ocorrendo freqüentemente em pacientes sem IC e/ou com FE >35%. IC progressiva foi o principal mecanismo de óbito entre os pacientes no estágio D e foi associada à disfunção sistólica do VE mais avançada. AVE embólico foi uma causa de óbito minoritária nesta coorte, sendo associada a menor grau de acometimento miocárdico.

**Objective:** To assess death mechanisms, correlating them to myocardial effect levels in the chronic phase of Chagas disease.

**Methods:** A cohort of 1,167 patients with Chagas disease was analyzed, recruited between March 1990 and December 2003. All of them underwent a clinical examination, ECG, chest X-ray and ecocardiogram. In order to evaluate the severity of the myocardial effects, the ranking drawn up by the Brazilian Consensus on Chagas Disease (2005) was used, with the left ventricle ejection fraction (LVEF) estimated through the ecocardiogram.

**Results:** There were 106 deaths during 67±43 months of follow-up, 82 of them due to cardiac factors: 54 sudden deaths, 22 deaths due to refractory congestive heart failure (CHF) and 6 deaths caused by embolic encephalic vascular accident (EVA). The death mechanism varied, depending on the cardiopathy stage ( $p<0,0001$ ) and the level of ventricular dysfunction ( $p<0,0001$ ). Sudden death was the most frequent death mechanism at all stages except stage D, where death through CHF prevailed. Most deaths caused by EVA occurred in patients without CHF. The average LVEF differed in the various death mechanisms: 28±8% of the deaths by refractory CHF, 39±17% for sudden deaths, 51±19% for deaths due to embolic EVA and 57±13% in patients with non-cardiac death ( $p<0,0001$ ).

**Conclusions:** Sudden death was the predominant death mechanism, noted frequently in patients without CHF and / or with EF >35%. Progressive CHF was the main death mechanism among D stage patients, associated with more advanced systolic dysfunction of the left ventricle. Embolic EVA was a minor cause of death in this cohort, associated with fewer myocardial effects.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas, Mecanismo de morte, Função ventricular

**Keywords:** Chagas disease, Death mechanism, Ventricular function

<sup>1</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / FIOCRUZ (RJ)

<sup>2</sup>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Quase um século após a sua descrição original, a doença de Chagas permanece um grave problema de saúde pública na América Latina. Programas de prevenção da transmissão implantados no cone Sul, a partir da década de 80, têm diminuído de forma significativa o número de indivíduos infectados: de cerca de 18 milhões nos anos 90<sup>1</sup> para cerca de 11 milhões em estimativa mais recente, mas aproximadamente 100 milhões de pessoas permanecem em risco de infecção<sup>2</sup>. Cerca de 30% dos pacientes infectados evoluem para cardiopatia chagásica crônica, forma clínica mais freqüente e de mais elevada morbimortalidade<sup>3-6</sup>.

Diversos estudos prévios descrevem os mecanismos de morte na fase crônica da doença de Chagas, com resultados conflitantes<sup>7-16</sup>. Morte súbita, insuficiência cardíaca refratária e eventos embólicos têm sido descritos como os principais mecanismos de morte, mas a importância relativa de cada um desses mecanismos tem variado nos diversos estudos publicados.

Além disso, nenhum destes estudos procurou correlacionar o mecanismo de morte com o grau de disfunção ventricular e o estágio da cardiopatia, segundo a classificação atual preconizada pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, de 2005<sup>17</sup>.

O objetivo do presente estudo é descrever os mecanismos de morte em uma grande coorte de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, correlacionando-os com o grau de acometimento cardíaco, definido tanto pelo grau de disfunção ventricular quanto pelo estágio da cardiopatia, de acordo com a classificação atual preconizada pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, de 2005.

## Metodologia

Estudo prospectivo, longitudinal, de coorte, constituída por 1167 pacientes consecutivos com diagnóstico de doença de Chagas, confirmados por pelo menos 2 técnicas sorológicas distintas (imunofluorescência e ELISA), recrutados no período de 03/1990 a 12/2004 e seguidos até 03/2005. Pacientes com evidências de cardiopatia não-chagásica foram excluídos da coorte.

