

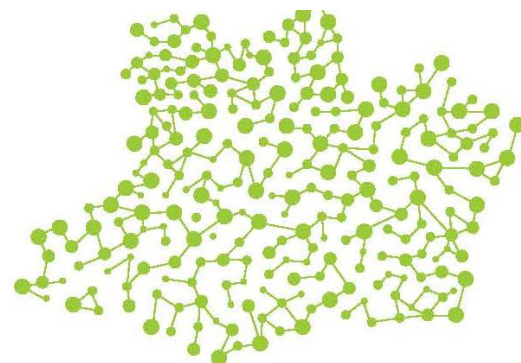


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL HEITOR VIEIRA DOURADO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**  
**DOUTORADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**EVOLUÇÃO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO  
EM PACIENTES CHAGÁSICOS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA**

**KÁTIA DO NASCIMENTO COUCEIRO**



**MANAUS**

**2021**

**KÁTIA DO NASCIMENTO COUCEIRO**

**EVOLUÇÃO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO  
EM PACIENTES CHAGÁSICOS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção grau de *Doutor em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra

Coorientador: Prof. Dr. João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

**MANAUS**

**2021**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

C853e Couceiro, Katia do Nascimento  
EVOLUÇÃO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA E  
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM PACIENTES  
CHAGÁSICOS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA / Katia do  
Nascimento Couceiro. Manaus: [s.n], 2021. 131  
f.: color.; 29 cm.

Tese - Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Tropical Universidade do Estado do Amazonas, Manaus,  
2021.

Inclui bibliografia

Orientador: Guerra, Jorge Augusto de Oliveira

Coorientador: Barbosa-Ferreira, João Marcos Bemfica

1. Escore de Selvester. 2. Ressonância magnética  
cardíaca. 3. Lesão miocárdica. 4. Trypanosoma cruzi.  
I. Guerra, Jorge Augusto de Oliveira (Orient.). II. Barbosa  
Ferreira, João Marcos Bemfica (Coorient.). III.  
Universidade do Estado do Amazonas. IV. EVOLUÇÃO  
DA INJÚRIA MIOCÁRDICA E ESTRATIFICAÇÃO DE  
RISCO EM PACIENTES CHAGÁSICOS AUTÓCTONES  
DA AMAZÔNIA

**Elaborado por Jeane Macelino Galves - CRB-11/463**

**FOLHA DE JULGAMENTO****EVOLUÇÃO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO  
EM PACIENTES CHAGÁSICOS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA****KÁTIA DO NASCIMENTO COUCEIRO**

“Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

---

Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra - FMTHVD

---

Dr.<sup>a</sup> Maria Luiza Gazzana - UEA

---

Dr. Pedro Albajar Viñas – OPAS/OMS

---

Dr. Fábio Fernandes – INCOR/SP

---

Dr. Aristóteles Comte de Alencar Filho - UFAM

## DEDICATÓRIA

A todos os pesquisadores, orientadores, co-orientadores, que são denominações utilizadas pela comunidade científica nacional e internacional para designar a função do profissional mais experiente que auxilia na formação do pós-graduando. Na verdade, podemos nomeá-los de doadores de conhecimento, experiência e desprendimento. A vocês dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente a Deus, que mais uma vez, fez valer sua eterna bondade, ao abrir portas, que me fizeram chegar nessa Instituição e conhecer amigos de qualidades não somente científicas, como de precioso caráter.

Aos Prof. Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria das Graças Barbosa Guerra e ao Prof. Dr. João Marcos Bemfica por serem ao mesmo tempo amigos, inspiradores e idealizadores de um trabalho que só faz crescer a atenção a pesquisa de uma doença já denominada negligenciada, prestando assistência e cuidado à uma população tão carente na região Norte do Brasil.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr Jorge Augusto de Oliveira Guerra, que no decorrer desses anos de convívio, percebi que é um ser diferenciado e de muita luz. Simples, inteligente, dedicado de corpo e alma aos seus pacientes e presente em todos os momentos em que dele precisei. Aprendi muito e me espelho na sua maneira de ser.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da FMT-UEA por toda dedicação que em disciplinas ministradas, sempre com ética e uma invejável metodologia de ensino. A competência e a afetuosidade caminharam juntas neste processo.

Aos funcionários da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Veira Dourado, especialmente ao setor de Ambulatório e do Centro de Entomologia, que prefiro não citar nomes, com receio de ser injusta, e esquecer a importância de todos. Acredito muito no trabalho de todos e comprovadamente posso dizer que nesse sentido a UNIÃO faz a força.

Aos meus amigos de turma, por todos os momentos vividos no processo do Doutorado. Gostaria de ter linhas suficientes para recordar aulas, viagens, comemorações, estudos e inúmeras tentativas de publicações, todas essas emoções vocês estiveram presentes e serão inesquecíveis.

Gostaria de destacar as amigas Jessica Vanina Ortiz e Debora Raysa Teixeira de Sousa que apesar de mais jovens, sempre demonstraram uma força especial nessa

jornada, me ajudaram muito, participaram ativamente dessa jornada, aqui deixo meu muito obrigada.

Aos pacientes participantes da pesquisa, que não mediram esforços para contribuir com meus estudos e minha pesquisa. Dispensaram um pouco e muito do seu precioso tempo para que meu sonho pudesse se realizar.

A toda minha família, e aqui também já me refiro a minha futura sobrinha neta que logo estará conosco, que de um jeito ou de outro, sempre contribuiu para a realização da minha tese. Em especial, a minha irmã Kedma, porque dedicou horas trabalhando comigo nessa batalha escrita. Tenho certeza que há muito dela nesse compêndio.

Meu agradecimento especial a minha amada mãe, que costumo de dizer que é meu bem mais precioso. Dedicou toda a vida aos filhos e não deixou de me acompanhar nessa trajetória, tão especial da minha vida, rezando, torcendo e dando seu incansável apoio.

## **DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS**

À Fundação de Amparo e Pesquisa do Amazonas (FAPEAM) pelo financiamento desta pesquisa.



## RESUMO

**Introdução:** A doença de Chagas é uma doença parasitária negligenciada originária das Américas. Nos últimos anos, vem sendo considerado um problema mundial de saúde pública devido à sua dispersão para outros continentes. Na Amazônia, a maioria dos relatos são de casos agudos associados à transmissão oral, e até o momento, não há informações sobre uma injúria miocárdica em pacientes agudos e pós-agudos autóctones dessa região. Considerado por muito tempo como não endêmico, o estado do Amazonas apresenta baixa endemicidade, com registros de casos agudos por transmissão vetorial e oral também há registros de casos crônicos com comprometimento cardíaco, tão relevante como nas áreas endêmicas clássicas. O objetivo desse estudo foi avaliar a presença da injúria miocárdica, estratificando o risco nas diversas fases da doença de Chagas em pacientes autóctones da Amazônia.

**Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo e prospectivo realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Na fase retrospectiva foram observados 31 pacientes com doença de Chagas Aguda, acompanhados e avaliados pelo Escore de Selvester, antes e após o tratamento, em um seguimento médio de 17 meses. Na fase prospectiva foram acompanhados e estudados ao eletrocardiograma com o escore de Selvester, Holter de 24 horas e ressonância magnética cardíaca, 23 pacientes em três diferentes estágios de evolução da doença, divididos em 2 grupos: Grupo 1 (G1) com 12 pacientes coletados na fase aguda no momento do diagnóstico e um ano após o tratamento; e Grupo 2 (G2) com 11 pacientes em fase pós-aguda tardia, acompanhados numa média 5,2 anos após o diagnóstico e tratamento.

**Resultados:** No grupo retrospectivo a média de idade dos 31 pacientes foi de 38,3 anos, a maioria 24 (77,4%) do sexo masculino; 13 (42%) pacientes, apresentaram alterações no ECG antes e após 11 meses de tratamento; 19 (61,3%) apresentaram scores >3 demonstrando presença de fibrose. No estudo prospectivo a média de idade dos 23 pacientes foi de 44,3 anos; em sua maioria homens 15 (65,2%). Em 16 (69,6%), foram encontradas alterações eletrocardiográficas, sendo as mais frequentes o bloqueio fascicular anterior esquerdo e a repolarização ventricular. Nos pacientes do G1, o Holter de 24 horas mostrou taquicardia atrial em 3 (25%) pacientes e extrassístoles ventriculares em 2 (16,7%). Nos pacientes de G2, 1(4%) apresentou extrassístoles ventriculares. A lesão miocárdica foi observada em 7 (58,3%) pacientes, na fase aguda do G1, em 5 (50%) no seguimento de um ano; e em 2 (18,2%) nos pacientes do G2. **Conclusão:** O estudo demonstrou que pacientes autóctones da Amazônia, acometidos com doença de Chagas aguda, de maneira geral não apresentam alterações cardíacas grave após o tratamento, no entanto, a detecção de fibrose miocárdica, é uma particularidade que pode ter impacto inclusive na morte súbita dependendo do grau de fibrose cardíaca encontrada. Além disso descreve-se pela primeira vez lesão miocárdica evidenciada pela RMC em pacientes com DC aguda, e revela a importância da detecção precoce e do acompanhamento e do comprometimento cardíaco desses pacientes. A correlação entre a fibrose miocárdica detectada pelo RMC e pelo escore de Selvester, foi similar, demonstrando que o escore de Selvester, é uma ferramenta com potencial para a estratificação de risco de pacientes para injúria miocárdica podendo ter impacto relevante na saúde pública.

**Palavras chaves:** Escore de Selvester. Ressonância magnética cardíaca. Lesão miocárdica. *Trypanosoma cruzi*.

## ABSTRACT

**Background:** Chagas disease is a neglected parasitic disease originating in the Americas. In recent years, it has been considered a worldwide public health problem, due to its expansion to other continents. In the Amazon, most reports are of acute cases associated with oral transmission, and so far, there is no information about a myocardial injury in acute and post-acute autochthonous patients in that region. Considered for a long time as non-endemic, the state of Amazonas has low endemicity, with records of acute cases by vector and oral transmission and also records of chronic cases with cardiac involvement, as relevant as in classic endemic areas. The aim of this study was to assess the presence of myocardial injury for risk stratification of different stages of Chagas disease in autochthonous patients in the Amazon. **Patients and Methods:** Retrospective and prospective study carried out at the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado. In the retrospective phase, 31 patients with Acute Chagas' disease were observed, followed-up and assessed by Selvester score, before and after treatment, in a mean follow-up of 17 months. In the prospective phase, the electrocardiogram with the Selvester score, 24-hour Holter score and cardiac magnetic resonance were monitored and studied in 23 patients in three different stages of disease progression, divided into 2 groups: Group 1 (G1) with 12 patients collected in the acute phase at the time of diagnosis and one year after treatment; and Group 2 (G2) with 11 patients in the late post-acute phase, followed for an average of 5.2 years after diagnosis and treatment. **Results:** In the retrospective group, the mean age of the 31 patients was 38.3 years, the majority 24 (77.4%) male; 13 (42%) patients had ECG changes before and after 11 months of treatment; 19 (61.3%) had scores > 3 showing the presence of fibrosis. In the prospective study, the average age of 23 patients was 44.3 years; mostly men 15 (65.2%). In 16 (69.6%), electrocardiographic changes were found, the most frequent being left anterior fascicular block and ventricular repolarization. In G1 patients, the 24-hour Holter showed atrial tachycardia in 3 (25%) patients and ventricular extrasystoles in 2 (16.7%). In G2 patients, 1 (4%) had ventricular extrasystoles. Myocardial injury was observed in 7 (58.3%) patients, in the acute phase of G1, in 5 (50%) within one year; and in 2 (18.2%) in G2 patients. **Conclusion:** The study showed that autochthonous patients in the Amazon, affected by acute Chagas disease, in general do not present severe cardiac changes after treatment, however, the detection of myocardial fibrosis is a peculiarity that can have an impact even on sudden death depending on degree of cardiac fibrosis found. In addition, myocardial injury as evidenced by CMR in patients with acute CD is described for the first time, and reveals the importance of early detection and monitoring and cardiac involvement of these patients. The correlation between myocardial fibrosis detected by the CMR and the Selvester score was similar, demonstrating that the Selvester score is a tool with the potential to stratify the risk of patients for myocardial injury and may have a relevant impact on public health.

**Keywords:** Selvester score. Cardiac magnetic resonance. Myocardial injury. *Trypanosoma cruzi*.

## RESUMO LEIGO

A doença de Chagas é uma enfermidade tropical originária das Américas. Nos últimos anos, vem sendo considerada um problema de saúde pública mundial, porque vem se espalhando para outros continentes. Na Amazônia, a maioria dos casos que acontecem são casos agudos geralmente ocorrendo por transmissão oral, mas não existem informações até o momento, sobre a lesão do coração em pacientes com quadros agudos que adquiriram a doença na Região Amazônica. O estado do Amazonas foi considerado por muito tempo como um local onde não ocorria essa doença. Nos últimos anos, tem sido registrado cada vez mais números de casos por consumo de alimentos contaminados, como no caso do açaí. Há também registros de casos crônicos com comprometimento importante do coração. Este estudo foi realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Foram avaliados e acompanhados pacientes com doença de Chagas Aguda por diversos exames antes e depois do tratamento para investigar lesões no coração. O estudo demonstrou que pacientes originários da Amazônia, acometidos com doença de Chagas aguda, de maneira geral não apresentam alterações graves no coração. No, entanto, a detecção dessas lesões, é importante porque impede a progressão e a gravidade da doença, inclusive com impacto na morte dos pacientes dependendo do grau de acometimento.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Estágios de desenvolvimento do *T. cruzi*.

**Figura 2** – Ciclo biológico do *Trypanossoma cruzi*.

**Figura 3** – Transmissão vetorial.

**Figura 4** – História natural da doença de Chagas.

**Figura 5** – Distribuição de casos de doença de Chagas relatados à OMS, em todo o mundo, 2006-2015.

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA**

**μL** – Microlitros

**CCC** – Cardiopatia chagásica crônica

**CLIA** – Quimiluminescência

**DC** – Doença de Chagas

**DCC** – Doença de Chagas crônica

**DNA** – Ácido desoxirribonucléico

**DTU** – Unidades Discretas de Tipagem

**ECG** – Eletrocardiograma

**ELISA** – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

**ES** – Escore de Selvester

**ETT** – Ecocardiografia transtorácica

**FE** – Fração de Ejeção

**FM** – Fibrose miocárdica

**HAI** – Hemaglutinação

**IFI** – Imunofluorescência

**ICC** – Insuficiência cardíaca congestiva

**IgG** – Imunoglobulina G

**IgM** – Imunoglobulina M

**mL** – Mililitros

**MS** – Ministério da Saúde

**OMS** – Organização Mundial De Saúde

**OPAS** – Organização Pan-Americana da Saúde

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase

**RMC** – Ressonância magnética

**RNM-RTG** – Ressonância nuclear magnética com realce tardio pelo gadolínio

**RS** – Rio Grande do Sul

**SNA** – Sistema nervoso autônomo

***T. cruzi*** – *Trypanosoma cruzi*

**TC** – Transmissão Congênita

**TV** – Taquicardia ventricular

**VE** – Ventrículo esquerdo

**WB** – Western blot

**WHO** – World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Breve histórico.....	1
1.2. Conceito da Doença de Chagas.....	2
1.3. <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	3
1.3.1. Ciclo do <i>T. cruzi</i> no invertebrado (inseto vetor).....	3
1.3.2. Ciclo do <i>T. cruzi</i> no vertebrado (homem).....	4
1.4. Diversidade de cepas e linhagens de <i>T. cruzi</i> .....	5
1.5. Triatomíneos .....	6
1.6. Transmissão.....	7
1.6.1. Vetorial.....	7
1.6.2. Transmissão oral.....	8
1.6.3. Transmissão congênita .....	9
1.6.4. Transmissão por transplante de órgãos.....	10
1.6.5. Transmissão transfusional .....	11
1.6.6. Transmissão acidental .....	12
1.7. Aspectos clínicos da Doença .....	12
1.8. Aspectos clínicos da Doença de Chagas Aguda.....	13
1.8.1. Aspectos clínicos da doença de Chagas Aguda por transmissão vetorial.....	13
1.8.2. Aspectos clínicos da doença de Chagas Aguda por transmissão oral.....	14
1.8.3. Fase aguda por reativação na fase crônica .....	15
1.9. Aspectos clínicos da Doença de Chagas Crônica .....	15
1.9.1. Forma crônica indeterminada.....	15
1.9.2. Forma digestiva.....	16
1.9.3. Forma mista .....	16
1.9.4. Forma crônica cardíaca.....	17
1.10. Doença de Chagas e lesão miocárdica.....	17
1.10.1. Lesão miocárdica na Doença de Chagas Aguda .....	18
1.10.2. Lesão miocárdica na Doença de Chagas Crônica .....	19
1.11. Estratificação de risco .....	19
1.11.1. Holter.....	19
1.11.2. Ecocardiograma .....	20
1.11.3. Escore de Selvester .....	21
1.11.4. Ressonância magnética cardíaca .....	22
1.12. Diagnóstico.....	23
1.13. Diagnóstico Laboratorial na fase aguda .....	24
1.13.1. Critério sorológico fase aguda.....	24
1.13.2. Soroconversão .....	24
1.14. Diagnóstico Laboratorial na fase crônica.....	25
1.14.1. Critério sorológico fase crônica.....	25
1.14.2. Hemaglutinação Indireta (HAI).....	26

1.14.3. Imunofluorescência indireta (IFI).....	26
1.14.4. Ensaio Imunoenzimático (ELISA).....	26
1.15. Diagnóstico da miocardiopatia chagásica .....	27
1.16. Tratamento da Doença de Chagas.....	28
1.16.1. Eventos adversos associados aos antiparasitários .....	28
1.17. Aspectos epidemiológicos .....	29
1.18. Doença de Chagas na Amazônia .....	31
1.19. Aspectos epidemiológicos no Amazonas .....	33
1.20. Alterações cardíacas - Doença de Chagas na Amazônia .....	34
1.21. Relevância do estudo .....	35
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
2.1. Geral.....	37
2.2. Específicos .....	37
<b>3. PRODUTOS DA TESE .....</b>	<b>38</b>
3.1. ARTIGO 1.....	39
3.2. ARTIGO 2.....	47
3.3. ARTIGO 3.....	76
<b>4. DISCUSSÃO FINAL .....</b>	<b>80</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>83</b>
<b>6. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>84</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>99</b>
8.1. Parecer Consubstaciado CEP .....	99
8.2. TCLE .....	103
8.3. Ficha Clínica.....	108
8.4. Procedimento Operacional Padrão.....	114



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Breve histórico

Em 1909, Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, um médico brasileiro, descobriu uma nova enfermidade mórbida para o homem, denominada tripanossomíase americana, ou Doença de Chagas (DC). Descobriu concomitantemente o agente etiológico, o protozoário *Trypanosoma cruzi* a sua patologia, a forma de transmissão, através de um inseto vetor (conhecido popularmente como barbeiro), além de descrever as formas aguda e crônica e o comprometimento do sistema neurológico e cardíaco<sup>1</sup>.

Tudo começou em Lassance Minas Gerais quando Carlos Chagas, após ouvir e investigar sobre relatos de que um inseto nominado de barbeiro picava o rosto das pessoas durante a noite, identificou no sangue de um sagui (*Callithrix penicillata*) um protozoário do gênero *Trypanosoma*, ao qual batizou de "*Trypanosoma minasense*". Amostras desses insetos enviadas para Oswaldo Cruz em Manguinhos foram colocados em contato com saguis criados em laboratório. Um mês depois, detectou que um dos saguis adoeceu e apresentou no sangue formas de tripanossoma, descobrindo-se que não era o *T. minasense*, mas uma nova espécie, batizada por Carlos Chagas de *Trypanosoma cruzi*, em homenagem ao mestre<sup>2</sup>.

No início da sua descoberta a DC era retratada como um mal que atacava o coração dos trabalhadores rurais. Deram um nome para a sensação de mal-estar causada pela doença, era conhecida como "avexume"<sup>1</sup>. A sua evolução lenta e geralmente silenciosa, levava progressivamente ao esgotamento físico dos doentes e a um prognóstico de morte<sup>3</sup>.

Embora a descoberta de Carlos Chagas tenha ocorrido em 1909, há relatos de que por volta de 1590, o inseto já teria contato com o homem, quando o padre Reginaldo de Lizárraga em uma viagem a conventos do Peru e Chile falou: "esses insetos que têm medo da luz mas que, tão logo chega à escuridão, vêm das paredes ou se deixam cair do teto sobre o rosto ou a cabeça dos que dormem". Outra descrição do inseto anterior a Carlos Chagas foi de Darwin em sua célebre viagem pela América do Sul, na Argentina: "Um que eu peguei em Iquique, (eles são encontrados no Chile e Peru,) estava muito vazio. Quando colocado em uma mesa e cercado por pessoas, se um dedo fosse apresentado, o inseto corajoso projetava seu

*aparelho sugador imediatamente e, se permitido, sugava sangue. Nenhuma dor era causada pela ferida. Era curioso observar seu corpo durante o ato de sugar, como em menos de dez minutos mudava de plano de uma bolacha para uma forma globular”.*

Em 1773, a primeira espécie de triatomíneo foi descrita formalmente por De Geer, como *Cimex rubrofasciatus*. Tempos depois a espécie foi transferida para o gênero *Triatoma* passando a ser chamada *Triatoma rubrofasciata*<sup>4</sup>.

A necessidade de controle da DC, devido a sua gravidade foi percebida de imediato por Carlos Chagas. Mais ou menos um ano depois da sua descoberta, ele já decretava que o maior impacto no enfrentamento da moléstia seria (*pela*) sua prevenção, estabelecendo como pontos mais vulneráveis o vetor domiciliado e a casa rural de má qualidade<sup>5</sup>.

## **1.2. Conceito da Doença de Chagas**

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas é uma enfermidade infecciosa e parasitária, que apresenta como o agente causador o *T. cruzi*, parasita de mamíferos e invertebrados, insetos hematófagos da família Reduviidae<sup>6</sup>. Caracteriza-se como uma endemia importante na América Latina, atingindo, principalmente, populações suscetíveis de zonas rurais que vivem em precárias condições de habitação<sup>7</sup>, sendo classificada pela OMS como uma doença negligenciada e um dos principais problemas de saúde pública na América Latina<sup>8</sup>.

Inicialmente caracterizada como uma zoonose, devido a circulação do *T. cruzi* ser restrita aos mamíferos e barbeiros do meio silvestre, a DC se expandiu e passou a afetar humanos, após adaptação de triatomíneos ao peridomicílio e ao domicílio, que passaram a alimentar-se dos animais domésticos e do homem, mudando assim, o perfil de transmissão primário<sup>9</sup>.

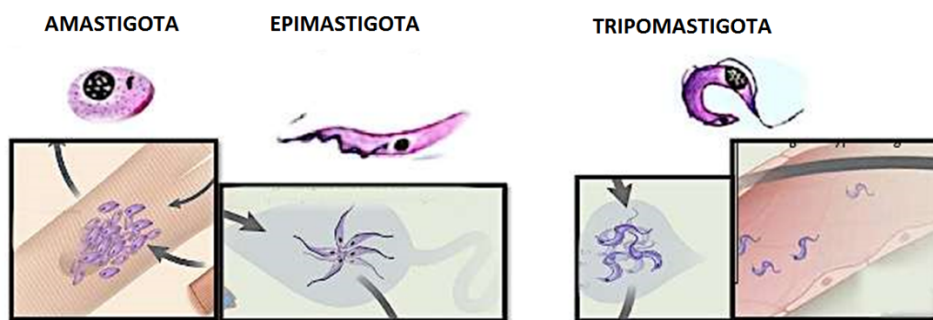
Entre os principais fatores que contribuíram para processo de adaptação dos triatomíneos ao domicílio humano estão: a invasão do homem ao seu habitat natural pelas alterações ambientais causadas pela ação antrópica: afugentamento e rareamento dos animais silvestres, suas fontes naturais de alimentação; necessidade alimentar do barbeiro; e suas mutações genéticas ao longo do tempo<sup>10</sup>.

### 1.3. *Trypanosoma cruzi*

O *T. cruzi* é um protozoário monoflagelado da Ordem Kinetoplastida, Família Trypanosomatidae possui um condrioma, este formado por uma mitocôndria tubular que passa por toda célula e um cinetoplasto, que se trata de uma região especializada onde encontramos altas densidades de DNA citoplasmático k-DNA, recoberto por uma camada dupla de membrana mitocondrial<sup>11</sup>.

Seu ciclo de vida realiza-se em hospedeiros vertebrados (mamíferos) e invertebrados (triatomíneos), apresentando três formas evolutivas diferentes, amastigota, epimastigota e tripomastigota, conseguindo dessa forma, adaptar-se a diferentes situações bioecológicas<sup>12</sup> (Figura 1).

Entre os principais hospedeiros vertebrados estão o homem (Figura 2) e aproximadamente 140 espécies de pequenos mamíferos pertencentes a seis ordens, incluindo Marsupialia, Chiroptera, Rodentia, Edentata, Carnívora e Primata. Os hospedeiros invertebrados compreendem 150 espécies de insetos hematófagos distribuídos em alguns gêneros da subfamília Triatominae (ordem: *Hemiptera*, família: *Reduviidae*), dentre as quais pelo menos 20 são domiciliadas<sup>13</sup>.



**Figura 1** - Estágios de desenvolvimento do *T. cruzi*.

**Fonte:** Adaptada de Bern, 2011.

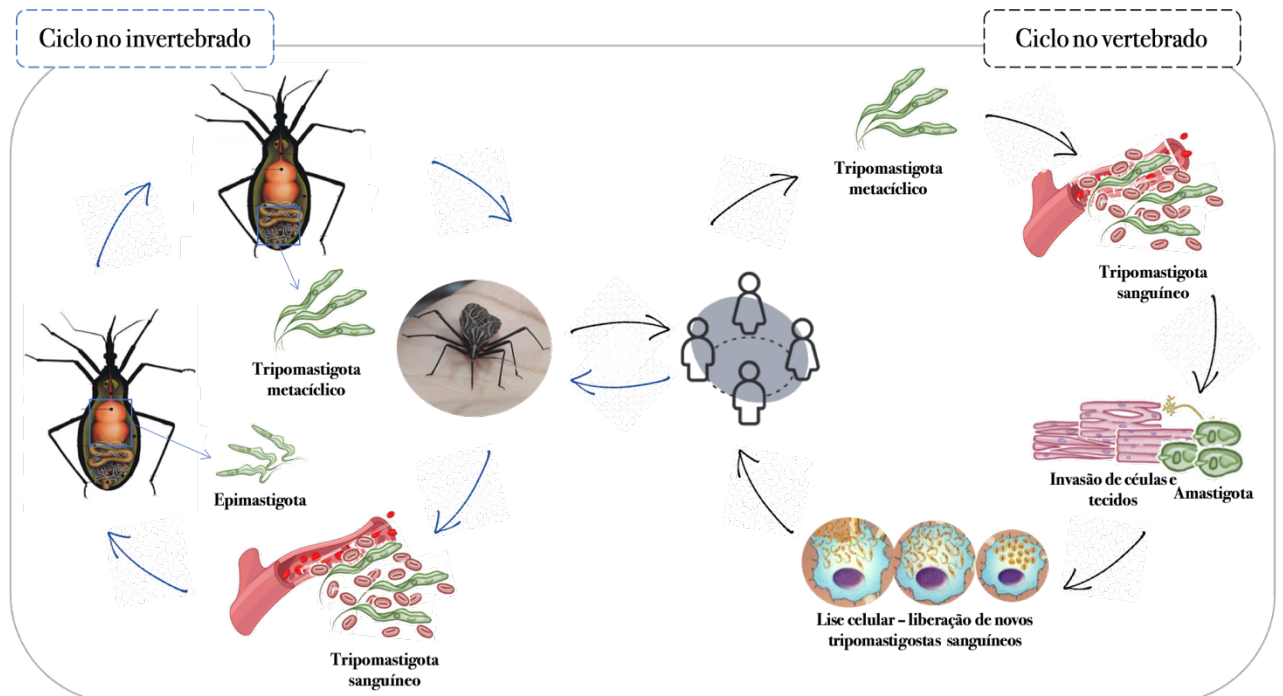
#### 1.3.1. Ciclo do *T. cruzi* no invertebrado (inseto vetor)

O início deste ciclo se dá quando o vetor ingere sangue de um mamífero infectado com sangue tripomastigotas. O tripomastigota ingerido se transforma em

epimastigota e se replica no intestino médio do vetor. Os epimastigotas então migram para o intestino posterior e se tornam tripomastigotas metacíclicos infecciosos, que são excretados com as fezes do vetor quando o sangue do hospedeiro é ingerido.

### 1.3.2. Ciclo do *T. cruzi* no vertebrado (homem)

No vertebrado a porta de entrada das formas tripomastigotas metacíclicas podem ser uma ferida, ou no local da picada ou através da membrana mucosa intacta do hospedeiro mamífero, onde invadem diferentes tipos de células nucleadas. No citoplasma, se transformam em amastigotas intracelulares e se replicam com um tempo aproximadamente de 12 horas, em um período de 4 a 5 dias. Ao final desse período, os amastigotas se transformam em tripomastigotas, rompendo as células do hospedeiro e liberando-as na circulação. Esses parasitas circulantes podem invadir novas células e iniciar novos ciclos de replicação e estão disponíveis para re-infectar vetores que se alimentam desses hospedeiros<sup>12</sup>.



**Figura 2** - Ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi*.

**Fonte:** Adaptada de CDC, 2010.

#### 1.4. Diversidade de cepas e linhagens de *T. cruzi*

Ao longo do tempo, a circulação entre diferentes hospedeiros e reservatórios em diferentes espaços geográficos, o *T. cruzi* passou por adaptações e nesse processo sofreu alterações genéticas. Com base em características biológicas eco-epidemiológicas e de patogenicidade dos grupos, diferentes classificações foram sendo propostas<sup>14</sup>, biodemas<sup>15</sup>, zimodemas<sup>16,17</sup>, clones<sup>18</sup>, linhagens I e II<sup>19</sup>, mais tarde foram chamados de grupos *T. cruzi* I e *T. cruzi* II<sup>20</sup>. Houve outro grupo proposto *T. cruzi* III, este baseado na análise de microssatélites e DNA mitocondrial<sup>21</sup>.

