

# Alteraciones electrocardiográficas durante y después de tratamiento con benzonidazol en fase aguda de la enfermedad de Chagas autóctona de la Amazonía brasileña

Alterações eletrocardiográficas durante e após tratamento com benzonidazol em fase aguda de doença de Chagas autóctone da Amazônia brasileira

Electrocardiographic changes during and after benznidazole treatment against acute-stage Chagas disease indigenous to the Brazilian Amazon

Ana Yecê das Neves Pinto

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Sheila Maria Almeida Gomes Ferreira

Serviço de Cardiologia, Fundação Luiz Décourt, Belém, Pará, Brasil

Sebastião Aldo da Silva Valente

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Vera da Costa Valente

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Alberto Gomes Ferreira Jr.

Serviço de Cardiologia, Fundação Luiz Décourt, Belém, Pará, Brasil

## RESUMEN

Evaluar el comprometimiento cardíaco asociado a las infecciones agudas por Tripanosomas considerando los disturbios de conducción eléctrica y ritmo cardíacos presentados durante la fase aguda y postratamiento, en una casuística de enfermedad de Chagas autóctona de la Amazonía. Se analizaron dos cohortes de individuos: una en fase aguda (cohorte I) y otra (cohorte II) realizada en los mismos pacientes reevaluados en período mediano de la primera cohorte, de 3,9 años postratamiento. Entre los individuos de la cohorte I, el análisis electrocardiográfico fue realizado en electrocardiogramas recuperados y sometidos a la nueva lectura y en electrocardiogramas realizados prospectivamente. Todos fueron sometidos a tratamientos regulares con benzonidazol. Se estudiaron 179 individuos que tuvieron la enfermedad de Chagas aguda en el período entre 1992 y 2005. En la fase aguda, 47,7% de los trazados electrocardiográficos se presentaron normales y en 52,3% se registraron anomalías. Las alteraciones difusas de repolarización ventricular y bajo voltaje de QRS fueron las principales anomalías. En 39,1% de los pacientes hubo comprometimiento cardíaco caracterizado por miopericarditis, siendo que un 24,3% (17/70) de los casos fueron considerados graves. Fue demostrada la mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas postratamiento en pacientes que manifestaron alteración electrocardiográfica durante la fase aguda, en comparación con aquellos que no la presentaron. Otros cinco individuos que presentaron diagnósticos tardíos y manifestaron miocarditis difusa durante el período agudo no evolucionaron satisfactoriamente, una vez que desarrollaron forma cardiaca con lesiones de cardiopatía crónica.

**Palabras clave:** Enfermedad Aguda; Enfermedad de Chagas; Miocarditis; Estudios de Cohortes.

## INTRODUCCIÓN

Durante la década de 1990, el intento de implantar un Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Entomológica en enfermedad de Chagas en la Amazonía posibilitó una mayor sensibilidad en la detección de casos de la enfermedad en la región. Así, a partir de 1996, se observó el incremento de la casuística de la enfermedad registrada anualmente, especialmente en los Estados de Pará y

Amapá, Brasil. Desde entonces, en estos Estados, la enfermedad de Chagas ha demostrado un estándar epidemiológico distinto de otras regiones brasileñas, con predominante presentación de episodios focales, recurrentes y estacionales de brotes familiares de transmisión oral en fase aguda<sup>14</sup>.

La enfermedad aguda tiene peculiaridades que la expresan como una entidad clínica diferenciada de la enfermedad crónica. Aquella originalmente descrita por Carlos Chagas en Lassance, Estado de Minas Gerais, constituía una infección con predominio en niños en la primer década de vida. Chagas describió minuciosamente 29 casos agudos, todos sintomáticos, casi invariablemente con manifestaciones febriles y edematosas, examen parasitológico directo positivo, además de la ocurrencia de óbitos por miocarditis o meningoencefalitis aguda en un 37,9%<sup>2</sup>.

---

### Correspondencia / Correspondência / Correspondence:

Ana Yecê das Neves Pinto

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS

Rodovia BR 316 km 7, s/nº. Bairro: Levânia

CEP: 67030-070 Ananindeua-Pará-Brasil

E-mail: ayece@iec.pa.gov.br

### Traducido por / Traduzido por / Translated by:

Lota Moncada

Los hallazgos importantes en la fase aguda se representan por: señales de puerta de entrada o complejo oftalmoganglionar relacionadas a la transmisión vectorial, descritos clásicamente como señal de Romaña y Chagoma de inoculación. La fiebre siempre está presente, aun en individuos oligosintomáticos. Relatos de síndrome febril prolongada son comunes en Argentina<sup>10</sup> y en la Amazonía brasileña<sup>19</sup>. Los hallazgos anatomo-patológicos son de intensidad no encontrada en miocarditis de otras etiologías<sup>24</sup>, generalmente acompañados de pericarditis serosa y, raramente, endocarditis.

La taquicardia es común y posiblemente relacionada a la destrucción neuronal parasimpática con predominio relativo del estímulo autonómico simpático<sup>6</sup>. As bullas cardíacas son, frecuentemente, normales, pudiendo existir hipofonesis, soplos sistólicos con características de soplo funcional. La miocarditis aguda chagásica es frecuente, con manifestaciones de taquicardia, disnea, soplos cardíacos, palpitaciones y alteraciones electrocardiográficas variables e inespecíficas<sup>2,21</sup>. Es del tipo global, y sus manifestaciones son idénticas a las de otras etiologías. En el examen electrocardiográfico y radiológico se notan alteraciones de importancia diferenciada, muchas veces sin sustrato clínico<sup>21</sup>. Según Laranja et al<sup>8</sup>, el comprometimiento cardíaco será identificado cuando el número de exámenes electrocardiográficos sea mayor, ya que las alteraciones pueden desarrollarse e involucionar en pocos días o semanas.

La mayoría de los casos agudos tiene un pronóstico benigno, con remisión completa en un período de 60 a 90 días, con o sin intervención medicamentosa. Se forman anticuerpos específicos que influyen en la desaparición parasitaria de la sangre periférica, estableciéndose, así, un supuesto equilibrio parásito/hospedero, cuando potencialmente se puede desarrollar la fase crónica de la enfermedad, cuyas manifestaciones dependerán de la localización y extensión de las lesiones, ocurriendo, invariablemente, décadas luego de la infección inicial<sup>20</sup>.

