

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

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

Ana Yecê das Neves Pinto
Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Vera da Costa Valente
Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Sheila Maria Almeida Gomes Ferreira
Serviço de Cardiologia, Fundação Luiz Décourt, Belém, Pará, Brasil

Alberto Gomes Ferreira Jr.
Serviço de Cardiologia, Fundação Luiz Décourt, Belém, Pará, Brasil

Sebastião Aldo da Silva Valente
Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

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 tardios 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.

INTRODUÇÃO

Durante a década de 1990, a tentativa de implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica e Entomológica em doença de Chagas na Amazônia permitiu maior sensibilidade na detecção de casos da doença na região. Assim, a partir de 1996, foi observado o incremento da casuística da doença registrada anualmente, especialmente nos Estados do Pará e Amapá,

Brasil. Desde então, nestes Estados, a doença de Chagas tem demonstrado padrão epidemiológico distinto de outras regiões brasileiras, com apresentação predominante em episódios focais, recorrentes e sazonais de surtos familiares de transmissão oral em fase aguda¹⁴.

A doença aguda tem peculiaridades que a expressam como uma entidade clínica diferenciada da doença crônica. Aquela originalmente descrita por Carlos Chagas em Lassance, Estado de Minas Gerais, constituía uma infecção com predomínio em crianças na primeira década de vida. Chagas descreveu minuciosamente 29 casos agudos, todos sintomáticos, quase invariavelmente com manifestações febris e edematosas, exame parasitológico direto positivo, além da ocorrência de óbitos por miocardite ou meningoencefalite aguda em 37,9% deles².

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Ana Yecê das Neves Pinto
Instituto Evandro Chagas/SVS/MS
Rodovia BR 316 km 7, s/n°. Bairro: Levilândia
CEP: 67030-070 Ananindeua- Pará-Brasil
Email: ayece@iec.pa.gov.br

Os achados importantes na fase aguda são representados por: sinais de porta de entrada ou complexo oftalmo-ganglionar relacionados à transmissão vetorial, descritos classicamente como sinal de Romanã e Chagoma de inoculação. A febre está sempre presente, mesmo em indivíduos oligossintomáticos. Relatos de síndrome febril prolongada são comuns na Argentina¹⁰ e na Amazônia brasileira¹⁹. Os achados anatomopatológicos são de intensidade não encontrada em miocardites de outras etiologias²⁴, geralmente acompanhadas de pericardite serosa e, raramente, endocardite.

A taquicardia é comum e possivelmente relacionada à destruição neuronal parassimpática com predomínio relativo do estímulo autonômico simpático⁶. As bulhas cardíacas frequentemente são normais, podendo haver hipofonese, sopros sistólicos com características de sopro funcional. A miocardite aguda chagásica é frequente, com manifestações de taquicardia, dispneia, sopros cardíacos, palpitações e alterações eletrocardiográficas variáveis e inespecíficas^{2,21}. É do tipo global e suas manifestações são idênticas às de outras etiologias. Sob exame eletrocardiográfico e radiológico são notadas alterações de importância diferenciada, muitas vezes sem substrato clínico²¹. Segundo Laranja et al⁸, o comprometimento cardíaco será identificado quando for maior o número de exames eletrocardiográficos, pois as alterações podem se desenvolver e regredir em poucos dias ou semanas.

A maioria dos casos agudos tem prognóstico benigno, com remissão completa num período de 60 a 90 dias, com ou sem intervenção medicamentosa. Anticorpos específicos se formam e influenciam no desaparecimento parasitário do sangue periférico, estabelecendo-se, assim, um suposto equilíbrio parasito/hospedeiro, quando potencialmente pode se desenvolver a fase crônica da doença, cujas manifestações dependerão da localização e extensão das lesões, ocorrendo, invariavelmente, décadas após a infecção inicial²⁰.