A classificação mais atual divide o *T. cruzi* em sete grupos (TcI a TcVI e TcBat), denominados de Unidades Discretas de Tipagem (DTU), um conjunto de isolados geneticamente semelhantes, podendo ser identificado por marcadores moleculares e imunológicos comuns<sup>22</sup>. A nova nomenclatura sub-específica, foi descrita conforme abaixo<sup>23</sup>:

***T. cruzi* I** – (Tc I, Z1, DTU I) é a DTU mais abundante nas Américas, relacionada ao ciclo silvestre e doméstico, com uma grande variedade e quantidade de mamíferos e os principais gêneros de triatomíneos vetores infectados naturalmente. A infecção humana por TcI é prevalente no norte da América do Sul, América Central e México. Existem casos relatados da infecção e da doença ao sul da bacia Amazônica. Essa DTU é mais comum na fase crônica, caracterizada por manifestações cardíacas;

***T. cruzi* II** – (TcII, Z2, DTU IIb) Ocorre principalmente no ciclo de transmissão doméstico. É encontrado predominantemente nas regiões sul e central da América do Sul, porém sua extensão não está clara. Dentro da sua distribuição geográfica o TcII encontra-se associado a manifestações cardíacas, síndromes do megacólon e megaesôfago. No Brasil, os hospedeiros e vetores naturais de TcII não têm sido descritos e a maioria dos isolados são provenientes de primatas e esporadicamente de outras espécies de mamíferos;

***T. cruzi* III** – (Z3, Z1 ASATd, Z3-A, DTU IIc) Está associado principalmente ao ciclo silvestre no Brasil e em países adjacentes, encontrado em animais reservatórios triatomíneos vetores<sup>24</sup>; foi relatado em cães<sup>25</sup>, tendo sido algumas vezes associada a casos humanos, tanto na fase aguda quanto crônica<sup>26</sup>;

***T. cruzi* IV** – (Z3, Z3-B, DTU IIa) Ao contrário da TcI III, o TcI IV ocorre frequentemente em humanos sendo causa secundária da doença de Chagas na Venezuela. Há registros de isolados de TcIV em primatas e espécies de *Rhodnius brethesi* provenientes da bacia Amazônica. Recentemente TcIV foi identificado como causa primária de DC aguda em dois surtos que ocorreram no estado do Amazonas. Sua distribuição é similar ao TcI II na América do Sul<sup>23</sup>;

***T. cruzi* V e *T. cruzi* VI** – TcV e TcVI são duas DTUs híbridas semelhantes, associadas com a doença de Chagas na América do Sul. Mais ainda que TcII, TcV e TcVI são praticamente desconhecidos como isolados genéticos-silvestres. Por meio de genética molecular, existem provas de que TcV e TcVI sejam híbridos de TcII e TcIII. Contudo, os marcadores genéticos recentes, não determinam se TcV e TcVI são produtos de hibridização independentes, ou um único evento de hibridização seguido de uma divergência clonal, e se esses eventos são evolutivamente antigos ou recentes;

***T. cruzi* V** – Cepa Boliviana Z2, rDNA 1/2, clonet 39, DTU IIId): subpopulação associada a ciclos de transmissão doméstica, talvez com uma origem na hibridação de subpopulações domésticas e silvestres. Presente em casos humanos e em triatomíneos de maior abundância no cone Sul<sup>23</sup>;

***T. cruzi* VI** – (Cepa Paraguaya Z2, Zymodema B, DTU IIe): Subpopulações associadas a casos humanos e como TcV, em triatomíneos domiciliados frequentemente associado com o Cone Sul<sup>23</sup>;

Relatos de morcegos brasileiros infectados por *T. cruzi* tem sido reportado da floresta Amazônica até áreas urbanas do centro-oeste, nordeste e sudeste do Brasil<sup>26</sup>, em consequência disso, propôs-se um novo grupo de isolados, provisoriamente denominado por “Tcbat” que aguarda mais caracterizações para atribuição de uma DTU definitiva, potencialmente como uma sétima DTU, TcVII<sup>23</sup>.

## 1.5. Triatomíneos

Os triatomíneos são classificados no Reino Animal, filo Arthropoda, classe Insecta família Reduviidae, e subfamília Triatominae, de grande interesse na medicina humana devido ao hábito hematofágico de suas espécies. Estão

subdivididos em cinco tribos, dezoito gêneros e 150 espécies, distribuídos na região neotropical, um número bem menor pode ser encontrado nos Estados Unidos, centro-sul da África, sudeste da Ásia e norte da Austrália. No Brasil, foram registradas até o momento 64 espécies. Possuem hábitos noturnos, fotofobia, termotropismo positivo, presença de substâncias anticoagulantes e anestésicas na saliva<sup>28</sup>.

O ciclo de vida dos triatomíneos passa por cinco fases imaturas do ovo até a adulta. Um fator característico na sua biologia é que, ao contrário de outros insetos sugadores de sangue, tais como mosquitos e flebótomos, onde apenas a fêmea se alimenta de sangue, os dois sexos e todas as fases imaturas dos triatomíneos alimentam-se de sangue, esse costume permite um estreito relacionamento com animais reservatórios silvestres e domésticos. Algumas espécies podem defecar durante ou logo após a alimentação, enquanto outras defecam após abandonar a fonte de alimento, longe do local da sucção<sup>29</sup>.

As populações dos triatomíneos se restituem devagar, isso deve-se ao fato de sua pequena mobilidade e um longo ciclo biológico. Além disso, diferentemente de vetores de outras enfermidades, todos os estádios evolutivos estão presentes em um mesmo ambiente ou ecótopo<sup>28,30</sup>.

## **1.6. Transmissão**

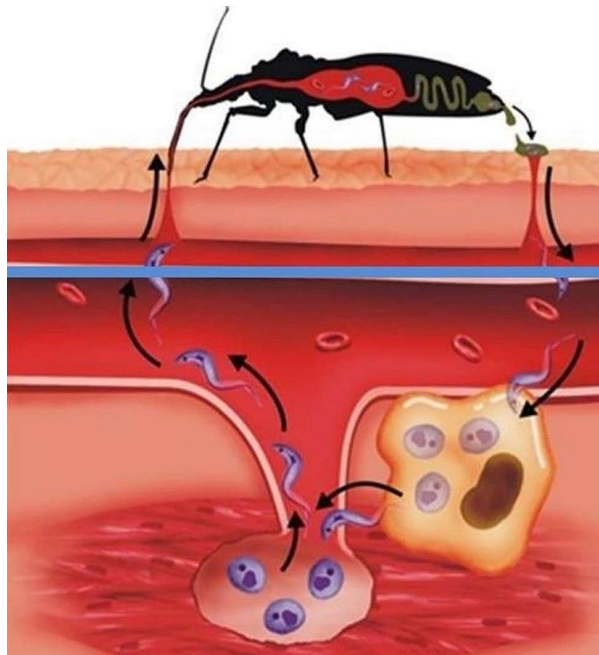
A doença de Chagas pode ser transmitida nas seguintes formas:

### **1.6.1. Vetorial**

No âmbito da via de transmissão vetorial é necessário que ocorra a interação vetor-hospedeiro, sendo o vetor o principal elo na cadeia dessa modalidade de transmissão<sup>31</sup>. Esta via corresponde a 70% das formas de transmissão nas áreas onde o vetor é domiciliado<sup>32</sup>.

Na transmissão vetorial do parasita para o homem (Figura 2), o “barbeiro” ou “chupão” infectado com o *T. cruzi*, durante ou logo após o hematofogismo, defeca, e as formas tripomastigotas metacíclicas que se desenvolverem no intestino posterior dos triatomíneos, são eliminadas junto com os dejetos do inseto<sup>33</sup>. Após a picada do

inseto, a pessoa costuma sentir uma ardência ou coceira, ao coçar permite a penetração do parasito no seu organismo, podendo ocorrer uma infecção<sup>34</sup>.



**Figura 3** - Transmissão vetorial.

**Fonte:** Eschenazi B, Junqueira ACV e Moreira CJC.  
Adaptada de REY, 2001.

### 1.6.2. Transmissão oral

O consumo de alimentos contaminados é indicado como a causa da ocorrência de doença de Chagas aguda por transmissão oral. Este fato constituía um evento pouco conhecido ou investigado cientificamente, havendo apenas relatos de surtos localizados na região amazônica, detectados pelo Instituto Evandro Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde<sup>35</sup>.

Esta forma de transmissão é muito antiga e comum entre mamíferos não humanos, e tem sido a forma que causa maior número de casos da doença de chagas Aguda na região Amazônica<sup>36,37</sup> através de surtos. Seu período de incubação varia entre 3 a 22 dias<sup>38</sup>.

No Brasil o primeiro registro de surto por transmissão oral ocorreu em 1968, e a fonte de contaminação foi a refeição em comum de 17 estudantes e trabalhadores de uma escola rural em Teutônia-RS<sup>39</sup>.



Este tipo de contaminação tem crescido entre populações de áreas endêmicas (Cone Sul: Brasil e Argentina) e países do norte da América do Sul (norte do Brasil, Bolívia, Colômbia e Venezuela), apresenta significativa importância devido sua frequência, dificuldade de controle, falta de reconhecimento e necessidade de novas estratégias de prevenção. Além da ingestão de material contaminado com triatomíneos infectados ou suas fezes, temos a ingestão de carne crua, ou malcozida, ou ainda pelas secreções de alguns mamíferos infectados como meios de ocorrência da transmissão oral<sup>40</sup>.

A amamentação também pode ser outro meio de contaminação por via oral, através do leite de mães com infecção chagásica nas fases aguda e crônica da doença<sup>41</sup>.

A prevenção da transmissão oral é relativamente difícil, dado o caráter aleatório e inesperado de seu acontecimento. As boas práticas de higiene, um alimento bem selecionado, um ótimo cozimento dos alimentos, ou quando se tratar de alimentos regionais, como por exemplo o açaí, realizar uma pasteurização, essas práticas tornam-se essenciais para uma prevenção<sup>42</sup>.

### **1.6.3. Transmissão congênita**

A transmissão congênita (TC) ocorre quando a mãe infectada com o parasito transmite o *T. cruzi* para a criança pela placenta, com a confirmação do parasita no sangue do recém-nascido e/ou a detecção de anticorpos não maternos na criança após os seis ou sete meses de idade, desde que excluídos outros mecanismos de transmissão<sup>43</sup>.

Essa forma de transmissão pode ocorrer tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença, apesar de poder ocorrer em qualquer período da gestação, o último trimestre é considerado o mais provável. Também temos o canal de parto como meio de transmissão, através do contato de mucosas do feto com o sangue da mãe contaminado por *T. cruzi*<sup>44</sup>.

Sendo considerada inevitável, cabe então uma possível prevenção secundária, que é diagnosticar precocemente a infecção nos recém-nascidos filhos de mães chagásicas. Conhecendo o risco de transmissão em determinadas

áreas, recomenda-se introduzir no pré-natal sorologia própria ao diagnóstico da doença de Chagas. Dessa forma, pode-se iniciar rapidamente o tratamento dos nascidos comprovadamente infectados<sup>45</sup>.

No Brasil, o risco de TC em gestantes infectadas oscila em torno de 1%, ampliando-se esta proporção para 4% e até 12% em outras áreas latino-americanas<sup>42</sup>. Clinicamente, mais de 70% das crianças com TC são normais e assintomáticas. Não mais de 10% apresentará clínica e potencialmente grave, com quadro febril, hepatoesplenomegalia, miocardite, meningo-encefalite ou prematuridade<sup>46</sup>. Esses casos têm especial importância pelo risco concreto de morte, devendo ser prontamente diagnosticados e tratados.

Quanto ao diagnóstico, as melhores experiências em pesquisa direta do parasita têm sido através do método de micro-hematócrito. PCR, xenodiagnóstico e hemocultura, quando disponíveis, têm boa sensibilidade, mas não significam definitivamente infecção aguda nem transmissão congênita<sup>47</sup>.

#### **1.6.4. Transmissão por transplante de órgãos**

No contexto dos transplantes de órgãos, duas situações devem ser levadas em conta: Pode haver transmissão a partir do doador com DC ou ocorre reativação da parasitemia se o receptor está previamente infectado<sup>48</sup>.

No início de 1980 ocorreram os primeiros relatos de contaminação através de um transplante de rim. A ausência de triagem, falta de controle dos hemocentros são responsáveis pela ocorrência desse tipo de transmissão. Após receber um órgão contaminado, o indivíduo pode desenvolver a fase aguda grave, por apresentar menor resistência à infecção, devido ao tratamento com imunossupressores<sup>49</sup>.

Como prevenção da DC frente ao transplante de órgãos, poderiam adotar-se as seguintes medidas: antes da cirurgia testar sorologicamente doador e receptor, considerando as possibilidades a seguir detalhadas: a) doador negativo e receptor negativo: nada a fazer quanto à DC; b) doador negativo e receptor positivo: basicamente atenção médico-laboratorial ao receptor no pós-operatório para detecção de eventual reativação devida à imunossupressão.

Em ocorrendo, tratar o paciente como em etapa aguda, assim minimizando os riscos de cardite aguda e/ou meningoencefalite; c) doador positivo e receptor positivo: agir como a segunda alternativa; d) doador positivo e receptor negativo: é o caso mais importante, de ocorrência relativamente frequente, em particular nos transplantes renais<sup>42</sup>.

### **1.6.5. Transmissão transfusional**

A transmissão transfusional da doença de Chagas, foi sugerida por Mazza, em 1936, e depois confirmada por Pedreira de Freitas em 1952, evidenciada nos dois primeiros casos de pacientes infectados por esta via. A partir deste fato, esta via de transmissão tornou-se nesta época, a segunda via mais importante de propagação nos centros urbanos, sendo considerada a principal forma de transmissão em países não endêmicos (Canadá, Espanha, EUA) e em países latino-americanos que estejam em processo de erradicação do vetor<sup>50</sup>.

O fenômeno da urbanização dos “chagásicos” no Brasil ocorreu a partir da industrialização, que gerou um processo migratório no sentido rural-urbano, que incluiu doadores de sangue, e resultou em uma alta prevalência de doadores chagásicos nos bancos de sangue do país<sup>51</sup>.

Antes da Constituição brasileira, em 1988, a doação de sangue era remunerada e sem controle de triagem. A Constituição proibiu a remuneração ao doador, normatizou a prática da hemoterapia, criou um sistema nacional de sangue e hemoderivados e instituiu a obrigatoriedade da seleção sorológica dos candidatos à doação. Dessa forma, essas medidas contribuíram para a diminuição da prevalência da doença em doadores de sangue<sup>42</sup>.

Apesar destas ações, a possibilidade de infecção pela transfusão de sangue ainda depende de vários são os fatores. São estes: falhas na triagem clínica e sorológica, a prevalência da doença na região, a forma e quantidade de produto sanguíneo infectado transfundido, a situação imune do receptor, o baixo nível de cobertura da sorologia para *T. cruzi* nos serviços de hemoterapia e o grau de sensibilidade dos testes para diagnóstico sorológicos utilizados nos possíveis doadores<sup>52</sup>.

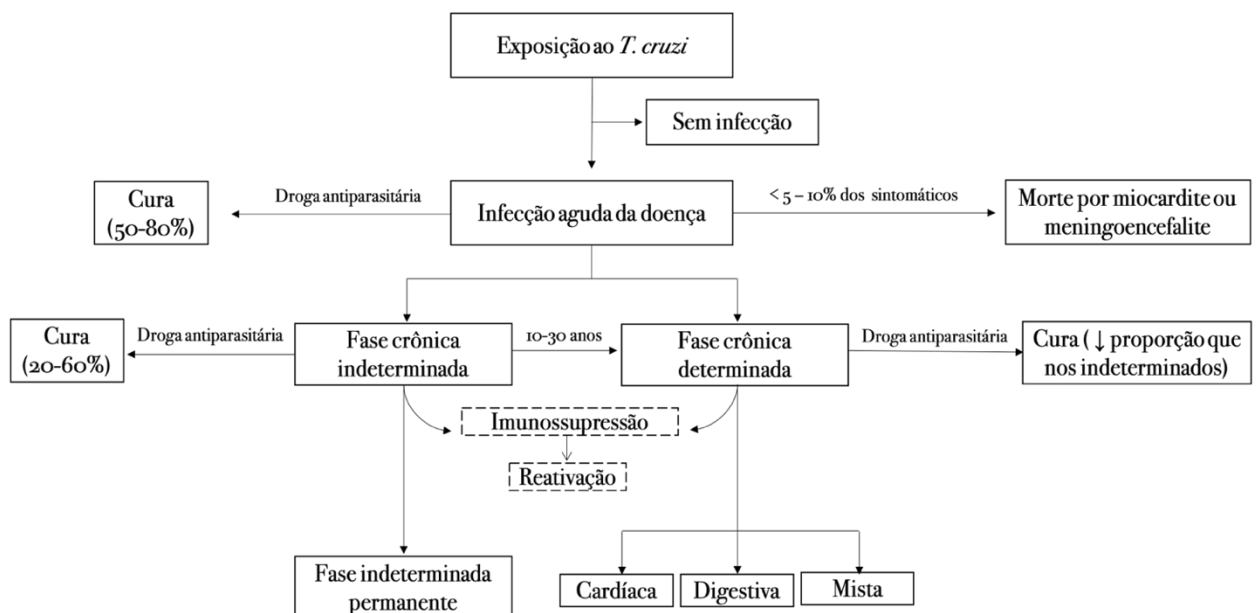
### 1.6.6. Transmissão acidental

A transmissão acidental pode ocorrer de diversas formas, porém, como o próprio nome sugere, na maioria das vezes são despercebidas ou não diagnosticadas<sup>53</sup>. Vários fatores podem ocasionar esse modo de transmissão como desconhecimento, desatenção, falta ou mal-uso de equipamentos de proteção individual, instalações e equipamentos inadequados e falta de capacitação, são considerados fatores de risco para a contaminação pelo *T. cruzi*.

Em laboratórios com indivíduos que manipulam o parasito no sangue de animais, fezes de triatomíneos, pessoas contaminadas, ou vetores infectados, a infecção pode ocorrer pelo contato do parasito com alguma lesão na pele, mucosa oral ou auto-inoculação<sup>42</sup>. Diante destas situações, faz-se importante ressaltar a necessidade das medidas de biossegurança. O período de incubação é de até, aproximadamente, 20 dias<sup>53</sup>.

### 1.7. Aspectos clínicos da Doença

A história natural da DC inclui duas fases: aguda e crônica (Figura 4).



**Figura 4** - História natural da doença de Chagas.

**Fonte:** Adaptada de Rassi et al., 2010.

## **1.8. Aspectos clínicos da Doença de Chagas Aguda**

A fase aguda se inicia quando termina o período de incubação, geralmente de 1-4 semanas após a exposição ao *T. cruzi*. A maioria dos pacientes apresenta-se assintomática ou manifesta sintomas sistêmicos infecciosos (febre, hepatoesplenomegalia, diaforese, mialgia), acompanhados por alterações laboratoriais igualmente não específicas, principalmente leucocitose, com linfocitose absoluta. Alguns pacientes, exibem um quadro clínico de miocardite, com sinais e sintomas semelhantes às miocardites de outras causas: dispneia, fadiga e outros comemorativos de insuficiência cardíaca<sup>54</sup>.

### **1.8.1. Aspectos clínicos da doença de Chagas Aguda por transmissão vetorial**

Nos casos de transmissão vetorial podem ocorrer lesões conhecidas como "chagomas de inoculação" e sinal de Romaña, devido ao edema de mucosa ou cutâneo no local onde ocorreu a inoculação do *T. cruzi*. O chagoma de inoculação caracteriza-se por processo irritativo eritematoso no local da picada do vetor, é pouco frequente relativamente fugaz. O sinal de Romaña, também de pouca frequência, caracteriza-se, essencialmente, por edema elástico das pálpebras em um dos olhos, indolor, com reação de linfonodo satélite (principalmente pré-auricular). Frequentemente o edema se propaga à hemiface correspondente; é de proporção variável, podendo ser tão acentuado a ponto de ocasionar oclusão total da fenda palpebral. A divulgação do sinal de Romaña tornou-o excelente marcador para o diagnóstico de fase aguda, permitindo o reconhecimento de maior número de casos<sup>55</sup>.

Além dos sinais de porta de entrada, pode-se observar a febre durando várias semanas, em geral não ultrapassando 39 °C; às vezes é mais elevada, especialmente em crianças. Outros sintomas podem incluir cefaleia, palidez, dor muscular, dispneia, edema das pernas ou face, dor abdominal, tosse, hepatomegalia, erupção cutânea, nódulos dolorosos, esplenomegalia, edema corporal generalizado (no rosto ou nos membros inferiores), independentemente da relação com a porta de entrada da infecção ou com a insuficiência cardíaca. Sua consistência pode ser elástica ou mole;

a elástica é observada apenas em crianças de baixa idade, diarreia, múltiplas adenopatias, miocardite e outros<sup>43</sup>.

### **1.8.2. Aspectos clínicos da doença de Chagas Aguda por transmissão oral**

Referentes aos casos agudos causados por contaminação por via oral (por exemplo, após ingestão de caldo de cana ou açaí, contaminado com *T cruzi*), ocorre uma doença aguda mais grave com uma mortalidade registrada mais elevada. Este fato provavelmente se deve à inoculação de elevada carga parasitária e à facilidade de penetração através da mucosa gastrointestinal, muito permeável ao parasita<sup>56</sup>.

O período de incubação decorrente da transmissão oral, varia de 3 a 22 dias. Os principais sinais e sintomas registrados na doença de Chagas aguda são, em ordem de frequência: febre prolongada, cefaleia, palidez, mialgias, exantema e edemas de face e membros inferiores<sup>57</sup>. Os sinais e sintomas característicos de comprometimento cardíaco incluem taquicardia sem febre, palpitações, dispneia e dor torácica<sup>39</sup>.

Diferente da fase aguda por transmissão vetorial, na fase aguda por transmissão oral, os sinais sugestivos de porta de entrada discutidos anteriormente - sinal de Romaña e chagoma de inoculação têm sido raramente descritos, enfatizando, assim, o diagnóstico diferencial clínico entre as duas formas de transmissão e a baixa frequência do contato de pessoas com vetores não domiciliados nesta região<sup>58</sup>.

Na fase aguda pode-se observar alterações do coração de maior ou menor intensidade; com relativa frequência, porém, a exteriorização clínica, radiológica ou eletrocardiográfica desse acometimento é pouco expressiva, não guardando paralelismo com os achados histológicos; podem, inclusive, faltar. Por outro lado, há a necessidade, mais breve possível, seriar os exames radiológico e eletrocardiográfico, na busca de sinais de comprometimento cardíaco, dada a transitoriedade de algumas manifestações<sup>55, 59</sup>.

### **1.8.3. Fase aguda por reativação na fase crônica**

A fase aguda pode decorrer também por reativação a partir de fase crônica previamente estabelecida. Condições que provoquem imunossupressão podem causar proliferação dos parasitos, lesões necróticas ou tumorais no cérebro, esôfago, e intensificação da miocardite<sup>60</sup>. Isto tem sido observado frequentemente em coinfeção por HIV, particularmente com contagens de CD4 inferiores a 200/ml e em transplante de órgãos<sup>61</sup>. Verifica-se quadro de miocardite e ou esofagite aguda, com exacerbação da cardiopatia prévia e ICC. Em situações pós-transplante cardíaco, pode ser difícil diferenciar-se reativação de rejeição, estando presentes febre, miocardite e lesões cutâneas<sup>62</sup>.

## **1.9. Aspectos clínicos da Doença de Chagas Crônica**

Após período que caracteriza a fase aguda da doença, os pacientes entram na forma crônica, que pode manifestar quatro formas clínicas: a crônica indeterminada, crônica cardíaca, digestiva e uma forma mista (cardíaca mais digestiva).

### **1.9.1. Forma crônica indeterminada**

A crônica indeterminada é assim nomeada, devido ao fato dos indivíduos apresentarem anticorpos *T.cruzi* específicos na corrente sanguínea, mas são assintomáticos e não apresentam alterações no eletrocardiograma e na radiografia de tórax, com esôfago e cólon normais, é a forma clínica de maior prevalência, ou em menor porcentagem quando desenvolvem complicações cardíacas, digestivas ou mista anos ou décadas após infecção inicial<sup>38</sup>.

Até o momento não há diretrizes formais em relação à realização de exames para identificação precoce do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas. Por outro lado, não é possível identificar os indivíduos que desenvolverão a cardiopatia clínica daqueles que permanecerão assintomáticos por toda a vida, apenas mantendo a positividade sorológica<sup>56</sup>.

Depois de permanecerem assintomáticos por vários anos, durante a fase crônica indeterminada, alguns chagásicos podem apresentar com o tempo, complicações relacionadas ao sistema cardiovascular e digestivo. Isso se deve ao fato de mudanças anatômicas ocorridas no miocárdio e no tubo digestivo. Nesta fase, observa-se reativação intensa do processo inflamatório<sup>63</sup>.

### **1.9.2. Forma digestiva**

A forma digestiva caracteriza-se por dilatações patológicas de gravidade variável do esôfago e cólon, frequentemente associadas a manifestações cardíacas<sup>64</sup>.

As manifestações digestivas são caracterizadas por lesões dos plexos intramurais em virtude do parasitismo das células musculares vizinhas, refletindo na função motora, especialmente do esôfago e do cólon, fazendo com que a musculatura lisa desses órgãos responda com contrações desordenadas. No cólon de pacientes chagásicos pode haver dilatações dos cólons (sigmóide e reto), caracterizando megacólon. Sua incidência é muita significativa, temos no Brasil a ocorrência de mais ou menos 10%, dependendo da região estudada<sup>65</sup>.

Os sintomas mais comuns nesta fase crônica digestiva são: perda de peso, constipação, disfagia, refluxo esofágico, tosse, regurgitação, odinofagia, e dor abdominal (28,30). Geralmente os órgãos mais acometidos em indivíduos com essa forma da doença são o esôfago, cólon ou ambos<sup>66</sup>.

### **1.9.3. Forma mista**

Embora menos frequente, indivíduos também podem apresentar manifestações das formas cardíaca e digestiva concomitantemente. São denominados com forma mista, presente em 2-5% dos casos<sup>67,68</sup>.



#### 1.9.4. Forma crônica cardíaca

Cerca de 30% dos pacientes que apresentam a forma crônica indeterminada evoluirão para a forma crônica cardíaca. Esta é a manifestação mais importante da doença de Chagas já que concentra a maioria das mortes atribuídas a esta doença, seja por IC, morte súbita ou eventos embólicos<sup>69</sup>.

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma da DC que manifesta mais sintomas, responsável pela elevada carga de morbimortalidade, com grande impacto social e médico-trabalhista<sup>70</sup>. Atualmente os estudos relatam que a patogenia da agressão miocárdica na fase crônica da doença de Chagas depende principalmente da persistência parasitária e da resposta do sistema imunológico desfavorável a esse estímulo infeccioso incessante<sup>71</sup>.

Os sintomas e sinais físicos presentes na forma crônica da cardiomiopatia da doença de Chagas derivam de quatro síndromes essenciais, que podem usualmente coexistir no mesmo paciente: insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e manifestações anginosas<sup>56</sup>.

Normalmente, os primeiros indicativos de alterações cardiovasculares são devido a alterações do sistema de condução, principalmente bloqueio fascicular anterior esquerdo e bloqueio do ramo direito, que são constatados em exames de eletrocardiograma<sup>72</sup>.

#### 1.10. Doença de Chagas e lesão miocárdica

A doença de Chagas dentre os seus espectros de manifestações clínicas tem o comprometimento cardíaco como a complicação mais grave, manifestando-se em cerca de um terço dos pacientes infectados durante suas vidas<sup>72</sup>. Os principais mecanismos de lesão miocárdica crônica na Doença de Chagas são:

a) Ação direta do *Trypanosoma cruzi*, tendo sido comprovado que a carga parasitária na fase aguda se correlaciona com a parasitemia, com a intensidade do infiltrado inflamatório e com a degeneração das fibras cardíacas na fase crônica da doença<sup>73</sup>;

b) Atividade inflamatória, sendo detectada uma escassez de parasitas no coração da maioria dos indivíduos que desenvolve a miocardiopatia chagásica, embasando a hipótese autoimune da patogênese em que uma resposta imune iniciada durante a infecção do *Trypanosoma cruzi* se dirigia posteriormente contra antígenos do coração<sup>74</sup>;

c) Lesão microvascular baseada na hipótese de que as alterações da microcirculação que irriga o tecido cardíaco causariam isquemia e lesão do miocárdio<sup>75</sup>.

A disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) que tem sido mais associada à patogênese do megaesôfago e do megacólon que a miocardiopatia da doença de Chagas. As alterações do sistema nervoso autônomo, causando anormalidades no controle neurogênico cardiovascular, são observadas em pacientes cardiopatas mesmo sem disfunção ventricular<sup>76</sup>. Já foi mostrado que essas alterações estão mais presentes nos pacientes com miocardiopatia chagásica que aqueles com miocardiopatia dilatada idiopática<sup>77</sup>.

### **1.10.1. Lesão miocárdica na Doença de Chagas Aguda**

Com relação a fase aguda, desde 1941, já se fazia referência às alterações microvasculares coronarianas<sup>74</sup>. Em revisão mais recente, estudos acerca da necrose miocitolítica em doença de Chagas experimental reforçam o comprometimento coronariano microvascular na doença de Chagas aguda<sup>78</sup>.

Foi comprovado, através de necropsias, que o coração do paciente na fase aguda da DC apresenta infiltrado mononuclear intenso e edema, caracterizando a miocardite nesta fase mais intensa que a miocardite na fase crônica da DC<sup>74</sup>.

A apresentação clínica da DC aguda oral difere da cardite chagásica aguda clássica (vetorial) principalmente pela ausência de evidência de porta de entrada (chagoma de inoculação) e pelo acometimento de grupos comunitários ou familiares em surtos, não sendo identificada uma faixa etária de infecção ou gravidade preferenciais<sup>79</sup>.

### **1.10.2. Lesão miocárdica na Doença de Chagas Crônica**

Ao iniciar a fase crônica da doença, isso ocorre após a remissão da parasitemia e das reações inflamatórias sistêmicas, julga-se que, desde a forma indeterminada, ocorra um processo de miocardite focal de baixa intensidade, mas incessante, que causa destruição de fibras e fibrose reparativa miocárdica progressivas. Todo esse processo acumulativo gera dano miocárdico, levando a um quadro de miocardiopatia dilatada, usualmente acompanhada de arritmias graves, complicações tromboembólicas e morte súbita em elevada proporção dos casos. Até o momento a literatura cita as causas da miocardite crônica da doença de Chagas a dois processos patogénéticos principais: dano miocárdico, associado diretamente à inflamação, causada por parasitismo de fibras cardíacas, em múltiplos focos, mas de baixa intensidade; e à agressão miocárdica causada por reação imune adversa direcionada e, continuamente alimentada, pela reiterada apresentação de antígenos vinculada ao parasitismo cardíaco persistente<sup>56</sup>.