Os pacientes incluídos são de procedências diversas: 35% foram encaminhados por bancos de sangue, 13% foram recrutados a partir de busca ativa, através 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 pública (28%), privada (13%) ou por procura espontânea (11%).

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.

A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada ao ecocardiograma de forma objetiva, por meio do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen (modo M)<sup>18</sup>. Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao eco bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida<sup>19</sup>.

De acordo com os dados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, os pacientes foram classificados, segundo o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, de 2005 em: sem cardiopatia aparente (avaliação clínica, eletrocardiográfica e radiológica normais); estágio A (ECG alterado e ECO normal); estágio B1 (ECG e ECO alterados, com fração de ejeção do VE  $\geq 45\%$ ); estágio B2 (ECG e ECO alterados com fração de ejeção do VE  $< 45\%$ ); estágio C (insuficiência cardíaca compensada) e estágio D (insuficiência cardíaca refratária).

Para avaliar os mecanismos de morte de acordo com a função ventricular, os pacientes com evidências eletrocardiográficas de cardiopatia chagásica crônica (excluídos, portanto, os pacientes com ECG normal), foram estratificados em 5 grupos, de acordo com a fração de ejeção do VE:  $\geq 55\%$ ; 45-54%; 35-44%; 25-34% e  $< 25\%$ .

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 prazo de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável<sup>20</sup>;
- . Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, geralmente secundária a baixo débito cardíaco ou às suas complicações<sup>21</sup>;
- . Morte por um evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio isquêmico sistêmico, presumivelmente embólico. No caso específico de acidente

vascular encefálico embólico foram utilizados os critérios de TOAST<sup>22</sup>.

Na análise estatística foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas e o ANOVA, com correção de Bonferroni, para a comparação de médias entre os grupos. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição da amostra. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, estratificadas de acordo com o estágio da classificação, foram construídas e comparadas pelo teste de log-rank. O nível de significância utilizado foi de 5%.

## Resultados

### Características gerais da coorte

A média de idade da coorte foi de 46±12 anos, com leve predomínio do sexo feminino (53%). A distribuição dos pacientes da coorte, de acordo com

**Tabela 1**  
Distribuição dos pacientes da coorte de acordo com a classificação atual do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas

Estágio	n	%
ECG normal	525	45
Estágio A	341	29
Estágio B1	132	11
Estágio B2	94	8
Estágio C	52	5
Estágio D	23	2

a classificação atual do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas é mostrada na Tabela 1. A distribuição dos pacientes com evidências eletrocardiográficas de cardiopatia chagásica crônica de acordo com a fração de ejeção é mostrada na Tabela 2.

