



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

Marilda Gonçalves Fonseca Veiga

**Impacto da hipertensão arterial sistêmica na
evolução clínica de pacientes com
insuficiência cardíaca crônica sistólica
associada à doença de Chagas**

São José do Rio Preto
2012

Marilda Gonçalves Fonseca Veiga

**Impacto da hipertensão arterial sistêmica na
evolução clínica de pacientes com
insuficiência cardíaca crônica sistólica
associada à doença de Chagas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do título de Doutor no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e
Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

São José do Rio Preto
2012

Fonseca Veiga, Marilda Gonçalves.

Impacto da hipertensão arterial sistêmica na evolução clínica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica associada à doença de Chagas/ Marilda Gonçalves Fonseca Veiga.

São José do Rio Preto, 2012

52 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador (a): Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

Doença de Chagas; 2. Tripassonomíase Americana; 3. Insuficiência Cardíaca; 4. Hipertensão Arterial Sistêmica; 5. Betabloqueador

MARILDA GONÇALVES FONSECA VEIGA

**Impacto da hipertensão arterial sistêmica na
evolução clínica de pacientes com insuficiência
cardíaca crônica sistólica associada à doença de
Chagas**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

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

2º Examinador: **Prof. Dr. Alfredo José Mansur**

3º Examinador: **Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto**

4º Examinador: **Profa. Dra. Cláudia Bernardo Cesarino**

5º Examinador: **Prof. Dr. Paulo Pavarino**

Suplente: **Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto**

São José do Rio Preto; 14/02/2012.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	I
Agradecimentos Especiais.....	li
Epígrafe.....	lv
Lista de Figuras.....	V
Lista de Tabelas e Gráficos.....	Vi
Lista de Símbolos e Abreviaturas.....	Vii
Resumo.....	lx
Abstract.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Doença de Chagas.....	2
1.2. Morbidade e mortalidade.....	2
1.3. Hipertensão arterial: conceito e importância do problema....	4
1.3.1. Mortalidade.....	5
1.3.2. Prevalência.....	6
1.3.3. Hospitalização.....	6
1.3.4. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica.....	6
1.3.5. Taxas de conhecimento, controle e tratamento da H.A.....	10
1.4. Doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica.....	10
1.5. Objetivo.....	11
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
2.1. Casuística.....	14
2.2. Métodos.....	15
2.3. Análise estatística.....	17
2.4. Característica da amostra.....	18

3. RESULTADOS.....	23
4. DISCUSSÃO.....	33
5. CONCLUSÃO.....	40
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

Aos que me proporcionaram a atual existência:

Jorge Gonçalves Fonseca (in memoriam) e

Leontina do Amaral Fonseca.

Agradecimentos Especiais

*Primeiramente a **Deus** pela oportunidade da vida.*

- ✓ A minha melhor companhia por 26 anos, **Marcos Veiga**, em especial, pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis compartilhados e para a execução correta das tarefas, sempre me encorajando e corrigindo.

- ✓ À minha família, filhos:- **Caio Fabrício, Taís Renata, Otávio Augusto e Marco Antônio**, pela compreensão diante das ausências para a dedicação no estudo.

- ✓ À amiga-irmã enfermeira **Edna D. Rossi** Castro sem a qual não estaria na posição em que me encontro hoje. “Ofereceu sua vida pela minha. Pela nobreza de seu caráter, sempre estará em meu coração. Pelo apoio incondicional e coragem em minha defesa para a conclusão heróica desta jornada”.

- ✓ Meu orientador **Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti** pelo apoio sem limites, por ter me proporcionado um brilhante trabalho com riquíssima oportunidade de aprendizado.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto**, médico da FUNFARME, pela brilhante colaboração na análise estatística dos dados, e no ensino da arte de vencer obstáculos, levando-me a acreditar sempre no melhor a acontecer.

- ✓ A **Prof^a. Dra Maria Regina Jabur** (Gerente de Enfermagem do Hospital de Base de São José do Rio Preto) por proporcionar estímulos na pesquisa deste Hospital.

- ✓ A **Ivanir Rosa da Silva e Ângela Maria de Freitas Bergamini** (secretárias do 3º andar SUS Hospital de Base de São José do Rio Preto) pelo auxílio na verificação de dos dados relacionados aos óbitos.

- ✓ A **Isaac de Faria Soares Rodrigues** (aluno de iniciação científica da FAMERP bolsista de Iniciação Científica do CNPq) pela colaboração e auxílio na coleta, organização e digitação do banco de dados.

- ✓ A **Vanessa de Cássia Rodrigues** (assistente social do Hospital de Base de São José do Rio Preto) pela incansável colaboração na análise dos pacientes.

Todo triunfo se assenta sobre lutas ganhas e as dificuldades superadas.

(Joanna de Ângelis)

-
- Figura 1.** Probabilidade de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica em comparação com a probabilidade de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas..... 27
- Figura 2.** Probabilidade de sobrevida de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica e insuficiência cardíaca crônica, com ou sem hipertensão arterial sistêmica associada, de acordo com a presença ou não de necessidade de suporte inotrópico..... 28
- Figura 3.** Probabilidade de sobrevida de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica e insuficiência cardíaca crônica, associado ou não à hipertensão arterial sistêmica, de acordo com a presença ou não de tratamento com agentes Beta-Bloqueadores..... 29
- Figura 4.** Probabilidade de sobrevida de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica, com ou sem hipertensão arterial sistêmica associada, dicotomizada de acordo com o valor do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo determinado pela curva ROC..... 30
- Figura 5.** Probabilidade de sobrevida de pacientes em uso e naqueles que não tomaram espironolactona durante o período do estudo..... 31

Lista de Tabelas e Gráficos

Tabela 1.	Aspectos clínicos basais da população estudada (n=353).....	19
Tabela 2.	Medicações utilizadas pelos pacientes que compõem a população estudada (n=353).....	20
Tabela 3.	Achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos da população estudada (n=353).....	21
Tabela 4.	Dados dos pacientes com Cardiomiopatia da doença de Chagas e do grupo de Chagásicos com Hipertensão Arterial Sistêmica.....	24
Tabela 5.	Resultados da análise univariada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.....	31

Lista de Símbolos e Abreviaturas

AVC-	Acidente Vascular Cerebral
BNP-	Peptídeo natriurético do tipo B
T. cruzi-	<i>Tripanosoma cruzi</i>
DAC-	Doença Arterial Coronariana
HB-	Hospital de Base
HAS-	Hipertensão Arterial Sistêmica
FAMERP-	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
JCN VII -	Sétimo Relatório da Comissão Mista Nacional de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial
PCR-	Reação em cadeia da polímerase
IC-	Intervalo de confiança
MG-	Minas Gerais
ROC-	“Receiver-Operating Characteristic curve”
BRA-	Bloqueador do receptor de angiotensina
BFAE -	Bloqueio fascicular anterior
PAS-	Pressão Arterial Sistólica
DDVE-	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE-	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DVD-	Diâmetro do Ventrículo Direito
FEVE-	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Lista de Símbolos e Abreviaturas

NYHA - Associação Nova Iorque de Cardiologia

VE - Ventrículo esquerdo

IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensinogênio em Angiotensina I

mmHg – Milímetro de mercúrio

bpm – Batimentos por minuto

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi comparar a evolução clínica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas com a de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica devido à doença de Chagas e HAS (Chagas-HAS). **Métodos:** A população de estudo compreendeu 353 pacientes (246 com doença de Chagas e 107 com doença de Chagas e HAS) com insuficiência cardíaca crônica sistólica acompanhados prospectivamente em nossa instituição entre janeiro de 2000 a abril de 2008.

Resultados: Na análise do modelo de Cox multivariada, a insuficiência cardíaca de etiologia chagásica [Hazard Ratio (HR) = 4,45; 95% Intervalo de Confiança (IC) de 2,54 para 7,79, $p < 0,005$], diâmetro sistólico ventricular esquerdo (HR = 1,04, $p < 0,005$, IC 95% 1,02 a 1,06) a necessidade de suporte inotrópico (HR = 1,97, IC 95% 1,36 a 2,85, $p < 0,005$), e espironolactona (HR = 1,68, IC 95% 1,03 a 2,74, $p = 0,04$) foram associados positivamente, enquanto que o uso de beta-bloqueador (HR = 0,35, IC 95% 0,24 a 0,51, $p < 0,005$) foi negativamente associado à mortalidade geral. Nos pacientes com doença de Chagas, a probabilidade de sobrevida foi de 74%, 55%, 44%, 36% e 30% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente. Em contrapartida, em pacientes com Chagas e HAS, a probabilidade de sobrevida foi de 98%, 95%, 88%, 82% e 74%, aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente ($p < 0,005$).

