

Artigo  
Original

1

## O Valor Prognóstico da Largura do QRS nos Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica

Prognostic Value of QRS Width in Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy

Marcelo Iorio Garcia<sup>1,2</sup>, Andréa Silvestre de Sousa<sup>3</sup>, Marcelo Teixeira Holanda<sup>3</sup>, Paula Maíra Alves Haffner<sup>1</sup>,  
Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil<sup>3</sup>, Alejandro Hasslocher-Moreno<sup>3</sup>, Sérgio Salles Xavier<sup>1,3</sup>

### Resumo

**Fundamentos:** O valor prognóstico da largura do complexo QRS(LQRS) na cardiopatia chagásica crônica(CCC) ainda não foi estudado. A alta prevalência do BRD nessa população, bem como o seu surgimento precoce, torna essa informação prognóstica fundamental.  
**Objetivos:** 1. Avaliar o valor prognóstico da LQRS em relação à mortalidade em uma coorte de pacientes com CCC e nos seguintes subgrupos: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <45%; insuficiência cardíaca (IC); e sem bloqueio do ramo direito (BRD). 2. Correlacionar a LQRS com a FEVE ao ecocardiograma.

**Métodos:** Estudo observacional, de coorte, com 612 pacientes portadores de CCC acompanhados de março de 1990 a dezembro de 2003 e submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica. Foi realizada análise retrospectiva da LQRS dos eletrocardiogramas iniciais, correlacionando-a com dados clínicos e ecocardiográficos prospectivos. Na análise univariada foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste t de Student. Análise uni e multivariada de Cox foram utilizadas para avaliar o valor prognóstico da LQRS. Curvas de sobrevida foram construídas e comparadas pelo teste de log-rank.

**Resultados:** Acompanhamento de 67±44 meses, seguimento completo em 89%. Ocorreram 91 óbitos (76 cardíacos). A correlação entre LQRS e FEVE foi fraca ( $r=-0,187$ ). A LQRS, testada como variável contínua, foi preditora de morte total ( $p=0,004$ ) e cardíaca ( $p=0,011$ ); porém quando dicotomizada em 120ms perdeu seu poder preditivo. No modelo multivariado, a LQRS deixou de ser preditora de morte. O mesmo aconteceu nos subgrupos pré-especificados.

### Abstract

**Background:** The prognostic value of QRS width (QRSW) in chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) has not yet been studied. The high prevalence of right bundle branch block (RBBB) in this population, together with its early appearance, makes this information vital for prognoses.

**Objectives:** 1. To evaluate the prognostic value of QRSW for mortality in a cohort of CCC and the following sub-groups: left ventricular ejection fraction (LVEF) <45%, heart failure (HF) and patients without RBBB. 2. To correlate the QRSW with the LVEF on the echocardiogram.

**Methods:** Observational study of a cohort of 612 patients with CCC monitored from March 1990 to December 2003 and undergoing clinical, electrocardiography, radiological and echocardiography evaluations. A retrospective analysis of the QRSW in the initial electrocardiograms was correlated to prospective echocardiographic and clinical data. For the univariate analysis, chi-square and t-Student tests were conducted. To analyze the prognostic value of QRSW, univariate and Cox multivariate analyses were performed. Survival curves were constructed and compared (log-rank test).

**Results:** Follow-up for 67±44 months (with complete follow-up for 89%), with 91 deaths (76 cardiac). There was a weak correlation between QRSW and LVEF ( $r=-0.187$ ). Tested as a continuous variable, the QRSW served as a predictor of all cause mortality ( $p=0.004$ ) and cardiac mortality ( $p=0.011$ ). However, when dichotomizing at 120ms, QRSW has lost its predictive power. For the multivariate model, QRSW was not a predictor for cardiac and all cause mortality, with the same occurring in the pre-specified sub-groups.

<sup>1</sup> Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Unidade Coronariana - Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>3</sup> Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Conclusão:** Diferente de estudos em cardiopatia não-chagásica, a LQRS não foi uma variável prognóstica em pacientes com CCC.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia chagásica, Eletrocardiografia, Prognóstico

**Conclusion:** In contrast to studies of non-Chagas cardiomyopathy, QRSW was not a prognostic variable for CCC patients.

**Keywords:** Chagas cardiomyopathy, Electrocardiography, Prognosis

## Introdução

A doença de Chagas resulta da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, tendo sido descrita pela primeira vez em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas<sup>1</sup>. A doença representa, ainda nos dias de hoje, um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da Organização Mundial de Saúde estimavam entre 16 a 18 milhões o número de pessoas infectadas nos países latino-americanos<sup>2</sup>, sendo de 3 a 5 milhões no Brasil<sup>3</sup>.

Programas de prevenção primária da doença de Chagas implantados no Brasil na década de 80 envolvendo o combate ao vetor, a melhoria das condições habitacionais e o controle sorológico efetivo nos bancos de sangue resultaram em diminuição bastante significativa da transmissão<sup>4</sup>. Assim, as atenções hoje estão voltadas para o grande contingente de pacientes já infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, uma parcela significativa dos quais irá desenvolver a cardiopatia chagásica crônica (CCC), forma clínica mais prevalente e a maior determinante de sua gravidade. A insuficiência cardíaca (IC) na doença de Chagas geralmente tem evolução lenta, manifestando-se 20 anos ou mais após a infecção aguda.

O eletrocardiograma (ECG), apesar da grande evolução na área de imagem, permanece como elemento diagnóstico fundamental na CCC. Além disso, é considerado método sensível e que apresenta anormalidades precocemente<sup>5</sup>.

O distúrbio de condução mais freqüente na CCC é o bloqueio do ramo direito (BRD). Diferente das outras cardiopatias, onde o bloqueio do ramo esquerdo (BRE) reflete a extensão da doença, na cardiopatia chagásica o BRD é precoce, geralmente por lesão seletiva do sistema de condução, sem expressar necessariamente lesão miocárdica extensa<sup>6</sup>.

O valor prognóstico da largura do complexo QRS (LQRS) nas cardiopatias não-chagásicas está bem estabelecido, cujo distúrbio predominante é o BRE. A terapia de ressincronização cardíaca vem sendo indicada baseada na duração desse complexo.

O valor prognóstico da LQRS na cardiopatia chagásica crônica ainda não foi estudado. A alta prevalência do

BRD nessa população, bem como o seu surgimento precoce, torna essa informação prognóstica fundamental.

## Objetivos

O objetivo primário deste estudo é avaliar o valor prognóstico da largura do complexo QRS, em relação à mortalidade cardíaca, em uma coorte de pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

São objetivos secundários:

1. Avaliar o valor prognóstico da largura do complexo QRS, em relação à mortalidade total, em uma coorte de pacientes com cardiopatia chagásica crônica.
2. Avaliar o valor prognóstico da largura do complexo QRS, em relação à mortalidade cardíaca, nos seguintes subgrupos (pré-especificados): cardiopatia chagásica crônica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; cardiopatia chagásica crônica com insuficiência cardíaca; e cardiopatia chagásica crônica sem bloqueio do ramo direito.
3. Avaliar a relação entre a largura do complexo QRS e a função ventricular, estimada ao ecocardiograma, em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

## Metodologia

### Delineamento do Estudo

Após confirmação sorológica, todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-epidemiológica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica na semana de admissão. Os dados obtidos na avaliação inicial e no acompanhamento ambulatorial foram coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados, inicialmente no programa *EPI INFO* e posteriormente no programa *SPSS*, onde foram analisados.