A miocardite aguda tem sido relatada nos surtos ocorridos na Amazônia, quase sempre nos acometimentos não graves^{5,17,25}. Um relato de doença cardíaca grave foi feito em surto envolvendo três membros da mesma família, no qual dois doentes evoluíram a óbito por miopericardite aguda grave e tamponamento cardíaco. Os autores sugerem que a evolução fatal resultou do uso de glucantime, um fármaco dotado de toxicidade sobre o miocárdio que foi inadvertidamente administrado aos pacientes, devido a um equívoco no diagnóstico em exame sorológico falso positivo para leishmaniose, no município de origem dos casos¹⁶.

O relato de casos graves da fase aguda na Amazônia, com predomínio de comprometimento agudo do aparelho digestivo, foi feito em um episódio ocorrido no Município de Igarapé-Miri, no Estado do Pará. Neste surto foi descrito, como principal achado clínico, o comprometimento digestivo grave em 12 pacientes pertencentes a duas famílias vizinhas. Em quatro pacientes idosos que manifestaram doença grave, dois evoluíram para o óbito, um por hemorragia digestiva alta e outro por abdome agudo metabólico, sem comprometimento

cardíaco evidente. Entre três pacientes que manifestaram comprometimento cardíaco neste surto, dois apresentavam sinais de miocardite aguda¹⁸. Outros casos graves por comprometimento, seja cardíaco¹², seja meningoencefálico²⁸, foram relatados raramente na Amazônia.

Os autores descreveram em uma casuística de doença de Chagas autóctone da Amazônia, o comprometimento cardíaco leve, moderado ou grave associado às infecções agudas por *Tripanosomas* na Amazônia brasileira, avaliando os distúrbios de condução elétrica e de ritmo cardíacos e a evolução após tratamento com benzonidazol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo de coorte de pacientes com doença de Chagas aguda registrados no Instituto Evandro Chagas (IEC). A casuística corresponde aos pacientes elegíveis para o estudo entre aqueles atendidos sob Protocolo Clínico de Seguimento instituído no Ambulatório/Laboratório da Seção de Parasitologia do IEC no período entre 1992 e 2005, com apoio multiprofissional, extra-IEC, em cardiologia, realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (Belém/PA), Hospital Geral de Macapá (Macapá/AP) e Clinicárdio (Abaetetuba/PA) para as avaliações cardiológicas anteriores ao ano de 2004 e Fundação Luis Décourt (Belém) nos anos de 2004 e 2005.

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de caso agudo firmado por dois critérios: 1) Laboratorial: um exame parasitológico direto positivo ou marcador sorológico de fase aguda – IgM anti-*T. cruzi* positivo; 2) Vínculo epidemiológico: um exame sorológico positivo, clínica compatível com doença aguda e vínculo temporal e espacial com um caso confirmado. Foram excluídos os pacientes que não aceitaram fazer o acompanhamento por motivos logísticos e aqueles que não fizeram avaliação cardiológica com pelo menos um exame eletrocardiográfico.

Para o diagnóstico foram utilizados métodos parasitológicos de pesquisa direta de *T. cruzi* no sangue periférico: *Quantitative Buffy Coat* (QBC) e gota espessa; pesquisa de anticorpos IgM e IgG anti-*T. cruzi* pelos métodos de Imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HI).

PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Foram analisadas duas coortes: uma descritiva de fase aguda (coorte I) e uma segunda (coorte II) feita nos mesmos pacientes da primeira, os quais foram reavaliados em período médio após tratamento de 3,9 anos.

A análise da coorte I (período referente à fase aguda) foi feita de forma retrospectiva, em dados clínicos registrados em prontuários médicos no Laboratório/Ambulatório de Doença de Chagas do IEC ou nos locais de origem da infecção, e complementados em entrevista atualizada entre pacientes que tiveram o período agudo de

doença entre os anos de 1992 e 2003. Em pacientes atendidos entre os anos de 2004 e 2005 foram realizados anamnese e exame físico geral e especial de aparelhos cardiovascular e digestivo. Entre aqueles analisados retrospectivamente, os eletrocardiogramas (ECGs) foram realizados em serviços disponíveis nos centros de atendimento de origem, onde os traçados foram recuperados. Naqueles avaliados prospectivamente, o ECG foi realizado conforme descrições a seguir. As variáveis demográficas e quantitativas avaliadas foram sexo, idade e resultados de exames.