La miocarditis aguda ha sido relatada en los brotes ocurridos en la Amazonía, casi siempre en los acometimientos no graves<sup>5,17,25</sup>. Se hizo un relato de enfermedad cardiaca grave en brote involucrando a tres miembros de la misma familia, en el cual dos enfermos evolucionaron a óbito por miopericarditis aguda grave y taponamiento cardíaco. Los autores sugieren que la evolución fatal resultó del uso de glucantime, un fármaco dotado de toxicidad sobre el miocardio que fue inadvertidamente administrado a los pacientes, debido a un equívoco en el diagnóstico en examen serológico falso positivo para leishmaniasis, en el municipio de origen de los casos<sup>16</sup>.

El relato de casos graves de la fase aguda en la Amazonía, con predominio de comprometimiento agudo del aparato digestivo, se hizo en un episodio ocurrido en Igarapé-Miri, en Estado de Pará. En este brote se describió, como principal hallazgo clínico, el comprometimiento digestivo grave en 12 pacientes pertenecientes a dos familias vecinas. En cuatro pacientes ancianos que manifestaron enfermedad grave, dos evolucionaron a

óbito, uno por hemorragia digestiva alta y otro por abdomen agudo metabólico, sin comprometimiento cardíaco evidente. De tres de los doce enfermos con comprometimiento cardíaco en este brote, dos presentaban señales de miocarditis aguda<sup>18</sup>. Otros casos graves por comprometimiento, sea cardíaco<sup>12</sup>, sea meningoencefálico<sup>28</sup>, han sido raramente relatados en la Amazonía.

Los autores describieron en una casuística de enfermedad de Chagas autóctona de la Amazonía, el comprometimiento cardíaco leve, moderado o grave asociado a las infecciones agudas por Tripanosomas en la Amazonía brasileña, evaluando los disturbios de conducción eléctrica y de ritmo cardíacos y la evolución pos tratamiento con benzonidazol.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fue realizado un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con enfermedad de Chagas aguda registrados en el Instituto Evandro Chagas (IEC). La casuística corresponde a los pacientes que podían ser elegidos para el estudio, entre los atendidos bajo Protocolo Clínico de Seguimiento instituido en el Ambulatorio/Laboratorio de la Sección de Parasitología del IEC en el período entre 1992 y 2005, con apoyo multiprofesional, extra-IEC, en cardiología, realizado en el Hospital Universitario João de Barros Barreto (Belém/PA), Hospital General de Macapá (Macapá/AP) y Clinicardio (Abaetetuba/PA) para las evaluaciones cardíacas anteriores al año de 2004 y Fundación Luis Décourt (Belém) en los años de 2004 y 2005.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

e incluyeron pacientes con diagnóstico de caso agudo firmado por dos criterios: 1) Laboratorio: un examen parasitológico directo positivo o marcador serológico de fase aguda - IgM anti-*T. cruzi* positivo; 2) Vínculo epidemiológico: un examen serológico positivo, clínica compatible con enfermedad aguda y vínculo temporal y espacial con un caso confirmado. Fueron excluidos los pacientes que no aceptaron hacer el acompañamiento por motivos logísticos y los que no realizaron evaluación cardíaca con, al menos, un examen electrocardiográfico.

Para el diagnóstico se utilizaron métodos parasitarios de pesquisa directa de *T. cruzi* en sangre periférica: Quantitative Buffy Coat (QBC) y gota espesa; pesquisa de anticuerpos IgM e IgG anti-*T. cruzi* por los métodos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemoaglutinación indirecta (HI).

## PROCEDIMIENTOS PARA COLECTA DE DATOS

Se analizaron dos cohortes: una descriptiva de fase aguda (cohorte I) y una segunda (cohorte II) hecha en los mismos pacientes de la primera, los que fueron reevaluados en período medio pos tratamiento de 3,9 años.

El análisis de la cohorte I (período referente a la fase aguda) se hizo de forma retrospectiva, en datos clínicos registrados en prontuarios médicos en el Laboratorio/Ambulatorio de Enfermedad de Chagas del IEC o en los

locales de origen de la infección, y complementados en entrevista actualizada entre pacientes que tuvieron el período agudo de la enfermedad entre los años de 1992 y 2003. En pacientes atendidos entre los años de 2004 y 2005 fueron realizados anamnesis y examen físico general y especial de aparatos cardiovascular y digestivo. Entre los analizados retrospectivamente, los electrocardiogramas (ECGs) fueron hechos en servicios disponibles en los centros de atención de origen, en donde los trazados fueron recuperados. En aquellos evaluados prospectivamente, el ECG fue realizado conforme descripciones a seguir. Las variables demográficas y cuantitativas evaluadas fueron sexo, edad y resultados de exámenes.

Para el análisis de la cohorte II (los mismos individuos de la cohorte I, pos tratamiento) se hizo anamnesis completa, examen físico general y especial de los aparatos cardiovascular y digestivo. La evaluación clínica enfatizó señales y síntomas, mensuración de la frecuencia cardiaca (FC) en reposo y mensuración de la temperatura. Fueron sometidos a reevaluación cardíaca con examen electrocardiográfico en reposo en la Fundación Luiz Décourt. Para esta evaluación se utilizó electrocardiógrafo de tres canales y 12 derivaciones clásicas (equipo Marquette-Hellige). El análisis del trazado siguió criterios estandarizados y con un mínimo de tres complejos por derivación y D2 largo y obedeció a los criterios establecidos en la Directriz de la interpretación de ECG de reposo de la Sociedad Brasileña de Cardiología<sup>23</sup>. Fueron consideradas alteraciones relativas a la fase aguda los bloqueos atrioventriculares, bloqueos intraventriculares (bloqueo completo de rama derecha o bloqueo divisional ántero-superior de la rama izquierda del haz de His), áreas inactivas, bradicardia sinusal cuando acompañada de extrasístoles ventriculares, alteraciones primarias de repolarización ventricular y complejos QRS de bajo voltaje. En individuos con comprometimiento cardíaco, se utilizó la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) para mensuración de la limitación del esfuerzo y clasificación clínica de miocarditis grave o no grave conforme criterios adoptados por nosotros<sup>7</sup>. La presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, coronariopatía y arritmia anteriores) se analizó clínicamente, caso a caso, en los pacientes con ECG alterado pos tratamiento.