Para a realização do presente estudo foram analisados os dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos obtidos na avaliação inicial e no período de acompanhamento, disponíveis no banco de dados. A largura do QRS não foi uma variável prevista no banco de dados inicial, sendo acrescentada

com o início do presente projeto, após uma revisão de todos os eletrocardiogramas iniciais (realizados na admissão do paciente na coorte). Neste estudo, portanto, foi realizada uma análise retrospectiva da LQRS, correlacionando-a com dados clínicos e ecocardiográficos prospectivamente coletados.

### Seleção de Pacientes

No período de março de 1990 a dezembro de 2003, 1271 pacientes consecutivos com diagnóstico sorológico confirmado de doença de Chagas foram avaliados no ambulatório do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ). Destes, 103 foram excluídos do presente estudo por apresentarem evidências de cardiopatia não-chagásica ou pela impossibilidade de permanecer em acompanhamento regular no IPEC. Dos 1168 pacientes restantes, 642 apresentaram critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de CCC e foram pré-selecionados para o presente estudo. Destes, 30 pacientes foram excluídos por apresentarem ritmo de marca-passo (MCP) no ECG inicial ou por apresentarem ECG inicial de qualidade insatisfatória para a medida adequada do QRS. Os 612 pacientes restantes constituíram a coorte do presente estudo.

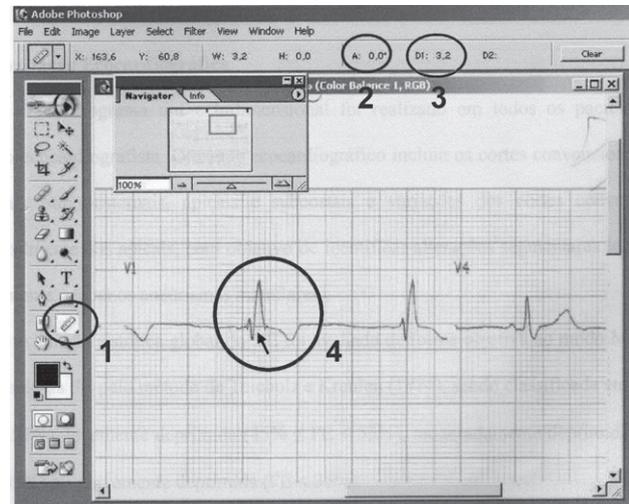
### Avaliação Eletrocardiográfica

O ECG de 12 derivações foi realizado na admissão à coorte em todos os pacientes, em repouso, com um registro em D2 para a avaliação de arritmias.

Os traçados foram analisados de forma independente por dois observadores, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares. O código de Minnesota<sup>7</sup>, modificado para doença de Chagas<sup>8</sup>, foi utilizado para padronizar a interpretação do ECG.

A medida da LQRS foi realizada através da digitalização dos ECGs de 12 derivações (registrados em uma velocidade do papel de 25mm/s e amplitude de 10mm/mV). Os ECGs foram ampliados 100%, e a medida manual do QRS foi realizada no complexo de maior duração, através de *software* disponível (resolução de 0,25 mm = 10ms) – programa *Adobe Photoshop* 7.0. Foram medidos pelo menos três complexos QRS de cada traçado, obtendo-se uma média entre eles (Figura 1).

Quarenta e cinco ECG, escolhidos aleatoriamente, foram analisados novamente com pelo menos seis meses após a medida inicial, para avaliar a variação intra-observador. Os mesmos 45 traçados foram também analisados por um segundo observador, para avaliar a variação interobservador.



**Figura 1**

A medida da largura do QRS

Círculo 1: “ferramenta” de medida do *Adobe Photoshop* (régua);  
Círculo 2: ângulo da régua; Círculo 3: distância do QRS em mm;  
Círculo 4: QRS escolhido para medida; Seta: distância medida

### Avaliação Ecocardiográfica

Ecocardiograma (ECO) uni e bidimensional foi realizado em todos os pacientes pelo mesmo ecocardiografista. O exame incluiu cortes convencionais paraesternais, supra-esternais, 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 VE foi avaliada de forma objetiva ao modo M, através do cálculo da fração de ejeção (FE) pelo método de Teicholz e Kreulen<sup>9</sup>, sendo classificada em: normal ( $FE \geq 55\%$ ), levemente deprimida ( $45\% \leq FE < 55\%$ ), moderadamente deprimida ( $35\% \leq FE < 45\%$ ) ou gravemente deprimida ( $FE < 35\%$ ).

Devido ao caráter frequentemente segmentar da CCC<sup>10</sup>, a função sistólica global do VE também foi avaliada ao eco bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida<sup>11</sup>.

## Definições

### Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)

Foi considerado portador de CCC o indivíduo com sorologia positiva e anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco, sintomático ou não. As alterações ao ECG foram as seguintes: BRD completo (isolado ou associado à HBAE), EV, BAV de segundo grau ou completo, alterações primárias de

repolarização ventricular, frequência cardíaca abaixo de 40bpm, zona elétrica inativa, disfunção do nó sinusal, TVNS, fibrilação atrial e BRE<sup>12</sup>.

### Morte Cardíaca

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 tempo de 1 hora do início dos sintomas agudos<sup>13</sup>, em paciente previamente estável.
- Morte por IC: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de IC descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações<sup>14</sup>.
- Morte por um evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio cerebral isquêmico sistêmico, presumivelmente embólico, segundo critérios do estudo TOAST<sup>15</sup>.

### QRS alargado

O valor normal para a largura do complexo QRS é inferior a 120ms<sup>16</sup>. O complexo QRS foi considerado alargado quando  $\geq 120$ ms.

### Análise Estatística

Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 13.0. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar o padrão de distribuição das variáveis contínuas avaliadas. O coeficiente de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre variáveis contínuas (LQRS e FE). Foi construída uma curva ROC para testar o valor da LQRS no diagnóstico de disfunção ventricular moderada ou grave (FE<45%).

Na análise estatística univariada foram utilizados o teste qui-quadrado, para a comparação de variáveis categóricas, e o teste t de Student, para a comparação de médias entre dois grupos. Análise uni e multivariada

de Cox foi utilizada para avaliar o valor prognóstico da largura do QRS. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para a coorte como um todo, e estratificadas de acordo com variáveis de interesse, foram construídas e comparadas através do teste de log-rank.

O nível de significância considerado para todos os testes foi de 5%.

## Resultados

### Características gerais da coorte

Nas Tabelas 1, 2 e 3 estão descritos os dados clínicos, radiológicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, tanto da coorte geral (n=612), quanto dos subgrupos com QRS alargado (n=229) e QRS estreito (n=383). As variáveis contínuas são descritas pela média $\pm$ desvio-padrão e as categóricas pelo valor percentual (%), com o número absoluto (n) entre parênteses.

Os pacientes com QRS alargado apresentaram maior prevalência de IC, cardiomegalia (ICT>0,5) e ECO anormal. Não houve diferenças em relação à idade e ao sexo. A história prévia de síncope foi maior nos pacientes com QRS alargado.

Algumas alterações eletrocardiográficas foram significativamente mais frequentes no grupo com QRS alargado, incluindo a presença de EV e o BRD associado ao HBAE. A presença de ZEI e o HBAE foram mais frequentes no grupo com QRS estreito.