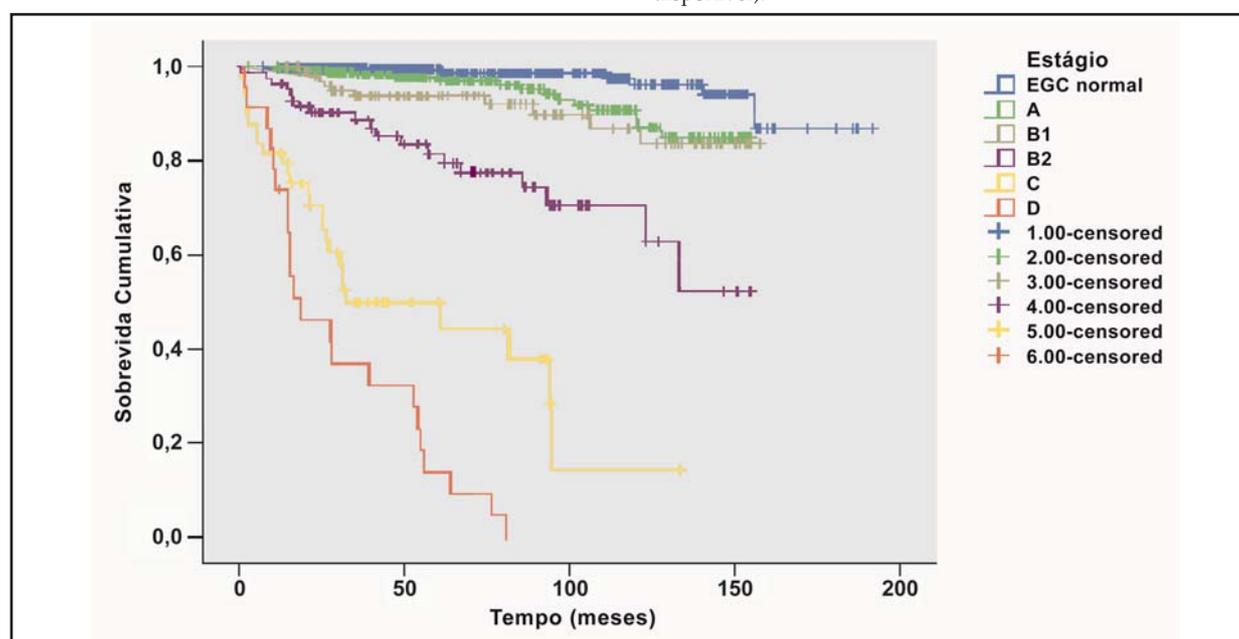
O tempo médio de acompanhamento foi de 67±43 meses, com taxa de seguimento completo de 88%. Nesse período ocorreram 106 óbitos, 82 dos quais de causa cardíaca (decorrentes da cardiopatia chagásica), sendo 54 mortes súbitas, 22 mortes por insuficiência cardíaca refratária e 6 mortes decorrentes de AVE isquêmico, presumivelmente embólico. Curvas de sobrevida da coorte, estratificadas de acordo com o estágio da doença e com a fração de ejeção estão representadas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Nos pacientes com ECG normal, a mortalidade foi de 1,7%, e todos os 9 óbitos foram de causa não-cardíaca. Nos pacientes com ECG alterado, a

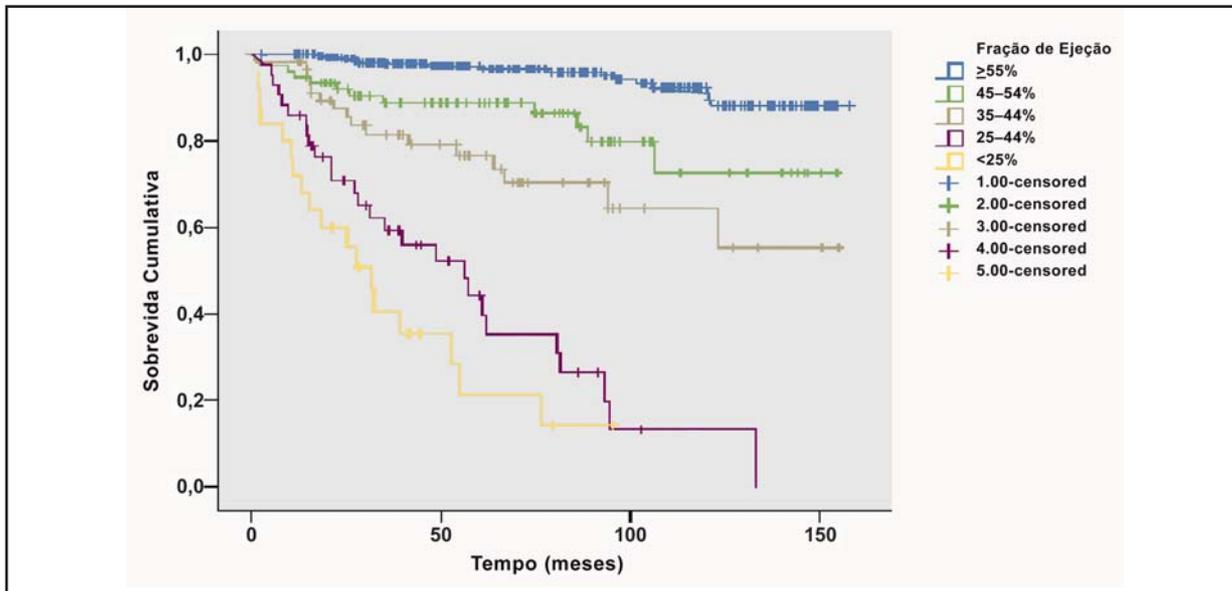
**Tabela 2**  
Distribuição da coorte de acordo com a fração de ejeção

Fração de ejeção	n	%
≥55%	393	63
45% – 54%	89	14
35% – 44%	66	10
25% – 34%	48	8
<25%	30	5

Dados referentes a 626 pacientes com ECG alterado (em 16 pacientes a informação sobre a fração de ejeção do VE não estava disponível).