### **1.11. Estratificação de risco**

Segundo Simões et al. (2018)<sup>15</sup> acredita-se que, após a infecção com *T. cruzi*, a fase assintomática pode durar por décadas e a presença de gatilhos desconhecidos pode iniciar a progressão da doença para insuficiência cardíaca e arritmias.<sup>56</sup>

#### **1.11.1. Holter**

Para esclarecer a origem arritmica de sintomas tais como palpitações, tonturas, síncope ou equivalentes, depende do registro do eletrocardiograma (ECG) durante sua ocorrência, conseguido com sistemas de monitoração prolongada do ECG. A técnica para esse registro que grava continuamente o ECG, conhecida como sistema Holter, monitorização ambulatorial do eletrocardiograma, eletrocardiografia dinâmica, ou monitorização prolongada do eletrocardiograma. O sistema Holter consiste em um conjunto de equipamentos utilizados para o registro ambulatorial contínuo dos sinais eletrocardiográficos, em geral por 24h (gravadores analógicos ou digitais) e de sua posterior análise (central de análise)<sup>80</sup>.

A possibilidade de relacionar fenômeno/tempo é garantida por um dispositivo marcador, no qual o paciente pode acionar durante o exame, facilitando a localização do evento, sintoma ou atividade, no momento da sua análise.

Todo o exame de Holter deve possibilitar a reprodução das 24h gravadas, na forma de traçados compactos e em escala convencional, além da apresentação dos dados, sob a forma de tabelas, gráficos e histogramas<sup>81</sup>.

### **1.11.2. Ecocardiograma**

Uma das principais indicações do uso do ecocardiográfico é de avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE). A técnica unidimensional permite medidas precisas e padronizadas<sup>82</sup>.

O método principal para avaliação do volume do VE é o método biplanar de discos (regra de Simpson modificada), em que o volume total é calculado com base no somatório do volume de pequenos discos cilíndricos, o que minimiza eventuais efeitos de modificação da geometria ventricular. O limite inferior de normalidade para a fração de ejeção (FE) do VE é considerado em 50%. A análise da função regional do VE, critérios ecocardiográficos aplicáveis à medicina nuclear e à ressonância magnética cardíaca foi estabelecido. Consiste na divisão do VE em 17 segmentos, sendo 6 deles basais, 6 medioventriculares, 4 apicais e o 17º segmento na ponta do VE. Essa segmentação, a rigor, é mais justificável para análise de perfusão do que de função ventricular. Desse modo, define-se uma gradação semiquantitativa que estabelece diferentes níveis de mobilidade segmentar: 1) normal; 2) hipocinesia; 3) acinesia; 4) discinesia; e 5) aneurisma<sup>82</sup>.

A velocidade sistólica do miocárdio ventricular, quando medida na região do anel valvar mitral, reflete o encurtamento sistólico miocárdico longitudinal e pode se mostrar reduzida precocemente em pacientes com disfunção diastólica e FE ainda normal, o que sugere que essa variável possa ser uma medida mais sensível da função sistólica que a FE<sup>83</sup>.

As técnicas de strain e strain rate derivadas das medidas de velocidade do Doppler tecidual são usadas para avaliar a deformação miocárdica, com grande sensibilidade mesmo na detecção de alterações subclínicas da função sistólica

segmentar. Recentemente, foi introduzida a técnica de speckle tracking, que identifica pontos intramiocárdicos brilhantes (speckles) e os acompanha durante o ciclo cardíaco, o que permite quantificar a deformação miocárdica em duas dimensões, medindo velocidade tecidual, torção ventricular, strain e strain rate, sem dependência de ângulo entre feixe de ultrassom e movimento miocárdico ou da orientação do transdutor, com boa acuracidade e sensibilidade para uso clínico, incluindo os segmentos ventriculares apicais<sup>84</sup>.

### **1.11.3. Escore de Selvester**

A ressonância nuclear magnética com realce tardio pelo gadolínio (RNM-RTG) não está amplamente disponível por se tratar de um exame de alto custo, no entanto, a ampla disponibilidade do ECG torna-se uma ferramenta de triagem atraente e pode aumentar a estratificação clínica de risco de pacientes com graves riscos para cardiopatia chagásica sintomática, pois, além de possuir preço bem acessível, é universalmente disponível, e pode ser prontamente usado para executar o QS, que, estima o tamanho da cicatriz por alterações na quantificação da duração, amplitude e morfologias das ondas Q, R e S, sendo que, cada ponto do QRS escore corresponde à cicatriz de 3% do ventrículo esquerdo, além de apresentar boa correlação com a RNM-RTG, como já evidenciado em estudos anteriores<sup>85</sup>.

Elea possibilita estimar o tamanho da fibrose miocárdica (FM) em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica com todos os tipos de distúrbios da condução ventricular, através das alterações nas durações, amplitudes e morfologias das ondas Q, R e S. Cada ponto no escore de Selvester corresponde à cicatriz em 3% do ventrículo esquerdo. Em 2009, novos critérios de pontuação no Selvester QRS foram criados para uso na presença de fatores de confusão no ECG, como bloqueio de ramo direito e esquerdo e bloqueio divisional antero-superior esquerdo, demonstrando assim maior capacidade de identificar e quantificar cicatrizes do miocárdio<sup>86,87</sup>.

A ampla e barata disponibilidade do ECG pode permitir rastreamento inicial e monitorização seriada de pacientes com DC, além de, detectar pessoas em risco de progressão sintomática para cardiopatia chagásica, e, potencialmente, direcionar um

estudo de imagem<sup>88-90</sup> mais intensivo para o diagnóstico ou tratamento<sup>91,92</sup> de pacientes com o Escore de Selvester (ES) elevado. Morte por DC geralmente resulta em progressiva insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou taquicardia ventricular (TV), e, a cardiomiopatia chagásica, é considerada como uma das cardiomiopatias que apresentam um prognóstico bem pior quando comparada com as demais.

#### **1.11.4. Ressonância magnética cardíaca**

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma técnica de imagem que aponta expressivo desenvolvimento tecnológico, bastante empregada no diagnóstico, acompanhamento e tratamento das doenças cardiovasculares, especialmente nas cardiomiopatias, no que diz respeito a diferenciação diagnóstica e prognóstico<sup>67</sup>.

Pavão et al (2018) já relatavam a importância da busca por métodos eficazes, capazes de identificar a fibrose ou suas consequências, considerando o fato de que as taquiarritmias potencialmente letais apresentam como mecanismo principal os fenômenos de reentrada e que estes estão fortemente vinculados à existência de áreas de fibrose miocárdica<sup>68</sup>.

A fibrose miocárdica pós-inflamatória pode ser identificada com segurança por RMC com realce tardio miocárdico que se comporta como um importante preditor de arritmias e morte súbita em várias miocardiopatias não isquêmicas, como a miocardiopatia hipertrófica; miocardiopatia chagásica, podendo ser útil na estratificação de risco dos pacientes chagásicos<sup>93</sup>.

Durante todas as apresentações clínicas da doença de Chagas, a sua avaliação da injúria miocárdica pode ser feita pela RMC, devido a sua técnica diferenciar as alterações morfológicas funcionais. Quando correlacionado o escore de Rassi e a extensão da FM, está detectada por RMC, temos esta última como um papel de estratificação de risco<sup>94</sup>.

Torreão et al. (2015) também afirma que a fibrose cardíaca e a inflamação miocárdica podem ser detectadas em todas as fases da DCC, porém complementa que esta situação pode ocorrer com ou sem disfunção ventricular. A RMC identifica a quantificação da fibrose e do edema, que se relacionam com a disfunção, dilatação e

fração de ejeção dos pacientes e apresentam uma correlação com a gravidade da evolução da doença<sup>93</sup>.

Regueiro et al (2013), onde citam que a RMC é capaz de avaliar a extensão da fibrose miocárdica, que se correlaciona com a fração de ejeção do VE e é um marcador da gravidade da doença na cardiopatia chagásica<sup>95</sup>.

Temos o reconhecimento do padrão RMC da cardiopatia chagásica como capaz de detectar o envolvimento miocárdico dos pacientes em diferentes fases clínicas da doença. Possibilitando tomada de decisões relativas à terapia e no conhecimento do prognóstico a longo prazo dos pacientes afetados<sup>85</sup>.

Além de todos os benefícios da RMC citados anteriormente, podemos também destacar que a utilização da RMC no diagnóstico de miocardite na cardiopatia chagásica em relação ao método tradicional utilizado, biópsia endomiocárdica ou necropsia, é o fato de que ela não é invasiva. A forma invasiva tem histórico de limitações reconhecidas como morbidade, custo, possíveis complicações, angústia para biópsias sequenciais e o potencial erro de amostragem<sup>96</sup>.

### **1.12. Diagnóstico**

Após uma avaliação clínica, se houver suspeita de tripanossomíase é necessário recorrer à confirmação diagnóstica da doença. Os métodos laboratoriais são de extrema importância para um diagnóstico adequado. No entanto, os métodos de diagnóstico laboratorial podem apresentar diferentes resultados dependendo da fase da doença em que são aplicados, ou seja, fase aguda ou crônica<sup>97</sup>.

Dependendo da fase da doença de Chagas, o diagnóstico laboratorial da infecção por *T. cruzi* deve seguir critérios definidos. Os exames são diferenciados em parasitológicos, sorológicos, cardiológicos e digestivos<sup>98</sup>.

O exame parasitológico é definido pela presença de formas tripomastigotas de *T. cruzi*, identificadas por meio do exame direto do sangue periférico (com ou sem centrifugação prévia) com o uso de microscopia (com ou sem coloração), ele é o mais indicado na fase aguda<sup>57</sup>.

### **1.13. Diagnóstico Laboratorial na fase aguda**

Na fase aguda, a proposta é a realização simultânea de diferentes modalidades de exames parasitológicos diretos - pesquisa a fresco de tripanossomatídeos, métodos de concentração ou lâmina corada de gota espessa ou de esfregaço. Quando os resultados do exame a fresco e de concentração forem negativos na primeira amostra, devem ser realizadas novas coletas até a confirmação do caso e/ou desaparecimento dos sintomas da fase aguda, ou ainda confirmação de outra hipótese diagnóstica<sup>99</sup>.

#### **1.13.1. Critério sorológico fase aguda**

Quanto ao critério sorológico este baseia-se em métodos indiretos para diagnóstico que podem ser realizados quando os exames parasitológicos forem negativos e a suspeita clínica persistir. Tais métodos têm utilidade complementar, e devem sempre ser realizados em casos suspeitos ou confirmados de doença de Chagas aguda<sup>57</sup>.

#### **1.13.2. Soroconversão**

A soroconversão para infecção por *T. cruzi* é definida pela presença de uma primeira amostra de soro não reagente para anticorpos anti-*T. cruzi*, associada a uma segunda amostra reagente (coletada 2 a 4 semanas após), com base em um ensaio que inclua ambas as amostras simultaneamente<sup>95</sup>.

Por outro lado, o aumento de pelo menos dois títulos entre duas amostras reagentes com intervalos de 2 a 4 semanas, em um contexto clínico e epidemiológico favorável para doença de Chagas aguda, pode ser considerado sugestivo também de doença de Chagas aguda<sup>99</sup>.

Quando não se identifica o parasito na pesquisa direta, a verificação da presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM no sangue periférico é considerada sugestiva da fase aguda, particularmente quando associada a contexto epidemiológico e manifestações clínicas<sup>100</sup>. Representa uma técnica de maior



complexidade de realização, mais adequada na fase aguda tardia, quando as repetições dos exames de pesquisa direta tiverem resultados negativos<sup>101</sup>.

#### **1.14. Diagnóstico Laboratorial na fase crônica**

Na fase crônica, encontra-se baixa parasitemia e altos títulos de imunoglobulinas específicas. Desse modo, nesta fase os exames sorológicos mais indicados são imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA), hemaglutinação (HAI) e fixação do complemento (não utilizada mais pelos laboratórios da rede pública de saúde). Também podem ser úteis métodos de exames parasitológicos indiretos, como xenodiagnóstico (não utilizado na rotina laboratorial) e hemocultura<sup>102</sup>.

Devido à parasitemia subpatente na fase crônica da doença de Chagas, os métodos parasitológicos de enriquecimento/multiplicação, hemocultura<sup>103</sup> e xenodiagnóstico<sup>104</sup> apresentam comprovadamente baixa sensibilidade, o que implica a ausência de valor diagnóstico quando o resultado for negativo. Quando apresentam resultados positivos, possuem utilidade principalmente no controle do tratamento específico ou nos casos não usuais, quando a sorologia apresenta resultados inconclusivos<sup>105</sup>.

##### **1.14.1. Critério sorológico fase crônica**

Nessa fase, o diagnóstico é essencialmente sorológico, e deve ser realizado utilizando-se um teste com elevada sensibilidade em conjunto com outro de alta especificidade<sup>105</sup>. Determina-se que um indivíduo está infectado na fase crônica, quando este apresentar anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG detectados por meio de dois testes sorológicos com princípios/métodos distintos ou que possuam diferentes preparações antigênicas. O diagnóstico diferencial com outras doenças (por exemplo, leishmaniose visceral, hanseníase na forma clínica virchowiana, doenças autoimunes, entre outras) deve ser considerado<sup>106</sup>.

### **1.14.2. Hemaglutinação Indireta (HAI)**

Considerada uma metodologia muito simples que possui sensibilidade maior que 90%, utilizada para o diagnóstico de fase aguda e crônica. A preparação do reagente consiste em fixar hemácias aos componentes protéicos (antígeno) do *T. cruzi* com o soro do paciente. Na presença de anticorpos específicos ocorre o processo de aglutinação da preparação<sup>107</sup>.

Em bancos de sangue e em inquéritos epidemiológicos foi desenvolvido um teste de hemaglutinação rápido que utiliza hemácias de carneiro sensibilizadas com extrato de *T. cruzi*, em suspensão concentrada. A preparação é feita sobre uma lâmina de vidro, duas gotas de soro ou plasma e uma de reagente, em seguida, agitado em movimentos rotativos e a leitura é feita após 3 minutos<sup>108</sup>.

### **1.14.3. Imunofluorescência indireta (IFI)**

Considerada como um método com grande sensibilidade na fase aguda. Hoje em dia é a mais utilizada. Consistem em fazer reagir antígenos fixos em lâminas de microscópio, anticorpos do soro do paciente e posteriormente o conjugado (antiimunoglobulina marcada com substância fluorescente). O episódio de fluorescência em microscópio de fluorescência revela a presença de anticorpo<sup>107</sup>.

A imunofluorescência pode ser utilizada para detectar IgM antitripanossomo, típica da fase aguda da doença, desde que, o conjugado seja específico, anti-IgM. No entanto, é preferível a utilização de IgG que não oferecem riscos de reações cruzadas e reações positivos falsos<sup>108</sup>.

### **1.14.4. Ensaio Imunoenzimático (ELISA)**

A sigla ELISA é originária do inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, este método tem mais benefícios sob as demais técnicas sorológicas por poder ser automatizado e realizar uma grande quantidade de testes de uma só vez. O princípio básico deste método consiste na imobilização de um dos reagentes (antígeno ou

anticorpo) em fase sólida, em seguida adiciona a amostra, posterior a amostra, adiciona outro reagente ligado a uma enzima (conjugado) que por sua vez reagirá com o complexo antígeno-anticorpo. A fixação do conjugado imunoenzimático é revelada ao adicionar um substrato da enzima e um cromógeno formará um produto colorido que poderá ser medido por espectrofotometria<sup>109</sup>.

. Os exames ELISA, IFI e HAI. são os exames mais utilizados, nesta fase a parasitemia é muito baixa, fazendo com que os exames sorológicos apresentem altos níveis de sensibilidade e especificidade. Quando isto ocorre, repete-se um destes testes é ou opta-se por Western blot (WB) ou quimiluminescência (CLIA). O método reação em cadeia da polimerase (PCR) não deve ser utilizado dada a baixa sensibilidade diagnóstica nesta fase da doença<sup>110</sup>.

### **1.15. Diagnóstico da miocardiopatia chagásica**

O diagnóstico da miocardiopatia chagásica na fase aguda é observada através do ECG, que pode mostrar alterações inespecíficas da repolarização ventricular, seguidas de intervalo QTc prolongado, sobrecarga de átrio esquerdo, baixa voltagem dos complexos QRS, bloqueios atrioventriculares, bloqueios de ramo, taquicardia sinusal e fibrilação atrial. A radiografia do tórax pode mostrar aumento do índice cardiotorácico nos casos mais graves, que pode estar associado ao aumento das câmaras cardíacas e/ou efusão pericárdica<sup>56</sup>.

O ecocardiograma pode detectar derrame pericárdico, regurgitação valvar atrioventricular, aumento das dimensões das câmaras cardíacas, presença de trombos intracavitários e alterações da função sistólica ventricular esquerda<sup>56</sup>.

Nos relatos dos estudos realizados temos apontado que a miocardite aguda chagásica é do tipo global e suas manifestações são idênticas às de outras etiologias. Sob exame eletrocardiográfico e radiológico são notadas alterações de importância diferenciada, muitas vezes sem substrato clínico<sup>111</sup>. Segundo Laranja et al, o comprometimento cardíaco será identificado quando for maior o número de exames eletrocardiográficos, pois as alterações podem se desenvolver e regredir em poucos dias ou semanas<sup>112</sup>.

## **1.16. Tratamento da Doença de Chagas**

Desde tempos históricos de estudos para tratamento da DC, mais precisamente em 1936, um derivado quinoleínico (Bayer 7.602) com discreta atividade parasiticida foi empregado pela primeira vez no tratamento da forma aguda da doença<sup>113</sup>. Somente após 1961, foram realizados experimentos em camundongos, estes mostraram que certos compostos, tais como nitrofurazone, nifurtimox e benznidazol, foram também ativos contra as formas intracelulares do parasito, fenômeno observado em culturas de tecidos<sup>114</sup>.

Em todas as fases da DC os medicamentos benznidazol e nifurtimox são os mais utilizados para o tratamento etiológico da doença<sup>100.3</sup>. Em se tratando de reduzir a duração e a gravidade clínica da doença, ambos apresentam eficiência, porém o benznidazol é mais utilizado no contexto brasileiro<sup>38</sup>

Essas duas medicações apresentam entre os benefícios esperados do tratamento a redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda quanto na crônica) e aumento da qualidade de vida<sup>115</sup>.

### **1.16.1. Eventos adversos associados aos antiparasitários**

Em relação ao benznidazol, a frequência de eventos adversos é de cerca de 53%., dentre eles predominam: parestesias (10,3%), artralguas (8,1%) e intolerância gastrointestinal (13,3%). Quanto aos eventos adversos dermatológicos os mais frequentes são alopecia (0,9%), dermatites e rash cutâneo (30 a 44%), geralmente sem necessidade de interromper o tratamento etiológico. Não podemos deixar de relatar que também ocorrem complicações mais graves, como depressão da medula óssea com neutropenia, sendo oportuna a realização de hemograma três (3) semanas após o início do tratamento<sup>116</sup>. Com um índice maior de eventos adversos, o nifurtimox possui uma frequência na ordem de 85%, sendo os os mais comuns a intolerância gastrointestinal (61%), eventos reumatológicos (artralguas) (33%) e acometimento dermatológico (15%)<sup>110</sup>.

Quando se trata da fase crônica indeterminada nos adultos, esse tratamento parasitário não responde tão eficazmente, visto que, a incidência de eventos adversos é em torno de 50%, com impacto funcional e na qualidade de vida, apesar de raramente conferirem gravidade<sup>116</sup>.

No entanto, para os adultos menores de 50 anos, encontramos mais vantagens do tratamento do que as desvantagens, e a evidência de prevenção de doença cardíaca é maior; assim, o tratamento deve ser considerado<sup>117</sup>.

Cabe ressaltar que as mulheres em idade fértil com a doença na fase crônica, tem uma vantagem no tratamento antiparasitário devido à potencial diminuição no risco de transmissão congênita<sup>118</sup>.

### **1.17. Aspectos epidemiológicos**

A DC é a endemia de maior impacto sobre a morbimortalidade, na América Latina, manifestando-se em populações de 21 países, onde estima-se que atinja entre 6 e 7 milhões de pessoas, das quais menos de 1% recebem tratamento e aproximadamente 6.000 evoluem para óbito anualmente<sup>6</sup>.

No Brasil, destaca-se dentre as doenças crônicas por acometer cerca de 1,2 milhão de indivíduos<sup>6</sup> e por configurar-se como a quarta causa de morte entre as doenças infecto-parasitárias nas faixas etárias acima dos 45 anos<sup>119</sup>.

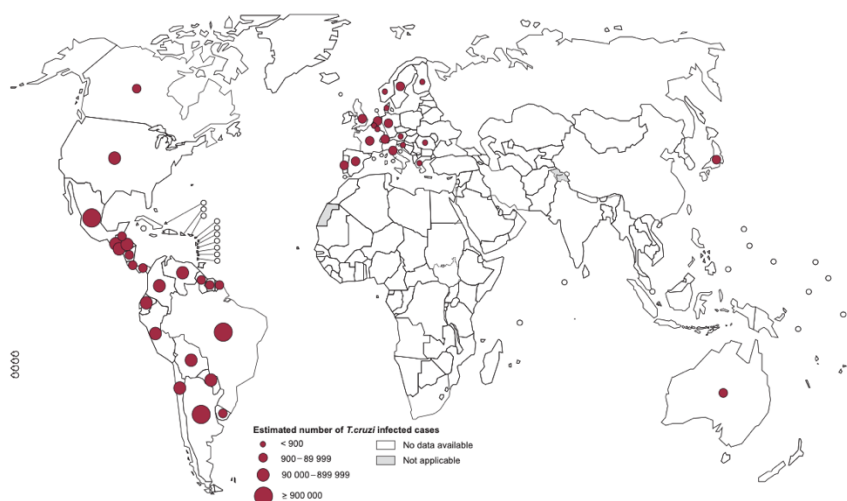
Apesar da descoberta da doença de Chagas ter ocorrido há mais de 110 anos, são muitos os problemas nos campos técnico, científico e político que devem ser superados para o efetivo enfrentamento desta condição<sup>38</sup>. Relatos demonstram que 8 entre 10 pessoas infectadas não tem acesso ao diagnóstico e ao tratamento. Na maioria das vezes a pessoa com doença de Chagas descobre tardiamente, até décadas depois, ser portadora da infecção, que em 30% dos casos evolui para doença crônica afetando os sistemas cardiovascular, digestivo ou ambos. Diante do exposto e de sua importância, se fazem necessárias políticas públicas que garantam o acesso ao diagnóstico e tratamento sejam implementadas na atenção básica de saúde<sup>120</sup>.

A doença de Chagas possui as características das doenças tropicais negligenciadas<sup>38</sup>, incluindo: dispersão geográfica particular que afeta populações com

baixo nível socioeconômico; alta morbidade e consequente mortalidade com significativo impacto socioeconômico: barreiras biomédicas e psicossociais ao diagnóstico, tratamento e controle; disponibilidade limitada de recursos e prioridade política<sup>121</sup>.

A globalização da DC, devido a migração legal e ilegal dos países endêmicos para os não endêmicos, principalmente Estados Unidos, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Austrália (Figura 5), gerou uma série de problemas de cunho epidemiológico, econômico, social e político. Entre esses problemas, pode-se citar o risco de transmissão por transfusão ou congênita, assim como a necessidade de cuidados médicos, dificuldades diagnósticas pela inexperiência dos médicos em reconhecer tal patologia e controle adicional nos bancos de sangue em países com pouca experiência neste tópico. Esses aspectos epidemiológicos diferem em muito daqueles presentes nos países endêmicos<sup>70,122</sup>.

Com base em dados de 2010 estudos apontavam que 21 países latino-americanos, reportavam 5.742.167 pessoas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, das quais 3.581.423 (62,4%) eram residentes em nações da Iniciativa dos 6 Países do Cone Sul, criada em 1991 para combater a doença de Chagas, destacando-se a Argentina (26,2%), o Brasil (20,1%) e o México (15,2%) (OMS, 2015). Entretanto, estes dados geram controvérsias, sendo difícil estabelecer a prevalência correta da doença de Chagas na América Latina. No entanto, ambas concordam que o número de infectados é ainda muito expressivo no contexto sanitário e social do Continente, requerendo prioridade e atenção por parte dos países<sup>123</sup>.



**Figura 5** - Distribuição de casos de doença de Chagas relatados à OMS, em todo o mundo, 2006-2015. **Fonte:** WHO, 2018.

A DC foi especificamente rural por muitas décadas nas áreas endêmicas, sendo sua ocorrência dependente basicamente da distribuição dos vetores domiciliados. A contaminação da maioria dos chagásicos era pelas fezes dos triatomíneos infectados, desse modo, concluiu-se que a melhor de acabar com a endemia era afastar o inseto, visto que não existe medicamento preventivo. Com a descoberta de novos mecanismos de transmissão do protozoário *T. cruzi* (vetorial, transfusional, congênita e oral), a solução encontrada para impedir o aparecimento de novos casos é o controle desses mecanismos<sup>124,125</sup>.

Nos últimos anos, conforme dados do Ministério da Saúde (MS), a forma de transmissão desta doença vem se modificando, em 69% dos casos e temos como principal meio a oral, a transmissão vetorial caiu para 9% e em 21% não foi identificada a forma de transmissão. Podemos relacionar este fato com as mudanças socioeconômicas, o êxodo rural, o desmatamento e a urbanização, que transformaram o perfil epidemiológico da doença, tornando-a um fenômeno mais urbano / peri-urbano<sup>125,126</sup>.

Nestes últimos 25 anos, sucessos progressivos nacionais e internacionais no controle de parasitas e vetores foram alcançados como resultado das Iniciativas do Cone Sul, da América Central, do Pacto Andino e da Amazônia, todas as quais foram apoiados tecnicamente pela OPAS / OMS com compromisso sustentado dos Estados Membros, a força de suas organizações de pesquisa e controle e o benefício do apoio de parceiros internacionais. Os meios utilizados para esse controle foram: pulverização sistemática com inseticidas residuais, reforma da casa, higiene doméstica, triagem de doadores de sangue e atividades de informação, educação e comunicação. Essas iniciativas multinacionais levaram a reduções substanciais na transmissão pelos principais vetores intradomiciliares, bem como pelo sangue contaminado transfusionado<sup>38</sup>.

### **1.18. Doença de Chagas na Amazônia**

Durante muito tempo a Região Amazônica foi considerada hipoendêmica para a doença de Chagas, sem registros de DC na Amazônia por vários anos, apesar de

ter um potencial risco, devido a presença do *T. cruzi*, em animais silvestres e a ocorrência de diversas espécies de triatomíneos vetores, descrita desde o início dos anos 1900<sup>58</sup>.

Os primeiros casos agudos da DC em humanos foram registrados na Guiana Francesa, na década de 40<sup>123</sup>. Em 1969 foram registados os primeiros casos humanos autóctones da DC na Amazônia Brasileira, em Belém-Pará. Devido os casos terem sido detectados no mesmo período e na mesma residência, com ausência de triatomíneos domiciliares, houve suspeita de transmissão diferente da eventual, houve pela primeira vez, nesta região a hipótese de infecção oral, a partir da contaminação alimentar com fezes de barbeiro infectado<sup>128,129</sup>.

Atualmente a região Amazônica é considerada endêmica para DC, sendo frequente a ocorrência de surtos, em forma de microepidemia familiar, em áreas urbanas e rurais<sup>130</sup>.

No período de 1975 a 1980, foi realizado o inquérito sorológico nacional de prevalência da infecção chagásica, cujos resultados levaram a acreditar que havia a existência de bolsões de transmissão em alguns municípios do país, considerados endenes, destacando-se os da Amazônia Legal onde a soroprevalência foi acima da média nacional de 4,2%, em locais como: Japurá (6,9%), Novo Airão (6,8%), Barcelos (6,3%), no Estado do Amazonas, e Colares (5,1%) no Estado do Pará<sup>131</sup>.

A maioria dos casos agudos notificados de infecção chagásica na Amazônia Legal, até o momento, associa-se a surtos familiares através da transmissão por via oral do *T. cruzi*<sup>131</sup>. Entretanto, foram descritos bolsões de transmissão em áreas de grande concentração vetorial, como os piaçabais da palmeira Leopoldinia, localizados na Microrregião do Médio Rio Negro, onde a transmissão ocorre pelo contato direto com o vetor, *Rhodnius brethesi*, que ataca os extrativistas da fibra e seus familiares<sup>132</sup>.

No ano de 2006 a Organização Pan-Americana concedeu ao Brasil, o certificado de estar livre da transmissão vetorial pela espécie *Triatoma infestans*, principal vetor nas regiões endêmicas do Brasil. Apesar de manter os programas de controle a prevalência da DC, no Brasil varia de 1,0 a 2,4% da população, o equivalente a 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi* que resulta na elevada carga de mortalidade por DC no país, representando uma das quatro maiores



causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias, sendo as faixas etárias mais atingidas acima de 45 anos<sup>126</sup>.

Anos depois, mais precisamente no período de 2008 a 2017, o Ministério da Saúde notificou casos de doenças de Chagas aguda em quase todos Estados brasileiro<sup>133</sup>. Desses casos, cerca de 95%, concentravam-se na região Norte e o estado do Pará era responsável por 83% deles. Desde de 2010 só vem crescendo o número de casos de doença de Chagas, com o estado do Pará sempre reportando a maioria, exceto no ano de 2013<sup>134</sup>. Muitos casos agudos da doença foram documentados na Amazônia brasileira, sendo a maior parte deles concentrados nos estados do Pará e do Amazonas<sup>135</sup>.

### **1.19. Aspectos epidemiológicos no Amazonas**

No estado do Amazonas o primeiro relato da ocorrência de DC foi realizado em 1977, quando seis casos da doença crônica foram diagnosticados por métodos sorológicos, em coletores piaçava do município de Barcelos<sup>136</sup>. Depois de alguns, anos essa região ficou conhecida como área de transmissão vetorial, pelo fato de que populações extrativistas da fibra da piaçaba viviam em contato constante com o *Rhodnius brethesi*<sup>137</sup>.

Em 1980 ocorreu o primeiro relato de DC aguda em São Paulo de Olivença<sup>138</sup> e em 1994 foi relatado um caso de doença aguda, na área urbana de Manaus<sup>139</sup>. A partir disso, tem ocorrido cada vez mais registros de casos agudos e crônicos, principalmente no interior<sup>140</sup>.

Em 2004, no município de Tefé ocorreu o primeiro surto de DC aguda com relato de transmissão oral. Dessa época até 2019 foram notificados e registrados, oito surtos de DC, sendo todos relacionados a transmissão oral<sup>141</sup>.