Do ponto de vista ecocardiográfico, os pacientes com QRS alargado apresentaram menor FE do VE, maiores diâmetros cavitários, mais disfunção sistólica do VE de grau moderado a grave (FE<45%), caracterizando uma associação entre a maior LQRS e marcadores de disfunção miocárdica. Da mesma forma, os pacientes com QRS alargado apresentaram, na avaliação da função diastólica, maior prevalência de fluxo do tipo pseudonormal e restritivo.

**Tabela 1**  
Características clínicas e radiológicas da coorte estudada

Variável	Coorte (n=612)	QRS $\geq 120$ ms (n=229)	QRS <120m (n=383)	Valor p	OR (IC 95%)
Idade média (?)	48 $\pm$ 12	49 $\pm$ 10	48 $\pm$ 12	0,25	-
Sexo masculino	45% (276)	40% (92)	48% (184)	0,058	1,2 (0,99-1,4)
Síncope	8% (47)	13,5% (31)	4% (16)	<0,0001	3,6 (1,9-6,7)
IC prévia	11% (66)	17% (38)	7,3% (28)	<0,0001	2,5 (1,5-4,2)
IC	21% (128)	27,5% (63)	17% (65)	0,002	1,9 (1,3-2,7)
Cardiomegalia*	34% (166)	44% (84)	28% (82)	<0,0001	2,0 (1,4-2,9)

IC=insuficiência cardíaca; OR=odds ratio; IC 95%=intervalo de confiança 95%

\*Dados obtidos em 486 pacientes (QRS $\geq 120$ ms =192 pacientes; QRS<120ms =294 pacientes)

**Tabela 2**  
**Variáveis eletrocardiográficas da coorte estudada**

Variável	Coorte (n=612)	QRS ≥120ms (n=229)	QRS <120ms (n=383)	Valor p	OR (IC 95%)
Largura QRS	115±27	141±13	99±19	<0,0001	–
BRD	24% (149)	27,5% (63)	22% (86)	0,16	1,3 (0,9-1,9)
BRD+HBAE	44% (268)	67% (153)	30% (115)	<0,0001	4,7 (3,3-6,7)
EV	36% (220)	41% (94)	33% (126)	0,04	1,4 (1,01-2)
BRE	4% (26)	5% (11)	4% (15)	0,6	1,2 (0,6-2,7)
HBAE	9% (53)	0,9% (2)	13% (51)	<0,0001	0,06 (0,01-0,24)
ZEI	7,5% (46)	5% (11)	9% (35)	0,049	0,5 (0,25-1)

BRD=bloqueio do ramo direito; HBAE=hemibloqueio anterior esquerdo; EV=extra-sístole; BRE=bloqueio do ramo esquerdo; ZEI=zona eletricamente inativa; OR=odds ratio; IC=intervalo de confiança.

**Tabela 3**  
**Variáveis ecocardiográficas da coorte estudada**

Variável	Coorte (n=612)	QRS ≥120ms (n=229)	QRS <120ms (n=383)	Valor p	OR (IC 95%)
ECO anormal	46% (281)	53% (121)	42% (160)	0,008	2,8 (1,9-4)
FE	56±16	54±17	58±14	<0,0001	–
FE <45%	25% (152)	35% (81)	18,5% (71)	<0,0001	2,4 (1,7-3,5)
VEd	54±8	56±9	53±8	<0,0001	–
VEs	38±11	41±12	37±10	<0,0001	–
AE	36±6	37±6	35±5	0,005	–
Aneurisma	22% (137)	23,5% (54)	22% (83)	0,16	1,1 (0,7-1,7)
FD *	16% (77)	20% (36)	13% (41)	0,038	1,7 (1,03-2,7)

VEd=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FE=fração de ejeção; AE=diâmetro atrial esquerdo; OR=odds ratio; IC=intervalo de confiança

\*Função diastólica com padrão pseudonormal ou restritivo (reversível ou irreversível) – dados referentes a 493 pacientes (QRS≥120ms =179 pacientes; QRS<120ms =314 pacientes)

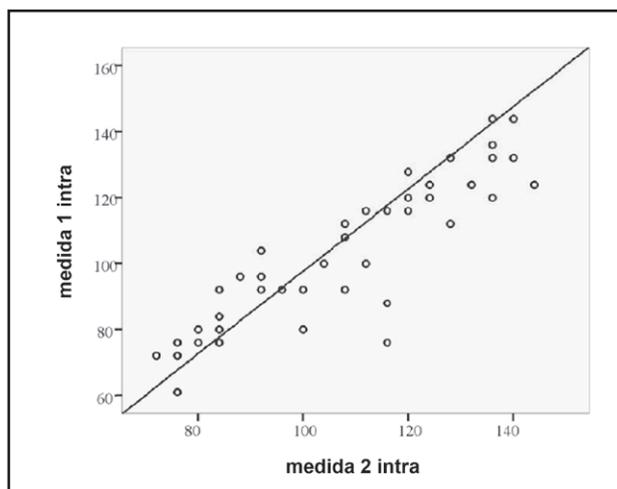
## Reprodutibilidade das medidas do QRS

O coeficiente de correlação intraclasse para a medida da LQRS intra-observador e interobservador foi de 0,941 (0,89-0,97) e 0,97 (0,94-0,98), respectivamente. A correlação é demonstrada nas Figuras 2 e 3.

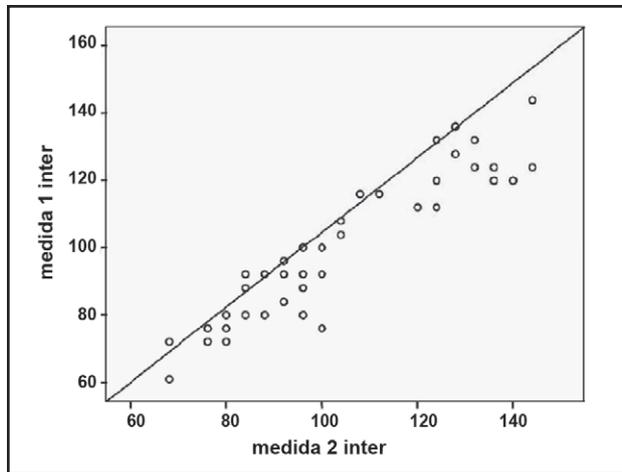
## Largura do QRS e Função Ventricular

A correlação entre a LQRS e a FE (estimada ao ECO), analisada pelo coeficiente de Pearson, foi fraca: -0,187; p≤0,0001, como pode ser observado na Figura 4.

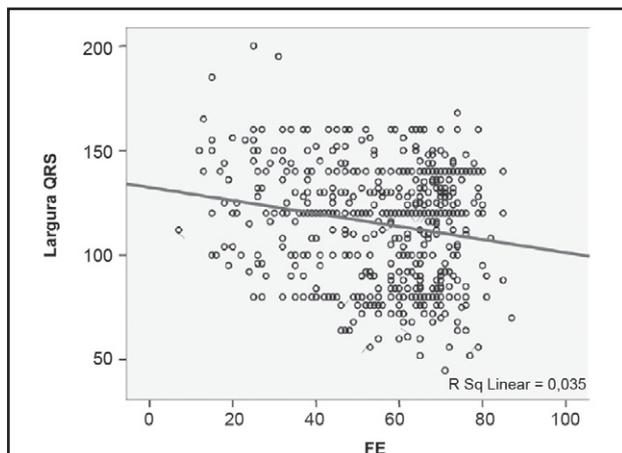
Foi construída uma curva ROC da LQRS para o diagnóstico de disfunção ventricular moderada ou grave (FE<45%), revelando uma área sob a curva de 0,65 (0,59-0,70; p<0,0001), conforme demonstrado na Figura 5. Para o ponto de corte de 120ms, a sensibilidade foi de 53% e a especificidade de 68%.