Conclusões: Pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas-HAS tiveram melhor evolução clínica que pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica devido à doença de Chagas

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas; 2. Tripanosomíase Americana; 3. Insuficiência Cardíaca; 4. Hipertensão Arterial Sistêmica; 5. Betabloqueador

Abstract

Background: The aim of the present study was to compare the clinical course of patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas disease with that of patients with chronic systolic heart failure due to Chagas disease and SAH (Chagas-SAH). **Methods:** The study population comprised 353 patients (246 with Chagas disease and 107 with Chagas-SAH) with chronic systolic heart failure routinely and prospectively followed at our institution from January 2000 to April 2008. **Results:** In the Cox proportional hazards model multivariate analysis, Chagas etiology of heart failure [Hazard Ratio (HR)=4,45; 95% Confidence Interval (CI) 2,54 to 7,79; $p<0,005$], left ventricular systolic diameter (HR=1,04; 95% CI 1,02 to 1,06; $p<0,005$), need of inotropic support (HR=1,97; 95% CI 1,36 to 2,85; $p<0,005$), and Spironolactone use (HR=1,68; 95% CI 1,03 to 2,74; $p=0,04$) were positively associated, whereas Beta-Blocker therapy (HR=0,35; 95% CI 0,24 to 0,51; $p<0,005$) was negatively associated with all-cause mortality. In Chagas disease patients, survival probability was 74%, 55%, 44%, 36%, and 30% at 12, 24, 36, 48, and 60 months, respectively. By contrast, in patients with Chagas-SAH, survival probability was 98%, 95%, 88%, 82%, and 74%, at 12, 24, 36, 48, and 60 months, respectively, ($p<0,005$). **Conclusions.** Patients with Chagas-SAH have a better outcome than Chagas disease patients without SAH.

Key words: 1. Chagas disease; 2. American Trypanosomiasis; 3. Heart failure; 4. Systemic arterial hypertension; 5. Beta blocker.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Chagas

Descoberta por Carlos Chagas em 1909, é doença endêmica- restrita a determinada região geográfica- em 17 países do continente americano. Estima-se que 18 milhões de pessoas sejam infectadas e cerca de 120 milhões de pessoas estejam em áreas de risco na América Latina. A doença tem sua importância documentada por sua morbidade e mortalidade representada pelo número de óbitos ao ano de 5. 355 em relação a outras doenças emergentes,⁽¹⁾ e no fato de que 50 mil indivíduos morrem anualmente devidos a ela.⁽²⁾

O custo social da doença de Chagas é enorme para a já depauperada economia dos países da América Latina. Apenas *no* Brasil, estimam-se que 750 milhões de dólares sejam gastos com cirurgias, 250 milhões com tratamento clínico e 6 milhões perdidos devido ao absenteísmo de 75.000 portadores de doença de Chagas por ano.⁽³⁾

1.2. Morbidade e mortalidade

São parâmetros epidemiológicos que variam grandemente de acordo com a região e a população em apreço ("matizes regionais da Doença de Chagas - DCH"). A forma aguda da infecção apresenta-se geralmente inaparente ou oligossintomática, com uma mortalidade média entre 2% e 9%, sempre maior naqueles casos agudos de mais baixa idade e mais exuberantes clinicamente.⁽⁴⁾

Na forma crônica, ocorrem importantes diferenças regionais, sendo muito mais raras as manifestações digestivas em regiões ao norte da linha equatorial, por exemplo, diante da sua ocorrência em Minas Gerais e no Brasil Central. Também nestas últimas áreas, a cardiopatia crônica apresenta-se mais severa que em outras, por exemplo, da América Central, do Rio Grande do Sul e do Chile. Para o Brasil, como um todo, estima-se que a cardiopatia crônica incida em cerca de 25% a 30% dos infectados crônicos, variando as formas digestivas entre 5% e 10% dos casos. ⁽⁴⁾ A maioria dos pacientes permanece na forma crônica indeterminada da doença e cerca de 3% evoluem para uma determinada forma da doença após a infecção. ⁽⁵⁾ Após 20 a 30 anos do início da fase crônica, 20 a 40% dos indivíduos infectados e dependendo da área geográfica em que se encontram, poderão desenvolver lesões irreversíveis no sistema nervoso autônomo, no coração, esôfago, cólon e sistema nervoso periférico, e por causa ainda desconhecidas. E o coração é o órgão mais acometido, sendo a cardiopatia chagásica crônica entre os achados em cerca de 30% dos infectados. ⁽⁴⁾ Não há remissão espontânea da doença de Chagas. A fase crônica segue a vida toda do infectado. Em países endêmicos da América Latina, a doença é a primeira causa de lesões cardíacas em adultos jovens economicamente produtivos, representando elevado custo social. ⁽⁶⁾ A cardiopatia chagásica crônica manifesta-se por dor precordial, ⁽⁷⁾ arritmias e bloqueios intracardíacos ⁽⁴⁾, fenômenos tromboembólicos ⁽⁹⁾, insuficiência cardíaca crônica ⁽⁴⁾ e morte súbita ⁽⁴⁾. A cardiopatia chagásica crônica é a causa principal de insuficiência cardíaca crônica onde a doença de chagas é endêmica. ⁽¹⁰⁾

A insuficiência cardíaca crônica afeta aproximadamente 5% dos pacientes vivendo em área endêmica, e até 70% de pacientes tratados em coortes hospitalares de centros de referência terciários. ⁽¹¹⁾ É a principal causa de insuficiência cardíaca crônica em áreas onde a doença é endêmica ⁽¹⁰⁾ e também a principal causa de insuficiência cardíaca de pacientes alocados em fila de espera para transplante cardíaco. ⁽¹²⁾ No Brasil é uma das principais causas de insuficiência cardíaca crônica sistólica. ⁽¹³⁾ É ocasionada por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, não sendo, até o momento, registrada a presença de insuficiência cardíaca diastólica. ⁽¹¹⁾ O prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas é pior do que o observado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica de etiologia não chagásica, ^(10, 14) mesmo na era atual do tratamento da síndrome; a mortalidade anual observada na insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas é aproximadamente 20%. ⁽¹⁵⁾ Por se tratar de uma patologia potencialmente grave, ainda não bem esclarecida, de prognóstico reservado mesmo quando comparada a outras cardiomiopatias, é imperioso que se conheça sua história natural, tentando reconhecer fatores prognósticos indicadores de desfavorável evolução clínica, uma vez que com os novos tratamentos existentes para insuficiência cardíaca crônica, preventivos de morte súbita, talvez se consiga finalmente intervir no desfecho sombrio da Cardiomiopatia Chagásica.

1.3. Hipertensão arterial: conceito e importância do problema

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Associa-se a alterações estruturais e funcionais de órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.⁽¹⁶⁾

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular.⁽¹⁷⁾ A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades.⁽¹⁸⁾

1.3.1. Mortalidade

No Brasil, em 2006, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingindo 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência.⁽¹⁹⁾ A principal causa de morte em todas as regiões do Brasil é o acidente vascular cerebral, acometendo as mulheres em maior proporção.⁽²⁰⁾ Observam-se tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular. A doença cerebrovascular, cujo fator de risco principal é a hipertensão, teve redução anual das taxas ajustadas por idade de 1,5% para homens e 1,6% para mulheres. O conjunto das doenças do coração, hipertensão, doença coronária e insuficiência cardíaca também tiveram taxas anuais decrescentes de 1,2% para homens e 1,3% para mulheres.

No entanto, apesar do declínio, a mortalidade no Brasil ainda é elevada em comparação a outros países, tanto para doença cerebrovascular como para doenças do coração. ⁽²¹⁾ Entre os fatores de risco para mortalidade, a hipertensão arterial sistêmica explica 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% daquelas por doença coronariana. ⁽²²⁾ A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg. ⁽¹⁷⁾

1.3.2. Prevalência

Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) de 22,3% a 43,9%. ⁽²³⁻²⁴⁾

1.3.3. Hospitalização

A hipertensão arterial e as doenças relacionadas à pressão arterial são responsáveis por alta frequência de internações. A insuficiência cardíaca crônica é a principal causa de hospitalização entre as doenças cardiovasculares, sendo duas vezes mais freqüente que as internações por acidente vascular cerebral. Em 2005 ocorreram 1.180.184 internações por doenças cardiovasculares, com custo global de R\$ 1.323.775.008,283. ⁽²¹⁾

1.3.4. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica

Idade: A pressão arterial aumenta linearmente com a idade. ⁽²⁴⁻²⁵⁾ Em indivíduos jovens, a hipertensão arterial sistêmica decorre mais freqüentemente apenas da elevação na pressão diastólica, enquanto a partir da sexta década o principal componente é a elevação da pressão sistólica. ⁽²⁶⁾ Em indivíduos idosos da cidade de Bambuí, MG, 61,5% apresentavam hipertensão arterial sistêmica. ⁽²⁷⁾

O risco relativo de desenvolver doença cardiovascular associado ao aumento da pressão arterial não diminui com o avanço da idade e o risco absoluto aumenta marcadamente. ⁽¹⁷⁾