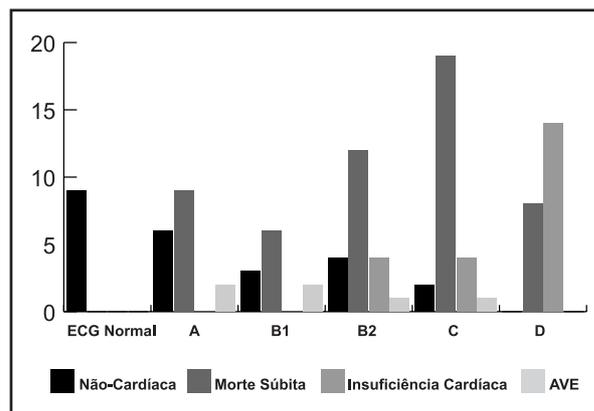
**Figura1**  
Curva de sobrevida da coorte estratificada de acordo com o estágio da doença



**Figura 2**  
Curva de sobrevivência da coorte estratificada de acordo com fração de ejeção  
p<0,0001

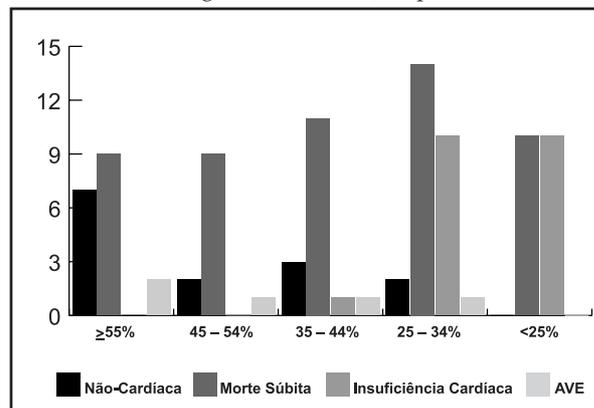
Dados referentes a 626 pacientes com ECG alterado (em 16 pacientes a informação sobre a fração de ejeção do VE não estava disponível).

mortalidade foi de 15% (97 óbitos - p<0,0001) em relação aos pacientes com ECG normal e, em 84,5% destes pacientes a cardiopatia chagásica foi considerada a causa direta do óbito. Nestes pacientes o mecanismo de óbito variou de acordo com o estágio da cardiopatia (Figura 3) e com o grau de disfunção ventricular (Figura 4). Morte súbita foi o mecanismo mais frequente de óbito em todos os estágios, com exceção do estágio D, em que predominou a morte por insuficiência cardíaca. Dos 54 casos de morte súbita, 27 (50%) ocorreram em pacientes sem insuficiência cardíaca na avaliação inicial e 19 (35%) ocorreram em pacientes sem insuficiência cardíaca durante todo o acompanhamento. A maior parte dos óbitos por AVE ocorreu em pacientes sem insuficiência cardíaca na avaliação inicial (5 dos 6 casos) e sem insuficiência cardíaca durante todo o acompanhamento (4 dos 6 casos).



**Figura 3**  
Mecanismo de morte (número absoluto de óbitos) de acordo com o estágio da classificação. p<0,0001

Em relação à função ventricular, morte súbita foi o mecanismo mais frequente de óbito em todas as faixas de fração de ejeção examinadas, ocorrendo com igual frequência à morte por insuficiência cardíaca nos pacientes com fração de ejeção inferior a 25%. Em 20 dos 21 óbitos (95%) por insuficiência cardíaca, a fração de ejeção inicial do VE era inferior a 35%. Dos 54 casos de morte súbita, 15 (28%) ocorreram em pacientes com função sistólica normal ou apenas levemente deprimida (fração de ejeção de VE ≥45%). A média da fração de VE foi significativamente diferente entre os pacientes que apresentaram morte súbita como primeira manifestação, em comparação com os pacientes com