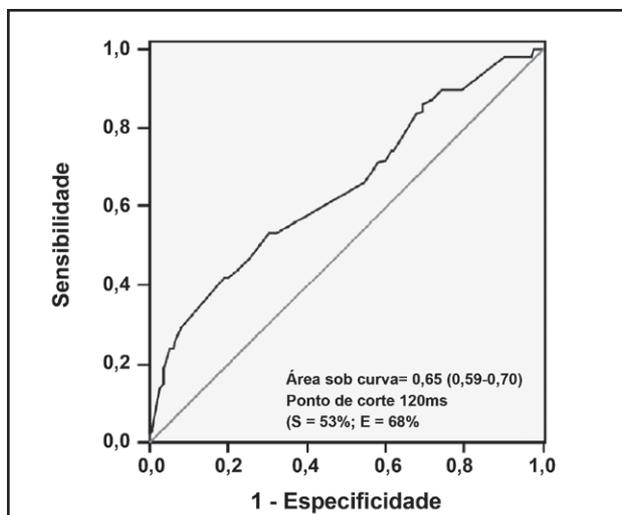
**Figura 2**  
Correlação intra-observador na medida da largura do QRS



**Figura 3**  
Correlação interobservador na medida da largura do QRS



**Figura 4**  
Largura do QRS (ms) e FE (%) do VE  
FE=fração de ejeção; VE=ventrículo esquerdo



**Figura 5**  
Curva ROC: largura do QRS e disfunção moderada ou grave do VE (FE <45%)  
FE=fração de ejeção; VE=ventrículo esquerdo

## Seguimento da Coorte

O tempo médio de acompanhamento da coorte estudada foi de  $67,5 \pm 44$  meses (de 1 mês a 153 meses). Ao final do período de seguimento, 415 pacientes (68%) permaneceram em acompanhamento ambulatorial no IPEC, 26 pacientes (4%) viajaram para outros estados, 11 pacientes (2%) foram contatados por via telefônica ou por telegrama, 91 pacientes (15%) faleceram e 69 (11%) não puderam ser encontrados (perdas de seguimento).

Os pacientes que sabidamente viajaram para outros estados (pacientes que foram ao IPEC e avisaram que não iriam mais permanecer em acompanhamento por motivo de mudança), mas que foram seguidos por pelo menos 12 meses, não foram classificados como tendo abandonado o acompanhamento, sendo considerado o tempo de seguimento desde a admissão até a data da viagem. Os pacientes que ficaram menos de 12 meses em acompanhamento foram incluídos entre as perdas de seguimento.

Nos pacientes contatados por telefone, informações a respeito do estado de saúde foram colhidas e um convite para retornar ao IPEC foi feito. Nos contatos via telegrama, os pacientes eram convidados a comparecer ao IPEC, quando então eram reavaliados.

Considerando as definições anteriores, o seguimento completo foi obtido em 89% dos pacientes originalmente incluídos no estudo. As características principais (demográficas, clínicas, radiológicas e ecocardiográficas) dos pacientes que abandonaram o seguimento, bem como a prevalência de QRS alargado nesse grupo, são descritas na Tabela 4, quando também se fez comparação com os pacientes com seguimento completo.

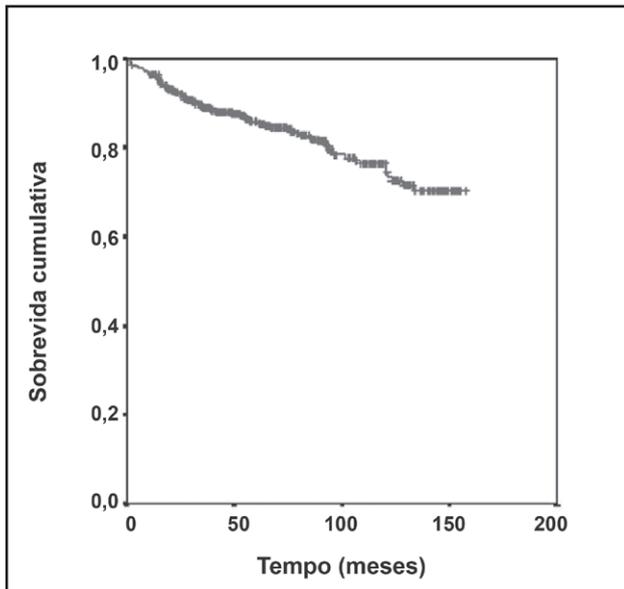
**Tabela 4**  
**Características dos pacientes com perda de seguimento em comparação com os pacientes com seguimento completo**

Variável	Perda de seguimento (n=69)	Seguimento completo (n=543)	Valor p
Idade média (?)	43,6 $\pm$ 14	49 $\pm$ 11	<0,0001
Sexo masculino	43%	45%	0,76
IC na admissão	7,2%	11,6%	0,27
QRS $\geq$ 120ms	35%	38%	0,57
ICT >0,5	23%	30%	0,035
Aneurisma	26%	22%	0,65
FE <45%	17%	26,6%	0,097
VEs	37,2 $\pm$ 9,7	38,9 $\pm$ 11,6	0,25
VED	54,1 $\pm$ 7,1	54,8 $\pm$ 8,7	0,54
FE	58,8 $\pm$ 14	56 $\pm$ 16	0,17

IC=insuficiência cardíaca; ICT=índice cardiotorácico; FE=fração de ejeção; VEs=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VED=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

## Mortalidade da Coorte

Durante o período de acompanhamento, ocorreram 91 óbitos entre os 612 pacientes incluídos na coorte, determinando uma mortalidade cumulativa global de 15%. A curva de sobrevida da coorte é descrita na Figura 6.



**Figura 6**  
Curva de sobrevida da coorte estudada

A MS foi a causa mais freqüente de óbito, seguida por morte por IC progressiva e morte não-cardíaca. O AVE isquêmico, presumivelmente embólico, foi a causa de óbito em 5 pacientes (Figura 7).

## Largura do QRS e Mortalidade: Coorte Geral

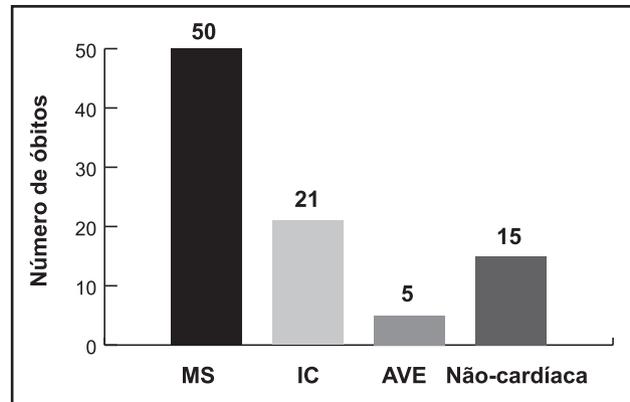
### Análise Univariada

Na análise univariada de Cox, a LQRS, testada como variável contínua, foi um preditor de morte total e morte cardíaca, conforme descrito na Tabela 5. No entanto, quando dicotomizada no ponto de corte de 120ms, a LQRS deixou de ser um preditor, tanto de morte cardíaca como de morte total (Tabela 5).