Desde então já ocorrera oito surtos da DC em diferentes municípios, e em Carauari, onde ocorreram dois episódios seguidos (2011 e 2015). O período de ocorrência tem sido entre dezembro a junho e o intervalo de tempo de um para o outro foi de 1 a 4 anos, em média 2 anos e seis meses<sup>8</sup>, todos relacionados a transmissão oral, sendo a ingestão do suco do açaí o principal aspecto em comum entre os pacientes<sup>142</sup>.

Vale ressaltar que mesmo considerando-se que a transmissão ocorra provavelmente por via oral, é necessária a presença de um vetor ou de um mamífero infectado muito próxima do homem, para que ela aconteça<sup>143</sup>. Levantamentos entomológicos nos municípios de Coari, Manaus e Presidente Figueiredo demonstraram que as espécies de vetores predominantes são *R. pictipes*, *R. robustus* e *P. geniculatus*. A taxa de infecção pelo *T. cruzi* varia de 30% a 50% entre as várias localidades<sup>144</sup>.

### **1.20. Alterações cardíacas - Doença de Chagas na Amazônia**

Através de um estudo em 2001 foi constatado que na Amazônia brasileira, além dos quadros comuns febris já descritos, são frequentes os relatos de pacientes com manifestações de cardite aguda, caracterizados por dispnéia aos pequenos e médios esforços, palpitações, taquicardia, edema de membros inferiores decorrentes ou não de acometimento cardíaco e hepatomegalia. Infelizmente, por dificuldades técnicas das localidades de origem dos casos, a maioria deles não apresenta registro documentado do comprometimento cardíaco (minimamente um traçado eletrocardiográfico, por exemplo)<sup>145</sup>. Porém, em um levantamento anterior, feito em 1994 a partir de 20 pacientes com DC aguda revelou alterações eletrocardiográficas em metade dos pacientes, incluindo aumento do intervalo PR, baixa voltagem de QRS e anormalidades na onda T<sup>146</sup>.

Em 2007 um estudo realizado na região Amazônia brasileira, durante a fase aguda da DC, onde mostra que o comprometimento cardíaco foi demonstrado em 95% dos pacientes. Neste foi utilizado o eletrocardiograma como recurso diagnóstico, onde pode-se ratificar o que está escrito na literatura que as anormalidades eletrocardiográficas importantes foram alterações difusas de repolarização ventricular e taquicardia sinusal. Os distúrbios de condução do tipo bloqueio de ramo direito, esquerdo e átrio-ventricular foram temporários com reversão rápida a normalidade. O comprometimento miopericárdico foi demonstrado em 53,3% daqueles submetidos ao ecocardiograma. Com essa afirmação podemos concluir que apenas o exame de ECG não é o suficiente para um diagnóstico amplo<sup>147</sup>.

Um estudo realizado entre 2007 a 2015, em um hospital em Manaus – AM, foi verificado que na avaliação cardíaca na fase aguda da DC, a maioria dos pacientes

apresentaram resultados normais tanto da ECG como da ecocardiografia torácica (ETT). No período pós-tratamento observou-se alterações de repolarização ventricular ao eletrocardiograma<sup>148</sup>.

### 1.21. Relevância do estudo

Após 110 anos da descoberta, a doença de Chagas tem se dispersado e sendo estudada em seus diversos segmentos. Na região Amazônica quando comparada com outras regiões endêmicas, a doença de Chagas possui morbidade, forma de transmissão e linhagens específicas de *T. cruzi*, diferentes, características essas já descritas na literatura. Entretanto, os aspectos envolvendo o comprometimento cardíaco em pacientes autóctones dessa na região não são bem conhecidos, como por exemplo, a avaliação de fibrose e arritmias cardíacas.

A RMC é bastante empregada no diagnóstico, acompanhamento e tratamento das doenças cardiovasculares, especialmente nas cardiomiopatias, com relevância na diferenciação diagnóstica e prognóstico.

A identificação precoce da fibrose miocárdica, considerando o fato de que as taquiarritmias potencialmente letais estarem relacionados a mecanismos de reentrada apresenta-se como um importante preditor de arritmias e morte súbita em várias miocardiopatias não isquêmicas, como a miocardiopatia hipertrófica; miocardiopatia chagásica, podendo ser útil na estratificação de risco dos pacientes chagásicos.

A RMC identifica a quantidade de fibrose e é capaz de avaliar a extensão da fibrose miocárdica, que se correlaciona com a fração de ejeção do VE, tornando-se um marcador da gravidade da doença na cardiopatia chagásica.

Apesar de sabermos dos benéficos da RMC, seu potencial valor prognóstico, seu custo e disponibilidades são restritos a grandes centros, saindo definitivamente da realidade amazônica e suas áreas remotas por ser um exame de alto custo, inexistente no sistema único de saúde.

Nesse contexto, usar uma ferramenta de baixo custo e fácil acesso, pode ser uma alternativa na detecção de injúria miocárdica precoce, como por exemplo utilizar o score de Selvester. que constitui um exame barato e de fácil acesso capaz de

estimar a quantidade de fibrose miocárdica num método mais simples e com eficácia similar.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

Avaliar a evolução da injúria miocárdica estratificando o risco nas diversas fases da doença de chagas em pacientes autóctones da Amazônia.

### **2.2. Específicos**

- Estimar o grau de fibrose miocárdica em pacientes com doença de chagas aguda e pós aguda autóctones da Amazônia por diferentes métodos;
- Correlacionar a acurácia dos diversos métodos utilizados na avaliação da injúria miocárdica em pacientes na fase aguda e pós aguda da doença de Chagas;
- Demonstrar a presença de arritmias cardíacas nas diversas fases da doença de chagas e sua correlação com a fibrose miocárdica.

### 3. PRODUTOS DA TESE

Os resultados dessa tese serão apresentados em três artigos.

- 3.1. **Artigo 1** – The Selvester QRS score as an estimative of myocardial fibrosis in acute chagasic patients from the Brazilian Amazon.
- 3.2. **Artigo 2** – Myocardial injury in the acute and sub-acute phase in chagasic patients in the Brazilian Amazon using cardiac magnetic resonance.
- 3.3. **Artigo 3** – Implantable cardioverter-defibrillator prevents sudden death in patient with Chagas cardiomyopathy in the Brazilian Amazon.

### 3.1. ARTIGO 1


**The Selvester QRS score as an estimative of myocardial fibrosis in acute chagasic patients from the Brazilian Amazon.**

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# The Selvester QRS score as an estimative of myocardial injury in acute chagasic patients from the Brazilian Amazon



Katia do Nascimento Couceiro<sup>1,2\*†</sup> , Jessica Vanina Ortiz<sup>3†</sup>, Michael do Nascimento Correia<sup>4†</sup>, Mônica Regina Hosannah da Silva e Silva<sup>1,2,5†</sup>, Alba Regina Brandão<sup>6</sup>, Paula Rita Leite da Silva<sup>1,4</sup>, Susan Smith Doria<sup>1,2</sup>, Reinaldo Bulgarelli Bestetti<sup>7</sup>, Débora Raysa Teixeira de Sousa<sup>1,2</sup>, Rubens Celso Andrade da Silva Junior<sup>1,2</sup>, Maria das Graças Vale Barbosa Guerra<sup>1,2</sup>, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira<sup>1,2</sup> and Jorge Augusto de Oliveira Guerra<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** In the Brazilian Amazon, a new epidemiological profile of Chagas disease transmission, the oral route, has been detected and cited as being responsible for the increase in acute cases in Brazil. The clinical evaluation of acute Chagas disease (ACD) has been a challenge since it can progress to a chronic phase with cardiac alterations, and the follow-up by modern diagnostic methods is very difficult due to the socio-geographical characteristics of the Brazilian Amazon. Thus, alternatives should be sought to alleviate this problem. We conducted a study to evaluate subjects with ACD using the 12-lead ECG QRS score (Selvester score) as an estimative of myocardial injury progression before and after ACD treatment.

**Methods:** The study included indigenous subjects from the Amazon region with ACD in clinical follow-up at the Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) Chagas Disease outpatient clinic in the state of Amazonas, Brazil. The control group consisted of 31 healthy volunteers with no history of heart disease and no reactive serology for Chagas disease. Baseline ECG was performed in all subjects. The Selvester scoring method was performed according to the standardized guide (< 3 points: no myocardial injury, > 3: points × 3% = % of the predicted LV infarction).

**Results:** A total of 62 subjects were included, 31 as cases and 31 as controls. The mean follow-up of the case group was 17 months. The control group presented normal ECG. The case group presented 13 alterations before treatment and 11 after. Nineteen individuals presented scores > 3 points, 6 before and 13 after. In 19.36% of subjects, myocardial injury was found before treatment and in 41.94% after treatment.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [kcouceiro@cardiol.br](mailto:kcouceiro@cardiol.br)

<sup>†</sup>Katia do Nascimento Couceiro, Jessica Vanina Ortiz, Michael do Nascimento Correia and Mônica Regina Hosannah da Silva e Silva contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>2</sup>Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



(Continued from previous page)

**Conclusion:** This is the first study that uses the Selvester score (SS) to predict myocardial injury in subjects with ACD. The results of this study suggest the significant presence of myocardial injury from the beginning of treatment to the period post treatment of ACD, which demonstrates that the SS can be applied for stratification and follow-up of Chagas disease in the Amazon region.

**Keywords:** Chagas disease, Selvester score, Myocardial injury, Brazilian Amazon

## Background

Chagas disease (CD) is caused by *Trypanosoma cruzi*, a hemoflagellate protozoan described by the Brazilian physician Carlos Chagas in 1909. In addition to the etiological agent, Chagas also described the clinical aspects of the disease and its vector [1]. Currently the disease affects approximately eight million people in the world and about six million of these are in Latin America [2].

The American continent has the greatest contingent, and the vectors are distributed from the southern United States of America to Argentina [3]. In addition to the Americas, CD has been detected in Canada, European countries and some Western Pacific countries. As such, studies indicate the main cause of this spread to population mobility between Latin America and the rest of the world [4].

Considered a neglected disease, CD presents two clinical phases: one, which is acute and characterized by nonspecific clinical manifestations and high parasitemia, and the other, which is chronic [5].

In Brazil, more precisely in the Amazon region of Brazil, in recent decades, there has been an important increase in the number of cases, especially in acute forms, including cases with cardiac impairment, and electrocardiographic and echocardiographic alterations [6].

The chronic phase is subdivided into an asymptomatic form, also called indeterminate, with occurrence of reactive serologies, but without clinical manifestations; a digestive form with manifestations of megaesophagus or megacolon; and a cardiac form, indicated as the main cause of death, due to arrhythmic manifestations or heart failure [7].

Cardiac involvement occurs in all phases of CD, approximately 40% of cases being in the acute phase, where inflammatory disease occurs [8]. With persisting parasitism, it develops to the latent or latent indeterminate phase, where it can present cardiac impairment, even without clinical signs or symptoms. About 10 to 20 years later, 30% of individuals may evolve into the chronic phase, which has greater cardiac impairment, such as dilated cardiomyopathy, and manifests itself as congestive heart failure (CHF), ventricular arrhythmias and, as such, has a significant mortality rate in the first five years [9].

Chronic Chagas heart disease (CCH) presents clinically in the form of three fundamental syndromes: heart failure,

arrhythmias and thromboembolism [10]. In CCH, tissue destruction leads to interstitial and focal, and the parasite is limited to the myocardium at this point; therefore, tissue destruction is most likely caused by a combination of autoimmune and inflammatory diseases [11]. This cardiomyopathy is considered to have a much worse prognosis when compared to the others [12].

In CCH, ECG alterations are frequent and are considered to be the first indicator of the onset of disease [13]. The ECG of the fragmented surface (QRS) has recently been described as an easy and practical method for predicting the risk of total and arrhythmic death in subjects with coronary artery disease (CAD) [14].

The Selvester score (SS) was developed by Selvester and collaborators in the 1970s, who identified, quantified and located the presence of necrosis and in the myocardium of subjects with ischemic cardiomyopathy [15]. These data were recorded from the ECG and compared with findings in the necropsy of these subjects. In the beginning, the presence of confounding factors in the ECG, such as branch blockages and ventricular hypertrophy, induced error in the analysis of the ventricular depolarization pattern and consequently the alteration of the QRS, since it was known that the presence of myocardial infarction interfered in this process [16].

With the passage of time, new scores were included in the SS to be used in the presence of ECG confounding factors, and these proved effective and were able to identify and quantify myocardial scars in comparison with cardiac resonance in subjects with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, including subjects with chagasic cardiomyopathy [17, 18].

Given the importance of early detection of these alterations, the SS was developed to record slight alterations in cardiac electrical activity in a simple evaluation of the 12-lead electrocardiogram (ECG) [15], in which it will perform the SS, which estimates the size of the myocardial scar, by alterations in the quantification of the duration, amplitude and morphologies of the Q, R and S waves. Each point of the QRS score corresponds to 3% scarring of the left ventricle, which corroborates for a more accurate early, less invasive and more affordable diagnosis [16].

The direct correlation between SS and myocardial scar is already well established, and the wide availability of

12-lead ECG makes it a very useful screening tool in CD, since it can improve the clinical risk stratification of subjects with this pathology [19].

Another way to identify and quantify the myocardial scar in myocardial of CD is cardiac resonance (CMR) with the presence of late gadolinium enhancement (LGE-CMR), currently considered the *in vivo* gold standard test [20]. This test provides a good correlation between the degree of myocardial determined by LGE-CMR, and establishes a prognostic factor in coronary artery disease (CAD), supporting the role of LGE-CMR as a marker of the severity of the disease. In addition, it provides evidence of myocardial involvement among CD-positive subjects without clinical symptoms or myocardial contractility dysfunction. The use of LGE-CMR is also supported to define as a subclinical marker of the severity of Chagas disease, however, it is a high-cost examination, most often inaccessible to most of those who need it [19, 20].

Thus, the SS has become a viable, interesting and useful alternative to evaluate and quantify myocardial injury in subjects with the various evolutionary forms of CD, since many, such as indigenous subjects from the Amazon have difficulties in accessing CMR, either because of costs or geographical isolation. The SS is a cheap method, has good availability and rapid analysis and is precise when well employed by well-trained examiners. The advantage that this clinical method can offer is that it can meet the demand of subjects affected with CD, and, with this, track and monitor at low cost all those who have risks of symptomatic progression to increased SS cardiomyopathy, and then direct them to the most appropriate and specific treatment for their type of cardiac complication [18].

The increase in the number of acute cases in the Amazon and the peculiar epidemiological profile of a region with difficulty in accessing more complex examinations, such as CMR, contributed to the objective of this study, which is to evaluate in subjects with CAD before and after treatment through the use of the Selvester score.

## Methods

### Study design

This is a longitudinal study of subjects evaluated during the acute phase of Chagas disease, before treatment and followed-up in a mean period of 17 months (12–23) after treatment.

### Study area

The study was carried out in Manaus, Amazonas state capital (Brazil), at the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), which is a tertiary care center specialized in infectious diseases.

### Study population

Indigenous subjects from the Amazon region, in clinical follow-up at the FMT-HVD Chagas disease outpatient clinic, and who were evaluated in the pre-and post-treatment phases. The inclusion criteria were as follows: subjects being from the Brazilian Amazon, with a positive direct parasitological examination (blood smear). Those with previous acute myocardial infarction (AMI), coronary artery disease (CAD), more than two risk factors for CAD, valvular disease and previous trips to other transmission areas outside the Brazilian Amazon were excluded from the study.

The control group included healthy volunteers who had no history of heart disease and non-reactive serology for Chagas disease, who were matched by sex and age with the case group.

### Electrocardiographic analysis (GLOBAL)

All subjects underwent a standard 12-lead ECG (10 mm/mV and 25 mm/s). The analysis of the ECGs was performed blindly by two experienced cardiologists, without knowledge of the purpose of the study, who determined whether or not there were signs of defects in electrocardiographic conduction. No clinical data other than ECG tracing were provided, nor were guidelines given on the specific criteria to be sought. Instead, they based their assessment on clinical experience, looking for atrial overload, branch blockage, overload, and ventricular hypertrophy. The differences found between the evaluations of the two cardiologists were judged at the meetings of the research group so that each individual score could be obtained. In addition to evaluation by cardiologists who were not related to or involved in the research, ECGs were also evaluated by group members based on the criteria established in the Brazilian electrocardiogram guidelines [21]. Thus, the ECGs were classified by type of ventricular conduction/hypertrophy as follows: left branch blockage (LBB), left anterior fascicular blockage (LAFB), left ventricular hypertrophy (LVH), right branch blockage (RBB), RBB + LAFB and absence of confounding factors. The overload of the right atrium was also classified, since it has an important implication at the time when it should be scored in the V1 and V2 leads [18].

### Selvester QRS score

The evaluation of the Selvester score (SS) followed the guidelines established by Loring et al. (2011) [18]. The score was then applied to the appropriate type of conduction/hypertrophy, which involves measurements of the amplitude, duration and notches of the Q, R and S waves. Each QRS point represents a scar size involving 3% of the total mass of the LV. The score allows an estimate of the size of the affected area, since it is based on

a quantitative assessment of changes in QRS waves related to myocardial scars (possibly fibrous regions in cardiac tissue). The scoring system is based on the criteria for 10 of the 12 leads on a standard 12-lead ECG (aVL, aVF, I, II, V1 - V6). Points were awarded for the duration of the Q wave; amplitude and duration of the R wave; and R/S or R/Q ratios. Two observers completed the score blindly assigning points using the QRS waves of each subject, before and after treatment and for the control group. Given the knowledge of ECG reports, both observers adjusted the amplitude and duration of the QRS waves by sex and age in order to correspond to the voltages, which in younger men are higher, and in older women are lower as proposed by Loring et al., 2011 [18]. For amplitude of QRS adjust adding 1% per year when age 20 to 54 years old; reducing 1% per year when > 55 years old; reducing 10% for females) and for duration of the QRS adjust reducing 10% for females. Afterwards, the differences in points and percentages obtained by the two observers were compared during a meeting, in which no disagreements were detected. The percentage of left ventricular scars estimated by ECG was calculated by multiplying the overall QRS score by three, since each point was designed to correspond to approximately 3% of left ventricular impairment.

#### Ethical considerations

All participants signed an informed consent form and the study was approved by the Research Ethics Committee at the FMT-HVD, under approval number 66077017.8.00 00.0005/2.043.174, in accordance with resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council and the ethical guidelines of the 1975 Helsinki Declaration.

#### Presentation and analysis of data

The data are described and presented in a Table as mean  $\pm$  SD of the variables for age, score and prediction of myocardial injury. For the analysis of these variables,

the ANOVA test (unidirectional variance analysis) was used and the subsequent Tukey test for comparison with the control group was performed using Stata/MP v. 13.0.

#### Results

A total of 62 participants were included, 31 with ACD, with a mean follow-up period of 17 months and a mean age of  $40 \pm 17$  years, and 48 (52%) subjects were males. The pairing between age and sex was performed in order to minimize confounding factors in the evaluation of the score (Table 1).

#### Electrocardiogram analysis (GLOBAL)

In 13 (42%) of the subjects in the pre-treatment ACD group, the ECG was altered. The abnormalities found were ventricular repolarization alterations (VRA) in 7 (54%), RBBB + LAFB in 2 (15%); only RBBB, right branch conduction disorder (RBBCD), low voltage and ventricular extrasystole in 1 (8%) of each. In subjects in the group with ACD, after treatment, ECG was altered in 10 subjects (32%). Among the abnormalities were VRA in 4 (40%), RBBB + LAFB and RBBCD in 2 (20%) of each; and ventricular and supraventricular extrasystole in 1 (10%) of each.

#### Selvester QRS score

Regarding the evaluation of the Selvester score, it was observed that, in the control group, all individuals had a score of 2 and were considered as not having myocardial injury. Subjects in the ACD group underwent the application of the Selvester score in the following two stages: before the start of antiparasitic treatment with benznidazole (Rochagan®) and after treatment (average of 17 months). For the 31 subjects evaluated before treatment, 6 individuals had a score above 3, showing the presence of myocardial injury in 19.36% of this group (Table 2). However, in the post-treatment period, 13 individuals presented scores above 3, which represents the presence

**Table 1** Subjects baseline characteristics

Variable	Total (n = 62)	Control group (n = 31)	ACD Cases group (n = 31)		p-value	
			Before Treatment	After Treatment		
Male	32 (52%)	16 (52%)	16 (52%)		1.000†	
Female	30 (48%)	15 (48%)	15 (48%)			
Age (y)	40 $\pm$ 17	43 $\pm$ 16	38 $\pm$ 19		0.454**	
QRS scoring	1.2 $\pm$ 1.9	0,06 $\pm$ 0.36		1.1 $\pm$ 1.5‡‡	2.6 $\pm$ 2.2‡‡	< 0.001‡
Predicted LV infarct (%)	3.7 $\pm$ 5.5	0.2 $\pm$ 1.1		3.3 $\pm$ 4.5‡‡	7.7 $\pm$ 6.6‡‡	< 0.001‡
LVEF (%)	73 $\pm$ 6.3	75 $\pm$ 4.6	73 $\pm$ 7.3			0.092‡
NYHA I	61 (98.4%)	31 (100%)		30 (97%)	31 (100%)	
NYHA III	1 (1.6%)			1 (3%)		

LV left ventricular, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA-FC New York Heart Association Functional Classification. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. In parenthesis is the percentage of the total group. \*\*One-way analysis of variance by ranks-Kruskal-Wallis test. † Pearson's chi-squared. ‡ One-way analysis of variance (ANOVA). ‡‡ p < 0.05 Tukey test for comparisons with control group

**Table 2** Individual predicted LV infarct (%) before and after treatment

ID	Predicted LV infarct (%)		Follow-up period (months)
	Pre-treatment	Post-treatment	
Subject 01	3	9	15
Subject 02	6	6	15
Subject 03	18	18	16
Subject 04	0	0	18
Subject 05	6	9	20
Subject 06	0	9	21
Subject 07	3	6	21
Subject 08	9	0	20
Subject 09	0	6	13
Subject 10	0	6	18
Subject 11	0	0	17
Subject 12	0	0	16
Subject 13	0	18	17
Subject 14	0	9	15
Subject 15	3	0	14
Subject 16	6	6	14
Subject 17	3	18	12
Subject 18	0	6	15
Subject 19	0	6	19
Subject 20	9	18	18
Subject 21	0	0	17
Subject 22	12	6	18
Subject 23	0	12	14
Subject 24	0	9	20
Subject 25	0	0	23
Subject 26	0	0	20
Subject 27	9	24	18
Subject 28	0	15	12
Subject 29	9	6	16
Subject 30	3	6	18
Subject 31	3	12	13

LV left ventricular

of myocardial injury in 41.94% of this group. There was an expressive score for myocardial injury, both in the initial acute phase and in the post-treatment group. The mean score of the pre-treatment acute CD group, when compared to the control group, was statistically significant (1.1 vs. 0.06,  $p = 0.018$ ), as well as of the post-treatment ACD group, compared to the control group (2.6 vs. 0.06,  $p < 0.001$ ). When the ACD group was compared according to the time of initiation of benznidazole administration, it was also statistically significant (1.1 vs. 2.6,  $p = 0.011$ ) (Table 3).

**Discussion**

This is the first study on the evaluation of the Selvester score in subjects with acute Chagas disease. Historically, the Brazilian Amazon was considered a non-endemic region for Chagas disease and classified as an area of low morbidity and mortality. In recent years, the number of cases of ACD has increased [2], although still little is known about the clinical outcome of the disease in our region, some studies have been reported cardiological, serological and responses to treatment [6, 22]. Studies conducted in the state of Pará, evaluating acute cases of CD in a follow-up of up to 9 years, found no signs of chronic disease in the cases followed and the Selvester score, which is indicative of myocardial injury for cases of CD, was not used. In Amazonas, studies accompanying patients with CD are more recent [6, 23] and circulating *T. cruzi* has been identified in both acute [24] and chronic disease [25], information that is not yet known in others state of Amazon region. This is due to the fact that most subjects come from remote areas, far from specialized diagnostic and treatment services, and for even those who manage to reach these centers, follow-up is impaired and is often not carried out, since subjects after returning to their homes, rarely return to the service for follow-up which constitutes a limiting factor in the handling of cases.

Several studies have shown that the presence of myocardial fibrosis is associated with a worse cardiac outcome, regardless of etiology [26, 27]. Volpe et al. (2018) demonstrated similar occurrences in subjects with CCH, with worse results observed in the group with evidence of fibrosis through CMR [19]. In a series of subjects, Rochitte et al. (2005) demonstrated that

**Table 3** QRS scoring and predicted LV infarct (%) between groups

	Control vs. Pre-treatment	p-value	Control vs. Post-treatment	p-value	Pre-treatment vs. Post-treatment	p-value
QRS scoring <sup>a</sup>	0,06 ± 0.36 vs. 1.1 ± 1.5	0.018	0,06 ± 0.36 vs. 2.6 ± 2.2	< 0.001	1.1 ± 1.5 vs. 2.6 ± 2.2	0.011
Predicted LV infarct (%) <sup>a</sup>	0.2 ± 1.1 vs. 3.3 ± 4.5	0.021	0.2 ± 1.1 vs. 7.7 ± 6.6	< 0.001	3.3 ± 4.5 vs. 7.7 ± 6.6	0.008

LV left ventricular. <sup>a</sup>Student's t-test

myocardial fibrosis was present in 84.6% of subjects with chronic chagasic heart disease and in 100% of subjects with chronic chagasic heart disease and sustained tachycardia [28].

In our study, although acute subjects present with more myocardial injury after initial treatment, we also observed this injury in pre-treatment phase, ACD causes acute inflammation of the myocardium, and this process can trigger the replacement of heart tissue with non-functional structures, that is not always considered as fibrosis. These injuries may include edema, necrosis, inflammatory interstitial infiltrate and myocytolysis [29].

It is important to emphasize that Souza et al. (2017) observed only myocardial edema, without myocardial fibrosis, through cardiac resonance, but in only one subject with acute Chagas disease [30].

The presence of more significant myocardial injury in the post-treatment phase, compared to the pre-treatment phase, suggests that, despite the good therapeutic response from the clinical point of view, myocardial tissue is replaced by fibrotic tissue. This reinforces the need for long-term follow-up of these subjects and the need for more detailed studies, such as those using CMR.

The Selvester score, however, may be a first step in the stratification of risk of subjects with ACD, at least in the medium-term follow-up, thus allowing an earlier intervention and minimizing the deleterious effects of the disease.

These data can be compared with the TIMIC study [31], in which subjects with acute myocarditis were treated with immunosuppressive drugs and showed significant improvement in clinical parameters and ventricular function. However, in myocardial biopsy, a replacement of inflammatory alterations is found in the myocardium through the presence of fibrotic tissue.

This study shows that the application of the Selvester score can be an alternative tool in the early evaluation and prognosis of these subjects in relation to myocardial injury. However, public health policies that implement screening and monitoring of subjects diagnosed and treated for MF in this phase of CD are needed.

As limitations of this study, we highlight the failure to perform CMR, however, the use of the Selvester score, although not a substitute for CMR, can serve as a screening tool for more severe cases. CMR studies will be developed in our group, in subjects with CD that are native to the Amazon, and will be used to follow up the investigation of myocardial fibrosis in this group of subjects.

## Conclusions

In this study, the evaluation of myocardial injury using the Selvester score in acute Chagas disease showed estimated frequencies of 19.36 and 41.94% before and after

benznidazole treatment, respectively. This is an unprecedented finding that draws attention to the probable use of this tool in ACD in the Brazilian Amazon, which can impact the evaluation, follow-up and outcome of cases, including sudden death, depending on the degree of cardiac injury found.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the Tropical Medicine Graduate Program (PPGMT/JEA) and the Amazonas State Research Support Foundation (FAPEAM) for supporting and funding the expenses regarding publication of this paper under Resolution N. 006/2020 - POSGRAD 2020.

## Authors' contributions

KNC, RBB and JMBBF contributed for the conceptualization and design of the study. KNC, JVO, MNC, MRHSS, ARD, SSD, RBB, DRTS and RCASJ contributed for methodology and investigation. KNC, JVO, MNC, MRHSS, MGVBG and JAOG: contributed with writing – original draft. JVO and JMBBF contributed with formal analysis of data. ARB, PRLS, MGVBG, JMBBF and JAOG revised critically the full manuscript for important intellectual contents. All authors approved the final version to be published.