Fueron adoptados los siguientes criterios para lectura de ECG: trazados correspondientes a la fase aguda, no realizados por los autores, fueron sometidos a nueva lectura por un observador autor; resultados de ECG concordantes en la primera y segunda lecturas fueron considerados conclusivos; trazados discordantes fueron sometidos a un tercer observador y en este caso, se consideraron conclusivas las lecturas concordantes en por lo menos dos de ellos.

Concomitante a la realización del examen electrocardiográfico los pacientes fueron sometidos a nueva serie de pesquisa de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* por los métodos de IFI (cuantitativo) y HI (cuantitativo) transversalmente (pos tratamiento). Fueron considerados positivos títulos mayores o iguales a 1:40 en la IFI y reactivo en la HI. Para validar los resultados negativos se repitieron los exámenes en secuencia, tres veces, utilizando las

mismas técnicas. Los que presentaron resultados serológicos negativos fueron desconsiderados para análisis de las alteraciones cardíacas presentes en el período pos tratamiento.

Fue realizado examen radiológico de tórax en todos los pacientes. Para análisis actual, los exámenes radiológicos fueron considerados apenas para descripción simple relacionada al comprometimiento cardíaco en fase aguda.

## PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO ESPECÍFICO, ASPECTOS ÉTICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento específico realizado conforme el Manual de Terapéutica de Enfermedad de Chagas del Ministerio de Salud<sup>13</sup>, con benzonidazol (Rochagan) en dosis de 5 a 7 mg/kg. de peso/día durante 60 días. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación institucional (CEP/IEC: 0004/2004).

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se constituyó una base de datos específica para resultados laboratoriales, demográficos y clínicos, se procedió al análisis estadístico con descripción de variables categóricas y continuas por medio de los softwares Epi Info versión 3.3.2 (febrero/2005) y BioEstat versión 3.0. Los datos se presentan en tablas y gráficos considerando los diferentes momentos analizados para dar dimensión evolutiva, correspondiente a la fase aguda (cohorte I) y examen actual (fase pos tratamiento – cohorte II) caso a caso. No fueron considerados 26 trazados electrocardiográficos hechos en la fase aguda por estar ilegibles. Para análisis de ECGs de fase aguda se compararon las proporciones de exámenes alterados o normales de pacientes en tres franjas etarias, considerada la prevalencia de condiciones mórbidas cardíacas asociadas a franjas etarias mayores y potencialmente causadoras de confusión. Para esta comparación se utilizó el Test de Chi cuadrado con un nivel de significancia < 0.05.

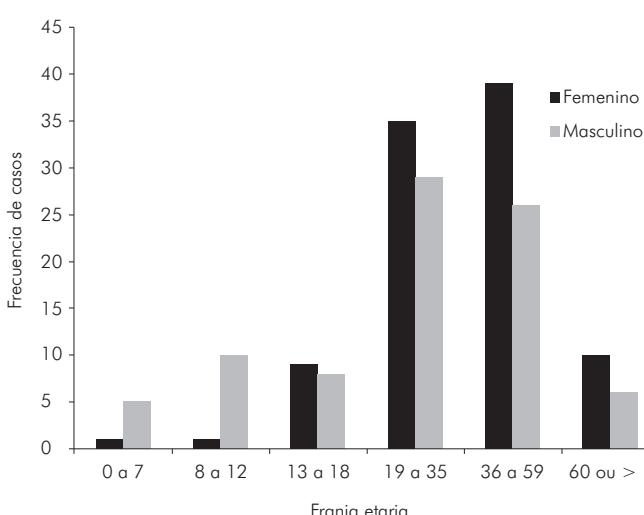
Se procede al análisis pareado de 153 electrocardiogramas. Fue realizada la comparación entre proporciones de exámenes electrocardiográficos alterados y normales pos tratamiento en el grupo de pacientes que presentó resultados alterados durante la fase aguda, utilizando el test de Chi cuadrado con un nivel de significancia = 0,05.

## RESULTADOS

Fueron estudiados 179 individuos, de los cuales 116 contrajeron la infección en un período anterior a 2002 y 63 presentaron infección aguda entre los años de 2003 y 2005. Por lo tanto, la evaluación pos tratamiento sucedió en un período promedio de 3,9 años transcurridos entre el tratamiento y la evaluación actualizada.

### COORTE I

Entre los individuos estudiados, un 80,4% hacía parte de un algún brote registrado y un 19,6% (35/179) era de casos aislados. No hubo una distribución homogénea con relación a la edad y al género de los individuos estudiados (Figura 1).



**Figura 1** – Distribución por género y franja etaria de individuos estudiados con enfermedad de Chagas en fase aguda. Pará - Amapá, 1992-2005

#### CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE FASE AGUDA

Un 64,8% (116/179) tuvo el diagnóstico confirmado por métodos parasitarios directos positivos (gota espesa o examen directo o método de microhematocrito). Entre los 63/179 (35,2%) que presentaron el examen parasitológico directo negativo, el diagnóstico se hizo por detección de anticuerpos IgM anti-*T. cruzi* en un 90,5%, (57/63) sumado a la clínica de síndrome febril prolongada y vínculo epidemiológico con casos parasitológicamente confirmados. Todos presentaron, invariablemente, síndrome febril de inicio súbito, prolongado con un promedio de 18,1 días de período febril. Señales sugestivas de puerta de entrada fueron detectados en seis casos. Señales o síntomas de comprometimiento neurológico ocurriendo en dos individuos ancianos, uno de ellos evolucionó para accidente vascular cerebral (AVC) y el otro, con coinfección por *P. falciparum*.

Entre las manifestaciones clínicas relacionadas al comprometimiento cardíaco, la disnea, estaba presente en un 61,9% de los pacientes; edema de miembros inferiores, en 59,8%; hepatomegalia en 20,8%; y edema generalizado en 14% de los casos. Se registró lipotimia en un caso. Se detectó taquicardia en un 7,8% del total y en siete no había correlación con fiebre. En un 39,1% (70/179) de los pacientes hubo comprometimiento cardíaco caracterizado por miopericarditis, siendo un 24,3% (17/70) consideradas miocarditis graves con derrames pericárdicos de pequeño, medio o gran volumen (Figura 2).

#### ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN LAS COHORTES I (FASE AGUDA) Y II (POS TRATAMIENTO)

Entre individuos sometidos a ECG en la fase aguda (cohorte I), no se encontraron alteraciones en un 47,7% (73/153), y en un 52,3% (80/153) se detectaron (Tabla 1).



**Figura 2** – Rayos X de tórax - área cardíaca aumentada debido a la miopericarditis grave en niño en fase aguda de enfermedad de Chagas. Abaetetuba, Pará, 2002

**Tabla 1** – Alteraciones electrocardiográficas encontradas en individuos con enfermedad de Chagas en fase aguda

| Alteraciones electrocardiográficas                 | Frecuencia* | Porcentual (%) |
|--|-------------|----------------|
| Alteraciones difusas de repolarización ventricular | 39          | 43,3           |
| Bajo voltaje del QRS                               | 15          | 15,6           |
| Desvío SAQRS hacia la izquierda                    | 11          | 11,5           |
| Taquicardia sinusal                                | 6           | 6,7            |
| Bradicardia sinusal                                | 5           | 5,5            |
| Bloqueo de rama derecha del haz de His             | 5           | 5,5            |
| Extra-sístoles ventriculares o supraventriculares  | 4           | 4,4            |
| Fibrilación atrial                                 | 3           | 3,3            |
| Sobrecarga atrial izquierda                        | 2           | 2,2            |
| Sobrecarga ventricular izquierda                   | 2           | 2,2            |
| Extra-sístole supraventricular                     | 1           | 1,0            |
| Bloqueo de rama izquierda del haz de His           | 1           | 1,0            |
| Bloqueo atrioventricular de 1º grado               | 1           | 1,0            |
| Disociación atrioventricular                       | 1           | 1,0            |
| Total de alteraciones                              | 96          | –              |

\* Un mismo paciente puede presentar más de una alteración; Señal convencional utilizado: – Dato numérico igual a cero no resultante de redondeo.

Comparando ECGs normales y alterados en fase aguda, individuos mayores de 60 años de edad o menores de 18 años de edad presentaron, predominantemente, electrocardiogramas alterados en relación a los normales. La proporción de resultados alterados de ECGs fue significativamente mayor en pacientes con edad superior a 59 años (Tabla 2).

**Tabla 2** – Resultados electrocardiográficos en fase aguda conforme la franja etaria

| Franja etaria | ECG normal | %    | ECG alterado | %    | Total |
|---------------|------------|------|--------------|------|-------|
| < 18 años     | 9          | 39,1 | 14           | 60,9 | 23    |
| 18 a 59 años* | 62         | 53,4 | 54           | 46,6 | 116   |
| > 59 años*    | 2          | 14,3 | 12           | 85,7 | 14    |

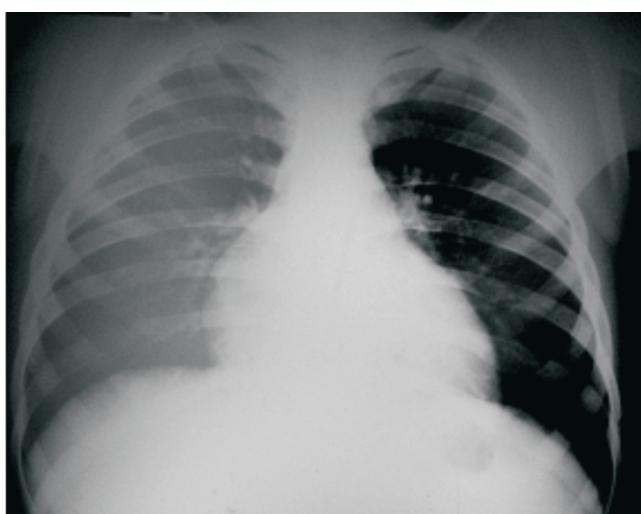
\*Chi cuadrado = p < 0,05.

Entre los de la franja etaria de 12 y 17 años predominaron: bajo voltaje de QRS difuso o en el plano frontal en nueve exámenes (Figuras 3 y 4); alteraciones

difusas de repolarización ventricular (ADRV) en cinco exámenes; un bloqueo de rama derecha (BRD) asociado a la bradicardia; un BRD; un trazado con disociación atrioventricular; y uno con taquicardia sinusal. Entre los mayores de 60 años de edad se encontraron: alteraciones difusas de repolarización ventricular en cinco; desvío del eje eléctrico cardíaco hacia la izquierda en cuatro trazados; y, respectivamente, uno en cada trazado: bloqueo de rama izquierda; fibrilación atrial; extrasístoles ventriculares y taquicardia sinusal.



**Figura 3** – Electrocardiograma demostrando alteraciones de repolarización ventricular en pared anterior y bajo voltaje en el plano frontal. Belém, Pará, 2003



**Figura 4** – Rayos X de tórax mostrando aumento de área cardiaca debido a derrame pericárdico. Belém, Pará, 2003

Conforme los criterios adoptados, 31/179 (13,3%) pacientes presentaron manifestaciones graves durante la fase aguda y un 77,4% como consecuencia del comprometimiento cardíaco. Entre pacientes en estado grave, 26 realizaron electrocardiograma, de lo cuales, apenas un (3,8%) fue normal. Los otros 25 (96,2%) demostraron alguna alteración (Tabla 3).

**Tabla 3** – Alteraciones electrocardiográficas de pacientes graves en fase aguda de enfermedad de Chagas y su evolución inmediata

| Alteración electrocardiográfica*   | Pacientes con evolución fatal |      | Pacientes con evolución inmediata satisfactoria |      | Total |
|--|-------------------------------|------|---|------|-------|
|  | Nº                            | %    | Nº  | %    |       |
| ADRV   | 1                             | 10   | 9   | 90   | 10    |
| Bajo voltaje difuso de QRS   | 2                             | 22,2 | 7   | 77,8 | 9     |
| Fibrilación atrial   | 1                             | 33,3 | 2   | 66,7 | 3     |
| Extrasístoles ventriculares + bradicardia                                    | –                             | –    | 3   | 100  | 3     |
| Bloqueo de rama derecha del haz de His                                       | 1                             | 33,3 | 2   | 66,7 | 3     |
| Supradesnivelación de ST y T de pared anterior + Extrasístoles ventriculares | 2                             | 100  | –   | –    | 2     |
| Sobrecarga ventricular izquierda   | 1                             | 50   | 1   | 50   | 2     |
| Sobrecarga atrial derecha e izquierda  | –                             | –    | 1   | 100  | 1     |
| Disociación atrioventricular   | –                             | –    | –   | 100  | 1     |

\* Un mismo paciente puede presentar más de una alteración; ADRV = Alteraciones difusas de repolarización ventricular; Señal convencional utilizado: – Dato numérico igual a cero no resultante de redondeo.