**Tabela 5**  
**Análise univariada (Cox): largura do QRS e mortalidade**

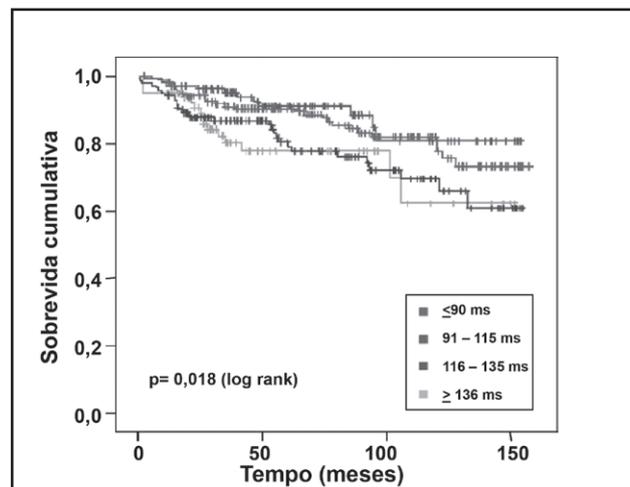
Variável	Causa do óbito	B	Wald	Valor p	HR	(IC 95%)
Largura do QRS	Morte total	0,012	8	0,004	1,013	(1,004-1,012)
Largura do QRS	Morte cardíaca	0,011	6,4	0,011	1,012	(1,003-1,012)
QRS $\geq$ 120ms	Morte total	0,36	2,7	0,097	1,4	(0,9-2,2)
QRS $\geq$ 120ms	Morte cardíaca	0,29	1,5	0,22	1,3	(0,8-2,1)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança



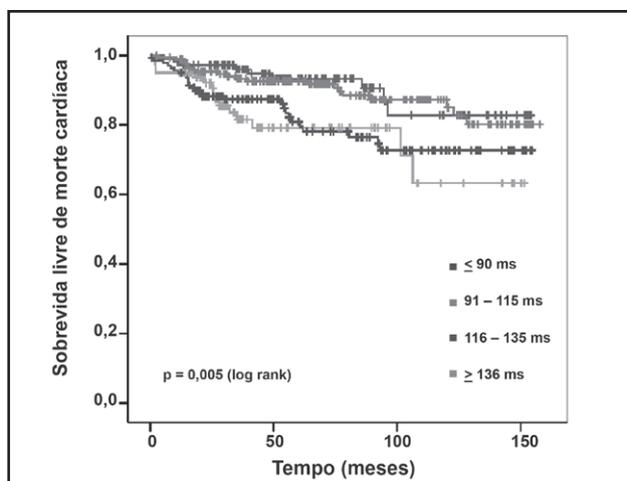
**Figura 7**  
Causas de óbito da coorte geral  
MS=morte súbita; IC=insuficiência cardíaca; AVE=acidente vascular encefálico

As curvas de sobrevida da coorte (morte total e cardíaca), estratificadas para os quartis do QRS, estão representadas nas Figuras 8 e 9.

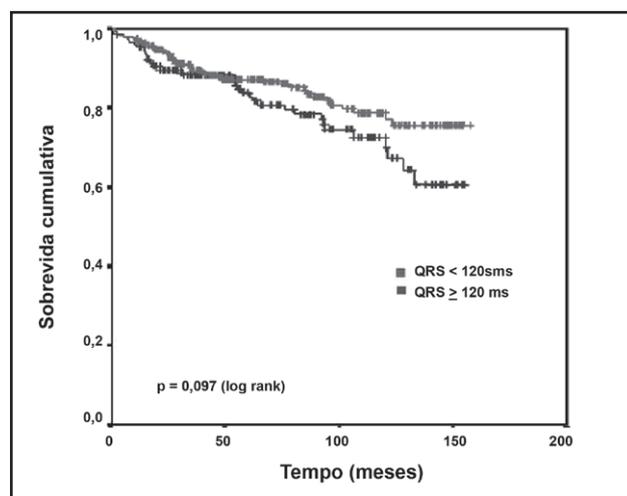


**Figura 8**  
Curva de sobrevida (morte total) da coorte estudada, estratificada por quartis do QRS.

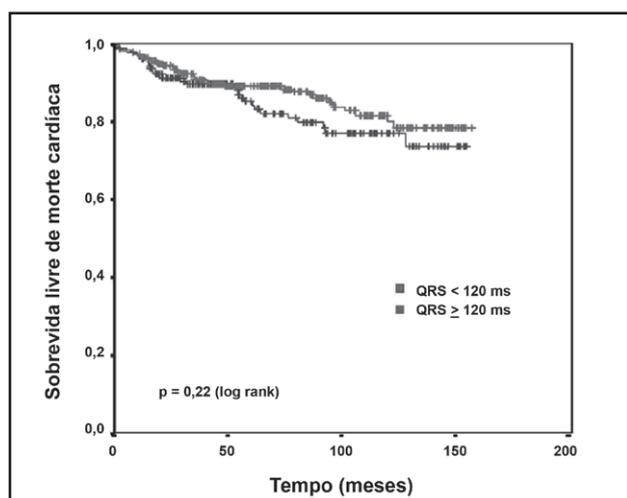
As curvas de sobrevida da coorte, para morte total e morte cardíaca, estratificadas de acordo com a LQRS (dicotomizada em 120ms) estão representadas nas Figuras 10 e 11, respectivamente.



**Figura 9**  
Curva de sobrevivência (morte cardíaca) da coorte estudada, estratificada por quartis do QRS.



**Figura 10**  
Curva de sobrevivência (morte total) da coorte estudada (largura do QRS dicotomizada em 120ms).



**Figura 11**  
Curva de sobrevivência (morte cardíaca) da coorte estudada (largura do QRS dicotomizada em 120ms).

## Análise Multivariada

Para avaliar o valor prognóstico independente da LQRS, modelos multivariados de Cox foram realizados para morte cardíaca e morte total, com a inclusão de variáveis clínicas (IC e síncope), eletrocardiográficas (EV, ZEI e distúrbios de condução intraventricular), radiológicas (ICT>0,5) e ecocardiográficas (aneurisma e FE). Com a inclusão dessas variáveis, a LQRS (testada como variável contínua) deixou de ser um preditor de morte cardíaca e morte total. As variáveis selecionadas nos modelos estão mostradas nas Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6**

**Análise multivariada (Cox): morte total**

Variável	B	Wald	Valor p	HR
FE	-0,06	60,8	<0,0001	0,94 (0,92-0,95)
ICT >0,5	1,2	16,3	<0,0001	3,4 (1,9-6,2)

FE=fração de ejeção; ICT=índice cardiotorácico; HR=hazard ratio

**Tabela 7**

**Análise multivariada (Cox): morte cardíaca**

Variável	B	Wald	Valor p	HR
IC	0,76	4,6	0,033	2,1 (1,1-4,3)
EV	0,64	4,2	0,04	1,9 (1,03-3,5)
FE	-0,046	15,8	<0,0001	0,95 (0,93-0,98)
ICT >0,5	1,5	16,3	<0,0001	4,5 (2,2-9,3)

IC=insuficiência cardíaca; EV=extra-sístole ventricular; FE=fração de ejeção; ICT=índice cardiotorácico; HR=hazard ratio

## Largura do QRS e Mortalidade: Subgrupos

### Pacientes com Fração de Ejeção <45%

Da coorte total, 152 pacientes apresentavam FE<45%, com 55 óbitos ocorrendo durante o período de acompanhamento. Para esse grupo de pacientes, a LQRS não foi um preditor de morte cardíaca ou morte total na análise univariada de Cox (Tabela 8). Note-se que as curvas de sobrevivência, tanto para pacientes com QRS alargado como para pacientes com QRS estreito, são semelhantes nesse subgrupo específico (p=0,61) (Figura 12).