## Funding

No specific funding was obtained for this study.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

All participants signed an informed consent form approved by the Research Ethics Committee of the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil, under the approval number 66077017.8.0000.0005/2.043.174 in May, 2017. This study is also part of a research funding program call (n°30/2013) issued by FAPEAM/AM, approved by the Research Ethics Committee of Amazonas State University (Manaus, AM, Brazil) under the approval number 31812914.9.0000.5016/923.701, December, 2014, and supported by a previous funding approved by the Human Research Ethics Committee of the Fundação de Medicina Tropical do Amazonas FMT-AM on March 7th, 2007 under number 1836, CAAE 027.0.114.000–06, in accordance with Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council and the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that there are not competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil. <sup>2</sup>Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil. <sup>3</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil. <sup>4</sup>Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil. <sup>5</sup>Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, Brazil. <sup>6</sup>Escola de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil. <sup>7</sup>Escola de Medicina, Universidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Received: 6 December 2020 Accepted: 15 April 2021

Published online: 29 April 2021

## References

1. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de

- nova entidade morbida do homem. Vol. 1, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; 1909. p. 159–218.
- World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [internet]. Geneva: World Health Organization; 2015.
  - Carcavallo RU, Rodriguez MEF, Salvatella R, Casas SIC, Sherlock IS, Galvão C. Hábitos e fauna relacionada. In: Carcavallo RU, Girón GI, Juberg J, Lent H, organizadores. Atlas dos vetores da doença de chagas nas Américas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p. 561–600.
  - World Health Organization. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). 2018.
  - World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. WHO: technical report of the TDR Disease Reference Group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2012.
  - Ortiz JV, Pereira BVM, Couceiro KN, Silva MRHS, Doria SS, Silva PRL, et al. Cardiac evaluation in the acute phase of Chagas' disease with post-treatment evolution in patients attended in the state of Amazonas, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2019;12(3):240–6. <https://doi.org/10.5935/abc.20190007>.
  - Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. Fase Crônica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. cap. 15
  - Pinto AYN, Valente AS, Valente VC, Ferreira AG Jr, Coura JR. Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: a study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):602–14. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600011>.
  - Vilas-Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;167(2):486–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.033>.
  - Rassi AJ, Rassi A, William CL. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol.* 2000;23(12):883–9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960231205>.
  - Higuchi ML, Fukasawa S, Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three-dimensional confocal microscopy study. *Heart.* 1999;82(3):279–85. <https://doi.org/10.1136/hrt.82.3.279>.
  - Biolo A, Ribeiro AL, Clauselli N. Chagas cardiomyopathy-where do we stand after a hundred years. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):300–16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.008>.
  - Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 supl. 3):1–48.
  - Das MK, El Masry H. Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(1):59–64. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328333d35d>.
  - Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size: the development and application of the system. *Arch Intern Med.* 1985;145(10):1877–81. <https://doi.org/10.1001/archinte.1985.00360100147024>.
  - Selvester RH, Wagner GS, Ideker RE. Myocardial Infarction. In: Macfarlane PW, Lawrie TDV, editors. Comprehensive electrocardiology: theory and practice in health and disease. New York: Pergamon Press; 1989. p. 565.
  - Strauss DG, Cardoso S, Lima JAC, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart.* 2011;97(5):357–61. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.210047>.
  - Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol.* 2011;44(5):544–54. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.06.008>.
  - Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left ventricular scar and prognosis in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2567–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.035>.
  - Rodríguez HZ, Meléndez GR, Meave A, Alexanderson E. ECG score correlates with myocardial fibrosis assessed by magnetic resonance: a study in Chagas heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;187(1):78–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.337>.
  - Pastore C, Pinho J, Samesima N, Pereira-Filho H, Kruse J. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(Supl. 1):1–23.
  - Pinto AYN, Valente VC, Coura JR, Valente SAS, Junqueira ACV, Santos LC, et al. Clinical follow-up of responses to treatment with Benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One.* 2013;8(5):e64450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064450>.
  - Ferreira JMB, Guerra JAO, Santana-Filho FS, Magalhães BML, Coelho LIARC, Barbosa MG. Cardiac involvement in acute Chagas disease cases in the Amazon region. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):83–5.
  - Monteiro WM, LKC M, de Sá ARN, Gomes ML, MJO T, Borges L, et al. Trypanosoma cruzi IV Causing Outbreaks of Acute Chagas Disease and Infections by Different Haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS One.* 2012;7(7):e41284.
  - Santana RA, Magalhães LK, Prestes SR, Maciel MG, da Silva GA, et al. Trypanosoma cruzi strain Tc1 is associated with chronic Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Parasit Vectors.* 2014;7(1):267. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-267>.
  - Wu K, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds na adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.018>.
  - Leherke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in subjects with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727–32. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.205542>.
  - Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in subjects with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.067>.
  - Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial Changes in Acute Trypanosoma cruzi Infection - Ultrastructural Evidence of Immune Damage and the Role of Microangiopathy 1994; 144(6): 1403–1411.
  - Souza AS, Derenne ME, Am H-M, Xavier SS, Gottlieb I. Myocardial edema without fibrosis by magnetic resonance T2 mapping in acute Chagas myocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2017:109.
  - Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in subjects with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995–2002. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp249>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



### 3.2. ARTIGO 2

**Myocardial injury in the acute and sub-acute phase in chagasic patients in the Brazilian Amazon using cardiac magnetic resonance.**



Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential, intended for journal review purposes only, and not to be further disclosed.

**URL: <https://jaha-submit.aha-journals.org>**

**Title: Evolution of myocardial injury in the acute and sub-acute phase in chagasic patients in the Brazilian Amazon**

**Manuscript number: JAHA/2021/021806**



**Myocardial injury in the acute and sub-acute phase in chagasic patients  
in the Brazilian Amazon using cardiac magnetic resonance.**

**Myocardial injury in acute Chagas disease in the Brazilian Amazon**

Katia do Nascimento Couceiro<sup>1</sup>, Jessica Vanina Ortiz<sup>2</sup>, Mônica Regina Hosannah da Silva e Silva<sup>1</sup>, Débora Raysa Teixeira de Sousa<sup>1</sup>, Rubens Celso Andrade Jr.<sup>1</sup>, Alba Regina Jorge Brandão<sup>1</sup>, Susan Smith Doria<sup>1</sup>, Rafael Almeida Fonseca<sup>3</sup>, Paula Rita Leite da Silva<sup>1</sup>, Fabio Fernandes<sup>4</sup>, Maria das Graças Vale Barbosa Guerra<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Rochitte<sup>3</sup>, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira<sup>1,2\*</sup>, Jorge Augusto de Oliveira Guerra<sup>1</sup>.

Corresponding author: Dr. João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira. Universidade do Estado do Amazonas, UEA. Av. Carvalho Leal, Manaus, AM, Brazil.

E-mail: [jmbemfica@hotmail.com](mailto:jmbemfica@hotmail.com)

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brazil.

<sup>2</sup>Universidade Nilton Lins, Manaus, AM, Brazil.

<sup>3</sup>Instituto do Coração – Setor de Imagem Cardiovascular, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Instituto do Coração – Setor de Cardiomiopatias, São Paulo, SP, Brazil.

Journal Subject Terms: Imaging and Diagnostic Testing.

## **Abstract**

**Background:** Chagas disease (CD) is a neglected tropical disease that is still considered a global health emergency. In the Amazon region, most of the reports are of acute cases that are associated to oral transmission. This study aimed to evaluate myocardial injury in acute Chagas disease patients before and after treatment.

**Methods and Results:** We evaluated 23 patients with acute Chagas disease in three different stages of progression. Group 1 (G1) with 12 patients evaluated during the acute phase, at the time of diagnosis and one year after treatment; and Group 2 (G2) with 11 patients in late post-acute phase, evaluated on average 5.2 years after diagnosis and treatment. Electrocardiograms with the Selvester score, 24-hour Holter and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) were performed. The mean age of the 23 patients was  $44.3 \pm 18.9$  years; who were mostly men (15/65.24%) from Amazonas state (22/95.6%). In 69.6% (n = 16), some electrocardiographic alterations were found, the most frequent being left anterior fascicular block and ventricular repolarization. In G1, the 24-hour Holter showed atrial tachycardia in 3 (25%) patients and ventricular extrasystoles in 2 (16.7%). In G2, one patient had ventricular extrasystoles. Myocardial injury was observed in 7 patients (58.3%) at acute phase in G1, in 5 (50%) at one-year follow-up and in 2 (18.2%) in G2.

**Conclusions:** This paper describes, for the first time, the myocardial injury shown by CMR in a group of patients with acute CD and reveals the importance of early detection and follow-up of the cardiac impairment of these patients.

**Keywords:** Acute Chagas disease, Myocardial injury; Brazilian Amazon.

## Introduction

Chagas disease is a neglected tropical disease that is still considered a global health emergency. It is estimated that worldwide more than 7 million people are infected with *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of the disease, and more than 70 million live in areas with constant risk of transmission<sup>1,2</sup>. In Latin America, the disease is endemic in 21 countries, including Brazil, where it is estimated that more than a million people are living with Chagas disease and this results in about 4 thousand deaths every year<sup>3</sup>.

The main transmission route is through the feces of triatomine bugs that are prevalent in traditionally endemic areas; however, congenital transmission, blood transfusion or organ transplants, laboratory accidents and oral transmission routes have been reported<sup>4</sup>. Oral transmission is mostly associated with the ingestion of juice made from palm fruits (e.g. açai berry, palm tree wine, sugar cane and guava juices)<sup>5</sup>.

Clinically, Chagas disease can present as an acute phase, which is mostly symptomatic, and for which treatment can achieve 90% efficacy, or as a chronic phase, either asymptomatic or with organ-specific alterations, that commonly involve cardiac or gastrointestinal disease<sup>6</sup>. Patients with Chagas heart disease are classified in stages according to the severity of the myocardial damage and symptoms of congestive heart failure<sup>7</sup>.

The laboratory diagnosis is based upon the phase of the disease. If the symptomatic acute phase is presented, a direct parasitological test, such as thick blood smear, by which the parasite can be found, is recommended. On the other hand, when there is suspicion of a chronic phase, serological tests are used in order to find anti-*T. cruzi* antibodies in serum samples. For this phase to be confirmed, two different serological methods must be reactive<sup>6</sup>.

Chagas cardiomyopathy is the main cause of morbidity and mortality and myocardial injury can be precisely detected by cardiovascular cardiovascular magnetic resonance (CMR) using late gadolinium enhanced technique<sup>8</sup>. Myocardial injury higher than 12 grams is associated to poorer prognosis over and above Rassi clinical score<sup>9</sup>. Additionally, myocardial edema can be present without fibrosis and is associated to myocardial contractility abnormalities<sup>10</sup>. However, prior studies with CMR included only patients in chronic phase of vectorial transmitted Chagas disease.

To our knowledge, there are no studies that assessed the presence of myocardial injury by CMR involving a series of cases of acute CD mostly caused by oral transmission and with follow-up evaluation after pharmacological treatment by CMR. In addition, in the Amazon region, the aspects of the cardiac involvement of the disease, such as the evaluation of myocardial fibrosis and cardiac arrhythmias, are not well known. According to Simões et al. (2018)<sup>11</sup>, after infection with *T. cruzi*, the asymptomatic phase may last for decades, and unknown triggers can initiate the progression of the disease to heart failure and arrhythmias.

Pavão et al. (2018)<sup>12</sup> reported the importance of seeking effective methods that are capable of identifying fibrosis or its consequences, since potentially lethal tachyarrhythmias present the phenomena of reentry as the main mechanism and these are strongly linked to the existence of areas of myocardial fibrosis.

Thus, the aim of this study was to investigate the presence and magnitude of myocardial injury in the acute phase and in the post pharmacological treatment phase of autochthonous Chagas patients in the Brazilian Amazon using cardiovascular magnetic resonance (CMR).

## **Methods**

### **Study design and patient population**

This longitudinal study was carried out at the Chagas Disease outpatient clinic of the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado (FMTHVD), and followed up autochthonous patients from the western Amazon who were diagnosed with acute Chagas disease (ACD).

Two groups at different stages of disease progression were included: Group 1 (G1) with 12 patients with ACD evaluated before the start of treatment; and followed-up one year after the end of treatment with benznidazole (G1-FU); Group 2 (G2) with 11 late post-acute patients evaluated on average 5.2 years after diagnosis and treatment.

All patients were diagnosed by direct parasitological examination and a thick smear test, and treated with benznidazole (Rochagan<sup>®</sup>), 5-7 mg / kg for 60 days, according to the II Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2005 and 2015<sup>6,13</sup>.

### **Electrocardiographic analysis**

All patients underwent a standard 12-lead electrocardiogram (ECG) (10 mm / mV and 25 mm / s). The ECG analysis was performed blindly by two experienced cardiologists, following the criteria established in the Brazilian Electrocardiogram Guidelines<sup>14</sup>. The evaluation of the Selvester score followed the recommendations established by Loring et al, (2011)<sup>15</sup>, in which each point was designed to correspond to approximately 3% of left ventricular injury.

The patients underwent prolonged electrocardiogram monitoring (Holter 24h) in order to allow the detection and reproduction of arrhythmia tracings for a longer period.

### **Cardiovascular magnetic resonance imaging and analysis**

Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) with late-gadolinium enhancement (LGE) was performed on all selected patients using a Philips Ingenia<sup>®</sup> 1.5 T Scanner.

The functional evaluation used conventional cine resonance using steady-state free precession (SSFP) gradient-echo. Tissue characterization assessed the presence of myocardial edema using T2-weighted sequence with fat suppression (STIR) and the presence of myocardial fibrosis by LGE with 2D and 3D acquisitions. The

intravenous contrast material used was Gadobutrol (0.1 mmol / kg), a gadolinium-based contrast agent.

Data analysis was performed by a specialist in cardiac imaging, with more than 5 year-experience in cardiovascular magnetic resonance analysis. A quantitative functional assessment was carried out to obtain the following structural measurements: diastolic and systolic diameters of the left ventricle, diastolic wall thickness, anterior systolic diameter of the left atrium, left atrial volume by biplane measurements, mean lateral diameter of the right ventricle and presence of pericardial effusion; and functional measurements: LV and RV diastolic and systolic volumes and ejection fraction.

In LGE images location by AHA segmentation, degree of transmural, pattern and amount of LGE in grams and as percent of LV mass were measured. Quantitative measures of LGE used as specialized and dedicated software, using threshold method with a 5SD cut-off (pixel intensities 5 SD above the normal myocardium were considered as LGE).

### **Data presentation and statistical analysis**

Clinical and epidemiological data were organized using the Excel® 2016 program, and analyzed using the Stata / MP v13.0 program. For categorical variables, Fisher's exact test was used and the results are presented in tables, with absolute and relative frequencies. The distribution of continuous variables was tested for normality using the Shapiro-Wilk test. For those with normal distribution, the unpaired

Student's t test was used, with the results presented as mean  $\pm$  SD, and the Kruskal-Wallis test for comparison between three groups with non-parametric data, which are presented as median and interquartile intervals.

To compare the percentage of late gadolinium enhancement (LGE%), the Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test was used. The correlation between the score of the Selvester score and LGE (% in mass LV) was done using linear regression. A 95% confidence interval (95% CI) was assumed for all statistical tests and results were considered statistically significant when  $p < 0.05$ .

### **Ethical Consideration**

This study is also part of a research funding call (n°30/2013) issued by FAPEAM/AM, and was approved by the Research Ethics Committee of Amazonas State University (Manaus, AM, Brazil) under the approval number 31812914.9.0000.5016/923.701, December, 2014. It was also supported by a previous call and approved by the Human Research Ethics Committee of the Fundação de Medicina Tropical do Amazonas FMT on March 7<sup>th</sup>, 2007 under number 1836, CAAE 027.0.114.000-06, and carried out in accordance with Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council and the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

All participants signed an informed consent form approved by the Research Ethics Committee of the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil, under the approval number 66077017.8.0000.0005/2.043.174 in May, 2017.



## Results

### Baseline characteristics

We included 23 patients whose average age was  $44.3 \pm 18.9$  years. The majority were male (15/65.24%), from the state of Amazonas (22/95.6%), and had an epidemiological history of acute oral disease (18/78.3%). In 16 (69.5%) patients, two *T. cruzi* strains (TcI and TcIV) were identified, with a predominance of 13 (81.2%) for the TcIV strain (Table 1). All patients were asymptomatic from the cardiovascular point of view.

### Twelve-lead ECG

The ECG was abnormal in 7/12 (58.3%) patients in G1, in 5/10 (50%) in G1-FU and in 4/11 (36.4%) patients in G2. The alterations found most frequently were left anterior fascicular block (LVFB) and ventricular repolarization alteration (VRA) in 21.7%. No right ventricular alterations were found in these patients after one year of follow-up (Table 2).

In all patients, before the start of treatment (G1), an average score of 17% left ventricular mass injury was observed in the evaluation performed using the Selvester score, with a variation between 3% and 39%. In the G1-FU patients, after 1 year of treatment, an average score of 11% left ventricular mass injury was observed, with a variation between 0% and 21%. Regarding the percentage of injury in G2 patients, an average of 4% LV mass was observed, and varied from 0% to 12%. (Table 2).

### **Twenty-four dynamic electrocardiography - Holter**

The dynamic electrocardiography (Holter 24h) in the G1 patients demonstrated the presence of isolated and monomorphic ventricular ectopic in 2 (16.7%) patients, supraventricular arrhythmias of the type unsupported supraventricular tachycardia (atrial tachycardia) in 3 (25%) patients, pre-ventricular excitation in 1 (8.3%) patient and atrial fibrillation as the base rhythm in 1 (8.3%) patient. In G2, 349 isolated and monomorphic ventricular ectopic were identified in 1 (9.1%) patient (Table 2)

### **Cardiovascular magnetic resonance (CMR)**

In cardiac magnetic resonance, the presence of late gadolinium enhancement was observed in 7 patients (58.3%) in the G1 group. In G1-FU, there was loss of follow-up in 2 patients and, of the 10 remaining patients evaluated, 7 (70%) showed delayed enhancement. In G2, fibrosis was detected in 2 (18.2%) patients (Figure 1).

The assessment of left and right ventricular function were analyzed in all patients and no alterations were observed in right ventricle function (Table 3).

Six patients who presented fibrosis in the pre-treatment phase underwent post-treatment evaluation, and 4 (66,75) presented persistent myocardial fibrosis.

In the follow-up of the G1FU patients, one developed myocardial fibrosis that was previously undetected. The mean percentage of late gadolinium (LGE%) before

treatment was  $2.1 \pm 3.2$ . In the follow-up, the mean was  $1.5 \pm 1.4$ . There was no statistical difference,  $p = 0.607$  (Table 4). A positive correlation was observed between the percentage of injured LV mass and the Selvester score points ( $r = 0.60$ ) (Figure 2).

Table 4 describes the follow-up of each patient in the G1 / G1-FU groups in regards to the presence or absence of delayed enhancement, edema, percentage of delayed enhancement and location of alterations according to their pattern and myocardial segment.

## **Discussion**

This study demonstrated, for the first time, that myocardial injury by CMR is present in patients with mostly oral-transmitted acute Chagas disease in the Brazilian Amazon, and that this myocardial injury persists one year after pharmacological treatment. Moreover, we found a good correlation of Selvester ECG-based score with CMR for myocardial injury detection, which might have relevant public health impact.

It is essential to acknowledge the social and economic burden that the disease has on healthcare systems. In Brazil alone, over a billion USD is estimated to be the annual economic loss<sup>16</sup>, since most of the affected people are young adults and are economically active. In the early stages of the disease, the estimated cost per patient is US\$ 200, but in the chronic symptomatic stage, this value can reach US\$ 4000 to US\$ 6000<sup>17</sup>.

All patients are native to the western Brazilian Amazon, and most of the cases resulted from oral transmission, due to a history of consumption of regional fruit juices such as açai (*Euterpe oleraceae*), which are part of the diet of the local population. This new epidemiological profile has been progressively registered in this region, and it is believed food contamination by triatomines probably occurs when the juices are processed. As a result, this is now considered one of the most important routes of CD infection in Brazil<sup>5,18-21</sup>.

To this end, early diagnosis and treatment of Chagas disease can provide better quality of life for the individual and a low cost for healthcare systems. In the Amazon region, most of the reports relate acute cases are associated with oral transmission<sup>22</sup>, and several studies have shown the morbidity and alterations during the acute phase and follow-up<sup>15,23,24</sup>.

As recommended by the Brazilian Ministry of Health, all acute cases of CD should be treated with benznidazole, and there should be a follow-up of the patient during and after treatment. However, in the Amazon, this is not always the case, since cases are rarely monitored, especially since most of them come from remote areas, which prevents patients from returning to the reference clinics. As a result, this compromises the recommendation for the follow-up and contributes to the evolution of the disease<sup>6</sup>.

In a previous study, a cohort of 179 individuals from the Amazon with acute Chagas disease, most of them the result of oral transmission and treated with benznidazole,

was followed up from 1988 to 2005. The results showed that five of the treated patients progressed to chronic chagasic heart disease, and 4 of these 5 patients had a more aggressive acute phase. The authors deduced that the delay in treatment may have been the reason for this evolution. Among the individuals considered cured, 31.9% had abnormalities on the ECG, such as diffuse and non-diffuse alterations in ventricular repolarization, sinus bradycardia, isolated extrasystoles and left ventricular hypertrophy<sup>21</sup>.

In the Amazonas state, a study of 63 patients with acute Chagas disease<sup>25</sup> described 13% of the cases as having alterations in ventricular repolarization. Although all patients evolved asymptotically from the cardiovascular point of view, in our series, 56.63% of patients had an abnormal ECG in the acute period of the disease (G1), 25% being AVR, followed by ASDB, atrial fibrillation and pre-excitation.

The predominance of the AVR variable in the G1 group demonstrates a possible myocardial impairment in the pre-treatment acute phase, which was not found in the G1-FU phase. This suggests that this alteration, which is related to the acute phase of the disease, may have disappeared due to the early treatment accomplished. The ECG exam is considered the most appropriate, especially when it comes to mild impairment of the heart<sup>24</sup>, and the AVRs found during the ECG exam are frequent and used in diagnostic screening, and are thus considered the primary indicator of the disease<sup>26</sup>.

In a report presented by Marques et al. (2013)<sup>27</sup>, after an outbreak due to the consumption of guava juice at a school in Venezuela, the most common arrhythmias

were supraventricular arrhythmias, which occurred in most cases. Ventricular arrhythmias were observed to be less common. During our study, the 24-hour Holter exam showed that both ventricular extrasystoles and paroxysmal supraventricular tachycardia were found in group G1, though subsequently not recorded in group G1-FU.

The Selvester score has already been evaluated for use in conjunction with Chagas disease with a good correlation with CMR, and it can be useful for risk stratification in these patients. The Selvester score  $\geq 3$  predicted 6% of myocardial fibrosis<sup>28</sup>. The Selvester scores in our study were positive for myocardial injury in the G1 and G1-FU group, but the G2 group did not present a score to confirm this alteration.

Through CMR, the presence of late enhancement was detected in patients in groups G1 and G1-FU (58.3% and 50%, respectively); however, there was no significant difference in impairment when these patients were evaluated after one year of follow-up. Nonetheless, fibrosis was detected in G2 in only 18.2% of the analyzed group. Fibrosis and myocardial inflammation have been demonstrated in all chronic phases of the disease, with or without heart disease, without ventricular dysfunction and the amount of fibrosis correlates with the severity of the clinical form, functional class, LV ejection fraction and LV dilation<sup>29</sup>.

CMR has great accuracy in detecting regions of myocardial fibrosis (MF) in patients with chronic Chagas disease. Since we know that these areas of fibrosis can be predictors of the development of malignant arrhythmias, this test becomes a fundamental tool, and increases the possibility of detecting this risk early, even with preserved ventricular function<sup>11</sup>.

Schmidt et al. (2013)<sup>29</sup> also reported the potential of CMR in detecting the regions of myocardial fibrosis in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy, and confirm that this is a potentially valuable tool in the non-invasive risk prediction of these patients suffering sudden death, even in those with their LV ejection fraction still preserved.

The presence of myocardial fibrosis in chagasic patients with clinical cardiomyopathy is well established by the use of CMR. Its quantification is related to the Rassi score<sup>30</sup>, a prognostic score validated for CD. According to Uellendahl et al. (2016)<sup>31</sup>, MF deserves to be investigated using CMR, as it is considered as an independent prognostic factor, which emphasizes its value as a prognostic tool for risk stratification of the disease. In the literature, there is only one case report study of ACD using CMR (Souza et al. 2017)<sup>32</sup>, in which, in three exams (D5, D26 and D56) fibrosis was not detected, only edema, which regressed after treatment. This is the first case series study that used this tool in the evolution, stratification and follow-up of cases.

Studies reinforce the hypothesis that myocardial fibrosis in CD is related to arrhythmias and sudden death, which has already been suggested in electrophysiological evaluation<sup>29</sup>, however the amount of myocardial injury detected in the evaluation of our patients was considered insufficient to generate arrhythmias of malignant character.

Tassi et al. (2014)<sup>33</sup> state that we can consider greater fibrosis 11.78 g ( $p>0,001$ ) causes an increased risk of having frequent ventricular arrhythmia. In our assessment, the presence of potentially malignant ventricular arrhythmias was not identified on the ECG, nor in significant numbers on the 24h Holter, which also corroborates the findings of the CMR in the evaluation of MF, since the results shown were below that established in the literature<sup>9,34</sup>.

Volpe et al. (2018)<sup>34</sup> analyzed more than 4501 autopsy reports in Ribeirão Preto-SP Brazil (2006 to 2010) to identify SCD and identified 866 cases of SCD with 64% of CAD etiology and 5.5% corresponded to 5.5% of this total, calling attention to this major public health problem in Latin America.

The indeterminate and cardiac forms of CD, without dysfunction, are similar to each other and differ significantly from the cardiac form with dysfunction<sup>35</sup>. Based on this information, even with low incidence of detected arrhythmias, the presence of fibrosis can still be an isolated predictor for stratification of risk associated with the amount of fibrosis found for these cases.

In relation to the cases studied, factors such as early and quality diagnosis for acute cases must be considered. This leads to an early etiological treatment, and the possibility of being able to minimize the disease evolution. Another factor to be considered is the *T. cruzi* lineage, which is different from those observed in the classic regions of the disease, where chronic cases predominate, and this may influence the presentation, severity and evolution of the disease.



One of the limitations of the study is the fact that the patients in G2 are not the same as those evaluated in G1 and G1-FU, due to the fact that they were recruited after diagnosis, although they were in fact all diagnosed and treated with benznidazole in the same way. The study presents a small number of patients due to the fact that it is a rare disease and because it occurs in sporadic outbreaks in remote regions that are difficult to access.

## **Conclusions**

In this cohort of Amazon autochthonous patients with acute Chagas disease, myocardial injury by CMR was detected in the pre-treatment acute phase and also in the follow-up 1 year after pharmacological treatment. Another group of patients with 5.2 years of follow-up after acute Chagas disease only a mildly persistent myocardial injury (18.2%) was detected. The occurrence of myocardial injury in patients with autochthonous acute CD in the Amazon reveals the importance of follow-up in the cardiology clinic. The correlation between myocardial fibrosis detected by CMR and the Selvester score, which is a simple and easily accessible test, represents a good potential tool for stratifying patients with myocardial involvement caused by acute and sub-acute CD, but not for chronic CD.

Therefore, our study demonstrated, for the first time, that myocardial injury by CMR is present in patients with mostly oral-transmitted acute Chagas disease in the Brazilian Amazon, and that this myocardial injury persists one year after pharmacological treatment. Moreover, a good correlation of Selvester ECG-based score with CMR for myocardial injury detection in these patients might have relevant

public health impact. Further larger studies with CMR and ECG are warranted to confirm these results.

### **Source of Funding**

This study had financial support from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

### **Disclosures**

None.

## References

1. World Health Organization. 2020. Available online: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/).
2. World Health Organization. Fourth WHO Report on neglected Tropical Diseases: Integrating neglected tropical diseases into global health and development. IV WHO Rep Neglected Trop Dis. 2017; 4:1–271.
3. Sangenito LS, Branquinha MH, Santos ALS. Funding for Chagas Disease: a 10-year (2009-2018) Survey. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5: 88.
4. CONITEC, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. 2018;1–144.
5. Santana RAG, Guerra MGVB, Sousa DR, Couceiro K, Ortiz JV, Oliveira M, et al. Oral Transmission of *Trypanosoma cruzi*, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(1): 132-135.
6. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2016;25(núm.esp.):7–86.
7. Andrade J, Marin-Neto J, Paola A, Vilas-Boas F, Oliveira G, Bacal F, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Supl.3):01-48.
8. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, Ramires JA. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(8):1553-8.
9. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21): 2577-2587.
10. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17:97.

11. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto A. Chagas Disease Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018; 31(2): 173-189.
12. Pavão MLR, Leal EAMG, Marin-Neto JA, Schmidt A. Morte súbita em Doença de Chagas – Conceitos atuais e perspectivas de novos avanços. *JBAC*. 2018;31(4):133-7.
13. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(Suppl. III):1–29.
14. Pastore C, Pinho J, Samesima N, Pereira-Filho H, Kruse J. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(Supl. 1):1–23.
15. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol*. 2011;44(5):544–54.
16. Lee, B.Y.; Bacon, K.M.; Bottazzi, M.E.; Hotez, P.J. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. *Lancet Infect. Dis*. 2013, 4, 342–348.
17. Abuhab, A.; Trindade, E.; Aulicino, G.B.; Fujii, S.; Bocchi, E.A.; Bacal, F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *Int. J. Cardiol*. 2013, 168, 2375–2380.
18. Pinto AY, Valente VC, Coura JR, Valente SAS, Junqueira ACV, Santos LC, et al. Clinical Follow-Up of Responses to Treatment with Benznidazol in Amazon: A Cohort Study of Acute Chagas Disease. *PLoS ONE*. 2013; 8(5): e64450.
19. Santos FAC, Braga APC, Ferreira IS et al. Avaliação da prevalência e do perfil epidemiológico da doença de chagas aguda entre 2014 e 2017 no estado do Pará, Brasil. *Braz J Hea Rev*. 2020; 3(4): 8974-82.
20. Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, Ce Ásar MJB, Santos MP et al. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites *Trans of the Royal Soc of Trop Med and Hygiene*; 2009;103: 291-297.

21. Souza-Lima RC et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013; 46(4): 510-514.
22. Barbosa MGV, Barbosa-Ferreira JMB, Arcanjo ARL, Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LLC, et al. Chagas disease in the State of Amazonas: History, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(Suppl. I):27–33.
23. Pinto AY, Valente SA, Valente VC, Ferreira Jr AG, Coura JR. Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):602-14.
24. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente VC, Harada GS, Valente SAS. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(1):77-83.
25. Ortiz JV, Pereira BVM, Couceiro KN, Silva MRHS, Doria SS, Silva PRL, et al. Cardiac evaluation in the acute phase of Chagas' disease with post-treatment evolution in patients attended in the State of Amazonas, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 112(3): 240-46.
26. Souza DSM, Povoá RMS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença de Chagas aguda no Brasil e na América Latina. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2016; 26(4): 222-9.
27. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejía M. As manifestações de ECG do maior surto da doença de Chagas devido a infecção oral na América Latina. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(3): 249-254.
28. Rodríguez-Zanella H, Meléndez GR, Meave A, Alexanderson E. ECG score correlates with myocardial fibrosis assessed by magnetic resonance: A study in Chagas heart disease. *Int J Cardiol.* 2015; 187(1): 78–9.
29. Schmidt A, Romano MM, Maciel BC, Marin-Neto JA. Cardiac magnetic resonance imaging for sudden cardiac death: much more than another method to measure LVEF. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2013; 6(6): 431-4.

30. Rassi Jr. N, Xavier SS, Rassi GG, Sousa AS. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(8): 799-808.
31. Uellendahl M et al. Fibrose Miocárdica Definida por Ressonância Magnética Cardíaca em Doença de Chagas: Correlações Clínicas e Estratificação de Risco. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 107(5): 460-466.
32. Sousa AS de, Derenne ME, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Gottlieb I. Myocardial Edema without Fibrosis by Magnetic Resonance T2 Mapping in Acute Chagas' Myocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(4):378–9.
33. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(5): 456-464.
34. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, Maciel BC, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA, Lima JAC, Schmidt A. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(21):2567-2576.
35. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Solano B, et al. The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):124–31.

**Table 1** – Baseline characteristics of patients with acute and sub-acute Chagas disease.

Variables	Total (n = 23)	Groups		p-value
		G1 (n = 12)	G2 (n = 11)	
<b>Age (y)</b>	44.3 ± 18.9	47.6 ± 23.2	40.6 ± 12.9	0.392*
<b>Gender</b>				0.027**
<b>Female</b>	8 (34.8)	7 (58.3)	1 (9.1)	
<b>Male</b>	15 (65.2)	5 (41.7)	10 (90.9)	
<b>Origin (State)</b>				1.000**
<b>Amazonas</b>	22 (95.7)	11 (91.7)	11 (100)	
<b>Roraima</b>	1 (4.3)	1 (8.3)	0	
<b>Transmission</b>				0.155
<b>Oral</b>	18 (78.3)	11 (91.7)	7 (63.7)	
<b>Vectorial</b>	5 (21.7)	1 (8.3)	4 (36.3)	
<b>T. cruzi DTU</b>	<b>(n = 16)</b>	<b>(n = 10)</b>	<b>(n = 6)</b>	1.000**
<b>TcI</b>	3 (18.8)	2 (20)	1 (16.7)	
<b>TcIV</b>	13 (81.2)	8 (80)	5 (83.3)	

Data are described as mean ± SD. In parenthesis, percentage of the total group. \*Student t

test. \*\*Fisher's Exact Test.