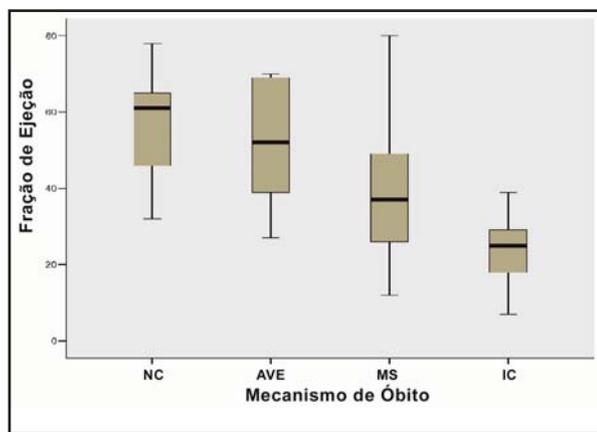


**Figura 4**  
Mecanismo de morte (número absoluto de óbitos) de acordo com a fração de ejeção. p<0,0001

Dados referentes a 626 pacientes com ECG alterado (em 16 pacientes a informação sobre a fração de ejeção do VE não estava disponível).

história de insuficiência cardíaca prévia (inicial ou evolutiva):  $55\pm 13\%$  vs  $29,5\pm 11\%$ , respectivamente -  $p<0,0001$ . A maior parte dos óbitos por AVE (3 dos 5 - 60%) ocorreu em pacientes com fração de ejeção inicial  $\geq 45\%$ .

Analisando de outra forma, a média da fração de ejeção do VE foi significativamente diferente nos diversos mecanismos de morte:  $28\pm 8\%$  nos óbitos por IC refratária,  $39\pm 17\%$  nos pacientes que faleceram de morte súbita,  $51\pm 19\%$  nos pacientes que faleceram de AVE embólico e  $57\pm 13\%$  nos pacientes com morte não cardíaca -  $p<0,0001$  (Figura 5).



**Figura 5**

Fração de ejeção de acordo com mecanismo de óbito  $p<0,0001$

NC=não-cardíaca; AVE=morte por acidente vascular encefálico embólico; MS=morte súbita; IC=morte por insuficiência cardíaca

## Discussão

Os resultados do presente estudo confirmam o grande impacto negativo que a cardiopatia chagásica causa na sobrevivência dos pacientes infectados pelo *T. cruzi*: 77% dos óbitos durante o período de acompanhamento foram diretamente relacionados à cardiopatia e suas complicações, número bastante semelhante ao descrito em estudos prévios de campo (Kloetzel & Dias<sup>23</sup>: 85%; Puigbó et al.<sup>24</sup>: 69%; Moleiro et al.<sup>25</sup>: 80%; Borges-Pereira<sup>26</sup>: 70%). É importante ressaltar que, durante o acompanhamento, todos os pacientes tiveram acesso a tratamento farmacológico, com medicamentos distribuídos gratuitamente pela farmácia do IPEC, e a tratamento não-farmacológico (marca-passo e desfibrilador implantável) que foram utilizados conforme recomendado pelas diretrizes. Como o período de acompanhamento foi muito longo, o tratamento instituído variou ao longo do tempo, acompanhando a própria evolução do tratamento da insuficiência cardíaca e dos distúrbios

de ritmo. Não obstante isso, o impacto da cardiopatia chagásica na mortalidade dos pacientes infectados foi bastante significativa durante todo o período de acompanhamento.

Por outro lado, os resultados também confirmam o excelente prognóstico dos pacientes com doença de Chagas e ECG normal: mortalidade de apenas 2% em um período médio de acompanhamento de 67 meses, com nenhum óbito de causa cardíaca em todo este período. Resultados semelhantes têm sido descritos por outros autores<sup>11,12,14</sup>.