Sexo e etnia: A prevalência global de hipertensão entre homens (26,6%; IC 95% 26,0-27,2%) e mulheres (26,1%; IC 95% 25,5-26,6%) revela que sexo não é um fator de risco para hipertensão. Estimativas globais sugerem taxas de hipertensão mais elevadas para homens até os 50 anos e para mulheres a partir da sexta década. ⁽²⁸⁾

A hipertensão arterial sistêmica é mais prevalente em mulheres afrodescendentes com excesso de risco de hipertensão de até 130% em relação às mulheres brancas. ⁽²⁹⁾ Fatores socioeconômicos: Nível socioeconômico mais baixo está associado à maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e de fatores de risco para elevação da pressão arterial, além de maior risco de lesão em órgãos-alvo e eventos cardiovasculares. Hábitos dietéticos, incluindo consumo de sal e ingestão de álcool, índice de massa corpórea aumentado, estresse psicossociais, menor acesso aos cuidados de saúde e nível educacional são possíveis fatores associados. ⁽³⁰⁾

Sal: O excesso de consumo de sódio contribui para a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica. ⁽³¹⁾

A relação entre aumento da pressão arterial e avanço da idade é maior em populações com alta ingestão de sal. Povos que consomem dieta com reduzido conteúdo de sal têm menor prevalência de hipertensão arterial sistêmica, e a pressão arterial não se eleva com a idade. Entre os índios Yanomami, que têm baixa ingestão de sal, não foram observados casos de hipertensão arterial. ⁽³²⁾ Em população urbana brasileira, foi identificada maior ingestão de sal nos níveis socioeconômicos mais baixos.

Obesidade: O excesso de massa corporal é um fator predisponente para a hipertensão arterial sistêmica, podendo ser responsável por 20% a 30% dos casos de hipertensão arterial; ⁽³³⁾ 75% dos homens e 65% das mulheres apresentam hipertensão diretamente atribuível a sobrepeso e obesidade. Apesar do ganho de peso estar fortemente associado com o aumento da pressão arterial, nem todos os indivíduos obesos tornam-se hipertensos.

Estudos observacionais mostraram que ganho de peso e aumento da circunferência da cintura são índices prognósticos importantes de hipertensão arterial, sendo a obesidade central um importante indicador de risco cardiovascular. ⁽³³⁻³⁴⁾

Estudos sugerem que obesidade central está mais fortemente associada com os níveis de pressão arterial do que a adiposidade total. ⁽³⁵⁾ Indivíduos com nível de pressão arterial ótimo, que ao correr do tempo apresentam obesidade central, têm maior incidência de hipertensão. ⁽³⁵⁾ A perda de peso acarreta redução da pressão arterial. ⁽³⁶⁾

Álcool: O consumo elevado de bebidas alcoólicas como cerveja, vinho e destilados aumenta a pressão arterial. O efeito varia com o gênero, e a magnitude está associada à quantidade de etanol e à frequência de ingestão. ⁽³⁷⁾ O efeito do consumo leve a moderado de etanol não está definitivamente estabelecido. Verifica-se redução média de 3,3 mmHg (2,5 a 4,1 mmHg) na pressão sistólica e 2,0 mmHg (1,5 a 2,6 mmHg) na pressão diastólica com a redução no consumo de etanol. ⁽³⁸⁾ Estudo observacional ⁽³⁷⁾ indica que o consumo de bebida alcoólica fora de refeições aumenta o risco de hipertensão, independentemente da quantidade de álcool ingerida.

Sedentarismo: O sedentarismo aumenta a incidência de hipertensão arterial sistêmica. Indivíduos sedentários apresentam risco aproximado 30% maior de desenvolver hipertensão que os ativos. ^(39,40)

O exercício aeróbio apresenta efeito hipotensor maior em indivíduos hipertensos que normotensos. ⁽⁴¹⁾ O exercício não aeróbico possui efeito hipotensor semelhante, mas menos consistente. ⁽⁴²⁾

Outros fatores de risco cardiovasculares: A presença de fatores de risco cardiovascular ocorre mais comumente na forma combinada. ⁽⁴³⁾ Além da predisposição genética, fatores ambientais podem contribuir para uma agregação de fatores de risco cardiovascular em famílias com estilo de vida pouco saudável. ⁽⁴⁴⁾

Em amostras da nossa população, a combinação de fatores de risco entre indivíduos hipertensos parece variar com a idade, predominando a inatividade física, o sobrepeso, a hiperglicemia e a dislipidemia ⁽²³⁾ A obesidade aumenta a prevalência da associação de múltiplos fatores de risco. ^(45,46)

1.3.5. Taxas de conhecimento, controle e tratamento da hipertensão arterial

Estudo brasileiro revelou que, em indivíduos adultos, 50,8% sabiam ser hipertensos, 40,5% estavam em tratamento e apenas 10,4% tinham pressão arterial controlada (< 140/90 mmHg) ⁽⁴⁷⁾. Idade avançada, obesidade e baixo nível educacional mostraram-se associados a menores taxas de controle. ⁽²⁷⁾

A HAS é um das principais causas de insuficiência cardíaca crônica no Brasil ⁽¹³⁾ e, em nosso meio, a terceira causa. O prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à HAS, na ausência de coronariopatia obstrutiva concomitante, é ainda sombrio, com mortalidade de 76% em cinco anos. ⁽⁴⁸⁾ Idade, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e uso terapêutico de Beta-Bloqueador são determinantes prognósticos independentes de mortalidade geral para pacientes portadores de insuficiência cardíaca sistólica secundária à HAS.

1.4. Doença de Chagas e hipertensão Arterial Sistêmica

Com base nos dados epidemiológicos acima apresentados relativos à hipertensão arterial sistêmica, torna-se claro que não deve ser raro haver pacientes hipertensos chagásicos, especialmente em áreas endêmicas da tripanossomíase. De fato, em áreas onde a doença de Chagas é endêmica, cerca de 30% da população apresenta hipertensão arterial sistêmica. ⁽⁴⁹⁾ Conseqüentemente, 33% dos pacientes portadores da doença de Chagas apresentam, também, hipertensão arterial sistêmica. ⁽⁵⁰⁾ A insuficiência

cardíaca crônica afeta cerca de 8% dos pacientes com doença de Chagas e concomitante hipertensão arterial sistêmica. ⁽⁵⁰⁾

Apesar da alta frequência com que se podem encontrar pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica, pouco se sabe a respeito do impacto da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

1.5. Objetivo

A finalidade deste trabalho foi avaliar o impacto da hipertensão arterial sistêmica na evolução clínica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica associada à doença de Chagas.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Casuística

Foram incluídos na investigação 353 pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas, isto é, aqueles com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 55% pelo método de Teicholz no ecocardiograma convencional ou < 50% na cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas, e sorologia positiva (através de hemoaglutinação e imunofluorescência) após suspeita epidemiológica. Esses pacientes foram tratados prospectiva e rotineiramente no Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital de Base de São José do Rio Preto no período de janeiro de 2000 a abril de 2008. Para os pacientes que também possuíam Hipertensão Arterial Sistêmica foi usado o critério do JNC VII que define hipertensão arterial sistêmica inicial com pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e a pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, seguindo normas corretas e regulares para aferir a pressão, na admissão para tratamento.

Nos pacientes que não apresentavam hipertensão arterial sistêmica no exame admissional, e que tomavam drogas que potencialmente poderiam controlar os níveis pressóricos sistêmicos, o critério para inclusão no estudo foi

1. documentação de hipertensão arterial sistêmica no prontuário médico ou
2. tratamento prévio para hipertensão arterial sistêmica referido pelo paciente.

Os pacientes hipertensos foram submetidos a estudo coronariográfico para exclusão de doença coronariana arteriosclerótica obstrutiva. Naqueles que

não puderam ser submetidos ou que recusaram o exame invasivo, utilizou-se a cintilografia perfusional do miocárdio para a exclusão de doença coronariana concomitante.

2.2 Métodos

Trata-se de estudo de coorte longitudinal prospectivo. No exame admissional no ambulatório acima mencionado, os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico completo, eletrocardiograma basal, exames laboratoriais (dosagem de sódio, potássio, hemograma completo, creatinina), ecocardiograma bidimensional. Durante a anamnese, a gravidade da Insuficiência Cardíaca Crônica foi estabelecida de acordo com os critérios da Sociedade Nova-iorquina de Cardiologia, enquanto que no exame físico determinaram-se a pressão arterial sistólica, a pressão arterial diastólica e a frequência cardíaca em repouso.

Os pacientes receberam tratamento com inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina e agentes Beta-Bloqueadores, nas doses recomendadas pelas diretrizes internacionais e nacionais. ⁽¹³⁾ Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida) foram administrados para pacientes com evidências de congestão sistêmica ou pulmonar na dosagem necessária para provocar o reaparecimento da euvolemia. Pacientes no grau III/IV da Sociedade Nova-iorquina de Cardiologia receberam também digoxina. (0.125 mg/dia nos pacientes acima de 65 anos e 0,25 mg/dia nos demais pacientes).