**Table 2** – Alterations in ECG and Holter 24h in patients with acute and sub-acute Chagas disease.

Variables	Total (n = 23)	G1 (n = 12)	G1-FU (n = 12)	G2 (n = 11)	p-value
<b>Electrocardiogram</b>					
Ventricular repolarization alteration	5 (21.7)	3 (25)	-	2 (18.2%)	0.332*
Atrioventricular block	1 (4.3)	-	-	1 (9.1%)	0.636*
Left anterior fascicular block	5 (21.7)	2 (16.7)	3 (25%)	-	0.194*
Right branch conduction disorder	1 (4.3)	-	-	1 (9.1%)	0.636*
Atrial fibrillation	2 (8.7)	1 (8.3)	1 (8.3%)	-	0.750*
Pre-excitation	2 (8.7)	1 (8.3)	1 (8.3%)	-	0.750*
<b>Holter 24h</b>					
Ventricular extrasystoles	4 (17.4)	3 (25)	-	1 (9.1%)	0.294*
Paroxysmal supraventricular tachycardia	3 (13)	3 (25)	-	-	0.093*
<b>QRS Selvester score</b>					
Points	3 [3-6]	4.5 [3-7]	4 [2-5]	1 [0-3]	< 0.001**

**Table 3** – Description of the presence of myocardial fibrosis and ejection fraction in the acute and sub-acute phase of patients in the 3 groups evaluated using CMR.

	G1 (n = 12)	G1-FU (n = 10)	G2 (n = 11)	p-value
LGE present	7 (58.3%)	7 (70.0%)	2 (18.2%)	0.042
LGE absent	5 (41.7%)	3 (30.0%)	9 (81.8%)	
LV ejection fraction (%)	62.8 ± 7.7	65.2 ± 8.5	65.3 ± 5.2	0.336**

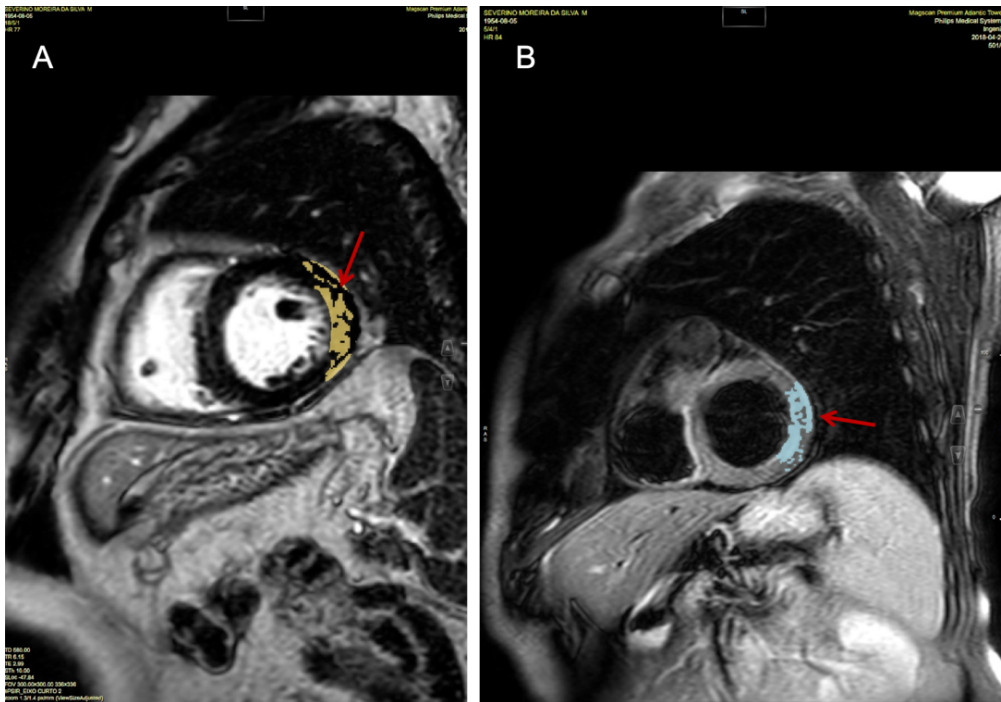
Data are described as mean ± SD, absolute and relative frequencies. \*

Fisher's Exact Test. \*\*One-way analysis of variance and covariance (ANOVA) post-hoc Bonferroni.

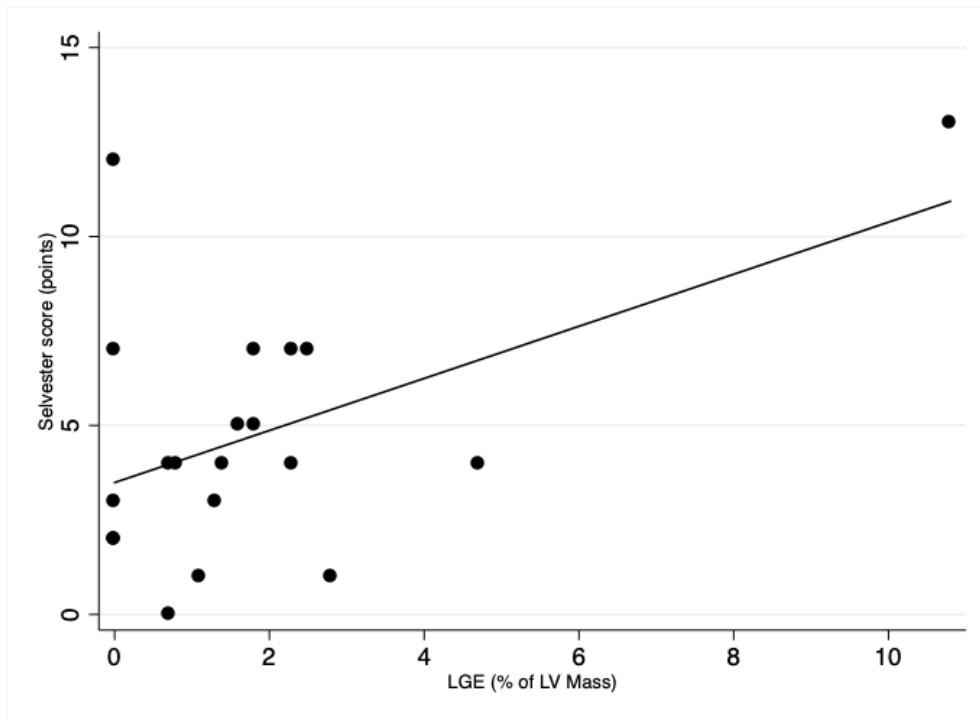


**Table 4** – Evolution of the presence and location of injury on CMR before and after CMR treatment.

ID	Age	Gender	DTU	Acute phase (n = 12)				Follow-up (n = 10)			
				Standard CMR	LGE segment	LGE (%)	Edema	Standard CMR	LGE segment	LGE (%)	Edema
01	28	M	TclV	Subepicardium	Anteroseptal basal, anterolateral medial	1.8	Anterior lateral medial, (3.9%, T2 ratio= 1.8)	Lost to follow-up			
02	43	M	TclV	Absence of fibrosis			No	Lost to follow-up			
03	60	F	Tcl	-	-	-	-	Junctional	Inferoseptal medial	2.3	No
04	74	F	Tcl	Focal	Inferolateral medial	2.8	No	Focal	Inferolateral medial	1.3	No
05	51	F	TclV	Absence of fibrosis			No	Absence of fibrosis			No
06	19	F	TclV	Junctional	Inferoseptal medial	0.7	No	Junctional	Inferoseptal medial	0.7	No
07	22	M	TclV	Junctional, Linear mesocardial	Inferoseptal medial and apical	0.8	No	Junctional, Linear mesocardial	Inferoseptal medial and apical	2.3	No
08	35	F	TclV	-	-	-	-	Focal	Inferolateral basal	1.1	No
09	65	F	TclV	Absence of fibrosis			No	Absence of fibrosis			No
10	21	F	TclV	Junctional, focal	Anteroseptal basal, inferior medial	2.5	No	Junctional, focal	Anteroseptal basal, inferior medial	1.4	No
11	63	M	---	Multifocal	Inferolateral basal, inferior medial	10.8	Inferolateral medial (6.7%, T2 ratio-1.9)	Multifocal	Lateral, basal, medial and apical	4.7	Lateral medial
12	90	M	---	Focal	Inferolateral basal	1.8	No	Focal	Inferolateral basal	1.6	No



**Figure 1** – Delayed-enhancement in cardiac magnetic resonance in medial inferolateral segment (A); and edema in medial inferolateral (B).



**Figure 2** – Correlation between % of LV mass and the Selvester scoring points ( $p = 0.002$ ;  $r = 0.60$ ).

### 3.3. ARTIGO 3

**Implantable cardioverter-defibrillator prevents sudden death in patient with Chagas cardiomyopathy in the Brazilian Amazon.**



## Case Report

# Implantable cardioverter-defibrillator prevents sudden death in patients with Chagas cardiomyopathy in the Brazilian Amazon

**Katia do Nascimento Couceiro<sup>[1],[2]</sup>, Jessica Vanina Ortiz<sup>[2]</sup>, Mônica Regina Hosannah da Silva e Silva<sup>[1],[3]</sup>, Débora Raysa Teixeira de Sousa<sup>[1],[2]</sup>, Kenny Rodrigues de Souza<sup>[2]</sup>, Gabriela Maciel Alencar<sup>[2]</sup>, Laylah Kelre Costa Magalhães<sup>[1],[2]</sup>, Maria das Graças Vale Barbosa Guerra<sup>[1],[2]</sup>, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira<sup>[1],[2]</sup> and Jorge Augusto de Oliveira Guerra<sup>[1],[2]</sup>**

[1]. Universidade do Estado do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Manaus, AM, Brasil.

[2]. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil.

[3]. Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

### Abstract

Chagas disease (CD), with approximately 10,000 deaths annually, has become a worldwide health problem. Approximately 35% of cases may show cardiac manifestations such as arrhythmias and/or conduction disorders, heart failure, thromboembolic accidents, and sudden death. The Amazon region has long been considered a non-endemic area for CD; however, in the last decades, with an increase in the number of acute and chronic cases, disease evolution has received greater attention. Here, we report the successful implementation of a cardioverter-defibrillator for the prevention of sudden death in a patient with autochthonous Chagas cardiomyopathy in the Brazilian Amazon.

**Keywords:** Chagas cardiomyopathy. Implantable cardioverter-defibrillator. Amazon region.

### INTRODUCTION

Chagas disease (CD) is endemic in Latin America and has become a worldwide public health problem due to the increase in human migration. It was considered a neglected disease in 2005. One hundred and ten years after its discovery, the World Health Organization now estimates that 70 million people are at risk of acquiring the disease, 7 million people are infected, and 10,000 deaths are caused by the disease annually<sup>1</sup>.

This disease can manifest in two stages: an acute stage in an asymptomatic or a symptomatic form, and a chronic stage in indeterminate, cardiac, or digestive forms. Approximately 60% of infected individuals have the indeterminate form, 25% to 35% develop heart disease; of these, 10% may develop severe

heart disease<sup>2</sup>. In endemic regions, it is an important cause of sudden death. Chagas cardiomyopathy (CCM) manifests in the form of arrhythmias and/or conduction disorders, heart failure, thromboembolic accidents, and sudden death. Its pathogenesis is multifactorial and complex. Chronic inflammation can result in fibrosis and consequent sinus node dysfunction, atrioventricular and intraventricular conduction abnormalities, and ventricular tachyarrhythmias<sup>2,3</sup>.

The Amazon region has long been considered a non-endemic area for CD; however, in recent decades, with an increase in the number of acute and chronic cases, this profile has changed. In the state of Amazonas, the first patient with serologically positive chronic disease was recorded in 1977<sup>3</sup>. Since then, surveillance programs and serological surveys have been carried out, and new cases have been detected. Previous studies suggest lower morbidity levels related to CD in the Amazon region, probably due to the presence of different *T. cruzi* strains from those found in traditionally endemic areas<sup>3,4</sup>.

Despite this, a few cases of CCM have been reported in the Amazon. The first reports of dilated cardiomyopathy with chagasic

Corresponding author: Katia do Nascimento Couceiro.

e-mail: [kcouceiro@cardiol.br](mailto:kcouceiro@cardiol.br)

□ <https://orcid.org/0000-0001-6446-8858>

Received 14 July 2020

Accepted 28 September 2020

etiology in this region date back to 2003, with two fatal cases<sup>5</sup>, 3 autochthonous cases diagnosed in 2009<sup>6</sup>, and cases of ventricular tachycardia in 2012<sup>7</sup>.

In this study, we present a case report of successful cardioverter-defibrillator implantation for the prevention of sudden death in a patient with autochthonous CCM in the Brazilian Amazon.

### CASE REPORT

A 60-year-old man, a painter currently living in the state capital, Manaus but born in Autazes in the interior of Amazonas, where he lived until the age of 18, was diagnosed with Chagas disease in 2015 after an attempt to donate blood. He developed the cardiac form of the disease and presented with dilated cardiomyopathy with ventricular dysfunction. His left ventricular ejection fraction (LVEF) was 44% using the Simpson method. An apical aneurysm was observed, and a baseline 12-lead electrocardiogram (ECG) showed an abnormal sinus rhythm and changes in ventricular repolarization in the lower-lateral wall. On the 24-hour Holter recording, he presented 16,881 isolated, bigeminated, polymorphic ventricular arrhythmias.

In 2018, cardiac magnetic resonance imaging was performed revealing increased cavity volumes and significant left ventricular dysfunction in addition to a late transmural enhancement in the inferior-medial-basal wall (**Figure 1A**). Furthermore, an echocardiogram showed a global longitudinal strain of -10.5% and a considerably low LVEF of 29% (**Figure 1B**). A positive high-resolution ECG for the detection of the presence of late potentials was performed, and 12% myocardial fibrosis was detected using the Selvester score<sup>8</sup>.

In August 2019, he was admitted to the emergency department with tachycardic palpitations, cold sweats, and syncope. In the emergency room, monomorphic ventricular tachycardia without pulse was monitored and recorded on the ECG (**Figure 2A**), which showed cardiopulmonary arrest. He was immediately

subjected to cardiac resuscitation maneuvers and was reverted to tachyarrhythmia after a 200-J biphasic shock considering he presented with isolated ventricular tachycardia.

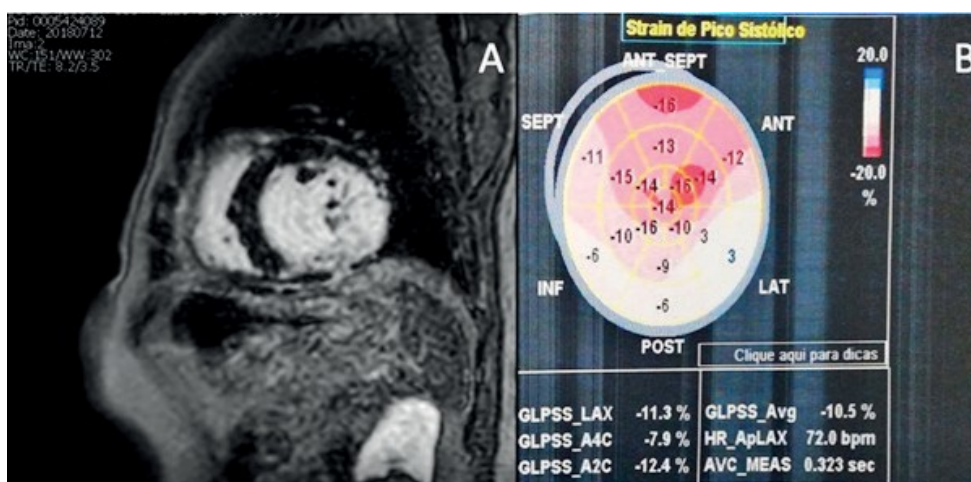
Since the time of diagnosis of CD and CCM, the patient has been on medication optimized for heart failure: enalapril 20mg/day, carvedilol 50mg/day, and spironolactone 25mg/day. During the cardiorespiratory arrest episode with pulseless monomorphic ventricular tachycardia and after its reversal with defibrillation, the patient was referred for the implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) as secondary prophylaxis for sudden death.

After discharge from the hospital, he was referred for outpatient follow-up and was prescribed medication for heart failure in combination with 400mg/day amiodarone in order to avoid arrhythmic storms. Twenty-four-hour Holter monitoring was performed again, which demonstrated the absence of ventricular arrhythmias. Approximately three months after ICD implantation, the patient presented with an ICD shock episode, documented by intracavitary electrogram during telemetric evaluation (**Figure 2B** and **2C**).

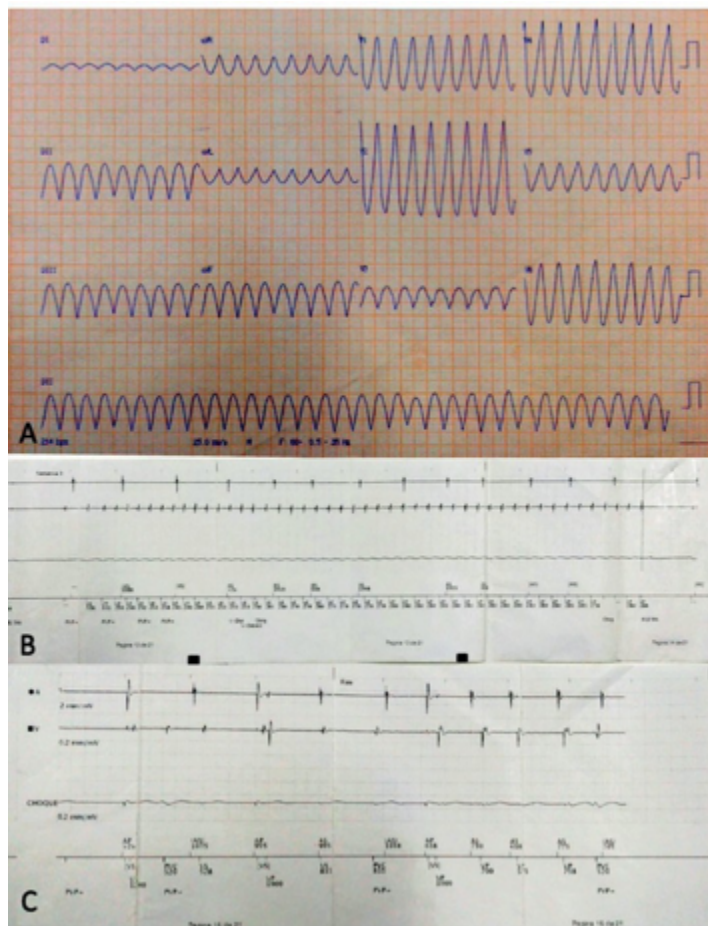
### DISCUSSION

To date, there are few published records of the occurrence of chagasic cardiomyopathy in the Amazon region, in which, ventricular aneurysms<sup>6</sup> and ventricular tachyarrhythmias<sup>7</sup> have been described; both of these are life-threatening clinical manifestations<sup>9</sup>.

Marques et al. (2012)<sup>7</sup> reported the first known case of ventricular tachycardia in an autochthonous patient in the Amazon. This highlights the importance of the continuous monitoring of patients with CD in the region since the earlier the predictors of arrhythmias are identified, the lower the severity and permanent damage, the better the prognosis, the lower the cost burden on the public health system, and the better the patient's social and economic quality of life<sup>10</sup>.



**FIGURE 1: (A)** Cardiac magnetic resonance imaging with the presence of late transmural enhancement in the lower- middle-basal wall; **(B)** Transthoracic echocardiogram with global longitudinal strain (-10.5%).



**FIGURE 2:** (A) Baseline ECG with monomorphic ventricular tachycardia without pulse; (B) Sustained ventricular tachycardia detected by the intracavitary electrogram; (C) Intracavitary electrogram stimulating the atria and ventricles after ICD shock.

Although both early diagnosis and monitoring are important, the patient in this report already had myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance, with late myocardial enhancement. Malignant ventricular arrhythmias are more prevalent than other forms of heart disease in patients with CD, and sudden cardiac death is commonly observed in CD; therefore, this cardiomyopathy is a frequent indication for ICD implantation<sup>10</sup>.

Myocardial fibrosis identified using cardiac magnetic resonance, with late myocardial enhancement serves as an important predictor of arrhythmias and sudden death in several ischemic and non-ischemic cardiomyopathies, such as hypertrophic cardiomyopathy and CD, and it should be considered for patient monitoring and assessment of severity and interventions<sup>11</sup>.

The arrhythmogenic form of CD is an important cause of mortality<sup>2</sup>. Although it has been infrequently reported in the Amazon region, the arrhythmogenic form of CCM is an important cause of sudden death, as evidenced in our case.

In recent decades, the occurrences of acute and chronic cases of CD have increased significantly in regions where diagnostic and therapeutic resources are scarce. This case report reinforces the need

for improvement of regional diagnostic resources, early identification of patients at greatest risk, and prevention of sudden death.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

KNC: Conception and design of the study, Acquisition of data, Drafting the article; JVO: Acquisition of data, Drafting the article; MRHSS: Conception and design of the study, Acquisition of data, Drafting the article; DRTS: Drafting the article; KRS: Drafting the article; GMA: Drafting the article; LKCM: Drafting the article; MGVBG: Final approval of the version to be submitted; JMBBF: Conception and design of the study, Final approval of the version to be submitted; JAO: Conception and design of the study, Final approval of the version to be submitted.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### FINANCIAL SUPPORT

This study had no financial support.

#### REFERENCES

- World Health Organization (WHO). Fourth WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Integrating Neglected Tropical Diseases into Global Health and Development. Geneva: WHO; 2017, 271 p.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
- Brum-Soares LM, Xavier SS, Sousa AS, Borges-Pereira J, Ferreira JM, Costa IR, et al. Morbidade da doença de Chagas em pacientes autóctones da microrregião do Rio Negro, Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):170-7.
- Coura JR, Junqueira AC, Ferreira JMB. Surveillance of seroepidemiology and morbidity of Chagas disease in the Negro River, Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(1):17-23.
- Albajar PV, Laredo SV, Terrazas MB, Coura JR. Miocardiopatia dilatada em pacientes com infecção chagásica crônica. Relato de dois casos fatais autóctones do Rio Negro, Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):401-7.
- Ferreira JM, Guerra JAO, Barbosa MG. Ventricular aneurysm in a chronic chagasic patient from the Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):474-5.
- Marques AEAS, Ferreira JMB, Maldonado JGA, Santos FGC, Costa DA, Resende GAS, et al. Morte súbita abortada em paciente chagásico crônico na Amazônia Brasileira: relato de caso. *Rev Hosp Univ Getúlio Vargas*. 2012;11(1):44-8.
- Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol*. 2011;44(5):544-54.
- Sarabanda AVL, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(1):54-62.
- Barbosa MPT, Da Costa Rocha MO, De Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro ALP. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62.
- Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87.



#### 4. DISCUSSÃO FINAL

Nesse estudo apresenta-se pela primeira vez dados sobre o comprometimento cardíaco em pacientes com de Chagas aguda autóctones da Amazônia. Nessa região, a via de transmissão oral se apresenta como um novo perfil epidemiológico de uma doença, que desponta como emergente e vem sendo responsável pelo aumento dos casos agudos no Brasil. Dados do Ministério da Saúde demonstram que cerca de 95% dos casos de DCA notificados, concentravam-se na região Norte e o estado do Pará é responsável por 83% deles<sup>135</sup> sendo o Amazonas é o segundo estado com maior registro de casos.

Entre os estudos realizados na Amazônia, estão os inquéritos sorológicos<sup>149</sup> e as avaliações de casos, fazendo-se observações clínicas, incluindo o comprometimento cardíaco, que em geral analisado por esses aspectos clínicos associados a uma simples avaliação do ECG<sup>143,148,150</sup>. No entanto, os aspectos envolvendo o comprometimento cardíaco em pacientes autóctones dessa na região ainda não são bem conhecidos.

Sabe-se que estudos realizados a partir da década de 40 indicam que indivíduos que manifestaram fase aguda da doença, possuem maior predisposição para evolução para formas crônicas<sup>151</sup>, entretanto, a avaliação clínica longitudinal tem sido um desafio, uma vez que essa possibilidade evolução para uma fase crônica, denota a necessidade de um acompanhamento dos pacientes acometidos, para observações, das alterações cardíacas como por exemplo, a avaliação de fibrose e arritmias cardíacas, constituindo-se um enorme desafio aos serviços de saúde, agravado na região Amazônica, em função de dificuldades inerentes a logística e a organização dos serviços, uma vez que trata-se de uma doença negligenciada ocorrendo então em uma região onde sequer existe treinamento de profissionais de saúde para seu manuseio e muito menos estrutura adequada para manejo dos casos, como descrito em diversos trabalhos envolvendo esta patologia na Amazônia brasileira<sup>13,30,42,49,151</sup>.

Diversos trabalhos de avaliação cardíaca envolvendo métodos mais específicos de como o escore de Selvester, Holter de 24h e a ressonância magnética,



tem sido conduzidos nas grandes áreas endêmicas de DC, porém somente avaliando casos crônicos, apenas um trabalho avaliou casos de DC na forma indeterminada utilizando o exame padrão ouro, a RM<sup>94</sup> dessa forma, chama-se atenção para este trabalho pelo seu pioneirismo avaliando casos agudos da doença e, sobretudo, porque este método vem confirmar os achados do Escore de Selvester que indicam a presença da injúria miocárdica passível de levar à fibrose e suas consequências ao tecido cardíaco. A importância desses achados se encontra no fato de que apontam para uma alternativa de baixo custo e fácil interpretação, o ideal para ser aplicado em regiões como a Amazônica.

Neste trabalho, foram observados pacientes com DCA, submetidos a exames cardiológicos, para registro das alterações eletrocardiográficas e morfológicas, observou-se alterações de repolarização ventricular no ECG, na fase inicial da doença, justificado pela intensidade do processo inflamatório nessa fase. Um ano depois essas mesmas alterações não foram mais observadas, possivelmente, pelo diagnóstico e tratamento precoces. Na eletrocardiografia dinâmica (Holter 24h), as arritmias encontradas não foram de grande magnitude, sugerindo acometimento cardíaco leve, e no ecocardiograma a função ventricular permaneceu preservada.

Ao se investigar a injúria miocárdica aplicando o método de Escore de Selvester, observou-se no momento do diagnóstico e em um seguimento de 1,7 anos a presença de pontuação significativa para indicar presença de fibrose miocárdica. Baseando-se nessas observações comparou-se a presença de injúria miocárdica pelo ES e pela ressonância magnética cardíaca (considerada o padrão ouro para esse tipo de avaliação) em outro grupo de pacientes com DCA, ficando evidenciado a injúria na fase aguda, no momento do diagnóstico, em ambos os métodos, e permanece até um ano após o seguimento. A quantidade de fibrose observada é pequena, porém, persiste até um ano após o diagnóstico e tratamento.

No seguimento de pacientes pós agudos, tratados, com um tempo maior de acompanhamento (média de 5,2 anos), para investigação do comprometimento miocárdico, aplicando-se os mesmos métodos (ES e RMC), a correlação entre a fibrose miocárdica detectada pela RMC e o escore de Selvester, que é um teste simples e de fácil acesso, representa uma boa ferramenta potencial para estratificar

pacientes com envolvimento miocárdico causado por DC aguda e subaguda, mas não para DC crônica.

Para além disso, fatores como diagnóstico precoce e de qualidade para casos agudos devem ser considerados. Isso leva a um tratamento etiológico precoce e à possibilidade de se poder minimizar a evolução da doença. Outro fator a ser considerado é a linhagem do *T. cruzi* circulante nessa região, que é diferente das observadas nas regiões clássicas da doença, onde predominam os casos crônicos, podendo influenciar na apresentação, gravidade e evolução da doença.

Considerando que a DC é uma enfermidade de evolução crônica, de acordo com os resultados encontrados, onde observou-se redução significativa da injúria miocárdica, fica evidenciado a importância do acompanhamento de pacientes com DC aguda na Amazônia.

## 5. CONCLUSÃO

Registrou-se a presença de fibrose miocárdica em pacientes com doença de Chagas aguda autóctones da Amazônia, no pré-tratamento, no seguimento de um ano e 5,2 anos após o tratamento farmacológico através do ES e da RMC.

A correlação entre a fibrose miocárdica detectada pela RMC e pelo ES foi similar, demonstrando que o ES é uma ferramenta com potencial para a estratificação de risco de pacientes com injúria miocárdica podendo ter impacto relevante na saúde pública.

Nesse estudo não foi identificada a presença de arritmias ventriculares potencialmente malignas ao ECG, nem valores significativos no Holter de 24h.

Apesar da baixa incidência de arritmias detectadas, a presença de fibrose ainda pode ser um preditor isolado para estratificação de risco associado à quantidade de fibrose encontrada nesses casos.

## 6. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

Entre as limitações desse estudo está a dificuldade de acompanhamento dos pacientes, considerando que a maioria são de municípios do interior do Estado e após o diagnóstico e tratamento, a maioria não retorna para o seguimento clínico. Dessa forma, a amostra não pode ser homogênea, e o estudo foi dividido em retrospectivo e prospectivo, dificultando a realização de exames propostos em todos os pacientes.