**Tabela 8**

**Análise univariada da largura do QRS de pacientes com FE <45%**

LQRS	B	Wald	Valor p	HR	IC 95%
Morte total	0,005	1,12	0,29	1,005	0,996-1,014
Morte card.	0,004	0,74	0,39	1,004	0,995-1,014

LQRS=largura do QRS; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; Morte card= morte cardíaca

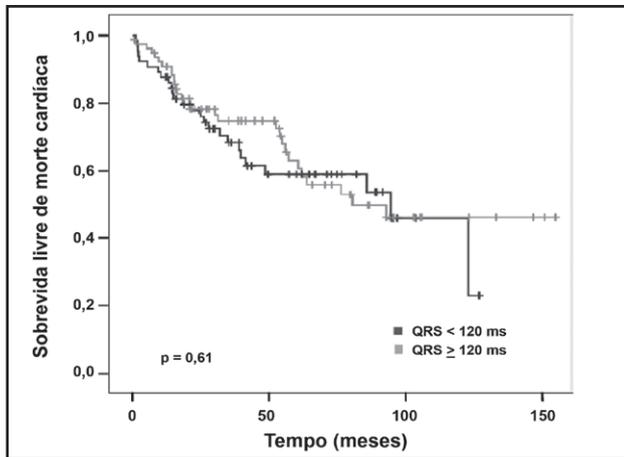


Figura 12

Curva de sobrevivida (morte cardíaca) para a coorte de pacientes com FE <45%, estratificada de acordo com a largura do QRS.

### Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Da coorte total, 128 pacientes apresentaram IC (na admissão ou evolutiva), com 50 óbitos ocorrendo durante o período de acompanhamento. Na análise univariada de Cox, a LQRS não foi um preditor de morte cardíaca ou morte total para esse grupo de pacientes, conforme demonstrado na Tabela 9. Da mesma forma, as curvas de sobrevivida, tanto para pacientes com QRS alargado como para pacientes com QRS estreito, são semelhantes nesse subgrupo específico ( $p=0,82$ ) (Figura 13).

Tabela 9

#### Análise univariada da largura do QRS em pacientes com IC

LQRS	B	Wald	Valor p	HR	IC 95%
Morte total	0,005	1,36	0,24	1,005	0,996-1,014
Morte card.	0,005	1,29	0,26	1,005	0,996-1,015

LQRS=largura do QRS; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; Morte card= morte cardíaca

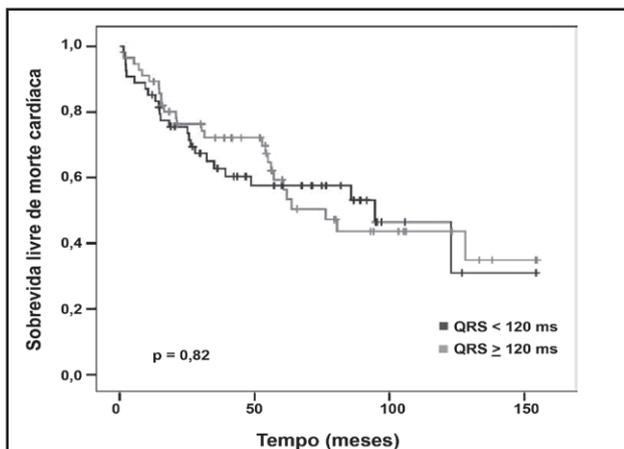


Figura 13

Curva de sobrevivida (morte cardíaca) para a coorte de pacientes com IC, estratificada de acordo com a largura do QRS.

### Pacientes sem Bloqueio de Ramo Direito

Da coorte geral, 195 pacientes não apresentavam BRD no ECG inicial, com 35 óbitos ocorrendo durante o período de acompanhamento. Na análise univariada, a largura do QRS foi um preditor de morte cardíaca e morte total (Tabela 10). Com a inclusão das variáveis IC, FE, cardiomegalia na radiografia de tórax e EV, a LQRS deixou de ser um preditor, tanto de morte cardíaca quanto de morte total, no modelo multivariado de Cox (Tabelas 11 e 12).

Tabela 10

#### Análise univariada da largura do QRS de pacientes sem BRD

LQRS	B	Wald	Valor p	HR	IC 95%
Morte total	0,023	15	<0,0001	1,023	1,011-1,035
Morte card	0,023	12	<0,0001	1,023	1,01-1,036

LQRS=largura do QRS; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; Morte card= morte cardíaca

Tabela 11

#### Análise multivariada de pacientes sem BRD (morte total)

Variável	B	Wald	Valor p	HR	IC 95%
FE	-0,04	12,7	<0,0001	0,96	0,93-0,98
Cardiom.	1,67	14	<0,0001	5,3	2,0-13,8

FE=fração de ejeção; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; Cardiom = cardiomegalia

Tabela 12

#### Análise multivariada de pacientes sem BRD (morte cardíaca)

Variável	B	Wald	Valor p	HR	IC 95%
IC	1,5	12	0,001	4,5	1,9-10,3
Cardiom.	2,52	21	<0,0001	12,4	3,9-38,9

IC=insuficiência cardíaca; HR=hazard ratio; IC 95%=intervalo de confiança 95%; Cardiom = cardiomegalia

## Discussão

### Aspectos Gerais da Coorte

Por se tratar de um centro de referência em doença de Chagas, o IPEC recebe um grande contingente de indivíduos encaminhados de bancos de sangue, em sua maioria, assintomáticos. Esses pacientes, associados a uma busca ativa de pessoas infectadas, determinam um perfil de morbidade diferente dos demais estudos urbanos. Esse é um aspecto de extrema importância da presente coorte.

Os estudos urbanos, geralmente realizados em hospitais terciários, são de natureza transversal e/ou retrospectiva, usualmente envolvendo populações

pequenas e selecionadas de pacientes mais graves que procuram assistência médica por já apresentarem sintomas da doença. Com isso, cria-se um grande viés de seleção, em que os pacientes se apresentam em uma fase já avançada do quadro.

Na coorte original do IPEC, a prevalência de ECG alterado é de 55%, semelhante à de coortes não selecionadas de estudos longitudinais de campo como a de Laranja et al.<sup>17</sup> - 51% e de Borges-Pereira<sup>18</sup> - 51,5% - e muito inferior a de outras séries urbanas. Esses dados sugerem que a coorte original do IPEC é mais representativa do contingente urbano de pacientes chagásicos do que os estudos realizados nos hospitais terciários.