Foram selecionadas e analisadas 39 variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, que poderiam estar associadas a um prognóstico desfavorável nos pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica e Cardiomiopatia da doença de Chagas. As variáveis estão listadas a seguir:

1. *Demográficas e clínicas*: idade, sexo, classe funcional (I a IV), etiologia da cardiomiopatia, necessidade de hospitalização durante o estudo, necessidade de suporte inotrópico, uso de inotrópicos, evolução para óbito ou transplante cardíaco, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica sistólica, pressão arterial sistêmica diastólica.

2. *Tratamento Medicamentoso*: avaliação do uso das seguintes classes de medicamentos: inibidores da enzima de conversão de angiotensinogênio em angiotensina (ramipril, enalapril, captopril), antagonista do receptor de angiotensina II (losartan), beta-bloqueadores (carvedilol, metoprolol), digitálicos (digoxina), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida), inibidores da aldosterona (espironolactona), antiarrítmicos (amiodarona).

3. *Laboratoriais*: sódio, potássio, creatinina, hemoglobina.

4. *Eletrocardiográfica*: presença de ritmo de fibrilação atrial, presença de marca passo definitivo, presença de cardioversor-desfibrilador implantável, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, zona eletricamente inativa, presença de extrassistolia ventricular.

5. *Ecocardiográficas*: diâmetro diastólico ventricular esquerdo, diâmetro sistólico ventricular esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, presença de disfunção segmentar; fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

2.3. Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão, enquanto que as variáveis contínuas sem distribuição normal foram apresentadas pela mediana seguida dos percentis (25%, 75%). Variáveis categóricas são apresentadas como número (percentual).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (versão 16.0). O teste do X^2 foi empregado na comparação de variáveis descontínuas entre os grupos com Cardiomiopatia Chagásica junto com Hipertensão Arterial e aquele apenas com Cardiomiopatia da doença de Chagas.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para identificar fatores de predição independentes de mortalidade geral para a população estudada. As variáveis associadas à mortalidade geral no modelo uni variado em nível de $p < 0,05$ foram empregadas no modelo multivariado no modo "forward". Contudo, o teste de Spearman foi usado para correlacionar variáveis contínuas que tinham se associado de forma significativa no modelo uni variado. Quando houvesse correlação entre duas variáveis nesse modelo, selecionava-se aquela que apresentava o maior coeficiente de Wald para ser analisada no modelo multivariado. Isso foi feito na tentativa de se manter a

relação uma variável no modelo multivariado para cada 10 eventos, no caso, mortalidade geral, evitando-se, assim, o fenômeno de “overfitting”.

O poder discriminante das variáveis contínuas de predição de morte foi determinado pela estatística C através do cálculo da área da curva ROC (“Receiver-Operating Characteristic curve”). Valores $>0,60$ foram considerados significantes. O melhor valor de corte para as variáveis de predição contínua foi estabelecido pela curva ROC.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado na construção da curva de estimativa de probabilidade de sobrevida de cada população. A comparação das estimativas de sobrevida das duas populações foi feita pelo teste log-rank.

Em todas as circunstâncias, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

2.4. Caracterização da amostra

Trezentos e cinquenta e três pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram, assim, incluídos na investigação. A **Tabela 1** exhibe os dados clínico-demográficos da coorte estudada.

Tabela 1. Aspectos clínicos basais da população estudada (n=353).

Idade (anos)	57 ± 14
Masculino	225 (64%)
Feminino	128 (36%)
Classe III e IV (NYHA)	112 (32%)
Hospitalização prévia	234 (66%)
Suporte Inotrópico	90 (25%)
Frequência Cardíaca (bpm)	71 ± 15
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	113,8 ± 20,3
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	73,6 ± 12,9
Tempo de Acompanhamento (meses)	29 ± 26

NYHA = Associação Nova Iorque de Cardiologia; bpm=batimentos por minuto

A **Tabela 2** mostra o percentual do tipo de medicamento utilizado em toda a coorte de pacientes prospectivamente acompanhados ambulatorialmente. A tabela 3, por sua vez, resume os achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos de toda a coorte estudada neste trabalho.

O Cardioversor-desfibrilador implantável foi utilizado em 29 (8%) pacientes, enquanto que 160 (45%) pacientes foram tratados com marca passo definitivo.

Tabela 2. Medicções utilizadas pelos pacientes que compõem a população estudada (n=353).

IECA	327 (93%)
Ramipril	14 (4%)
Enalapril	113 (32%)
Captopril	138 (39%)
LOSARTAN	69 (19%)
BETABLOQUEADOR	197 (56%)
Carvedilol	162 (46%)
Metoprolol	39 (11%)
DIURÉTICO	297 (84%)
Furosemida	276 (78 %)
Hidroclorotiazida	56 (16%)
ESPIRONOLACTONA	231 (65%)
AMIODARONA	125 (35%)
DIGOXINA	231 (65%)

IECA=Inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina I;

Tabela 3. Achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos da população estudada (n=353).

Fibrilação Atrial	98 (28%)
Bloqueio de Ramo Esquerdo	66 (19%)
Bloqueio Divisional Antero Superior	132 (37%)
Bloqueio de Ramo Direito	134 (38%)
Zona Elétrica Inativa (baixa voltagem)	17 (5%)
Extrassístole Ventricular	143 (40%)
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	63,5 ± 9,1
Diâmetro Sistólico do VE (mm)	52,3 ± 10,4
Diâmetro do Ventrículo Direito (mm)	24,6 ± 7,2
Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (%)	36,1 ± 11,9

VE= Ventrículo esquerdo

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

A média da frequência cardíaca foi maior nos pacientes com Cardiomiopatia Chagásica e Hipertensão Arterial Sistêmica (**Tabela 4**). O BRA geralmente utilizado foi o Losartan. Dentre os Beta-bloqueadores (carvedilol e metoprolol foram os utilizados nesta investigação), ambos foram mais utilizados no tratamento dos pacientes que tinham Cardiomiopatia Chagásica com Hipertensão. Também foi menor nos chagásicos hipertensos a proporção dos pacientes que tomaram antiarrítmicos (**Tabela 4**).

Em comparação com os pacientes com Cardiomiopatia Chagásica não associada à hipertensão arterial sistêmica, os pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas e Hipertensão Sistêmica apresentaram maior frequência de bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His e bloqueio fascicular anterior esquerdo, e menor frequência de bloqueio completo do ramo direito do feixe de His. A disfunção segmentar detectada pelo eco cardiograma foi mais frequentemente encontrada nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica de etiologia chagásica. A proporção de pacientes com marca passo cardíaco foi maior nos pacientes chagásicos sem doença hipertensiva.

Tabela 4. Dados dos pacientes com Cardiomiopatia da doença de Chagas e do grupo de Chagásicos com Hipertensão Arterial Sistêmica.

	Doença de Chagas (n= 246)	Chagásicos Hipertensos (n=107)	População Geral (n=353)
Idade (anos)	55 ± 14*	63 ± 11	53 ± 15
Classe III e IV (NYHA)	78 (32%)	34 (32%)	112 (32%)
Hospitalização	155 (63%)	79 (74%)	234 (66%)
Suporte Inotrópico	68 (28%) *	22 (21%)	90 (25%)
Frequência Cardíaca (bpm)	71 ± 15	72 ± 15	71 ± 15
IECA	229 (93%)	98 (92%)	327 (93%)
Ramipril	14 (6%)	0 (0%)	14 (4%)
Enalapril	75 (30%)	38 (36%)	113 (32%)
Captopril	94 (38%) *	44 (41%)	138 (39%)
LOSARTAN	51 (21%)	17 (16%)	68 (19%)
BETABLOQUEADOR	128 (52%)	69 (64%) **	197 (56%)
Carvedilol	106 (43%)	56 (53%) **	162 (46%)
Metoprolol	24 (10%)	15 (14%)	39 (11%)
DIURÉTICO	203 (82%)	94 (88%)	297 (84%)
Furosemida	194 (79%)	82 (77 %)	276 (78 %)
Hidroclorotiazida	32 (13%)	24 (22%)	56 (16%)
ESPIRONOLACTONA	165 (67%)	66 (62%)	231 (65%)
AMIODARONA	97 (39%) ***	28 (26%)	125 (35%)
DIGOXINA	176 (72%)	55 (51%)	231 (65%)
Fibrilação Atrial	69 (28%)	29 (27%)	98 (28%)
Cardioversor-desfibrilador Implantável	23 (9%)	6 (6%)	29 (8%)
Marca passo Cardíaco	124 (50%) *	36 (34%)	160 (45%)
Bloqueio de Ramo Esquerdo	41 (17%)	25 (23%) *	66 (19%)
Bloqueio de Ramo Direito	99 (40%) *	35 (33%)	134 (38%)
Bloqueio Divisional Antero Superior	99 (40%)	33 (31%) **	132 (37%)
Zona Elétrica Inativa (Baixa Voltagem)	12 (5%)	5 (5%)	17 (5%)
Extrassístole Ventricular	113 (46%)	30 (28%)	143 (40%)
Disfunção Segmentar	91 (37%) *	64 (60%)	155 (44%)

NYHA = Associação Nova Iorque de Cardiologia; PA = Pressão Arterial; IECA = Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensinogênio em Angiotensina I; *p<0,005; **p<0,03; ***p=0,006.