No presente estudo, a morte súbita foi o mecanismo principal de óbito, responsável por cerca de 2/3 das mortes de causa cardíaca. Estudos prévios têm revelado resultados conflitantes, provavelmente devido ao tipo de paciente selecionado para acompanhamento. Nas coortes incluindo apenas pacientes ambulatoriais, como a do presente estudo, predomina a morte súbita<sup>11,16,23,26</sup>. Por exemplo, Rassi<sup>16</sup> et al., em estudo recente com coorte ambulatorial de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, descreve a morte súbita como responsável por 63% dos óbitos, número bastante semelhante ao presente estudo. Já nas coortes derivadas de hospitais terciários ou de pacientes com insuficiência cardíaca, predomina a morte por falência de bomba<sup>7,14,25</sup>.

A correlação entre o mecanismo de morte e o estágio da cardiopatia no presente estudo confirma estes dados: a morte súbita foi o mecanismo predominante de óbito em todos os estágios, com exceção dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada (estágio D) em que predominou a morte por insuficiência cardíaca.

Um dado de fundamental importância no presente estudo é o número expressivo de mortes súbitas que ocorreram em pacientes sem o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca. A possibilidade de morte súbita, como manifestação clínica inicial da doença de Chagas, já tinha sido descrita pelo próprio Carlos Chagas, e o termo morte súbita inesperada foi sugerido por Lopes et al. para estes casos, em contraste com a morte súbita esperada, que ocorreria em pacientes já com diagnóstico de insuficiência cardíaca, mesmo que compensada<sup>27</sup>. No presente estudo, 50% dos casos de morte súbita ocorreram em pacientes sem insuficiência cardíaca na avaliação inicial, e 35% ocorreram em pacientes que nunca apresentaram insuficiência cardíaca (morte súbita inesperada).

Este menor grau de acometimento miocárdico, em um número expressivo de pacientes com morte súbita, já tinha sido demonstrado previamente em estudo de autópsia<sup>27</sup> no qual 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, de regra, houve acentuada dilatação de todas as cavidades, especialmente as ventriculares, resultando em um formato globoso do coração. Os resultados do presente estudo estão de acordo com estes dados, demonstrando não só uma fração de ejeção média significativamente inferior entre os pacientes que faleceram de insuficiência cardíaca quando comparado aos que faleceram de morte súbita, como também uma fração de ejeção significativamente inferior entre os pacientes com morte súbita "esperada" em relação à "inesperada". Além disso, em 28% dos casos de morte súbita a fração de ejeção inicial era normal ou apenas levemente deprimida.

Morte súbita, principalmente a do tipo inesperada, é, portanto, um evento que freqüentemente interrompe a evolução da cardiopatia chagásica crônica, vitimando pacientes que ainda poderiam ter uma sobrevivência razoável, considerando o grau de acometimento miocárdico, caso ela fosse evitada. Considerando que a maioria dos casos de morte súbita é decorrente de taquiarritmia ventricular, estes dados demonstram mais uma vez o caráter arritmogênico dessa cardiopatia e a necessidade de estratégias de estratificação de risco específicas na cardiopatia chagásica que permitam uma utilização adequada dos dispositivos existentes (cardiodesfibriladores implantáveis - CDI) para a prevenção de morte súbita.

Nas diretrizes atuais para a prevenção primária da morte súbita nas cardiopatias isquêmicas e não-isquêmicas, a indicação do CDI se baseia fundamentalmente na presença de insuficiência cardíaca e na fração de ejeção inferior a 35%. A aplicação dessas diretrizes nos pacientes com doença de Chagas deixaria de evitar um número muito expressivo de mortes súbitas que ocorrem em pacientes sem IC e com função ventricular mais preservada e que teoricamente teriam um potencial de benefício muito maior, considerando o seu menor acometimento miocárdico. A grande dificuldade está em identificar esses pacientes. Embora o número absoluto seja expressivo, semelhante ao número de casos nos pacientes com IC e disfunção do VE, a incidência em percentual é pequena. Este paradoxo, descrito para a morte súbita em geral, representa um grande desafio<sup>28</sup>.