Para análise da coorte II (os mesmo indivíduos da coorte I, após tratamento) foi realizada anamnese completa, exame físico geral e especial dos aparelhos cardiovascular e digestivo. A avaliação clínica enfatizou sinais e sintomas, mensuração da frequência cardíaca (FC) em repouso e mensuração da temperatura. Foram submetidos à reavaliação cardiológica com exame eletrocardiográfico em repouso na Fundação Luiz Décourt. Para esta avaliação foi utilizado eletrocardiógrafo de três canais e 12 derivações clássicas (aparelho Marquette-Hellige). A análise do traçado seguiu critérios padronizados e com um mínimo de três complexos por derivação e D2 longo e obedeceu aos critérios estabelecidos na diretriz da interpretação de ECG de repouso da Sociedade Brasileira de Cardiologia²³. Foram consideradas alterações relativas à fase aguda os bloqueios átrio-ventriculares, bloqueios intraventriculares (bloqueio completo do ramo direito ou bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo do feixe de His), áreas inativas, bradicardia sinusal quando acompanhada de extrasístoles ventriculares, alterações primárias de repolarização ventricular e complexos QRS de baixa voltagem. Em indivíduos com comprometimento cardíaco, foi utilizada a classificação funcional da New York Heart Association para mensuração da limitação do esforço e classificação clínica de miocardite grave ou não grave conforme critérios por nós adotados⁷. A presença de comorbidades (hipertensão arterial, coronariopatia e arritmia pregressas) foi analisada clinicamente, caso a caso, nos pacientes com ECG alterado após tratamento.

Foram adotados os seguintes critérios para leitura de ECG: traçados correspondentes a fase aguda, não realizados pelos autores, foram submetidos à nova leitura por um observador autor; resultados de ECG concordantes na primeira e segunda leituras foram considerados conclusivos; traçados discordantes foram submetidos a um terceiro observador e neste caso, foram consideradas conclusivas as leituras concordantes em pelo menos dois deles.

Concomitantemente à realização do exame eletrocardiográfico os pacientes foram submetidos a nova série de pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* pelos métodos de IFI (quantitativo) e HI (qualitativo) transversalmente (pós-tratamento). Foram considerados positivos títulos maiores ou iguais 1:40 na IFI e reagente na HI. Para validação de resultados negativos os exames foram repetidos sequencialmente por três vezes, utilizando-se as mesmas técnicas. Os que apresentaram resultados sorológicos negativos foram desconsiderados

para análise das alterações cardiológicas presentes no período pós-tratamento.

Exame radiológico de tórax foi realizado em todos os pacientes. Para análise atual, os exames radiológicos foram considerados apenas para descrição simples relacionada ao comprometimento cardíaco em fase aguda.

PROCEDIMENTOS DE TRATAMENTO ESPECÍFICO, ASPECTOS ÉTICOS E CONSENTIMENTO INFORMADO

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento específico realizado conforme o Manual de Terapêutica de Doença de Chagas do Ministério da Saúde¹³, com benzonidazol (Rochagan) nas doses de 5 a 7 mg/kg de peso/dia durante 60 dias. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CEP/IEC: 0004/2004).

PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Constituiu-se base de dados específica para resultados laboratoriais, demográficos e clínicos. Procedeu-se a análise estatística com descrição de variáveis categóricas e contínuas por meio do uso dos softwares Epi Info versão 3.3.2 (fevereiro/2005) e BioStat versão 3.0. Os dados foram apresentados em tabelas e gráficos considerando-se os diferentes momentos analisados para dar dimensão evolutiva, correspondente a fase aguda (coorte I) e exame atual (fase após tratamento – coorte II) caso a caso. Foram desconsiderados 26 traçados eletrocardiográficos feitos em fase aguda por estarem ilegíveis. Para análise de ECGs de fase aguda foram comparadas as proporções de exames alterados ou normais de pacientes em três faixas etárias, considerada a prevalência de condições mórbidas cardíacas associadas a faixas etárias maiores e potencialmente causadoras de confundimento. Para esta comparação foi utilizado o Teste de Qui-quadrado com nível de significância $< 0,05$.