Entre las causas directas de óbito registradas prevalece la miocarditis grave en un 46,2% de los pacientes. En un 53,8% las causas directas no fueron completamente esclarecidas o ocurrieron asociadas a condición mórbida simultánea a la infección chagásica.

#### RESULTADOS DE ELECTROCARDIOGRAMAS POS TRATAMIENTO PAREADOS CON RESULTADOS ELECTROCARDIGRÁFICOS DE FASE AGUDA

Entre 153 ECG analizados pareadamente (durante y pos tratamiento), 73 eran normales en fase aguda, y permanecieron así en el pos tratamiento en 61/73 pacientes (83,6%). Entre 80 pacientes que presentaron alteraciones de ECG en fase aguda, 35 (43,8%) mantuvieron la alteración o presentaron nueva alteración, siendo significativa la diferencia entre proporciones de ECGs alterados y normales en este grupo (Tabla 4).

**Tabla 4** – Frecuencia de resultados de electrocardiograma durante la fase aguda y pos tratamiento

| ECG pos tratamiento | ECG de fase aguda |      |          |      | Total |
|---------------------|-------------------|------|----------|------|-------|
|                     | Normal            | %    | Alterado | %    |       |
| Normal              | 61                | 57,5 | 45       | 42,5 | 106   |
| Alterado            | 12                | 25,5 | 35       | 74,5 | 47    |
| Total               | 73                | –    | 80       | –    | 153   |

\* Chi cuadrado =  $p < 0,05$ ; Señal convencional utilizado: – Dato numérico igual a cero no resultante de redondeo.

## RESULTADOS DE EXÁMENES SEROLÓGICOS POS TRATAMIENTO

La investigación de anticuerpos medidos luego de tratamiento demostró un 26,3% de los pacientes con resultados negativos y, por lo tanto, considerados curados, conforme los criterios adoptados. Otros 132 (73,7%) permanecieron con resultados positivos.

Entre 132 individuos considerados no curados (serología persistentemente positiva), 95 (72%) tenía ECG pos tratamiento normal. Entre aquellos con exámenes alterados en el pos tratamiento, se destacaron las siguientes

alteraciones: ADRV (21,6%), desvío del eje eléctrico hacia la izquierda y la derecha (18,9%) y bradicardia sinusal (13,5%). También se observaron disturbios de conducción eléctrica cardíaca compatibles con enfermedad de Chagas crónica en su forma cardíaca en cinco pacientes, descartadas las comorbilidades luego de la evaluación clínica caso a caso. Entre estos pacientes, tres fueron considerados con cardiopatía chagásica crónica de grado leve y dos presentaban, además de las alteraciones electrocardiográficas, alteraciones ecocardiográficas aún no demostradas y fueron considerados portadores de miocardiopatía chagásica dilatada (Tabla 5).

**Tabla 5** – Características individuales, títulos de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi*, exámenes cardíacos de fase aguda y pos tratamiento de individuos que evolucionaron a partir de la fase aguda para formas cardíacas de enfermedad de Chagas. Belém, Pará

| Año de infección aguda | Edad* | Título de anticuerpos IgG anti- <i>T. cruzi</i> | ECG de fase aguda  | ECG postratamiento  | Condición actual                |
|------------------------|-------|---|--|---|---------------------------------|
| 2000                   | 20    | 40  | ADRV; onda T negativa  | Bloqueo completo de rama derecha; hemibloqueo posterior de rama izquierda | Forma cardíaca leve             |
| 2000                   | 22    | 80  | ADRV, dissociación atrio ventricular; desvío del eje eléctrico hacia izquierda   | Bloqueo incompleto de rama izquierda; ADRV                                | Forma cardíaca leve             |
| 2002                   | 14    | 40  | Bajo voltaje en el plano frontal; ADRV   | Hemibloqueo postero inferior  | Forma cardíaca leve             |
| 2003                   | 36    | 160   | Sobrecarga atrial izquierda; bajo voltaje en el plano frontal sugestivo de sobrecarga ventricular izquierda; sobrecarga atrial derecha | Sobrecarga atrial izquierda; ARV de pared inferior lateral                | Miocardiopatía crónica dilatada |
| 2003                   | 18    | 40  | Bloqueo de rama derecha; bajo voltaje; ADRV  | Onda T puntiaguda y asimétrica; bradicardia sinusal; vagotonía            | Miocardiopatía crónica dilatada |

ADRV = Alteraciones difusas de repolarización ventricular;

\* Edad de evaluación cardíaca actualizada.

## DISCUSIÓN

En los casos estudiados, las alteraciones relativas a los disturbios de conducción eléctrica cardíaca fueron más importantes en adultos y las miopericarditis, evidenciadas por la presencia de alteraciones difusas da repolarización ventricular y la presencia de derrame pericárdico, fueron significativas tanto en adultos como en niños.

En área endémica de enfermedad de Chagas, señales y síntomas de comprometimiento cardíaco suceden con frecuencia, y en menor proporción, el comprometimiento meningoencefálico, siendo ambos usualmente fatales<sup>3,9</sup>. En sus primeras descripciones clínicas, Chagas consideró importante el comprometimiento meningoencefálico para el pronóstico de la enfermedad, dividiendo la fase aguda en dos formas: grave o meningoencefálica, y común o benigna. Más tarde, esa descripción sería sustituida por

otras, en las que, los cuadros más graves de fase aguda se describen como comprometimiento miocárdico y meningoencefálico<sup>20</sup>.