Na análise uni variada, a pressão arterial sistólica e a diastólica associaram-se à mortalidade geral. Contudo, apenas os dados referentes à pressão arterial sistólica foram incluídos no modelo multivariado em virtude do maior coeficiente de Wald observado com relação a essa variável. Também houve correlação entre os dados relacionados ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Como o coeficiente de Wald foi maior observado na variável diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, ele foi incluído isoladamente na análise multivariada. Os dados da análise uni variada e multivariada são apresentados na **Tabela 5**.

A probabilidade de sobrevida dos pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica com hipertensão arterial sistêmica associada é comparada à dos pacientes chagásicos sem hipertensão na **Figura 1**. Nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, a probabilidade de sobrevida foi 74%, 55%, 44%, 36% e 30% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente. Em contraste, a probabilidade de sobrevida em paciente com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica foi de 98%, 95%, 88%, 82% e 74% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente ($p < 0,005$).

Tabela 5. Resultados da análise uni variada e multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

Variável	Razão de Risco	IC 95%	P
Análise Univariada			
Chagas	0,22	0,13 to 0,38	<0,005
Suporte Inotrópico	1,73	1,22 to 2,45	0,002
BFAE	1,55	1,11 to 2,18	<0,005
Enalapril	0,41	0,26 to 0,65	<0,005
Captopril	2,42	1,72 to 3,43	<0,005
Losartan	0,60	0,37 to 0,97	0,04
Beta-Bloquador	0,32	0,22 to 0,46	<0,005
Digoxina	6,01	3,39 to 10,66	<0,005
Furosemida	3,50	1,89 to 6,50	<0,005
Espironolactona	2,93	1,85 to 4,64	<0,005
Amiodarona	1,57	1,12 to 2,20	0,009
PAS*	0,97	0,96 to 0,98	<0,005
PAD*	0,96	0,95 to 0,98	<0,005
DDVE	1,05	1,03 to 1,08	<0,005
DSVE	1,06	1,05 to 1,08	<0,005
DVD	1,03	1,00 to 1,03	0,01
FEVE***	0,94	0,92 to 0,96	<0,005
Na****	0,90	0,87 to 0,94	<0,005
Análise Multivariada			
Chagas	4,45	2,54 to 7,79	<0,005
DSVE	1,04	1,02 to 1,06	<0,005
Suporte inotrópico	1,97	1,36 to 2,85	<0,005
Beta-Bloqueador	0,35	0,24 to 0,51	<0,005
Espironolactona	1,68	1,03 to 2,74	0,04

IC=Intervalo de Confiança; BFAE=Bloqueio fascicular anterior; PAS=Pressão Arterial Sistólica;* Coeficiente-B -0,03; **Coeficiente-Beta -0,34; DDVE=Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE=Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DVD=Diâmetro do Ventrículo Direito; FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; *** Coeficiente-Beta (-0,01); ****Coeficiente-Beta -0.10

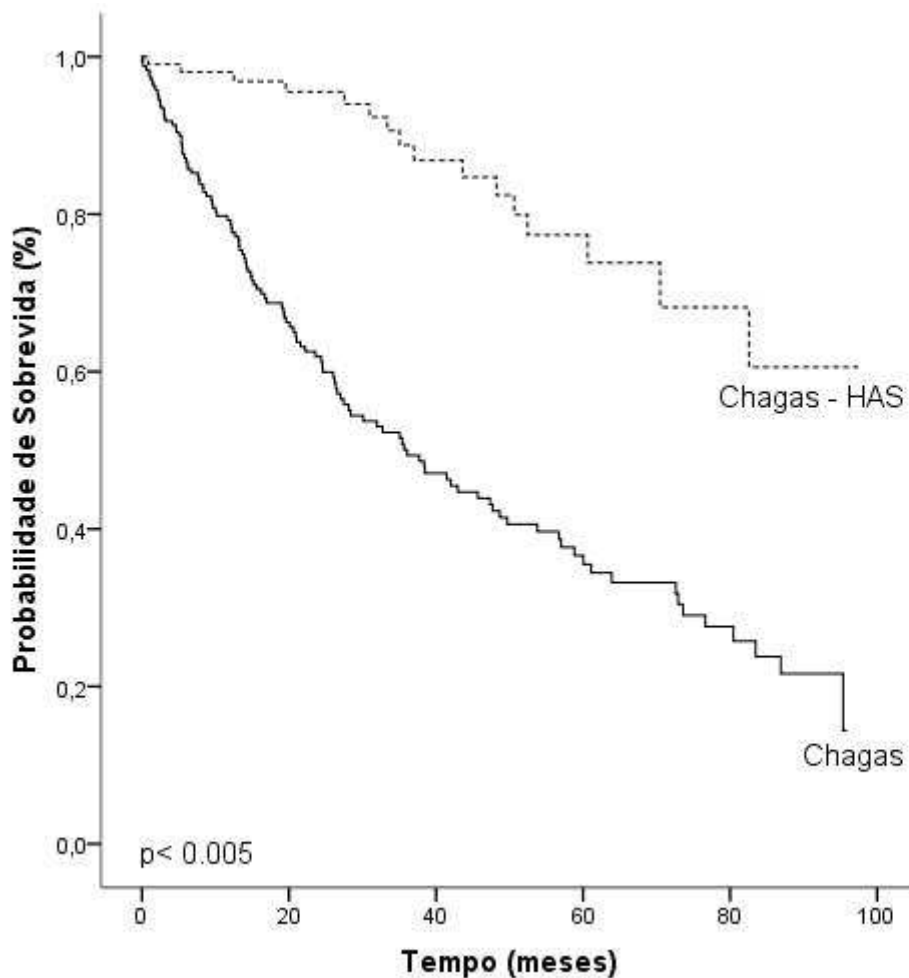


Figura 1. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica em comparação com a probabilidade de sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas.

O estudo mostrou que 90 (25%) pacientes necessitaram de suporte inotrópico durante o acompanhamento clínico; 68 (28%) com tinham Cardiomiopatia Chagásica e 22 (21%) com a associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica. Nos pacientes que usaram suporte inotrópico, a probabilidade de sobrevivência foi 68%, 51%, 36%, 28% e 17% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente, e 86%, 74%, 66%, 60% e 54% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente, nos pacientes que não necessitaram de

suporte inotrópico durante o acompanhamento clínico ($p < 0,005$). A **Figura 2** ilustra estes achados.

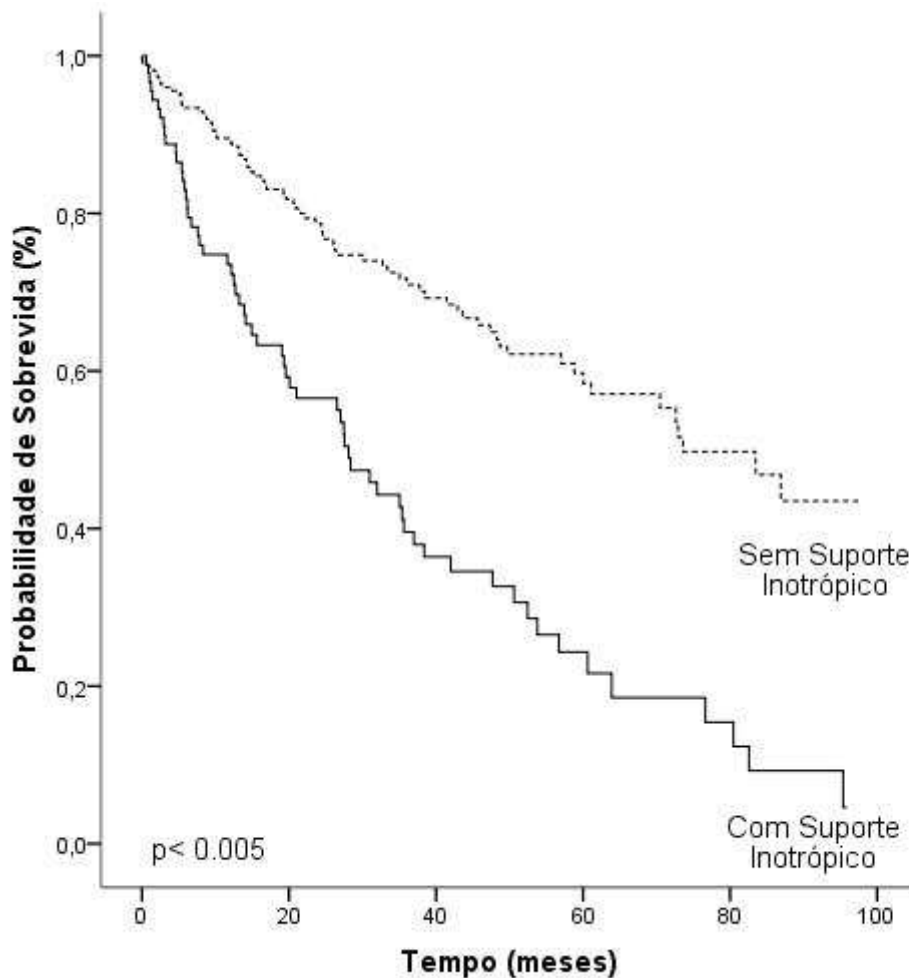


Figura 2. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica e insuficiência cardíaca crônica, com ou sem hipertensão arterial sistêmica associada, de acordo com a presença ou não de necessidade de suporte inotrópico.