A amostra foi composta pelos casos que surgiram durante o período do estudo e que retornaram para o acompanhamento no serviço., Trata –se de pacientes oriundos de áreas remotas ,com dificuldades financeiras e difícil acesso à capital do estado para ser acompanhado pelo ambulatório de Doença de Chagas da fundação de Medicina Tropical único serviço disponível para seguimento desses pacientes. O estudo apresenta um pequeno número de pacientes por ser uma doença de baixa endemicidade e por ocorrer em surtos esporádicos em regiões remotas e de difícil acesso.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagas C. Nova tripanozomiase humana: Estudo sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *shizotrypanumcruzi*. Gen., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909; 1:159-218.
2. Kropf, S.P. Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962, p.96-98 Rio de Janeiro, 2009.
3. Garcia LP; Duarte, E. A contribuição do Consenso brasileiro em doença de Chagas no contexto epidemiológico nacional. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 25, n. spe, p. 5-6, 2016.
4. Galvão C (2003). A sistemática dos Triatomíneos (Hemiptera, Reduviidae), de De Geer ao DNA. Entomol Vect 10: 511-530.
5. Rocha, Juan Stuardo Yazlle. José Lima Pedreira de Freitas e o redimensionamento e controle da doença de Chagas. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 21, n. 8, p. 2631-2639, Aug. 2016.
6. Neves, D. P. Parasitologia Humana. 12 ed. Belo Horizonte: Atheneu, 2011.
7. Dias JVL, Queiroz DRM, Diotaiuti L, Pires HHR. Conhecimentos sobre triatomíneos e sobre a doença de Chagas em localidades com diferentes níveis de infestação vetorial. Cien Saude Colet. 2016;21(7):2293-304.
8. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em: [http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)) [Acesso em: 24 de maio de 2018].
9. Galvão, C., Jurberg, J. Introdução. In: Galvão, C., org. Vetores da doença de chagas no Brasil [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, pp. 5-9. Zoologia: guias e manuais de identificação series. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books
10. Forattini, O.P. "Biogeografia, origem e distribuição de triatomíneos no Brasil". Rev Saúde Públ (S Paulo); 14: 265-299. 1980
11. Ávila, HA, Sigman, D, Cohen, L, Millikan, R, Simpson, L. Polymerase chain reaction of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysate: diagnosis of chronic Chagas' disease. Mol. Biochem. Parasitol. 1991; 48, 211-222.
12. Bern, C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. New England Journal of Medicine, 2011. 1258–1259.

13. Coura JR. Doenças de Chagas emergentes na Amazônia Brasil. Trends Parasitol 2002; 18: 171-75.
14. Zingales B. Trypanosoma cruzi: um parasita, dois parasitas ou vários parasitos da doença de Chagas? Revista da Biologia 2011; 6b:44-48.  
Zulantay I, Apt W, Valencia C, Torres A, Saavedra M, Rodriguez J, Sandoval L, Martínez G, Thieme P, Sepúlveda E. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2224-2226.
15. Andrade, SG. Morphological and behavioural characterization of Trypanosoma cruzi strains. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., v.18, (supl),p.39-46, 1985.
16. Miles MA, Souza AA, Póvoa MM, Shaw JJ, Lainson R, Toyé PJ. Isozymic heterogeneity of Trypanosoma cruzi in the first autochthonous patients with Chagas`disease in Amazonian Brazil. Nature 1978; 272:819-21.
17. Miles MA, Arias JR, Souza AA. Chagas' disease in the Amazon.
18. Tibayrenc M, Ayala FJ. Towards a population genetics of microorganisms: the clonal theory of parasitic protozoa. Parasitol Today 1991; 7: 228-32
19. Souto RP, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of Trypanosoma cruzi. Mol Biochem Parasitol 1996 Dec; 83(2):141-52.
20. Anônimo Recommendations from a satellite meeting. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1999 94, (Suppl. 1), 429- 432.
21. Freitas JM, Augusto-Pinto L, Pimenta JR, Bastos-Rodrigues L, Gonçalves VF, et al. Ancestral genomes, sex and the population structure of Trypanosoma cruzi. PLoS Pathog 2006; 2: e24.
22. Zingales B, Andrade SG, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, Guhl F, Lages-Silva E, Macedo AM, Machado CR, Miles MA, Romanha AJ, Sturm NR, Tibayrenc M, Schijman AG. A new consensus for Trypanosoma cruzi intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 1051-4.
23. Zingales B, Miles AM, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, Schijman AG, Llewellyn MS, Lages-Silva E, Machado CR, Andrade SG, Sturm NR. Infection, Genetics and Evolution 2012; 240-253.
24. Medeiros MB De, Guerra JA de O, Lacerda MVG de. Meningoencephalitis in a patient with acute Chagas disease in the Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(5):520-1.

25. Rojas Amadeo et al. Reunião Internacional sobre Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia . Implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da doença de ChDIASagas na Amazônia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(1):82-9.
26. Agrelo R et al. 2a Reunião da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):311-7.
27. Marcili A, Valente VC, Valente SA, Junqueira ACV, Maia-da-Silva F, Pinto AYN, Naiff RD, Campaner M, Coura JR, Camargo EP, Miles MA, Teixeira MMG. *Trypanosoma cruzi* in Brazilian Amazonia: Lineages TCI and TCIIa in wild primates, *Rhodnius* spp. and in humans with Chagas disease associated with oral transmission. *Int J Parasitol* 2009b; 39: 615-23.
28. Breniere, S. F; Waleckx, E. Barnabe, C. Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory. *PLoS Negl Trop Dis*, v.10, n. 8, p. e0004792 Aug 2016.
29. Lazzari, CR. *Biologia e Comportamento*. In: GALVÃO, C., org. *Vetores da doença de chagas no Brasil*[online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, pp. 64-74. *Zoologia: guias e manuais de identificação series*. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books
30. Silveira AC. O manejo da doença de Chagas como problema de saúde pública. In: Silveira AC, editor. *La enfermedad de Chagas a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*. Buenos Aires: OPS, Mundo Sano; 2007. p. 119-128.
31. Silveira, AC; Dias, JCP. O controle da transmissão vetorial. *Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil*, v. 44, supl. II, p. 52-63, 2011.
32. Malta, J. *Doença de Chagas*. São Paulo: Sarvier, 1996. cap. IV.
33. Tartarotti, E.; Azeredo-Oliveira, M.T.V., Ceron, C.R. Problemática vetorial da doença de Chagas. *Arq. Ciênc. Saúde*, v. 11, n°1, p. 44-47. 2004.
34. Argolo, A.M.; Felix, M.; Pacheco, R.; Costa, J. *Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil*. Rio de Janeiro. 2007. (Livro em processo de editoração e revisão).
35. Santos IFM. Transmissão oral da Doença de Chagas: breve revisão *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, v. 13, n. 2, p. 226-235, mai./ago. 2014

36. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Boletim Epidemiológico* 2015; 46(21).
37. Pereira KS, Schmidt FL, Barbosa RL, Guaraldo AM, Franco RM, Dias VL, et al. Transmission of Chagas disease (American trypanosomiasis) by food. *Adv Food Nutr Res* 2010; 59:63-85.)
38. Dias CP, Ramos JN, Gontijo AD et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. In: *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016. p. 1–10.
39. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of chagas disease. *Emerg Infect*. 2012;54(6):845–52.
40. Coura Jr. transmissão da infecção chagásica por via oral na história natural da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med trop*. 2006;39 (Supl 4):113-7.
41. Lamounier, JA; Moulin, ZS; Xavier, C.C. Recomendações quanto à amamentação na vigência de infecção materna. *Jornal de Pediatria*, v. 80, nº5, p. 181-188. 2004.
42. Dias JCP, Amato Neto Vicente, Luna Exedito José de Albuquerque. Mecanismos alternativos de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2011; 44 (3): 375-379.
43. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33–44.
44. Gontijo, ED; Andrade, GMQ; Santos, SE; Galvão, LMC; Moreira, EF; Pinto, FS; Dias, JCP; Januário, JN. Triagem neonatal da infecção pelo *Tripanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. *Revista Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 18, nº3, p. 243-245.2009
45. Silveira, A.C. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil*, v. 44, supl. II, p. 122-124, 2011.
46. Moya PR, Moretti ERA. Doença de chagas congênita. In: Dias JCP, Coura JR, editores. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Um manual prático para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 1997. p. 383-409.



47. Carlier Y, Torrico F. Infección congênita por Trypanosoma cruzi: desde los mecanismos de transmisión hasta las estratégias de diagnóstico y control. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38 (supl II): 114-118.
48. Chieffi PP, Amato Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do Trypanosoma cruzi. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo; 2000.
49. Dias, JCP; Amato Neto, V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do Trypanosoma cruzi no Brasil. Revista História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, n°2. 2011.
50. Silva, V.L.C. Subsídios ao processo de certificação do Brasil como área livre da transmissão transfusional da doença de Chagas. 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) –Faculdade de Ciências Médias da Santa Casa de São Paulo. São Paulo. 2010.
51. Moraes-Souza; Ferreira-Silva, Moraes-Souza, H; Ferreira-Silva, MM. O controle da transmissão transfusional. Rev. História sobre a Doença de Chagas no Brasil, v. 44, supl. II, p. 64-67, 2011.
52. Ferreira, ILM; Silva, TPT. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo Triatoma infestans no Brasil: um fato histórico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 39, n° 5, p. 507-509. 2006
53. Villela MM, Souza JM., Melo VP, Dias JC. Avaliação do Programa de Controle da doença de Chagas em relação à presença de Panstrongylus megistus na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Pública. 2009;25(4):907–17
54. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. Acta Trop. 2010 Jul-Aug;115(1-2):14-21.
55. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Supl 3:1-29.
56. Simões, MV et al. Cardiomiopatia da Doença de Chagas. Int. J. Cardiovasc. Sci., Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 173-189, Apr. 2018
57. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
58. Pinto AYN, Valente SA, Valente VC, Ferreira Júnior AG, Coura JR. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira: estudo de 233 casos do

- Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 nov-dec;41(6):602-14.
59. Organização Pan-Americana da Saúde. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde; 2009. (Série de Manuais Técnicos, 12).
60. Simões MV, Soares FA, Marin-Neto JA. Severe myocarditis and esophagitis during reversible long-standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. *Int J Cardiol.* 1995;49(3):271-3.
61. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989–1996. *Clin Infect Dis.* 1999;29(3):561-7.
62. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1833-8.
63. Gilber, SR. Reação em cadeia da polimerase em comparação com o teste de imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (enzimaimunoensaio) no diagnóstico para a doença de Chagas. Curitiba-PR. Dissertação em processos biotecnológicos, setor de tecnologia. Universidade Federal do Paraná. 2007
64. Dias J, and Coura, JR. O. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Ed FIOCRUZ. 1997; 486
65. Silva, M. M. F. Análise do desempenho de testes imunodiagnósticos para doença de Chagas e sua correlação com dados epidemiológicos para definição do perfil sorológico de doadores de sangue. Tese em Patologia Clínica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba-MG. 2011.
66. Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, et al. Diagnosis management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in áreas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(3):191-200
67. Rochitte CE, Pinto IMF, Fernandes JL, et al. I Diretriz de ressonância e tomografia cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:e48-e59.

68. Pavão, Maria Lícia Ribeiro Cury; Arfelli, Elerson; Leal, Marcelo Garcia; Marin Neto, José Antônio; Schmidt, André. Morte súbita em Doença de Chagas -conceitos atuais e perspectivas de novos avanços RELAMPA, Rev. Lat.-Am. Marcapasso Arritm; 31(4): 133-137, out.-dez. 2018.
69. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol2000; 23(12):883-889.
70. Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Jul;104 Suppl 1:31-40.
71. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MR, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. Cardiovasc Res. 2003 Oct;60(1):96-107.
72. Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. Heart. 2009b;95(7):524-34.
73. Añez N, Carrasco H, Parada H et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. Am.J. Trop. Med. Hyg., v.60 p.157-60 1999. Livro
74. Neto Cunha Edécio, Drigo Aparecida Sandra, Goldberg Anna Carla Renata Krepel, Kalil Filho Jorge Elias Etiopatogenia e Fisiopatologia da Miocardiopatia Chagásica in: A Cardiopatia das Doenças de Chagas- São Paulo. Roca, 2009, 1ed. p.3-33 livro
75. Abel LC, Kalil J, Cunha-Neto E. Molecular mimicry between cardiac myosin and Trypanosoma cruzi antigen B13: identification of a B13 druve human T cell clone that recognizes cardiac myosin. Braz J Biol Res v.30 p 1305-1308 1997.
76. Barreto Filho JAS, Colombo FMC, Lopes HF et al. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas heart disease patients without heart failure. Circulation. V. 104 p.1792-1798, 2001.
77. Oliveira JS. A natural human modelo f intrinsic heart nervous system denervation: Chagas cardiopathy. Am Heart J, v 110 p. 1092-1098 1985.
78. Rossi MA, Ramos S. Alterações microvasculares coronarianas na Doença de Chagas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 66:169-176, 1996.

79. Pinto AYN, Ferreira Júnior AG, Valente VC, Harada GS, Valente SAS. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole.
80. Lorga, A et al. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 79, supl. 5, p. 1-50, 2002.
81. Di Marco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med* 1990; 113: 53-68
82. Rashid H, Exner DV, Mirsky I, Cooper HA, Waclawiw MA, Domanski MJ. Comparison of echocardiography and radionuclide angiography as predictor of mortality in patients with left ventricular dysfunction (studies of left ventricular dysfunction). *Am J Cardiol* 1999; 84: 299-303.
83. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
84. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93
85. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos, MF, Santos, MK et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2567-76.
86. Strauss DG, Selvester RH, Lima JAC, Arheden H, Miller JM, Gerstenblith G, et al. ECG quantification of myocardial scar in cardiomyopathy patients with or without conduction defects: correlation with cardiac magnetic resonance and arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(5):327–36.
87. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013; 167: 486-490.
88. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90:655-60.
89. Viotti R, Vigliano C, Lococo B. et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. *Heart* 2006; 92:403-4.

90. Sechtem U, Mahrholdt H, Vogelsberg H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. *Heart* 2007; 93:1520-7.
91. Bassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA, et al. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart* 2009; 95:524-34.
92. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy-where do we stand after a hundred years. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:300-16.
93. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015; 17:97
94. Uellendahl Marly, Siqueira Maria Eduarda Menezes de, Calado Eveline Barros, Kalil-Filho Roberto, Sobral Dário, Ribeiro Clébia et al. Fibrose Miocárdica Definida por Ressonância Magnética Cardíaca em Doença de Chagas: Correlações Clínicas e Estratificação de Risco. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016; 107(5 ): 460-466.
95. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, Posada E, Heras M, Gascón J, Sanz G. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013; 165:107–12
96. Higuchi, M.L.; Morais, c.P.; Pereira-Barreto, A.C.; Lopes, E.A.; Stolf, N.; Belloti, G. et al. – The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol* 10:665-670, 1987.
97. Nascente, F. M. Avaliação do perfil de parasitemia por hemocultura seriada em indivíduos infectados cronicamente pelo *Trypanosoma cruzi*. Goiânia-Go. Dissertação na área de concentração de parasitologia. Universidade Federal de Goiás. 2010
98. Monteiro WM, Magalhães LKC, de Sá ARN, Gomes ML, Toledo MJDO, Borges L, et al. *Trypanosoma cruzi* IV causing outbreaks of acute Chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS One*. 2012;7(7):e41284.
99. Ministério da Saúde (BR). Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. *Rev Patol Trop*. 2013 out-dez;42(4):475-8.

100. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, editores. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 344-78.
101. Ministério da Saúde (BR). Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. *Rev Patol Trop*. 2013 out-dez;42(4):475
102. Almeida B. R.; Santiliano F. C. Levantamento dos métodos de diagnóstico para a doença de Chagas. *Enciclopédia biosfera*.
103. Chiari E, Galvão LMC. Diagnóstico parasitológico da doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR, editores. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p. 85-97.
104. Cerisola JA, Rohwedder R, Segura EL, Del Prado CE, Alvarez M, Martini GJW. *El xenodiagnóstico*. Buenos Aires: Imp Inst Nac Invest Cardiovasc; 1974.
105. Luquetti AO, Schmuñis GA. Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. In: Telleria J, Tibayrenc M, editors. *American Trypanosomiasis Chagas disease: one hundred years of research*. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 743-92.
106. World Health Organization. *Control of Chagas disease*. Geneva: World Health Organization; 2002. (Technical Report Series, 905).
107. Neves, D. P.; Melo, A. L.; Linardi, P. M.; Vitor, R. W. A. *Parasitologia Humana*. 11ed. São Paulo: editora Atheneu. 2005. p. 85-10
108. Rey, L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*. 4 ed. Rio de Janeiro: editora Guanabara koogan. 2008. p. 295-343
109. Cavalcante, M. P.; Lorena, V. M. B.; Gomes, Y. M. Avanços biotecnológicos para o diagnóstico das doenças infecciosas e parasitárias. *Revista de Patologia Tropical*. v. 37, nº 1, p. 1-14. 2008
110. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas*. 2018
111. Rassi A, Rassi Jr, A Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, organizadores. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 431

112. Laranja FS, Dias E, Nobrega G. Clinica y terapeutica de la enfermedad de Chagas. Prensa Med Argent. 1951;38(9):465-84.
- 113.azza S, Cássio R, Zucardi. El Primer caso agudo de enfermedad de Chagas comprobado em 46. Tucumán y su tratamiento com Bayer 7602. Misión de Estudios de Patologia Regional (MEPRA)32: 3-18, 1937.
114. Oliveira, M. de F., Nagao-Dias, A. T., Pontes, V. M. O. de, Souza Júnior, A. S. de, Coelho, H. L. L., & Coelho, I. C. B. (2008). Tratamento etiológico da doença de Chagas no Brasil. Revista De Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology, 37(3), 209–228.
115. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010a;17;375(9723):1388- 402.
116. BRASIL. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. Informe Técnico. Rev. Patol. Trop Vol. 42 (4): . . 2013: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde 42: 475-478 p. 2013
117. Viotti, R. et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med, v. 144, n. 10, , p. 724-34, May 16 2006.
118. Moscatelli, G. et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 110, n. 4, p. 507-9, Jun 2015. ISSN 0074-0276.
119. Andreollo NA, Malafaia O. Os 100 anos da doença de Chagas no Brasil. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva 2009; 22(2):189-191.
120. Médicos sem Fronteiras. Avaliação participativa sobre a situação do acesso ao diagnóstico e tratamento da DC no Brasil. Conexões Brasília; Brasília; 2018.
121. Briceño-León R, Méndez Galvan J. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2007; 102(Sup- pl 1):109–112.
122. Schmunis GH. The globalization of Chagas disease. ISBT Science Series. 2007;2(1):6-11.
123. Strasen J, Williams T, Ertl G, Zoller T, Stich A, Ritter O. Epidemiology of Chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge. Clin Res Cardiol. 2014 Jan;103(1):1-10.

124. Silveira AC, Martins E. Histórico do controle da transmissão vetorial e situação epidemiológica atual. In: GALVÃO, C., org. Vetores da doença de chagas no Brasil [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia. Zoologia: guias e manuais de identificação series. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books.; 2014. 10-25 p.
125. Barbosa M das GV, Ferreira JM BB, Arcanjo ARL, Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LKC, et al. Chagas disease in the state of Amazonas: History, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(December 2013):27–33.
126. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da doença de Chagas [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 31]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas/situacao-epidemiologica>
127. Fioch H; Taque. Un cas de maladie de Chagas en Guyane Française. *Bull Soc Path Exot.* 1941; 40:36–7
128. Shaw J, Lainson R FH. . Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. *Rev Saúde Publ.* 1969; 3:153–7.
129. Souza-Lima R de C, Barbosa M das GV, Coura JR, Arcanjo ARL, Nascimento A da S, Ferreira JM BB, et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(4):510–4
130. Valente VC. Estudo genotípico de trypanosoma cruzi: epidemiologia e caracterização molecular de isolados do homem, triatomíneos e mamíferos silvestres do Pará, Amapá e Maranhão. [tese de doutorado]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2011. 160 p.
131. Silveira AC & Passos ADC. Altos índices de prevalência sorológica da infecção chagásica em área da Amazônia. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986; 19: 45.
132. Dias JCP. História natural da doença de Chagas. In: Rassi Junior A, ed. Simpósio "ABC" Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(4):359-66.
133. Coura JR, Junqueira ACV, Fernandes O, Valente SAS, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends in Parasitol* 2002; 18: 171-176



134. Parente FP, da Silva TR, Henriques RM, Siravenha LQ. Cenário epidemiológico da Doença de Chagas no Estado do Pará, Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 1, p. 1223-1234, 2020.
135. Pinto AYN, Ferreira SMAG, Valente SAS, Valente VC, Ferreira Jr AG. Electrocardiographic changes during and after benznidazole treatment against acute-stage Chagas disease indigenous to the Brazilian Amazon. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010;1(2):67-76.
136. Zauza PL, Borges-Pereira J. Níveis séricos de IgG anti-Trypanosoma cruzi na evolução da cardiopatia chagásica crônica, no período de 10 anos. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 399-405.
137. Coura JR et al. Ataque de populações humanas por triatomíneos silvestres no Amazonas: uma nova forma de transmissão da infecção chagásica? *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27(4):251–3.
138. França MS, Frade JM, Konasugawa K, Almeida FB. Doença de Chagas - primeiro caso autóctone na Amazônia Ocidental - Amazonas - Brasil. *Acta Amaz*1980; 10: 759-762.
139. Ladeia-Andrade S, Alecrim WD, Fernandes OS, Coura JR, Araújo JR, Ferreira LCL, et al. Doença de Chagas Aguda na Área Urbana de Manaus-AM. *Rev Soc Bras Med Trop*2013; 28: 121.
140. Souza-Lima R, Barbosa M, Coura J, Arcanjo A, Nascimento A, Ferreira J, et al. Surto de doença de Chagas aguda associada à transmissão oral na região do Rio Negro, Amazônia brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop*2013; 46: 510-514
141. Monteiro WM, Magalhães LK, Santana Filho FS, Borborema M, Silveira H, Barbosa MDG V. Trypanosoma cruzi TcIII/Z3 genotype as agent of an outbreak of Chagas disease in the Brazilian Western Amazonia: Short Communication. *Trop Med Int Heal*. 2010;15(9):1049–51.
142. Barbosa M das GV, Ferreira JM BB, Arcanjo ARL, Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LKC, et al. Chagas disease in the state of Amazonas: History, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(December 2013):27–33.).
143. Pinto Ana Yecê das Neves, Valente Sebastião Aldo, Valente Vera da Costa, Ferreira Junior Alberto Gomes, Coura José Rodrigues. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira: estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2008

144. Magalhães L, Silveira H, Prestes S, Costa Magalhães LK, Santana RA, Ramasawmy R, et al. Bioecological aspects of triatomines and marsupials as wild *Trypanosoma cruzi* reservoirs in urban, peri-urban and rural areas in the Western Brazilian Amazon. *Med Vet Entomol*. 2021 Jan 4.
145. Pinto AYN, Harada GS, Valente VC, Abud JEA, Gomes FS, Souza GCR de et al . Acometimento cardíaco em pacientes com doença de Chagas aguda em microepidemia familiar, em Abaetetuba, na Amazônia Brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2001; 34( 5 ): 413-419.
146. Crescente JAB, Pinheiro NCN, Valente SAS, Rodrigues RMV, Rebelo RR, Ayres SFG, Cavalcante MC. Análise clínica e epidemiológica de 20 casos autóctones de Doença de Chagas Aguda ocorridos no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1992, Estado do Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27 (supl I):182, 1994
147. Pinto AYN, Farias JR, Marçal AS, Galúcio ALi, Costi RR, Valente VC et al . Doença de chagas aguda grave autóctone da Amazônia brasileira. *Rev. Para. Med.* 2007. v: 21, n 2, p.7-12 - 21(2) p.7-12
148. Ortiz JV, Pereira BVM, Couceiro KN et al. Avaliação Cardíaca na Fase Aguda da Doença de Chagas com Evolução Pós-Tratamento em Pacientes Atendidos no Estado do Amazonas, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2018.
149. Magalhães BML, Coelho LIARC, Maciel MG, Ferreira JMJB, Umezawa ES, Coura JR, et al. Serological survey for Chagas disease in the rural areas of Manaus, Coari, and Tefé in the Western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(6):697–702.
150. Barbosa JMJB, Augusto J, Guerra DO, Maria B, Magalhães L, et al. Chronic chagasic cardiopathy in Amazon region: an etiology to remember. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):e93-5, e107-9.
151. Dias JCP. Revisão geral e evolução imediata de casos agudos de doença de Chagas estudados no Posto Avançado Emmanuel Dias (Bambuí, MG, Brasil) entre 1940 e 1969. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(4): 325-335.

## **8. ANEXOS**

### **8.1. Parecer Consubiastaciado CEP**

# **PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREDITORES DE ARRÍTMIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA

**Pesquisador:** KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 66077017.8.0000.0005

**Instituição Proponente:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.043.174

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo com corte transversal e período de inclusão de janeiro de 2017 até junho de 2018. Serão estudados 30 pacientes com diagnóstico de doença de Chagas crônica atendidos no ambulatório de doença de Chagas da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Incluiremos três subgrupos em estágios distintos de progressão da doença baseados na classificação da doença de Chagas.

Eles consistirão em: 1) um grupo de 10 pacientes com doença de Chagas crônica sem evidências de acometimento cardíaco pelo ECG, RX de tórax e ecocardiograma, denominado de fase indeterminada; 2) um grupo com 10 pacientes que apresentem a forma cardíaca da doença de Chagas apresentando alteração eletrocardiográfica e/ou ecocardiográfica e 3) um grupo com 10 pacientes tratados da fase aguda da doença de Chagas há pelo menos um ano. Trata-se de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a presença de preditores de arritmia em pacientes com as formas crônicas da doença de Chagas autóctones da Amazônia. A pesquisa propõe-se a: avaliar a presença e quantidade de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca (RMC) e pelo escore de Selvester no eletrocardiograma; avaliar a presença de potencial tardio ventricular pelo eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR); avaliar o número de arritmias ventriculares pelo Holter-24horas e correlacionar a presença destes preditores de arritmias cardíacas com variáveis como sexo, idade, forma clínica de doença de Chagas, alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e com a linhagem de T. cruzi, em pessoas originárias da Amazônia.

**Objetivo da Pesquisa:**

## Objetivo Geral

Avaliar a presença de preditores de arritmia em pacientes com as formas crônicas da doença de Chagas autóctones da Amazônia.

## Objetivos Específicos

Avaliar a presença e quantidade de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca (RMC) e pelo escore de Selvester no eletrocardiograma;

Avaliar a presença de potencial tardio ventricular pelo eletrocardiograma de alta Resolução (ECG-AR); Avaliar o número de arritmias ventriculares e supraventriculares pelo Holter-24 horas

Correlacionar a presença desses preditores de arritmias cardíacas com variáveis como sexo, idade, forma clínica de doença de Chagas, alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e com a linhagem de *T. cruzi*, isolada de cada paciente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Não há risco eminente

Benefícios: Conhecimento das principais alterações da Doença de Chagas em pacientes autóctones da Amazônia, com uma linhagem de barbeiro diferente do restante do país.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A proposta é relevante e dentro do contexto, é plenamente factível, portanto, devidamente instruído, está apto para análise.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo deste estudo traz a documentação: 1. Folha de rosto da CONEP; 2. Projeto gerado pela Plataforma Brasil (PB); 3. Projeto detalhado; 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); 5. Cronograma de Execução com início previsto para JANEIRO/17 e término para JUNHO/18. 6. Orçamento estimado em R\$ 70.000.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O TCLE atende as exigências da Resolução nº 446/2012, CNS/MS. O projeto detalhado é claro nos seus objetivos e metodologia, possível de execução conforme proposto no documento. Embora no cronograma informe início da pesquisa em janeiro de 2017, pesquisadora deixa claro que a inclusão de pacientes ocorrerá somente após aprovação do CEP. Sem pendências ou inadequações relacionadas a ética em pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O presente projeto está APROVADO e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios parciais e final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_816134.pdf	23/03/2017 01:30:51		Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisador.pdf	23/03/2017 01:24:16	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuenciainstitucional.pdf	23/03/2017 01:19:44	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	23/03/2017 01:10:57	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	27/02/2017 22:55:21	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	27/02/2017 22:54:07	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Outros	fapeam.pdf	27/02/2017 22:09:07	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	27/02/2017 22:07:42	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/02/2017 21:44:54	KATIA DO NASCIMENTO COUCEIRO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 03 de Maio de 2017

---

**Assinado por:**  
**Maria das Graças Gomes Saraiva**  
**(Coordenador)**

**8.2. TCLE****TERMO DE CONSENTIMENTO  
LIVRE E ESCLARECIDO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****TÍTULO: “PREDITORES DE ARRÍTMIA EM PACIENTES COM AS FORMAS CRÔNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS AUTÓCTONES DA AMAZÔNIA”**

**Investigadora:** KÁTIA DO NASCIMENTO COUCEIRO

**Instituição:** Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira dourado

**Patrocinador:** Edital Número 30/2013- UNIVERSAL AMAZONAS da FAPEAM.

O abaixo assinado ou sob responsabilidade do seu parente próximo abaixo identificado ou, nos casos necessários, sob a responsabilidade da investigadora ou médica que assina este documento, declara estar ciente após ter lido ou ouvido o presente Termo de Consentimento que lhe informa o seguinte:

- I. que está sendo convidado a participar de um estudo que tem por finalidade “Avaliar a presença de preditores de arritmia em pacientes com as formas crônicas da doença de Chagas autóctones da Amazônia”, doença da qual você, ou a pessoa pela qual é responsável, é portadora;
- II. que a participação neste estudo é voluntária, assim como a sua recusa não haverá qualquer tipo de retaliação ou perda de benefícios a que o responsável ou seu dependente tenham direito;
- III. que, havendo concordância para a participação no estudo, se procederá às seguintes condutas: 1 – Realização de Exames complementares chamados de exames não invasivos (exames de imagens do coração) do tipo Eletrocardiograma de 12 derivações, Ecocardiograma Transtorácico, Eletrocardiograma de Alta Resolução e Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca; esses exames servem para verificar como esta o funcionamento do seu coração em relação a doença que você e portador, observando se existe algum tipo de inflamação no seu coração que possa causar danos ao seu funcionamento(arritmias )
- IV. No entanto, para a realização do exame de Ressonância nuclear magnética é necessário um jejum prévio de pelo menos 4 horas e a punção



de uma veia no braço para a injeção de contraste (Gadolinio) que raramente pode fazer mal para você ou seu filho, por exemplo desencadear alergia. Caso isso ocorra, o exame é interrompido e serão adotadas medidas para tratar a alergia, lembrando que esse exame é sempre acompanhado por um médico.

Depois você ficará deitado numa maca por aproximadamente 40 minutos, que entrará dentro de um tubo para fazer o exame. Durante o exame você precisará parar de respirar por alguns segundos, algumas vezes. A Ressonância Magnética não pode ser realizada em pacientes que usem marca-passo, tenham pequenos pedaços de metal nos olhos, clips de aneurisma ou usem um aparelho chamado desfibrilador. É muito importante, para uma boa qualidade do exame, que durante todo o período, que você não se movimente e colabore para parar a respiração toda vez que lhe for solicitado. Durante todo o exame você será acompanhado por um médico que irá se comunicar com ele diretamente ou através de um microfone instalado no interior da cabine de Ressonância. A qualquer momento, você também poderá conversar com o médico examinador, através desse microfone, para tirar qualquer dúvida, ou se sentir-se mal pedir para interromper o exame.