As diferenças no grau de acometimento miocárdico entre os principais mecanismos de morte na doença

de Chagas demonstram a necessidade de estratégias de estratificação de risco específicas para cada mecanismo. Escores de risco para mortalidade total não contemplam as particularidades de cada mecanismo de morte, que vão exigir também estratégias de prevenção específicas. Por exemplo, em estudo recente em nossa coorte, a incidência e os preditores de risco de AVE embólico na doença de Chagas foram identificados, e um escore de risco de AVE foi construído<sup>29</sup>. Neste escore, a função ventricular foi um importante preditor, mas com um ponto de corte (definido pela curva ROC) de 55%, bem acima do ponto de corte da morte súbita e da morte por insuficiência cardíaca. Além disso, aneurisma apical foi um preditor independente de risco de AVE nesses pacientes, mas não foi preditor de morte súbita ou morte cardíaca<sup>30</sup>.

## Conclusões

Morte súbita foi o mecanismo mais freqüente de óbito nesta grande coorte de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, ocorrendo em um número expressivo de pacientes sem insuficiência cardíaca e/ou com fração de ejeção >35%. Insuficiência cardíaca progressiva foi o mecanismo de óbito mais freqüente entre os pacientes no estágio D da classificação atual (IC refratária) da doença de Chagas e, como era de se esperar, foi associado à disfunção sistólica do VE mais avançada. AVE embólico foi uma causa de óbito minoritária nesta coorte, sendo associada a menor grau de acometimento miocárdico.

## Referências

1. WHO: Control of Chagas disease. WHO Technical Report Series. 1991;811:1-95.
2. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas' disease control in Latin America: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:603-12.
3. Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, et al. Chagas' disease. A clinical, epidemiological and pathologic study. Circulation. 2004;14:1035-1060.
4. Dias JCP. Cardiopatia chagásica: História natural. In: Cançado JR, Chuster M (eds). Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas de Pesquisa Médica; 1985:99-113.
5. 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. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1985;80:73-80.
6. Espinosa R, Pericci L, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators in chronic chagasic cardiopathy. Int J Cardiol. 1991;30:195-202.

7. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1964;17:313-46.
8. Brasil A. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1965;18:365-80.
9. Macedo VO. Influência da exposição à reinfeção na evolução da doença de Chagas. *Rev Pat Trop.* 1976;5:33-115.
10. 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.
11. 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.
12. Espinosa R, Carrasco HA, Blandria F. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol.* 1985;8:45-56.
13. Acquatella H, Cataliotti F, Gómez-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.
14. Carrasco HA, Parada H, Guerreiro L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43:27-38.
15. Rodrigues-Salas LA, Klein E, Acquatella H, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography.* 1998;15:271-78.
16. Rassi-Jr A, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
17. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(suppl III):1-29.
18. Teicholz LE, Kreulen T. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37:7-11.
19. 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.
20. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:742-79.
21. 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.
22. 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.
23. Kloetzel K, Dias JCP. Mortality in Chagas' disease: Life-table for the period 1949-1967 in an unselected population. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1968;10:5-8.
24. Puigbó JJ, Rhode JRN, Barrios HG, et al. Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemidad chagásica. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1969;66:112-20.
25. Moleiro F, Pifano F, Anselmi G, et al. La dinámica epidemiológica de la enfermedad de Chagas en el Valle de los Naranjos. Estado de Carabobo, Venezuela. III – Evaluación longitudinal del daño miocárdico en casos de enfermedad de Chagas en fase crónica del Valle de los Naranjos. Estado de Carabobo, Venezuela. *Arch Venezolanos Med Trop Parasitol.* 1973;5:47-83.
26. Borges-Pereira J. Doença de Chagas humana: estudo da infecção crônica, morbidade e mortalidade em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil (1976-1996). [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ; 1997.
27. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1975;9:269-82.
28. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):86-96.
29. Sousa AS. Incidência e escores de risco de acidente vascular encefálico cardioembólico em uma coorte de 1043 pacientes com doença de Chagas: Avaliação do prognóstico e proposta de estratégias de prevenção. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
30. Xavier SS, Sousa AS, Brasil PEAA, et al. Aneurisma apical na fase crônica da doença de Chagas: prevalência e valor prognóstico. *Rev SOCERJ.* 2005;18;4:351-56.