O tratamento medicamentoso com betabloqueador foi realizado com 197 (56%) indivíduos; 128 (52%) pacientes tinham Cardiomiopatia Chagásica e 69 (64%) tinham hipertensão arterial sistêmica associada à doença de Chagas. A probabilidade de sobrevivência foi 93%, 85%, 78%, 72% e 61% aos 12, 24, 36, 48

e 60 meses, respectivamente para os pacientes que receberam terapia com Beta-Bloqueadores, e 68%, 49%, 36%, 28% e 24%, respectivamente para pacientes que não receberam esse tratamento ($p < 0,005$), como mostra a

Figura 3.

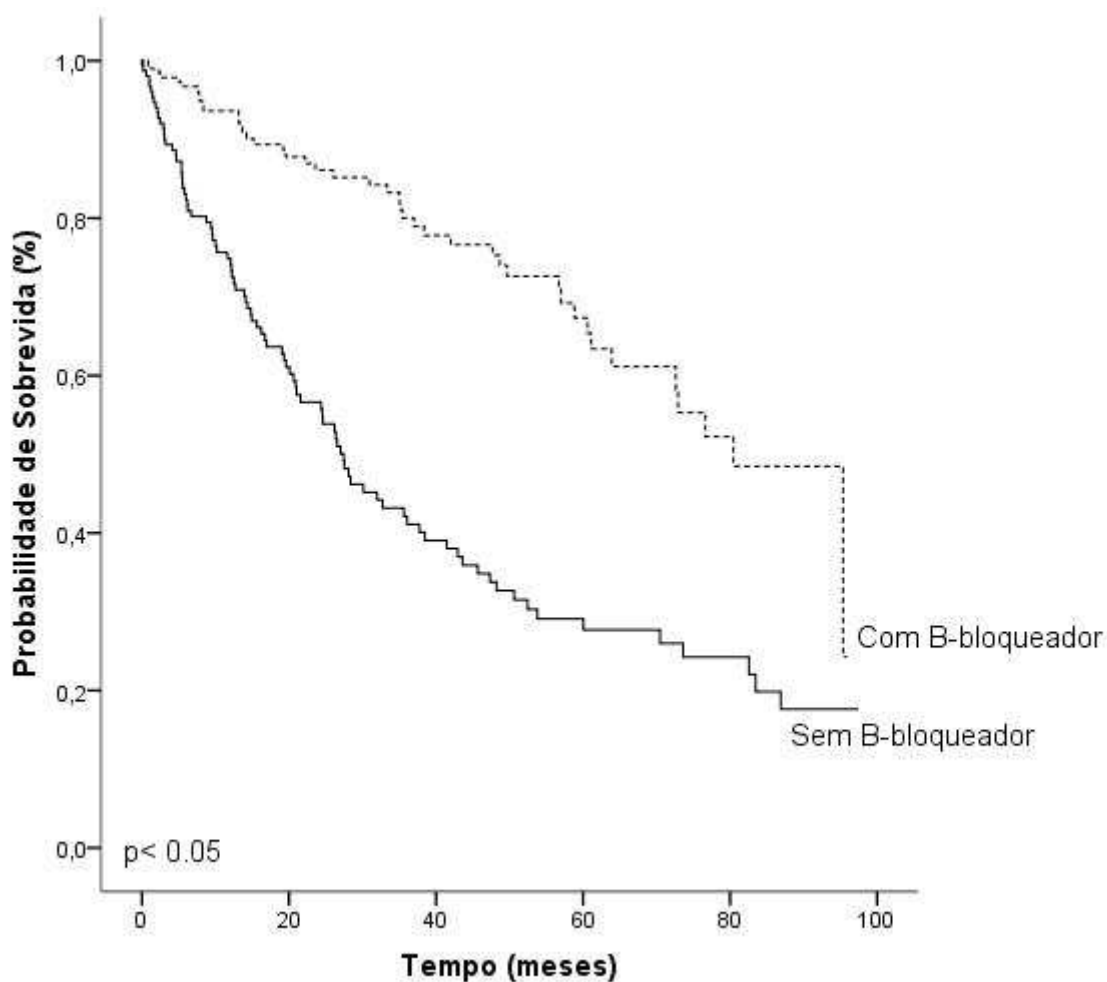


Figura 3. Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica e insuficiência cardíaca crônica, associado ou não à hipertensão arterial sistêmica, de acordo com a presença ou não de tratamento com agentes Beta-Bloqueadores.

Analisaram-se também as chances de sobrevida em pacientes que tinham o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo menor ou igual a 53 mm em comparação com os pacientes que possuíam esse valor que 53 mm, obtido pela curva ROC (área sob a curva= =0,70; sensibilidade= 65%; 1-sensibilidade=64%). A probabilidade de sobrevida foi 75%, 64%, 50%, 46% e 42% aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, respectivamente, para os pacientes com diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo > ou igual a 53 mm, e 86%, 71%, 63%, 53% e 45%, respectivamente, para os pacientes com diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo < 53 mm ($p < 0,005$).

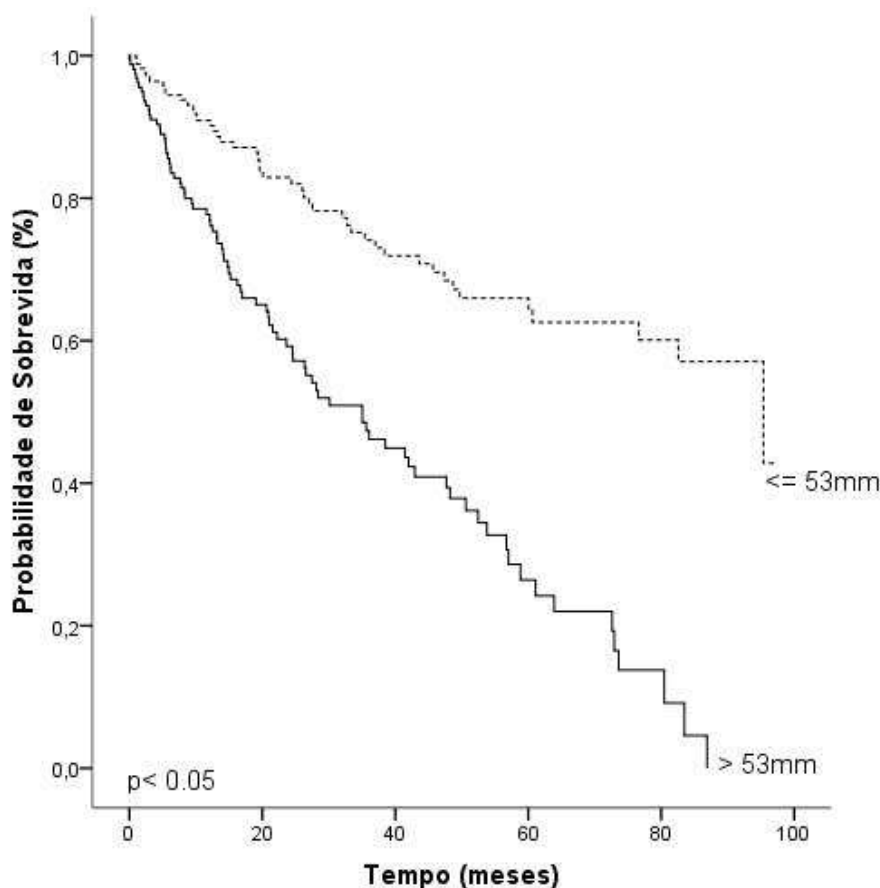


Figura 4. Probabilidade de sobrevida de pacientes com Cardiomiopatia Chagásica, com ou sem hipertensão arterial sistêmica associada, dicotomizada de acordo com o valor do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo determinado pela curva ROC.