Un artículo que documentó los hallazgos histopatológicos del acometimiento del sistema de conducción eléctrica cardíaca y las vías sensitivas responsables por la precordialgia en casos agudos, fue el de Magarinos Torres e Duarte<sup>11</sup>. Debe destacarse que estos autores, a pesar de haber estudiado un único caso agudo, de un niño de cinco años de edad fallecido por miocarditis chagásica aguda, incluyeron observaciones hechas por autores pioneros y las complementaron. Fueron caracterizadas infiltración parasitaria abundante e inflamación difusa predominante en la rama derecha del haz de His y también en numerosos filetes nervosos del epicardio. Estos autores intentaron una correlación clínica con los hallazgos, pero no encontraron relatos de dolor

precordial en casos agudos en aquella época<sup>11</sup>. Revisión reciente acerca de la necrosis miocitótica en enfermedad de Chagas experimental reforzó el comprometimiento coronario microvascular en la enfermedad de Chagas aguda<sup>22</sup>. En la presente casuística fue posible encontrar esta relación en dos casos, cuya manifestación principal de dolor precordial simuló infarto agudo del miocardio, induciendo al retraso diagnóstico y óbito de uno de los pacientes.

Las alteraciones electrocardiográficas más comunes en el área endémica durante la fase aguda son: taquicardia sinusal sin fiebre, bajo voltaje del complejo QRS, alteraciones primarias de onda T y de segmento ST y bloqueo atrioventricular de 1º grado<sup>8</sup>. Entre los casos estudiados que manifestaron algún comprometimiento cardíaco hubo predominio de alteraciones difusas de repolarización ventricular (ADRV), bajo voltaje de los complejos QRS, desvío del eje eléctrico hacia la izquierda y taquicardia sinusal. Esto demuestra lo poco involucrado del sistema de conducción cardíaca y, más frecuentemente, señales de inflamación difusa. Tales hallazgos también están presentes en otros estudios de serie de casos, a veces en el mismo orden de frecuencia<sup>4,21</sup>.

En 45 casos agudos estudiados en el área endémica fueron observados 32,5% de los trazados normales<sup>4</sup>. En nuestra casuística, un 47,7% de los pacientes presentó ECG normal en el período agudo de la enfermedad, demostrando un acometimiento cardíaco más frecuente cuando comparado a las incidencias relativas al área endémica. Entre los exámenes alterados fueron predominantes las alteraciones primarias de repolarización, la taquicardia sinusal y el prolongamiento de la sístole eléctrica. Entre ellos, en dos casos hubo reversión rápida a la normalidad de las alteraciones del tipo bloqueo completo de rama derecha, al contrario de las descripciones hechas por Laranja et al<sup>9</sup> en que pacientes con disturbios de conducción fueron a óbito en fase aguda. También fueron observadas alteraciones temporales de la conducción en la fase aguda por otros autores, que consideran el proceso inflamatorio transitorio de esta fase como explicación para su reversión. Corroborando los hallazgos de Ferreira y Miziara<sup>4</sup>, encontramos en la Amazonía cinco casos (tres de bloqueo de rama derecha, uno de bloqueo atrioventricular y uno de bloqueo de rama izquierda) con reversión hacia la normalidad. Individuos que evolucionaron a óbito, uno con fibrilación atrial y otro con bloqueo de rama derecha, tenían complicaciones clínicas que se sobreponían a las alteraciones electrocardiográficas como determinantes de la evolución fatal.

Corroborando la relativa benignidad de pronósticos inmediatos de los disturbios de ritmo y conducción en los casos de enfermedad de Chagas aguda, otros cinco individuos en nuestra serie que presentaron fibrilación atrial, extrasístoles asociadas a la bradicardia y bloqueo de rama derecha, evolucionaron satisfactoriamente, con reversión a la normalidad. Por otro lado, dos individuos con alteraciones difusas de repolarización ventricular traductoras de inflamación miocárdica difusa, tuvieron pronósticos insatisfactorios a medio plazo, una vez que desarrollaron forma cardíaca compatible con lesión sugestiva de cronicidad.

Los indicadores de pronóstico desfavorable en áreas endémicas son las arritmias complejas, la fibrilación atrial, la presencia de zonas inactivas y si el segmento ST está desnivelado. Antes del advenimiento de la ecocardiografía, las cardiomegalías vistas desde el punto de vista radiológico en estas áreas, resultaban probablemente de la inflamación miocárdica y del derrame pericárdico en grados variables.

En un trabajo semejante realizado en Venezuela, en 58 casos agudos estudiados se demostró comprometimiento cardíaco en un 36% de ellos, especialmente relacionados a disturbios de conducción eléctrica, como bloqueos completos de rama derecha, bloqueo atrioventricular tipo Mobitz I y bloqueos de rama incompletos. Curiosamente, en ocho pacientes que no manifestaron acometimiento miocárdico, sometidos a la biopsia, fue evidente la discrepancia entre manifestaciones clínicas y el examen histopatológico cardíaco, o sea, individuos asintomáticos presentaron nidos de parásitos en el tejido cardíaco<sup>15</sup>. El acometimiento cardíaco en la presente muestra fue semejante al descrito en Venezuela; sin embargo, los hallazgos electrocardiográficos de tipo disturbio de conducción fueron menos frecuentes en la Amazonía brasileña.

La letalidad en los casos de acometimiento cardíaco en área endémica estaba con frecuencia, relacionado a niños menores de 5 años de edad, siendo raro el óbito entre adolescentes y adultos<sup>9</sup>. El propio Carlos Chagas describió 29 casos agudos, todos en niños menores de 5 años de edad, de los cuales 11 (37,9%) fueron fatales<sup>2</sup>. En la presente casuística, la letalidad fue más evidente en adultos con edad superior a 50 años.

Además de esos aspectos, factores individuales relacionados especialmente a la edad o a la presencia de enfermedad cardíaca preexistente, fueron determinantes en la evolución inmediata de algunos casos, corroborando sospechas anteriores de los autores de que un cuidado especial debía ser dirigido a los mayores de 50 años de edad acometidos por la enfermedad<sup>18</sup>, tales como el monitoreo cardíaco inmediato al diagnóstico e inicio de tratamiento. El predominio de óbitos en adultos en esa franja de edad contrasta, sensiblemente, con las descripciones de área endémica, de tasas de letalidad entre 2% y 7%, por comprometimiento cardíaco o meningoencefálico grave, especialmente en niños, sugiriendo benignidad de la fase aguda en la población estudiada, cuando bien manejada y precozmente diagnosticada.