Para a realização do presente estudo, foi utilizada uma população constituída apenas pelos pacientes com ECG alterado da coorte original do IPEC, já que os pacientes com doença de Chagas e ECG normal apresentam um prognóstico reconhecidamente bom, semelhante ao da população geral<sup>19-21</sup>. Pretendia-se com isso avaliar uma coorte não selecionada de pacientes com CCC (pelo critério tradicional), que por sua vez apresentam um prognóstico bastante variado e para os quais a estratificação de risco é de fundamental importância na avaliação inicial e no acompanhamento.

O perfil de morbidade da coorte do presente estudo é também significativamente inferior a de outros estudos da literatura, como pode ser observado pela análise de outro marcador simples de morbidade como a IC. A prevalência de IC prévia (11%) nesta coorte é significativamente inferior à descrita em vários estudos urbanos: Bestetti et al.<sup>22</sup>: 67,5%; Bestetti et al.<sup>14</sup>: 93%; e Espinosa et al.<sup>19</sup>: 32%. Esses números mais uma vez demonstram a natureza selecionada dos pacientes incluídos nos estudos urbanos existentes e a semelhança da presente coorte com coortes de campo<sup>18</sup>: 13,6% na sexta década e de 14,5% após os 60 anos.

Ao se comparar com os principais estudos na literatura, oriundos dos centros urbanos, vê-se que a casuística de 612 pacientes é bastante representativa (Bestetti et al.<sup>14</sup>: 56 pacientes; Bestetti et al.<sup>22</sup>: 74 pacientes; Mady et al.<sup>23</sup>: 104 pacientes; Espinosa et al.<sup>24</sup>: 104 pacientes; Carrasco et al.<sup>25</sup>: 556 pacientes; Rassi et al.<sup>26</sup>: 424 pacientes).

Em relação ao seguimento da presente coorte, obteve-se um total de 89% dos pacientes com acompanhamento completo. Esse número é bastante significativo, pois se observa que um dos principais problemas nos estudos longitudinais, de caráter urbano ou rural, é a grande perda de seguimento, variando de 26% até 61%<sup>18,25,27,28</sup>. Ainda em relação ao seguimento da coorte,

um aspecto importante é a comparação das características dos pacientes com seguimento completo e aqueles com abandono da coorte (Tabela 4). Observa-se que os principais marcadores de maior acometimento miocárdico (IC, FE <45% e diâmetros ventriculares) foram similares entre os dois grupos. A prevalência do complexo QRS $\geq$ 120ms também foi similar. Houve diferença estatisticamente significativa na idade mais jovem no grupo com perda de seguimento. Essa diferença provavelmente reflete o jovem inserido no mercado de trabalho, com menos tempo de procurar atenção médica e talvez representando uma população assintomática, visto o caráter insidioso da doença. Esses dados dão segurança de que as perdas não comprometeram os resultados finais.

Na coorte atual houve um leve predomínio do sexo feminino (55%), provavelmente traduzindo a maior disponibilidade das mulheres em manter acompanhamento médico regular. Os homens, participando mais ativamente como força de trabalho, talvez só procurem atenção médica numa fase sintomática, perfil este freqüente nos estudos de centros urbanos.

#### **A Largura do QRS e a Função Ventricular**

O ECG tem sido o instrumento diagnóstico mais utilizado na avaliação de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, sendo considerado como o método mais sensível na detecção de comprometimento cardíaco em todas as faixas etárias<sup>29</sup>. Os estudos longitudinais<sup>5,6</sup> demonstraram que não só o ECG é o método mais sensível, como também o que se altera mais precocemente.

Porém, especificamente a relação da LQRS com a função ventricular (estimada ao ecocardiograma), nunca foi testada na cardiopatia chagásica.

Sabe-se que existem marcadores eletrocardiográficos ditos mais graves (zona inativa, BRE, fibrilação atrial e sobrecarga ventricular esquerda), porém a prevalência dessas alterações é muito baixa para ser usada como marcador de disfunção ventricular na cardiopatia chagásica<sup>30</sup>.

Contudo, mais importante do que identificar a presença de acometimento cardíaco é quantificar a sua gravidade. A avaliação da correlação entre a LQRS (marcador de gravidade em cardiopatias não-chagásicas) com a função ventricular foi um dos objetivos secundários desse trabalho. Isto é particularmente importante se for considerado que um grande contingente de pacientes chagásicos reside no campo, onde a disponibilidade do ecocardiograma é reduzida.

No presente estudo, a correlação da LQRS e a FE do VE foi fraca, analisada pelo coeficiente de Pearson:  $-0,187$  ( $p < 0,0001$ ). O gráfico mostrou uma grande dispersão entre essas variáveis, onde foram encontrados os dois extremos: pacientes com QRS alargado e FE normal ou reduzida, assim como pacientes com QRS normal e FE normal ou reduzida (Figura 4).

Esses dados são confirmados pela curva ROC, relacionando a LQRS com a presença de disfunção ventricular ( $FE < 45\%$ ) (Figura 5): a área sob a curva de  $0,65$  demonstra uma utilidade clínica insatisfatória. Para o ponto de corte  $120\text{ms}$ , a LQRS apresentou uma sensibilidade de  $53\%$  e especificidade de  $68\%$  para o diagnóstico de disfunção ventricular moderada ou grave.

Com isso, nota-se que a LQRS não pode ser utilizada como um marcador isolado de função ventricular, provavelmente porque o alargamento do complexo QRS na CCC se dá principalmente pela presença do bloqueio de ramo direito. Na doença de Chagas, o BRD ocorre precocemente e geralmente por lesão seletiva do sistema de condução, diferentemente de outras cardiopatias (não-chagásicas), onde o distúrbio de condução predominante é o BRE (de ocorrência tardia, nas fases mais avançadas da doença e geralmente secundário à lesão miocárdica extensa).

### **A Largura do QRS e o Prognóstico na Cardiopatia Chagásica**

Neste trabalho, como objetivo principal, procurou-se determinar o valor prognóstico da LQRS em relação à mortalidade. A contribuição do ECO na avaliação desses pacientes foi fundamental, pois se utilizou um método não-invasivo e de ampla aceitação na quantificação da função global ventricular.

No atual trabalho, a LQRS inicialmente testada na análise univariada de Cox como variável contínua, demonstrou ser preditor de morte nessa população (Tabela 5). Isso também ficou demonstrado quando curvas de sobrevida estratificadas por quartis da LQRS foram construídas, tanto para morte total como para morte cardíaca – quanto maior a LQRS, menor a sobrevida (Figuras 8 e 9). Porém, quando se dicotomizou essa variável (ponto de corte  $120\text{ms}$ ), a LQRS perdeu seu valor prognóstico, com curvas de sobrevida semelhantes entre a população com  $QRS \geq 120\text{ms}$  e com  $QRS < 120\text{ms}$  (Figuras 10 e 11).

No intuito de demonstrar o valor prognóstico independente da LQRS, foram realizados modelos multivariados de Cox, incluindo as variáveis clínicas, eletrocardiográficas, radiológicas e ecocardiográficas. Novamente, a LQRS deixou de ser preditor, tanto de

morte total como de morte cardíaca. No presente estudo, os preditores independentes de morte total foram a FE do VE e o  $ICT > 0,5$  e os de morte cardíaca foram IC, EV, FE do VE e o  $ICT > 0,5$  (Tabelas 6 e 7).