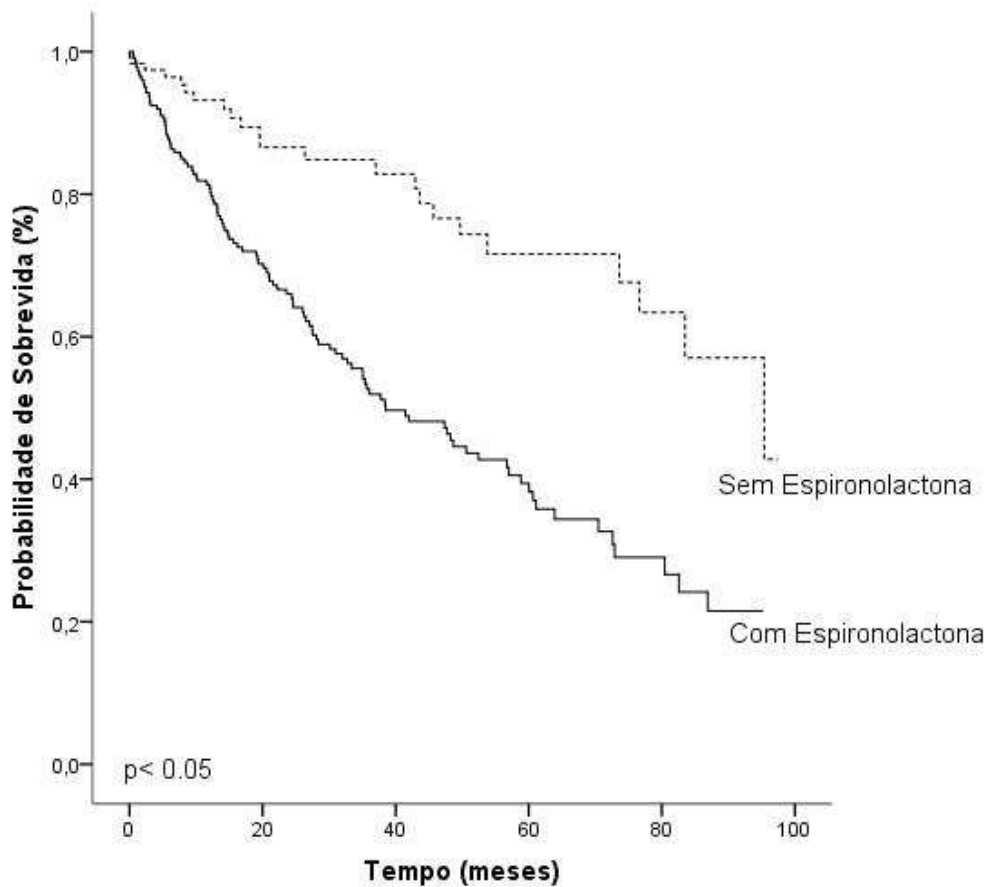


Figura 5. Probabilidade de sobrevivência de pacientes em uso e naqueles que não tomaram espironolactona durante o período do estudo.

A probabilidade de sobrevivência aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses foi de 92%, 86%, 84%, 76% e 71%, respectivamente, nos pacientes que não ingeriam espironolactona, e 76%, 60%, 46%, 40% e 33%, respectivamente, no grupo que ingeriu esta droga ($p < 0,05$).

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Esta investigação mostra claramente que a associação com HAS, ao contrário do que se poderia esperar, diminui a probabilidade de morte de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca sistólica crônica. Além disso, a falta de associação com a HAS é um fator de predição independente de mortalidade de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica sistólica. Esta conclusão deriva de uma análise de regressão multivariada realizada na maior coorte de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca crônica sistólica até agora estudada. Neste sentido, portanto, este trabalho é único.

A explicação para este resultado inesperado é difícil. Em teoria, a doença de Chagas e HAS pode comprometer o miocárdio através de caminhos diferentes, mas complementares. A Doença de Chagas é caracterizada pela presença de grandes áreas de fibrose confluyente e reparadora, disseminadas por todo o miocárdio. ⁽⁵⁰⁾ Ao mesmo tempo, observa-se a presença de infiltrado mononuclear disseminado pelo miocárdio ⁽⁵⁰⁾ o que parece para ativar a liberação de citocinas pró-inflamatórias. ⁽⁵¹⁾ Por sua vez, as citocinas pró-inflamatórias poderiam levar à trombose microvascular, espasmo microvascular e necrose do miocárdio, semelhante ao que ocorre nas cardiomiopatias tóxicas, particularmente aquela induzida por catecolaminas, ⁽⁵²⁾ e, finalmente, fibrose reparadora.

Em pacientes hipertensos, uma grande quantidade de fibrose intersticial disseminada por todo o miocárdio já foi detectada. ⁽⁵³⁾ Isto poderia levar a um

desequilíbrio entre a massa ventricular e o aporte sanguíneo, ⁽⁵⁴⁾ provocando isquemia miocárdica crônica, apoptose, e aparecimento de fibrose reparadora.

Portanto, a associação da doença de Chagas com HAS poderia levar a um processo de remodelamento ventricular esquerdo mais intenso e morte. Mas este não foi o caso.

Uma possível explicação para o melhor resultado dos pacientes com a doença de Chagas e HAS foi o fato de que tais pacientes receberam a terapia com beta-bloqueador com mais frequência do que pacientes com doença de Chagas sem HAS. Além disso, a terapia com B-Bloqueador esteve negativamente associada com a mortalidade na coorte de nossos pacientes. A terapia beta-bloqueadora foi associada com reversão das alterações eletrocardiográficas em um modelo de rato da doença de Chagas. ⁽⁵⁵⁾ Além disso, um efeito benéfico sobre o estado clínico ⁽⁵⁶⁾ e da função ventricular esquerda tem sido observada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas. ^(56,57) Mais importante, a terapia com beta-bloqueador pode também estar associada à melhora de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas. ^(58,59)

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à HAS, a terapia beta-bloqueadora melhora a sobrevida. ⁽⁶⁰⁾ Como a pressão arterial sistêmica foi maior no grupo Chagas-HAS do que nos pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas sem HAS concomitante, é possível que pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à associação de HAS e doença de Chagas poderiam receber beta-bloqueador como terapia mais

freqüentemente do que pacientes com a doença de Chagas isolada, explicando assim a diferença na sobrevida entre pacientes portadores da associação de doença de Chagas e HAS em relação aos pacientes com a cardiomiopatia da doença de Chagas isolada.

Os efeitos benéficos de agentes beta-bloqueadores na terapia de pacientes chagásicos, e talvez em pacientes chagásicos com HAS, podem estar relacionados às peculiaridades da patogênese da cardiopatia chagásica crônica, ou seja, a interação de autoimunidade, desarranjo microvascular e disfunção autonômica. Acredita-se que os efeitos somatórios desses fenômenos possam produzir lesões do miocárdio levando à remodelação ventricular como processo irreversível.⁽⁶¹⁾ No contexto da insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à cardiomiopatia da doença de Chagas, a disfunção autonômica intracardíaca sugerindo hiperatividade simpática⁽⁶²⁾ pode desempenhar um papel central no desenvolvimento da lesão do miocárdio por um efeito tóxico direto,⁽⁵²⁾ ou isquemia induzida por alterações do tônus das artérias coronarianas.⁽⁶³⁾ Em pacientes com doença de Chagas e HAS associada, insuficiência parassimpática também foi observada.⁽⁶⁴⁾ Conjuntamente, estes fatos podem explicar, pelo menos em parte, o papel da terapia com beta-bloqueador na melhoria da sobrevida de pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica em comparação com pacientes chagásicos sem HAS.

Os outros dois fatores de predição independentes de mortalidade geral detectados no presente trabalho foram a necessidade de suporte inotrópico,

bem como a dilatação ventricular esquerda, detectados na população de pacientes composta por indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à cardiomiopatia Chagásica, ⁽⁵⁹⁾ associada ou não à HAS. ⁽⁴⁶⁾ Eles refletem profundamente a irreversibilidade do remodelamento ventricular esquerdo e podem predispor o paciente à morte súbita e morte por insuficiência cardíaca. ⁽⁶⁵⁾

O primeiro pode ser a consequência de uma ativação inadequada do reflexo Bezold-Jarish provavelmente levando a bloqueio atrioventricular avançado, ou arritmias ventriculares secundárias à quantidade de fibrose generalizada, que pode fornecer o substrato para vários focos de reentrada.

Outro resultado inesperado deste estudo foi o aumento da mortalidade geral nesta população associada ao uso de espironolactona, que também foi um fator de risco para a mortalidade na casuística apresentada aqui. Esta foi outra surpresa. Em um modelo animal da doença de Chagas, o uso crônico de espironolactona foi associado com diminuição do remodelamento ventricular esquerdo e inflamação do miocárdio e maior sobrevida. ⁽⁶⁶⁾ Clinicamente, demonstrou-se que a associação de enalapril com espironolactona diminui o índice cardiotorácico, os níveis séricos de BNP e os níveis séricos de quimiocinas, além de aumentar os índices de qualidade de vida e função ventricular esquerda em pacientes com uma fração de ejeção ventricular basal < 45%. ⁽⁵⁷⁾ A espironolactona nunca foi reconhecida como um fator de risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária a miocardiopatia chagásica na era contemporânea. ^(58, 59, 67,69) Tendo em vista que a proporção de pacientes que receberam espironolactona

foi semelhante nos pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas associada ou não à HAS, a dose média diária de espironolactona esteve dentro da faixa terapêutica em ambos os grupos, e a significância estatística foi marginal, é possível que tal dado tenha surgido em virtude de flutuação estatística. Outra possibilidade é a presença de anormalidades nos níveis séricos de potássio. De fato, os níveis séricos de potássio foram medidos apenas na data de admissão ao estudo. Não se sabe se a medida seriada dos níveis séricos de potássio poderia determinar hiperpotassemia, provocando reajustes nas doses do fármaco, e o conseqüente não aumento da mortalidade geral. ⁽⁶⁵⁾ Independentemente do mecanismo subjacente, nossos achados sugerem que os indicadores de mortalidade para um grupo composto de pacientes chagásicos com e sem HAS são semelhantes aos observados em uma coorte de pacientes com doença de Chagas sem HAS.