Las formas cardíacas detectadas en este estudio durante la evaluación pos tratamiento eran esperadas en bajas frecuencias, especialmente para un grupo constituido de individuos tratados en fase aguda. No obstante, a pesar del tratamiento eficaz, se observaron cinco evoluciones para formas cardíacas, siendo que el retardo en el diagnóstico contribuyó con esta evolución. Sin embargo, el acometimiento grave, todavía en la fase aguda, en cuatro de los cinco pacientes también parece haber sido determinante. Curiosamente son dos pares de individuos que hacen parte de dos brotes, ambos brotes con acometimiento mórbido grave (en uno de ellos con dos

óbitos) sugiriendo que determinadas cepas parasitarias circulantes en la Amazonía demuestran mayor patogenicidad, involucrando a un número variable de personas y determinando grados de morbilidad semejantes dentro de un mismo episodio epidémico. Esto expresa la necesidad de vigilancia continuada sobre individuos afectados, e indica que diagnósticos tardíos y tratamientos inadecuados pueden llevar a evoluciones desfavorables.

En Bambuí, en el Estado de Minas Gerais, en pacientes acompañados luego de 30 años, fue evidente la correlación entre la evolución hacia cardiopatía crónica en aquellos pacientes que presentaron alteraciones electrocardiográficas en fase aguda<sup>3</sup>. Esa correlación también fue evidente para los casos presentemente estudiados de evolución insatisfactoria, aunque hayan sido tratados y que el tiempo promedio de evaluación pos tratamiento (tiempo/persona) corresponda a 3,9 años, no configurando el término evolución en lo que se refiere al tiempo.

La enfermedad de Chagas crónica autóctona de la Amazonía ha sido relatada solamente en tres trabajos anteriores, siendo dos megacolon chagásicos<sup>26,27</sup>, dos casos fatales de miocardiopatía dilatada<sup>1</sup> y tres miocardiopatías dilatadas<sup>29</sup>. Se supone, así, un carácter excepcional de la enfermedad crónica en la región, a pesar de que casos agudos, están siendo descritos desde 1969.

Los autores persisten haciendo evaluaciones secuenciales de individuos acometidos por enfermedad de Chagas en fase aguda, con varias perspectivas, entre ellas la identificación de prueba molecular para detección de cura y la identificación de predictores de evolución para enfermedad determinada. Por lo tanto, a largo plazo, son necesarios estudios continuos de seguimiento de esta casuística y de casuísticas prospectivas de forma referenciada y bajo protocolos clínicos rigurosos, sumados a la búsqueda de asintomáticos, hasta el momento presente, raramente identificados.

## CONCLUSIÓN

Se identificaron efectos mórbidos de la infección chagásica aguda en el miocardio, registrada por electrocardiograma, en pacientes procedentes de la Amazonía. Durante la fase aguda un 52,3% de los exámenes electrocardiográficos presentaban alteraciones, siendo más frecuentes: alteraciones difusas de repolarización ventricular, bajo voltaje del QRS y desvío del eje cardíaco hacia la izquierda, por lo tanto, señales de miocarditis difusa. La proporción de resultados alterados de ECG fue significativamente mayor en pacientes con edad superior a 59 años. Señales electrocardiográficas de miocarditis aguda difusa fueron más frecuentes cuando comparados a las señales localizadas de disturbios de la conducción eléctrica cardíaca.

Fue demostrada una mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas pos tratamiento en pacientes que manifestaron alteración electrocardiográfica durante la fase aguda, comparativamente a los que no presentaron.

Entre las causas directas de óbito registradas entre pacientes en estado grave, prevalece la miocarditis en 46,2% de los pacientes.

Tres pacientes demostraron evolución para enfermedad crónica bajo formas cardíacas leves y dos para miocardiopatía dilatada en período medio de evaluación de 3,9 años, siendo que este comprometimiento se observó desde la fase aguda y está relacionado al retardo diagnóstico.

## AGRADECIMIENTOS

A José Elson Abud, Aguiinaldo Silva y Francisco Gomes dos Santos (IEC); a los colegas cardiólogos João Rodrigues (Abaetetuba), Mário Lúcio (Macapá), Frank B. Lopes y Paulo Pimenta (Belém). *In memoriam:* Dr. Evandro Chagas.



## Alterações eletrocardiográficas durante e após tratamento com benzonidazol em fase aguda de doença de Chagas autóctone da Amazônia brasileira

### RESUMO

Avaliar o comprometimento cardíaco associado às infecções agudas por Tripanosomas considerando os distúrbios de condução elétrica e ritmo cardíacos apresentados durante a fase aguda e após tratamento, em uma casuística de doença de Chagas autóctone da Amazônia. Foram analisadas duas coortes de indivíduos: uma em fase aguda (coorte I) e outra (coorte II) feita nos mesmos pacientes reavaliados em período médio da primeira coorte, de 3,9 anos após tratamento. Entre os indivíduos da coorte I, a análise eletrocardiográfica foi realizada em eletrocardiogramas recuperados e submetidos à nova leitura e em eletrocardiogramas realizados prospectivamente. Todos foram submetidos a tratamentos regulares com benzonidazol. Foram estudados 179 indivíduos que tiveram doença de Chagas aguda no período entre 1992 e 2005. Na fase aguda, 47,7% dos traçados eletrocardiográficos apresentaram-se normais e em 52,3% registraram-se anormalidades. As alterações difusas de repolarização ventricular e baixa voltagem de QRS foram as principais anormalidades. Em 39,1% dos pacientes houve comprometimento cardíaco caracterizado por miopericardite, sendo que 24,3% (17/70) dos casos foram considerados graves. Foi demonstrada maior frequência de alterações eletrocardiográficas após tratamento em pacientes que manifestaram alteração eletrocardiográfica durante a fase aguda, comparativamente àqueles que não apresentaram. Outros cinco indivíduos que apresentaram diagnósticos tardíos e manifestaram miocardite difusa durante o período agudo evoluíram insatisfatoriamente, uma vez que desenvolveram forma cardíaca com lesões de cardiopatia crônica.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Doença Aguda; Miocardite; Estudos de Coortes.