Conforme dito anteriormente, será necessário pegar uma veia no seu braço para injeção de contraste durante o exame. Este procedimento é realizado por pessoal treinado, com chances mínimas de complicações como dor local, formação de hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele, sendo mais rara ainda a chance de infecção, que em caso ocorra terá como ser tratada e prevenida.

Radiação: A Ressonância é um exame que não utiliza radiação.

Contraste: O contraste é um líquido que injetamos na veia do paciente para melhorar ainda mais a imagem do coração feita pela Ressonância. Será injetada na sua veia uma pequena quantidade deste líquido. Você poderá sentir um friozinho na veia durante a injeção e poderá sentir um gosto metálico na boca. Caso sinta qualquer dor, por favor nos informe. Este líquido raramente pode provocar reações alérgicas e a frequência de

reações é de 1 em 500.000 pacientes. Caso aconteça qualquer reação, uma equipe de médicos está disponível para prestar todo atendimento necessário para tentar evitar riscos de vida.

Este exame poderá lhe dar ou propiciar um diagnóstico antecipado ou precoce de alterações no coração e um consequente tratamento também mais precoce destas alterações, tentando provocar benefícios para uma vida de melhor qualidade e mais longa. Até hoje, o diagnóstico de doenças cardíacas tem sido feito com o Ecocardiograma, que apresenta alguns problemas, como a falta de capacidade ou dificuldade em detectar essas alterações mais precoces no coração. A Ressonância Magnética pode fazer este diagnóstico mais cedo. O seu médico será informado de todos os resultados destes exames e poderá alterar o tratamento quando achar necessário. Será fornecido a você um documento com o laudo completo com o resultado do exame.

V. que, participando do estudo, o paciente ou a família não obterão quaisquer benefícios adicionais, entretanto estarão contribuindo para o conhecimento da referida doença em populações da Amazonia;

VI. que após o diagnóstico será feito tratamento e acompanhamento de acordo com a necessidade de cada caso, a critério do médico que lhe assiste;

VII. que o projeto poderá ser encerrado caso ocorram efeitos adversos além dos esperados e que possam prejudicar o sujeito da pesquisa;

VIII. que a participação neste estudo será confidencial e os registros ou resultados dos testes relacionados ao estudo serão mostrados apenas aos participantes e aos representantes da FMTHVD, bem como a autoridades normativas estaduais ou nacionais, com o objetivo de garantir informações de pesquisas clínicas ou para fins normativos. A identidade dos participantes permanecerá sempre em confidencialidade. O patrocinador assegura que isso acontecerá de acordo com as normas legais reguladoras de proteção nacionais ou internacionais;

IX. que o participante e seus familiares têm direitos a ressarcimento de gastos ou indenizações por prejuízos que porventura possam acontecer em decorrência de sua participação neste estudo, assim como de toda assistência médica garantida pela FMTHVD, HFM;

X. que o participante e seus familiares têm direitos aos esclarecimentos que julgarem necessários a qualquer período do desenvolvimento deste estudo e será notificado sobre qualquer nova informação relacionada. A Dra. KÁTIA DO NASCIMENTO COUCEIRO, cujo número de telefone é (92) 999128- 6060, terá disponibilidade para atender e esclarecer possíveis dúvidas dos participantes;

XI. que o participante tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento, sem qualquer retaliação, e também o direito de manter em seu poder cópia assinada deste documento;

XII. que, por estar devidamente esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente expressa seu consentimento e/ou do seu responsável para inclusão como participante nesta pesquisa.

Data: ...../...../.....

Nome do paciente

.....

Idade:..... Sexo:.....

Assinatura do paciente ou responsável:

.....

Nome do médico:

.....

Assinatura do médico:

.....

Impressão dactiloscópica (p/ analfabeto):

### 8.3. Ficha Clínica

# FICHA CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS FUNDAÇÃO DE  
MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO**



**FICHA CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA PARA A DOENÇA DE CHAGAS**

Nº Registro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Telefone celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Telefone fixo: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Outro: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**1. HISTÓRICO EPIDEMIOLÓGICO**

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Rural: \_\_\_\_\_ Urbano: \_\_\_\_\_

Residência anterior (local, tipo de casa, tempo de residência): \_\_\_\_\_

Atividade atual (agricultor, extrativista): \_\_\_\_\_

Atividade(s) anterior(es): \_\_\_\_\_

Viagem para o interior/ fora da região Amazônica (local e tempo de viagem): \_\_\_\_\_

Possível via de transmissão:

ORAL: surto ( )

Isolado ( )

VETORIAL ( )

**2. AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Queixa principal: \_\_\_\_\_

**Fumante** (0) Não (1) Sim

Se sim, Por quanto tempo? \_\_\_\_\_ Parou quando? \_\_\_\_\_

**Bebidas alcoólicas** (0) Não (1) Sim

**Atividade física** (0) Não (1) Sim

**Doenças atuais** (0) Não (1) Sim

(a) Diabetes

(b) Hipertensão arterial

(c) Outras (Citar) \_\_\_\_\_

**Medicamentos atuais:**

---



---



---



---

**Peso:** \_\_\_\_\_ kg.

**Altura:** \_\_\_\_\_ m.

**Pulso:** \_\_\_\_\_ bpm. (1) Regular (2) Irregular

**Pressão arterial:** \_\_\_\_\_ mmHg/ \_\_\_\_\_ mmHg

**3. EXAMES COMPLEMENTARES**

**Sorologia anterior**

ELISA ( ) \_\_\_\_\_

Western Blot ( ) \_\_\_\_\_

HAI ( ) \_\_\_\_\_

#### 4. EXAME ELETROCARDIOGRÁFICO

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fc: \_\_\_\_ bpm.

Ritmo sinusal:      (1) Sim                              (2) Não

Qual o ritmo? \_\_\_\_\_

LAUDO:

---



---



---



---

#### 5. EXAME HOLTER 24h

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Duração (h): \_\_\_\_\_

Nº total de QRS: \_\_\_\_\_

Ectópicos ventriculares: \_\_\_\_\_

Ectópicos supraventriculares: \_\_\_\_\_

Artefatos (%): \_\_\_\_\_

Pausas: \_\_\_\_\_

Fc mín: \_\_\_\_\_ bpm

Fc média: \_\_\_\_\_ bpm

Fc máx: \_\_\_\_\_ bpm

Arritmias ventriculares:

Arritmias supraventriculares:

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

#### 6. ESCORE DE SELVETER

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

CRITÉRIOS DE FIBROSE;

SIM ( )

NÃO ( )

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

---

**7. ECG-AR**

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**PRESENÇA DE POTENCIAIS****TARDIO****POSITIVO:****NEGATIVO:****OBSERVAÇÕES:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**8. EXAME ECOCARDIOGRÁFICO**

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Método:** (1) Biplanar de Simpson

(2) Teicholz

(3) Estimada

**FEVE:** \_\_\_\_ %      **Dimensão do AE:** \_\_\_\_ mm.      **Diâmetro VD:** \_\_\_\_ mm**Septo IV:** \_\_\_\_ mm.**Parede posterior:** \_\_\_\_ mm.**DDVE:** \_\_\_\_ mm.**DSVE:** \_\_\_\_ mm.**Alteração de contração segmentar:**

(1) Hipocinesia difusa

(2) Acinesia

(3) Hipocinesia

(4) Aneurisma apical

(5) Outros

**9. RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA**

Data do exame: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**DDVE:****FE:****EDEMA:**



**FIBROSE:**

**REALCE TARDIO:**

**OBSERVAÇÕES:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo preenchimento

**Médico e/ou Pesquisadora Responsável:** \_\_\_\_\_

#### 8.4. Procedimento Operacional Padrão

# **PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO**



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

Centro de Entomologia Médica

Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000

Tel.: (92) 2127-3518/2127-3525



Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas Dr. João Marcos Prado  
Instituto de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado

## PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP

**TÍTULO: ELETROCARDIOGRAMA E ESCORE DE SELVESTER PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.**

**Elaborado por:**

Kátia do Nascimento Couceiro

**Revisado e aprovado por:**

Dr. João Marcos Bemfica Barbosa

Ferreira

Dra. Maria das Graças Vale Barbosa

Guerra

Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra

**Data de aplicação**

01 de janeiro de 2017

**Data da última revisão**

25 de abril de 2021

### 1. OBJETIVO

Detectar a atividade elétrica do coração, como o intuito de:

- Avaliar os efeitos de uma doença ou lesão sobre a função cardíaca;
- Avaliar a função do marca passo;
- Avaliar a resposta a medicações (antiarrítmicos) e obter um registro basal antes de um procedimento médico;
- Registrar as alterações no ritmo cardíaco do paciente para detectar doenças cardíacas.

### 2. DEFINIÇÕES

O eletrocardiograma (ECG) é um exame utilizado para avaliar os efeitos de uma doença ou lesão sobre a função cardíaca e obter um registro basal antes de um procedimento médico. O exame pode ser realizado pelo enfermeiro, técnico de enfermagem e auxiliar de enfermagem. O exame de eletrocardiograma só é realizado com prescrição médica.

Escore de Selvester (ES) estima o tamanho da cicatriz miocárdica por alterações na quantificação das ondas Q, R e S nas suas durações amplitudes e morfologias. Cada ponto do ES corresponde à cicatriz em 3% do ventrículo esquerdo. O ES traduz mudanças sutis na despolarização ventricular medida pelo ECG.

### 3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Diagnóstico e acompanhamento de rotina.

### 4. RESPONSABILIDADES

Responsável técnico e médico cardiologista.

### 5. POP'S RELACIONADOS

POP\_GPDC\_HOLTER24h

POP\_GPDC\_ECO

Código POP_GPDC_ECG/ES	<b>ELETROCARDIOGRAMA E ESCORE DE SELVESTER PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 2
---------------------------	--	---------------	-------------

## **6. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO**

Jaleco

Luvas de procedimento

## **7. RECURSOS NECESSÁRIOS**

### **7.1 Materiais**

7.1.1. Papel termo sensível adequado ao aparelho.

7.1.2. Lençol de tecido e de papel.

7.1.3. Álcool 70%.

7.1.4. Algodão seco.

7.1.5. Eletrodos.

7.1.6. Aparelho de tricotomia descartável (estojo de barbear) ou tesoura para aparar os pelos.

7.1.7. Pacote de gaze ou papel toalha.

7.1.8. Gel hidrossolúvel.

### **7.2 Equipamentos**

7.2.1. Computador com software de análise de ECG.

7.2.2. Eletrocardiógrafo.

7.2.3. Maca

## **8. PROCEDIMENTOS**

### **8.1 Realização do exame**

8.1.1. Identificar o paciente;

8.1.2. Verificar prescrição médica;

8.1.3. Realizar a higienização das mãos;

8.1.4. Explicar o procedimento detalhadamente ao paciente;

8.1.5. Realizar a troca de lençóis de papel a cada realização de exame;

8.1.6. Solicitar ao paciente que exponha o tórax, punhos e tornozelos;

8.1.7. Pedir ao paciente que retire adornos e outros objetos metálicos;

8.1.8. Certificar que não há contato com o paciente em partes metálicas do leito;

8.1.9. Posicionar o paciente em decúbito dorsal e solicitar que permaneça relaxado;

8.1.10. Assegurar a privacidade do paciente com o fechamento da porta nas salas de procedimento;

8.1.11. Calçar luvas de procedimento;

8.1.12. Limpar a pele do paciente com álcool a 70%, desengordurando o local de contato, para a colocação dos eletrodos, caso seja necessário, realizar tricotomia nesses locais;

8.1.13. Certificar que os eletrodos estão limpos e seguramente fixos;

8.1.14. Verificar se os cabos dos eletrodos estão devidamente conectados;

8.1.15. Conectar os eletrodos, fixando as placas na face interna do braço ou antebraço e face lateral

Código POP_GPDC_ECG/ES	<b>ELETROCARDIOGRAMA E ESCORE DE SELVESTER PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 3
---------------------------	--	---------------	-------------

- interna das pernas evitando proeminências ósseas e/ou coxas em caso de membros amputados;
- 8.1.16. Com estas conexões dos eletrodos, são determinadas no traçado as derivações periféricas: DI, DII, DIII, AVR, AVL, AVF;
- 8.1.17. Conectar os eletrodos para realização das derivações precordiais. Atentar para posicionamento adequado;
- 8.1.18. Após colocação dos eletrodos, ligar o aparelho e iniciar o registro no eletrocardiógrafo;
- 8.1.19. Avaliar se o registro no eletrocardiógrafo é compatível com o esperado para um traçado eletrocardiográfico;
- 8.1.20. Após término do ECG identificar no registro do eletrocardiógrafo, com o nome do paciente, idade, data, nº de prontuário, enfermaria ou leito e hora da realização do exame;
- 8.1.21. Manter o aparelho à tomada, garantindo o carregamento do equipamento para o uso em caso de falta de energia ou de tomadas próximo ao leito dos pacientes;
- 8.1.22. Retirar os eletrodos e remover os resíduos do gel hidrossolúvel do tórax e membros superiores e inferiores;
- 8.1.23. Acomodar o paciente no leito;
- 8.1.24. Organizar os fios e o carro de ECG, realizando a limpeza após cada procedimento nas pêras e clips;
- 8.1.25. Realizar a higienização das mãos;
- 8.1.26. Registrar as anotações no Prontuário Eletrônico do Paciente.

## **8.2 Análise do ECG pelo Escore de Selvester**

- 8.2.1. Os pacientes serão submetidos a um exame de ECG de 12 derivações padrão (10mm/mV e 25 mm/s) em repouso;
- 8.2.2. Com a utilização da tabela do Escore de Selvester (Anexo 1) foi realizada a pontuação;
- 8.2.3. Para quantificação do ES com uso de lupa com aumento de 8x (oito vezes);
- 8.2.4. O avaliador seguirá os critérios estabelecidos pela tabela do ES;
- 8.2.5. Devem realizar a análise dois avaliadores independentes com vasta experiência em análise de eletrocardiograma.

## **9. RECOMENDAÇÕES**

- 9.1. O decúbito dorsal horizontal deverá ser o posicionamento padrão para a obtenção do registro do eletrocardiográfico;
- 9.2. O paciente não pode estar em contato com partes de metal da maca, permanecer imóvel e em posição confortável;
- 9.3. É conveniente limpar com álcool à 70%, o local da aplicação dos eletrodos. Se o paciente tiver muito pelo fazer tricotomia;
- 9.4. Só utilizar o gel hidrossolúvel quando houver necessidade (quando eletrodos não fixar bem na

Código POP_GPDC_ECG/ES	<b>ELETROCARDIOGRAMA E ESCORE DE SELVESTER PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 4
---------------------------	--	---------------	-------------

pele), colocar em pouca quantidade nos eletrodos, pois, são meios de cultura para bactérias;

## **10. REFERÊNCIAS**

1. Pastore C, Pinho J, Samesima N, Pereira-Filho H, Kruse J. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. Arq Bras Cardiol. 2016;106(Supl. 1):1–23.
2. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. J Electrocardiol. 2011;44(5):544–54.

## **11. ANEXOS**

- 11.1. Tabela de análise do Escore de Selvester

### ANEXO 1 – TABELA DE ANÁLISE DO ESCORE DE SELVESTER

#### QRS Scoring

Patient ID \_\_\_\_\_ QRS duration \_\_\_\_\_ Amplitude adjust \_\_\_\_\_  
 (↑1%/yr age 20-54; ↓1%/yr >55 yrs; ↓10% for females)

Age & gender \_\_\_\_\_ QRS axis \_\_\_\_\_ Duration adjust \_\_\_\_\_ RAO(\*\*, \*\*\*)Yes/No  
 (↓ 10% for females)

Lead	RBBB		LAFB		LAFB + RBBB		LVH		No Confounders	
	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts
I	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1
	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1
II	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2
	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1
aVL	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 40 ms	1	Q ≥ 40 ms	1	Q ≥ 40 ms	1	Q ≥ 30 ms	1
	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1
aVF	Q ≥ 50 ms	3	Q ≥ 50 ms	3	Q ≥ 50 ms	3	Q ≥ 60 ms	3	Q ≥ 50 ms	3
	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 40 ms	2	Q ≥ 50 ms	2	Q ≥ 40 ms	2
	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 40 ms	1	Q ≥ 30 ms	1
	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2
V1	Q ≥ 50 ms	2			Q ≥ 50 ms	2	any QR			
	any Q	1	any QR	1	any Q	1	(or any Q if *)	1	any Q	1
V1 Post.**	Init R ≤ 20 ms						Ntchlnit40			
	Init R ≥ 60 ms	2	R/S ≥ 1	1	Init R ≥ 60 ms	2	R/S ≥ 1	1	R/S ≥ 1	1
	Init R ≥ 15 mV		R ≥ 50 ms	2	Init R ≥ 15 mV		R ≥ 50 ms	2	R ≥ 50 ms	2
	Init R ≥ 50 ms	1	R ≥ 1mV		Init R ≥ 50 ms	1	R ≥ 1mV		R ≥ 1mV	
V2	Q ≥ 50 ms	2			Q ≥ 50 ms	2	any QR		any Q	
	any Q	1	any QR	1	any Q	1	(or any Q if *)	1	any Q	1
V2 Post.**	R ≤ 10 ms		R ≤ 10 ms		R ≤ 10 ms		Ntchlnit40		R ≤ 10 ms	
	R ≤ 0.1mV		R ≤ 0.1mV		R ≤ 0.1mV				R ≤ 0.1mV	
	Init R ≥ 70 ms	2	R/S ≥ 15	1	Init R ≥ 70 ms	2	R/S ≥ 15	1	R/S ≥ 15	1
	Init R ≥ 2.5 mV		R ≥ 60 ms	2	Init R ≥ 2.5 mV		R ≥ 60 ms	2	R ≥ 60 ms	2
V3	Q ≥ 30 ms	2	Q ≥ 30 ms	2	Q ≥ 30 ms	2	QR&(Q ≥ 30 ms)	2	Q ≥ 30 ms	2
	R ≤ 10 ms		R ≤ 10 ms		R ≤ 10 ms		Ntchlnit40		R ≤ 10 ms	
V4	Q ≥ 20 ms	1	Q ≥ 20 ms	1	Q ≥ 20 ms	1	any QR		Q ≥ 20 ms	1
	R/Q ≤ 0.5	2	R/Q ≤ 0.5	2	R/Q ≤ 0.5	2	(or any Q if *)	1	R/Q ≤ 0.5	2
	R/S ≤ 0.5		R/S ≤ 0.5		R/S ≤ 0.5				R/S ≤ 0.5	
	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1	R/Q ≤ 1	1			R/Q ≤ 1	1
V5	R/S ≤ 1		R/S ≤ 1		R/S ≤ 1				R/S ≤ 1	
	R ≤ 0.5 mV		R ≤ 0.5 mV		R ≤ 0.5 mV				R ≤ 0.5 mV	
	Ntchlnit40		Ntchlnit40		Ntchlnit40				Ntchlnit40	
	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1	Q ≥ 30 ms	1
V6	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2	R/Q ≤ 1	2
	R/S ≤ 1		R/S ≤ 1		R/S ≤ 1		R/S ≤ 1		R/S ≤ 1	
	R/Q ≤ 3	1	R/Q ≤ 3	1	R/Q ≤ 3	1	R/Q ≤ 3	1	R/Q ≤ 3	1
	R/S ≤ 3		R/S ≤ 3		R/S ≤ 3		R/S ≤ 3		R/S ≤ 3	
Total	Points		Points		Points		Points		Points	

Lead	Criteria	Pts
I	any Q	1
	R/Q ≤ 1	2
	R/S ≤ 1	
II	Q ≥ 40 ms	2
	Q ≥ 30 ms	1
	R/S ≤ 15	
aVL	Q ≥ 50 ms	2
	Q ≥ 40 ms	1
	R/S ≤ 0.5	
aVF	Q ≥ 50 ms	2
	Q ≥ 40 ms	1
	R/Q ≤ 0.5	
V1	Nchlnit40	1
	R ≥ 0.3 mV	2
	R ≥ 30 ms	
V2	S/S' ≥ 2.0	3
	S/S' ≥ 15	2
	S/S' ≥ 125	1
V3	Nchlnit40	1
	R ≥ 0.4 mV	2
	R ≥ 30 ms	
V4	R ≥ 0.3 mV	1
	R ≥ 20 ms	
	S/S' ≥ 2.5	3
V5	S/S' ≥ 2.0	2
	S/S' ≥ 15	1
	any Q	1
V6	R/R' ≥ 2	2
	R/R' ≥ 1	1
	R/S ≤ 2	
Total	Points	

%LV infarct \_\_\_\_\_  
(3 \* #pts)

%LV infarct \_\_\_\_\_ %LV infarct \_\_\_\_\_ %LV infarct \_\_\_\_\_ %LV infarct \_\_\_\_\_ %LV infarct \_\_\_\_\_  
(3 x #pts) (3 x #pts) (3 x #pts) (3 x #pts) (3 x #pts)

\* (for LVH) if ≥4 other points in leads I, aVL, V4, V5 or V6 then count QS in V1+V3

\*\* (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1mV or aVF P ≥ 0.175 mV, then exclude V1+V2 Post criteria

\*\*\* (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1mV or aVF P ≥ 0.175 mV, then exclude V1+V2 R-criteria points



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

Centro de Entomologia Médica

Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000

Tel.: (92) 2127-3518/2127-3525



Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas Dr. João Marcos Prado  
Instituto de Medicina Tropical (FMT-HVD)

## PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP

**TÍTULO: ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER 24h) PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.**

**Elaborado por:**

Kátia do Nascimento Couceiro

**Revisado e aprovado por:**

Dr. João Marcos Bemfica Barbosa

Ferreira

Dra. Maria das Graças Vale Barbosa

Guerra

Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra

**Data de aplicação**

01 de janeiro de 2017

**Data da última revisão**

25 de abril de 2021

### 1. OBJETIVO

- Avaliar as variações do ritmo e da frequência cardíaca que ocorrem ao longo das 24 horas, denominadas “variações circadianas espontâneas”;
- Avaliação de sintomas muito frequentes que ocorrem de forma paroxística, ou seja, que aparecem e desaparecem de forma inesperada;
- Avaliar o risco dos eventos arritmicos (arritmias) por meio da análise da modulação do controle do sistema nervoso autônomo sobre o coração (“variabilidade RR”).

### 2. DEFINIÇÕES

A eletrocardiografia dinâmica, ou Holter 24h utiliza um pequeno aparelho gravador portátil que registra continuamente a atividade elétrica do coração, por meio do registro do eletrocardiograma. Nele são analisados apenas três canais do eletrocardiograma, continuamente sem que a pessoa precise alterar sua rotina. Seu período estendido de gravação é muitas vezes útil para observar arritmias ocasionais que com o curto tempo de registro de ECG convencional não são observadas.

### 3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Diagnóstico e acompanhamento de rotina.

### 4. RESPONSABILIDADES

Responsável técnico e médico cardiologista.

### 5. POP'S RELACIONADOS

POP\_GPDC\_ECG/ES

POP\_GPDC\_ECO

### 6. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO

Jaleco

Luvas de procedimento



Código POP_GPDC_HOLTER24	<b>ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER 24h) PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 2
-----------------------------	---	---------------	-------------

## 7. RECURSOS NECESSÁRIOS

### 7.1 Materiais

- 7.1.1. Álcool 70%.
- 7.1.2. Atadura ou cinto.
- 7.1.3. Bolsa de couro para transporte do aparelho.
- 7.1.4. Algodão seco.
- 7.1.5. Eletrodos.
- 7.1.6. Aparelho de tricotomia descartável (estojo de barbear) ou tesoura para aparar os pelos.
- 7.1.7. Pacote de gaze ou papel toalha.
- 7.1.8. Pilha alcalina ou recarregável e carregador.

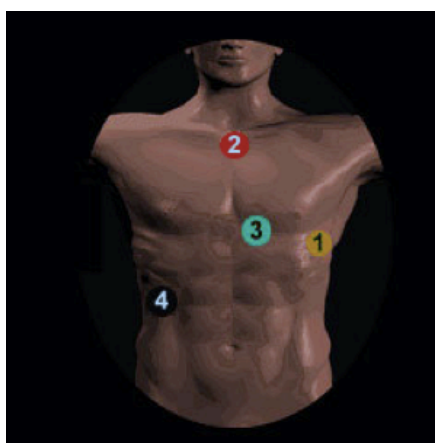
### 7.2 Equipamentos

- 7.2.1. Computador com software de análise de Holter.
- 7.2.2. Gravador digital de Holter com cabo com 4 derivações.

## 8. PROCEDIMENTOS

### 8.1 Realização do exame

- 8.1.1. Lavar as mãos;
- 8.1.2. Colocar os EPIs;
- 8.1.3. Cadastrar informações no software;
- 8.1.4. Limpar a pele do paciente com álcool a 70%;
- 8.1.5. Realizar tricotomia na região torácica, se necessário;
- 8.1.6. Fixar no paciente os eletrodos e os cabos nos posicionamentos conforme figura abaixo:



**Figura 1** – Posicionamento dos eletrodos – 4 derivações.

Fonte: DMS

Código POP_GPDC_HOLTER24	<b>ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER 24h) PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 3
-----------------------------	---	---------------	-------------

## **9. RECOMENDAÇÕES**

### **9.1. Orientações gerais**

- 9.1.1. Tomar banho antes de realiza o exame.
- 9.1.2. Não usar cremes na pele do tórax antes do procedimento.
- 9.1.3. É fundamental, em caso de pacientes portadores de marca-passo, trazer a carteirinha de identificação do aparelho para cópia das informações.
- 9.1.4. A falta destas informações prejudica e até impede a análise e a interpretação do exame.

### **9.2. Orientações durante o período de exame**

- 9.2.1. Não deitar sobre colchões ou travesseiros magnéticos, pois os mesmos emitem ondas energéticas que dão interferência, impedindo a gravação da atividade elétrica do coração.
- 9.2.2. Liberada a utilização de telefones celulares, micro-ondas e todos os equipamentos eletrodomésticos.

### **9.3. Orientações após a retirada do aparelho**

- 9.3.1. Utilizar creme hidratante após o banho.
- 9.3.2. Se apresentar lesões nos locais de colocação dos eletrodos, entrar em contato com o Centro de Arritmias Cardíacas.
- 9.3.3. Não expor ao sol a pele do tórax onde estavam os eletrodos durante três a cinco dias.

## **10. LIMITAÇÕES**

Como permanece por apenas 24 horas com o paciente, a chance da ocorrência de sintomas durante a monitorização é menor que a do sistema de monitorização de eventos, que permanece vários dias com o paciente.

## **11. REFERÊNCIAS**

1. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Procedimento/Rotina Holter 2019. Universidade Federal da Paraíba – Hospital Universitário Lauro Wanderley. João Pessoa – PB. Disponível em: [http://www2.ebserh.gov.br/documents/220250/5424641/Holter\\_\\_\\_validado.pdf/b2acd8f6-6a0a-4578-9091-3a2a353620f0](http://www2.ebserh.gov.br/documents/220250/5424641/Holter___validado.pdf/b2acd8f6-6a0a-4578-9091-3a2a353620f0)
2. DMS Holter. Operator's manual for DMS 300-3<sup>a</sup> – Holter ECG Recorder. Disponível em: <http://www.holterdms.com/manuals/300-3A%20Manual.pdf>





FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

Centro de Entomologia Médica

Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000

Tel.: (92) 2127-3518/2127-3525



Grupo de Pesquisa em Doença de Chagas Dr. João Rioss: Frota  
Instituto de Medicina Tropical - Manaus - AM

## PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP

**TÍTULO: ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.**

**Elaborado por:**

Kátia do Nascimento Couceiro

**Revisado e aprovado por:**

Dr. João Marcos Bemfica Barbosa

Ferreira

Dra. Maria das Graças Vale Barbosa

Guerra

Dr. Jorge Augusto de Oliveira Guerra

**Data de aplicação**

01 de janeiro de 2017

**Data da última revisão**

25 de abril de 2021

### 1. OBJETIVO

- Avaliar a forma, tamanho de suas cavidades e espessura das paredes do
- Avaliar a função de contração e de relaxamento;
- Avaliar o funcionamento das válvulas cardíacas;
- Avaliar os vasos sanguíneos que chegam e saem do coração.

### 2. DEFINIÇÕES

O Ecocardiograma transtorácico é uma técnica não invasiva, baseada na aplicação de ultrassons para o estudo da anatomia e função do coração. or meio de equipamentos de ultrassons (ecocardiógrafos) e com a utilização de "sondas" (transdutores), que são encostadas no tórax, é possível visualizar as cavidades cardíacas, as estruturas valvulares e os fluxos do sangue no interior do coração. Esta tecnologia permite de forma simples e direta detectar e caracterizar as eventuais alterações cardiovasculares.

### 3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Diagnóstico e acompanhamento de rotina.

### 4. RESPONSABILIDADES

Responsável técnico e médico cardiologista.

### 5. POP'S RELACIONADOS

POP\_GPDC\_ECG/ES

POP\_GPDC\_HOLTER24h

### 6. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO NECESSÁRIO

Jaleco

Luvas de procedimento

Código POP_GPDC_ECO	<b>ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA PARA ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS NA AMAZÔNIA.</b>	Revisão 01	Página 2
------------------------	--	---------------	-------------

## **7. RECURSOS NECESSÁRIOS**

### **7.1 Materiais**

- 7.1.1. Álcool 70%.
- 7.1.2. Algodão.
- 7.1.3. Pacote de gaze ou papel toalha.
- 7.1.4. Gel hidrossolúvel para o transdutor.

### **7.2 Equipamentos**

- 7.2.1. Computador com software de análise.
- 7.2.2. Ecocardiógrafo.
- 7.2.3. Transdutor.

## **8. PROCEDIMENTOS**

### **8.1 Realização do exame**

- 8.1.1. Lavar as mãos;
- 8.1.2. Colocar os EPIs;
- 8.1.3. Explicar ao paciente sobre o exame;
- 8.1.4. Encaminhar o paciente para retirar as roupas e oferecer avental;
- 8.1.4. Cadastrar informações no software;
- 8.1.5. Posicionar o paciente na maca, em decúbito lateral direito e membro superior esquerdo flexionado atrás da cabeça;
- 8.1.6. Oferecer papel toalha para retirada do gel;
- 8.1.7. Orientar que a alimentação é normal após o término do exame;
- 8.1.8. Encaminhar o paciente para se vestir;
- 8.1.9. Liberar o paciente;
- 8.1.10. Entregar o laudo.

## **9. REFERÊNCIAS**

1. Diretriz para Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos, Arq. Bras. Cardiol. Volume 82, (suplemento II), 2004.
2. Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica Arq. Bras. Cardiol. Volume 82, (suplemento II), 2004;
3. Mathias Jr, W. Manual de Ecocardiografia. 4ª Ed. Editora Manole: São Paulo. 2016.