Este estudo é um estudo prospectivo, tipo coorte longitudinal. Questões terapêuticas são difíceis de ser abordadas em estudos observacionais, porque as dificuldades em evitar viés de seleção em vista da falta de mascaramento e de randomização, como nos ensaios clínicos. Da mesma forma, outros fatores não medidos em estudos longitudinais podem ter contribuído para alguns resultados deste estudo, como, por exemplo, a associação de espironolactona com mortalidade geral. Assim, nossos dados referentes à associação de beta-bloqueador de terapia e uso de espironolactona deve ser recebida com cautela. No entanto, nossa coorte de pacientes recebeu o tratamento padrão de uma clínica especializada em insuficiência cardíaca, sob a supervisão do mesmo médico durante o período do estudo, evitando-se, assim, vieses de detecção e

tratamento. Além do mais, não houve “overfitting” na população estudada, pois o intervalo de confiança obtido em cada variável de predição independente de mortalidade geral foi estreito, mostrando precisão dos resultados. Em um contexto no qual não há tratamento baseado em evidências, os fatos acima apresentadas podem neutralizar, pelo menos em parte, o potencial de surgimento de viés observado em estudos observacionais.

Com a melhor execução das políticas gerais de saúde pública em geral, tem havido um aumento da expectativa de vida da pessoa no Brasil. Isto pode também se estender a pacientes com doença de Chagas crônica, em especial para aqueles que vivem em áreas mais ricas do país. Por outro lado, a doença de Chagas está longe de controle na América do Sul. Portanto, haverá cada vez mais co-morbidades em pacientes com doença de Chagas no futuro. Este artigo parece ser o primeiro a abordar o impacto de uma dada comorbidade em pacientes com esta condição clínica.

5. CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à associação de doença de Chagas e hipertensão arterial sistêmica tem melhor evolução clínica do que aqueles com insuficiência cardíaca crônica sistólica secundária à doença de Chagas de forma isolada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silveira. Grupo de trabalho em Doença de Chagas. Brasília: FUNASA, Ministério da Saúde, 2000.
2. Chagas' disease-an epidemic that can no longer be ignored. *Lancet* 2006; 368(9536): 619.
3. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública - Sucam. Alguns aspectos econômicos e de custo-benefício em doença de chagas no Brasil, informações epidemiológicas. Brasília: Ministério da Saúde, 1987.
4. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nóbrega G. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956; 14(6): 1035-60.
5. Dias JCP. História natural. In: Cançado RJ, Chuster M, editores. *Cardiopatía chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 99-113.
6. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(5): 577-591.
7. Bestetti RB, Ariolli MT, do Carmo JL, Passos AD, Santos CR, Machado Júnior O, et al. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with chagas'disease. *Int J Cardiol* 1992; 35(3): 371-6.

8. Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65(4): 377-87.
9. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araújo RR, Navarro MA, Muccilo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52(1):147-51.
10. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of chagas'heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997; 60(2):187-93.
11. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008; 131: 9-17.
12. Bertolino ND, Bestetti RB, Cardinalli Neto A, Theodoropoulos, TAD. Evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica na fila de espera de transplante cardíaco. In: XXX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2010.
13. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. III Brazilian guidelines of chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (suppl I):1-71.
14. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 102:239–247.

15. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JÁ, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol* 2008; 128: 22-9.
16. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (1. Supl. 1): 1-15.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
18. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996; 273:1571-6: Wright JM, Lee CH, Chamber GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. *JAMA* 1999; 161:25-32.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Técnico – Hipertensão Arterial Sistêmica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
20. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J* 2005; 123(1): 3-4.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras

de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (1 Supl 1): 1-52.

22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
23. IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension Work Groups. IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2004;82 Supl 4:7-22.
24. Matos AC, Ladeia AM. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(3):297-302.
25. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358(9294):1682-6.
26. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, Leip EP, Vasan RS, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111(9):1121-7.
27. Firmo JOA, Barreto SM, Lima-Costa MF. The Bambui Health and Aging Study (BHAS): factors associated with the treatment of hypertension in older adults in the community. *Cad Saude Publica* 2003; 19(3):817-27.

28. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
29. Lessa I. Epidemiologia Insuficiência Cardíaca e da Hipertensão Arterial Sistêmica no Brasil. *Rev Bras. Hipertens* 2001; 8(4): 383-392.
30. Drummond M, Barros MBA. Desigualdades socioespaciais na mortalidade do adulto no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 1999; 2(1/2):34-49.
31. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; 267(9):1213-20.
32. Mancilha-Carvalho JJ, Souza e Silva NA. The Yanomami Indians in the INTERSALT Study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(3):289-300.
33. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation on obesity, WHO/NUT/NCD/98.1. Geneva: World Health Organization; 1998.
34. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimaraes A, Lerario D, Ferreira SR, et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2003;49(3):306-311.

35. Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, Lee ET, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006;47(2):162-7.
36. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42(5):878-84.
37. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension* 2004; 44(6):813-9.
38. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension* 2001;38(5):1112-7.
39. Paffenbarger RS Jr, Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med* 1991; 23(3):319-27.
40. Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2):265-7.
41. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136(7):493-503.
42. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(2):251-9.

43. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(10):1104-9.
44. Knuiman MW, Divitini ML, Welborn TA, Bartholomew HC. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. *Ann Epidemiol* 1996; 6(3):188-94.
45. Vanhala MJ, Pitkajarvi TK, Kumpusalo EA, Takala JK. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(4): 369-74.
46. Rolande DMS, Fantini JP, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA, Bestetti RB. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* (no prelo).
47. Gus I, Hertzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do sul. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(5): 429-33.
48. Freitas OC, Resende de Carvalho F, Marques Neves J, Veludo PK, Silva Parreira R, Marafiotti Gonçalves R, et al. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension in the urban population of Catanduva city, São Paulo state, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(1):9-21.

49. Gurgel CB, Miguel Junior A, Mendes CR, Zerbini CO, Carcioni TM. Frequency of hypertension in chronic Chagas' disease: retrospective clinical study. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(6):545-8.
50. Rossi MA, Ramos SG, Bestetti RB. Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. *Front Biosci* 2003;8:e94-109.
51. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of etiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5):869-73.
52. Bestetti RB, Ramos CP, Figuerêdo-Silva J, Sales-Neto VN, Oliveira JS. Ability of the electrocardiogram to detect myocardial lesions in isoproterenol-induced rat cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1987; 21(12):916-21.
53. Rossi MA. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. *Med Sci Monit* 2001; 7(4):820-32.
54. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979;44(5):999-1006.
55. Bestetti RB, Sales-Neto VN, Pinto LZ, Soares EG, Muccillo G, Oliveira JS. Effects of long term metoprolol administration on the electrocardiogram of rats infected with *T cruzi*. *Cardiovasc Res* 1990; 24(7): 521-7.

56. Dávila DF, Angel F, Arata de Bellabarba G, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 85(2-3): 255-60.
57. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 153(4): 544. e1-8.
58. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3(1): 82-8.
59. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151(2):205-8.
60. Herlitz J, Wikstrand J, Denny M, Fenster P, Heywood T, Masszi G, et al. Effects of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalizations in patients with heart failure and history of hypertension. *J Card Fail* 2002; 8(1):8-14.
61. Bestetti RB. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347(9005):913-4.
62. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with

- severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology* 1995; 86(3):202-6.
63. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129(5): 995-1001.
64. Miziara AN, Molina RJ, Ferreira BD, Barbosa CJ, Dias da Silva VJ, Prata A, et al. Cardiac autonomic modulation in hypertensive patients with Chagas' disease. *Acta Trop* 2006; 97(2):188-95.
65. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 72(9):672-76.
66. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Martins DG, Billate A, et al. Aldosterone Antagonism in an Inflammatory State: Evidence for Myocardial Protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006 7(3):162-7.
67. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J* 2008; 156(3):422-30.
68. Ferreira SM, Guimarães GV, Cruz FD, Issa VS, Bacal F, Souza GE, et al. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol* 2010; 141(2): 198-200.

69. Pereira Nunes Mdo C, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7): 788-97.