## Electrocardiographic changes during and after benznidazole treatment against acute-stage Chagas disease indigenous to the Brazilian Amazon

### ABSTRACT

This article aims to assess the cardiac impairment associated with acute infections by *Trypanosoma* considering conduction abnormalities and cardiac rhythm during the acute phase of disease and after treatment in a case series study of Chagas' disease indigenous to the Amazon. The individuals included in this study were grouped into two cohorts: cohort I comprised patients undergoing the acute stage of the disease; and cohort II included the same patients re-evaluated after an average period of 3.9 years of treatment. The electrocardiographic evaluation of the individuals in cohort I was based both on restored electrocardiograms that underwent a new reading and on electrocardiograms performed prospectively. All patients were treated with benznidazole on a regular basis. A total of 179 individuals that developed acute Chagas disease in the period between 1992 and 2005 were assessed. During the acute stage of disease, 47.7% of the electrocardiographic tracings were normal, and 52.3% displayed abnormalities. The diffuse changes in ventricular repolarization and low QRS voltage were the main abnormalities found. Cardiac impairment characterized by myopericarditis was observed in 39.1% of the patients, and 24.3% (17/70) of the cases were considered severe. The electrocardiographic changes were more frequent after treatment of patients who had shown electrocardiographic abnormalities during the acute phase, when compared to those who had not. Five other individuals who were diagnosed late and presented with diffuse myocarditis during the acute phase had a poor disease outcome because they progressed to a cardiac disease characterized by lesions typical of chronic cardiopathy.

**Keywords:** Acute Disease; Chagas Disease; Myocarditis; Cohort Studies.



### REFERENCIAS

- 1 Albajar PV, Laredo SV, Terrazas MB, Coura JR. Miocardiopatia dilatada em pacientes com infecção chagásica crônica. Relato de dois casos autóctones do Rio Negro, Estado do Amazonas. Rev Soc Bras Med Trop. 2003 mai-jun;36(3):401-7.
- 2 Chagas C. Tripanosomiase americana: forma aguda da molestia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1916;8(2):37-60.
- 3 Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 a 1982 [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1982.
- 4 Ferreira HO, Miziara JL. Aspectos clínicos da cardiopatia chagásica aguda. In: Cançado JR, Chuster M, organizadores. Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais; 1985.
- 5 Fraiha Neto H, Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN. Doença de Chagas – Endêmica na Amazônia? An Acad Med Para. 1995;6:53-7.
- 6 Körberle F. Cardiopatia chagásica. Hospital (Rio J). 1958;53:311-46.
- 7 Kubo SH, Schulman S, Starling RC, Jessup M, Wentworth D, Burkhoff D. Development and validation of a patient questionnaire to determine New York Heart Association classification. J Card Fail. 2004 Jun;10(3):228-35.
- 8 Laranja FS, Dias E, Nobrega G. Clínica y terapéutica de la enfermedad de Chagas. Prensa Med Argent. 1951;38(9):465-84.
- 9 Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation. 1956 Dec;14(6):1035-60.
- 10 Lugones HS. Enfermedad de Chagas. Diagnóstico de su faz aguda. Santiago del Estero: Universidad Católica; 2001. 91 p.
- 11 Magarinos Torres C, Duarte E. Miocardite na forma aguda da doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1948 dez;46(4):759-93.
- 12 Medeiros MB, Guerra JAO, Lacerda MVG. Meningoencefalite em paciente com doença de Chagas aguda na Amazônia Brasileira. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(5):520-1.
- 13 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Suppl III:11-4.
- 14 Organização Pan Americana da Saúde. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da Doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PAHO; 2009. 92 p. (Série de Manuais Técnicos, 12).
- 15 Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical parasitological and histopathological study. Int J Cardiol. 1997;60(1):49-54.
- 16 Pinto AY, Valente SA, Valente VC. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. Braz J Infect Dis. 2004 Dec;8(6):454-60.
- 17 Pinto AYN, Harada GS, Valente VC, Abud JE, Gomes FD, Souza GC, et al. Cardiac attacks in patients with acute Chagas disease in a family micro-outbreak, in Abaetetuba, Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2001 Sep-Oct;34(5):413-9.

- 18 Pinto AYN, Valente VC, Valente SAS. Manifestações anômalas em Doença de Chagas de provável transmissão oral [Internet]. SIIC Salud; 2009 [citado 2009 maio 5]. Disponível em: <http://www.sicsalud.com/dato/arsiic.php/97205>.
- 19 Pinto AYN, Valente SAS, Valente VC, Ferreira Jr 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-dez;41(6):602-14.
- 20 Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001 Sep;1(2):92-100.
- 21 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.
- 22 Rossi MA, Ramos SG. Alterações microvasculares coronarianas na Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1996 mar;66(3):169-76.
- 23 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. Arq Bras Cardiol. 2003;80 Supl 2:1-18.
- 24 Torres CM. Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1941;36(3): 391-404.
- 25 Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, César MJB, Santos MP, Miranda COS, et al. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009 Mar; 103(3):291-7.
- 26 Valente VC, Pinto AYN, Valente SAS, Ostermayer A. Considerações sobre um possível caso de megacôlon por doença de Chagas autóctone no Estado do Pará. In: Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 1995 nov 4-7; Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 1995. p. 99-100. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; vol. 28; supl. III).
- 27 Valente VC, Valente SAS, Pereira LJM, Alencar FA. Megacôlon chagásico no estado do Pará: relato do 2º caso autóctone. In: Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 1995 nov 4-7; Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 1995. p. 99-100. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; vol. 28; supl. III).
- 28 Viana S, Farias E, Lima F, Batista L, Vieira A, Silva L, et al. Doença de Chagas no Estado do Acre: registro de três casos de miocardiopatia chagásica aguda autóctone no Município de Rio Branco, 1994. In: 30º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 1994 mar 4-7; Salvador: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 1994. p.77. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; vol. 27; supl. I).
- 29 Xavier SS, Sousa AS, Albajar PV, Junqueira ACV, Bóia MN, Coura JR. Cardiopatia chagásica crônica no Rio Negro, Estado do Amazonas: relato de três novos casos autóctones, comprovados por exames sorológicos, clínicos, radiográficos de tórax, eletro e ecocardiográficos. Rev Soc Bras Med Trop. 2006 mar-abr;39(2):211-16.

Recibido en / Recebido em / Received: 31/7/2009  
Aceito en / Aceito em / Accepted: 16/4/2010