Nos estudos longitudinais revistos, apenas quatro (todos urbanos) utilizaram análise multivariada com o objetivo de identificar preditores prognósticos. Em um deles,  $72\%$  da população apresentava-se em classe funcional III/IV da NYHA e ao final do estudo,  $50\%$  dos pacientes faleceram<sup>23</sup>. Isso reflete a natureza altamente selecionada da população, com um perfil bem mais grave de pacientes. Apesar de uma população mais grave, o trabalho de Mady et al.<sup>23</sup> demonstra a importância dos métodos complementares na avaliação prognóstica desses pacientes. Tanto a avaliação objetiva da função ventricular em repouso quanto a medida direta da capacidade funcional se mostraram superiores à avaliação clínica (através da classe funcional) em prever sobrevida.

Em outro estudo, Carrasco et al.<sup>25</sup> analisaram variáveis clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas. Além disso, os pacientes realizaram eletrocardiografia dinâmica e estudo invasivo (cateterismo esquerdo e direito). Os seus resultados demonstraram que, com a análise multivariada, as únicas variáveis clínicas que mantiveram valor prognóstico independente foram a classe funcional e a frequência cardíaca. Quando foram avaliadas as curvas de sobrevida de acordo com a FE do VE, observou-se que a mortalidade foi muito baixa ( $6\%$  ao final de 12 anos) nos pacientes com FE normal.

O trabalho de Carrasco et al.<sup>25</sup> é de grande importância. Foi utilizada uma metodologia moderna e com análise multivariada. Ficou demonstrado o papel fundamental de quantificar a lesão miocárdica na determinação do prognóstico dos pacientes com CCC. Os preditores clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos tradicionalmente descritos só detêm valor prognóstico quando traduzem a gravidade do acometimento miocárdico. A maior limitação se relacionou à perda de seguimento. Na avaliação dos preditores prognósticos foram estudados somente  $31\%$  dos indivíduos originalmente incluídos no estudo.

Em trabalho recente, Rassi et al.<sup>26</sup> se preocuparam não só em identificar preditores prognósticos na cardiopatia chagásica, mas também em sistematizar suas aplicações através de um escore de risco de morte. Após análise multivariada, seis variáveis mantiveram seu poder prognóstico: classe funcional III/IV da NYHA,  $ICT > 0,5$ , anormalidades ecocardiográficas, TVNS no Holter de 24 horas, baixa voltagem do QRS e o sexo masculino. Para calcular o escore de risco, cada uma das seis variáveis recebeu um número de

pontos, proporcional ao seu coeficiente de regressão. Os pacientes foram então estratificados em baixo, intermediário e alto risco, conforme a sua pontuação. Essa estratificação, acuradamente, identificou os pacientes com risco de morte em 10 anos (10% no grupo de baixo risco, 44% no grupo intermediário e 84% no grupo de alto risco). Esse escore, derivado da coorte de Rassi et al., composta por 424 pacientes, foi validado através da sua aplicação em 153 pacientes da coorte original do IPEC<sup>6</sup>. Parte dessa população é representada no presente estudo, confirmando o valor prognóstico das variáveis incluídas (clínicas, eletrocardiográficas, radiológicas e ecocardiográficas).

A importância da função ventricular como maior preditora prognóstica é confirmada no presente trabalho. Quando a população aqui estudada foi separada através da análise de subgrupos, procurou-se estudar o valor da variável LQRS em populações de maior risco, como os pacientes com FE<45% e os pacientes com IC. Já na análise univariada, a LQRS não foi preditor de morte (cardíaca ou total) nesses dois subgrupos de pacientes (Tabelas 8 e 9). As curvas de sobrevida foram semelhantes, tanto em pacientes com QRS alargado como em pacientes com QRS estreito (Figuras 12 e 13).

Por fim, estudou-se a LQRS na população não-portadora de BRD, dado o significado diferente que esse distúrbio de condução pode ter na CCC, conforme discutido previamente. Embora na análise univariada tenha demonstrado valor prognóstico, quando se realizou análise multivariada a LQRS novamente perdeu seu poder preditivo. Nesse subgrupo específico (sem BRD), os preditores independentes de morte total foram a FE e a cardiomegalia, e os de morte cardíaca foram IC e a cardiomegalia (Tabelas 10, 11, 12). Constituinte um número pequeno de pacientes, o poder estatístico da amostra é reduzido. De qualquer forma, do ponto de vista epidemiológico provavelmente reflete a prevalência real desse subgrupo de pacientes (excluindo os pacientes sem BRD, os pacientes restantes que apresentam QRS alargado se devem à presença do BRE, refletindo agora prognóstico reservado e semelhante ao de cardiopatias não-chagásicas).

## Conclusões

A largura do complexo QRS não apresentou valor prognóstico independente, em relação à mortalidade, nos pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, mesmo em subgrupos pré-especificados e considerados de maior risco (FE<45%, pacientes com IC e naqueles sem o bloqueio do ramo direito). Foi

fraca a relação entre a largura do complexo QRS e a função ventricular.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*. N. gen., n. sp. Agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. World Health Organization (WHO). Control of Chagas Disease. Second report of the WHO Expert Committee. Technical report series 905. Geneva; 2002.
3. Dias JCP. A doença de Chagas e seu controle na América Latina: uma análise de possibilidades. Cad Saúde Pública. 1993;9:201-209.
4. Schmunis GA. Tripanossomíase América: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação. In: Dias JCP, Coura JR (eds). Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997:11-28.
5. Maguire JH, Hoff R. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. Circulation. 1987;75:1140-145.
6. Xavier SS. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da doença de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
7. Rose G, Blackburn H, Gillium RF, et al. Cardiovascular survey methods. World Health Organization; Monograph Series. 1982;56.
8. Maguire JH, Mott KE, Souza JAA, et al. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population based studies of Chagas' disease. Bull Pan Am Health Organ. 1982;16:47-58.
9. 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.
10. Xavier SS, Hasslocher-Moreno A, Pirmez C, et al. Echocardiographic features of chronic Chagas' heart disease. Proceedings of the 46th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; 1997 March 16-19; Anaheim (CA):145.
11. 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.

12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;supl III (38).
13. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (orgs). *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001:890-931.
14. 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.
15. 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.
16. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (orgs). *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001:82-128.
17. Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, et al. Chagas' disease. A clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation.* 1956;14:1035-1060.
18. 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.
19. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol.* 1985;8:45-56.
20. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 (suppl 1):317-20.
21. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1997;58:199-209.
22. Bestetti RB, Dalbo CMR, Correia-Filho D, et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology.* 1996;87:481-87.
23. Mady C, Cardoso RHA, Barreto ACP, et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:3098-102.
24. Espinosa R, Pericci L, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators in chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol.* 1991;30:195-202.
25. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43:27-38.
26. Rassi Jr A, Rassi A, Little W, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
27. 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.
28. Silva MAD, Costa JM, Barbosa JM, et al. Fase crônica da doença de Chagas. Aspectos clínicos e evolutivos. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63:281-85.
29. Moleiro F, Pifano F, Anselmi G, et al. La dinamica epidemiologica 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.
30. Dias JCP, Kloetzel K. The prognostic value of electrocardiographic features of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1968;10:158-62.