Procedeu-se análise pareada de 153 eletrocardiogramas. Foi realizada comparação entre proporções de exames eletrocardiográficos alterados e normais após tratamento no grupo de pacientes que apresentou resultados alterados durante a fase aguda, utilizando-se o teste de Qui-quadrado com nível de significância = 0,05.

RESULTADOS

Foram estudados 179 indivíduos, dos quais 116 contraíram a infecção em período anterior a 2002 e 63 apresentaram infecção aguda entre os anos de 2003 e 2005. Portanto, a avaliação pós-tratamento ocorreu em um período médio de 3,9 anos decorridos entre o tratamento e a avaliação atualizada.

COORTE I

Entre os indivíduos estudados, 80,4% faziam parte de algum surto registrado e 19,6% (35/179) eram casos isolados. Não houve distribuição homogênea quanto à idade e gênero entre os indivíduos estudados (Figura 1).

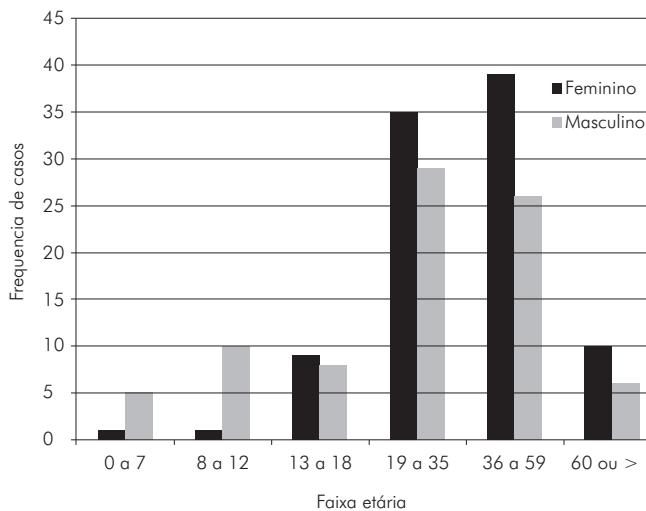


Figura 1 – Distribuição por gênero e faixa etária de indivíduos estudados com doença de Chagas em fase aguda. Pará e Amapá, 1992-2005

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DE FASE AGUDA

Um total de 64,8% (116/179) tiveram o diagnóstico confirmado por métodos parasitológicos diretos positivos (gota espessa ou exame direto ou método de microhematócrito). Entre 63/179 (35,2%) que apresentaram o exame parasitológico direto negativo, o diagnóstico foi feito pela detecção de anticorpos IgM anti-*T. cruzi* em 90,5%, (57/63) somado à clínica de síndrome febril prolongada e vínculo epidemiológico com casos parasitologicamente confirmados. Todos apresentaram, invariavelmente, síndrome febril de início súbito, prolongado com média de 18,1 dias de período febril. Sinais sugestivos de porta de entrada foram detectados em seis casos. Sinais ou sintomas de comprometimento neurológico ocorreram em dois indivíduos idosos, um deles evoluindo com acidente vascular cerebral (AVC) e o outro, com coinfeção por *P. falciparum*.

Entre as manifestações clínicas relacionadas ao comprometimento cardíaco, a dispneia, estava presente em 61,9% dos pacientes; edema de membros inferiores, em 59,8%; hepatomegalia em 20,8%; e edema generalizado em 14% dos casos. Lipotímia foi registrada em um caso. Taquicardia foi detectada em 7,8% do total e em sete destes não havia correlação com febre. Em 39,1% (70/179) dos pacientes houve comprometimento cardíaco caracterizado por miopericardite, sendo 24,3% (17/70) considerados miocardite grave com derrames pericárdicos de pequeno, médio ou grande volume (Figura 2).

ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS NAS COORTES I (FASE AGUDA) E II (PÓS-TRATAMENTO)

Entre indivíduos submetidos ao ECG em fase aguda (coorte I), em 47,7% (73/153) não se acharam alterações, e em 52,3% (80/153) elas foram encontradas (Tabela 1).

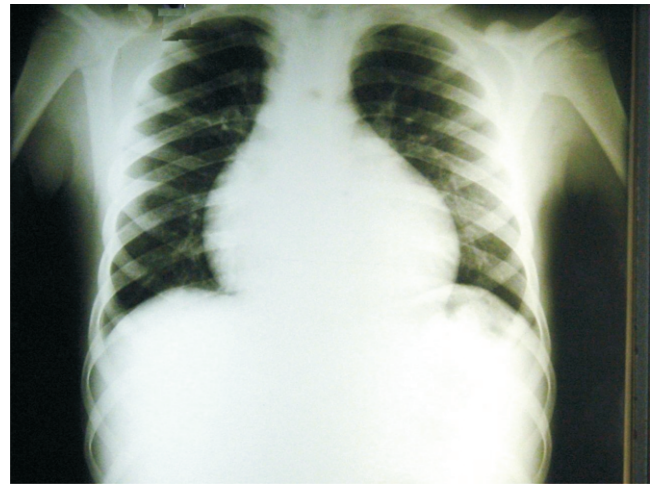


Figura 2 – Rx de tórax - área cardíaca aumentada devido à miopericardite grave em criança em fase aguda de doença de Chagas. Abaetetuba, Pará, 2002

Tabela 1 – Alterações eletrocardiográficas encontradas em indivíduos com doença de Chagas em fase aguda

Alterações eletrocardiográficas	Frequência*	Percentual (%)
Alterações difusas de repolarização ventricular	39	43,3
Baixa voltagem do QRS	15	15,6
Desvio SÂQRS para esquerda	11	11,5
Taquicardia sinusal	6	6,7
Bradicardia sinusal	5	5,5
Bloqueio do ramo direito do feixe de His	5	5,5
Extra-sístoles ventriculares ou supraventriculares	4	4,4
Fibrilação atrial	3	3,3
Sobrecarga atrial esquerda	2	2,2
Sobrecarga ventricular esquerda	2	2,2
Extra-sístole supraventricular	1	1,0
Bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His	1	1,0
Bloqueio átrio ventricular de 1º grau	1	1,0
Dissociação átrio-ventricular	1	1,0
Total de alterações	96	–

* Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma alteração;
Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Na comparação entre ECGs normais e alterados em fase aguda, indivíduos maiores de 60 anos de idade ou menores de 18 anos de idade apresentaram, predominantemente, eletrocardiogramas alterados em relação aos normais. A proporção de resultados alterados de ECG foi significativamente maior em pacientes com idade superior a 59 anos de idade (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados eletrocardiográficos em fase aguda conforme faixa etária

Faixa etária	ECG normal	%	ECG alterado	%	Total
< 18 anos	9	39,1	14	60,9	23
18 a 59 anos*	62	53,4	54	46,6	116
> 59 anos*	2	14,3	12	85,7	14

*Qui-quadrado = $p < 0.05$.

Entre aqueles na faixa etária de 12 e 17 anos de idade predominaram: baixa voltagem do QRS difusa ou no plano frontal em nove exames (Figuras 3 e 4); alterações

difusas de repolarização ventricular (ADRV) em cinco exames; um bloqueio de ramo direito (BRD) associado à bradicardia; um BRD; um traçado com dissociação átrio-ventricular; e um com taquicardia sinusal. Entre os maiores de 60 anos de idade foram encontradas: alterações difusas de repolarização ventricular em cinco; desvio do eixo elétrico cardíaco para a esquerda em quatro traçados; e, respectivamente, um em cada traçado: bloqueio de ramo esquerdo; fibrilação atrial; extrasístoles ventriculares e taquicardia sinusal.

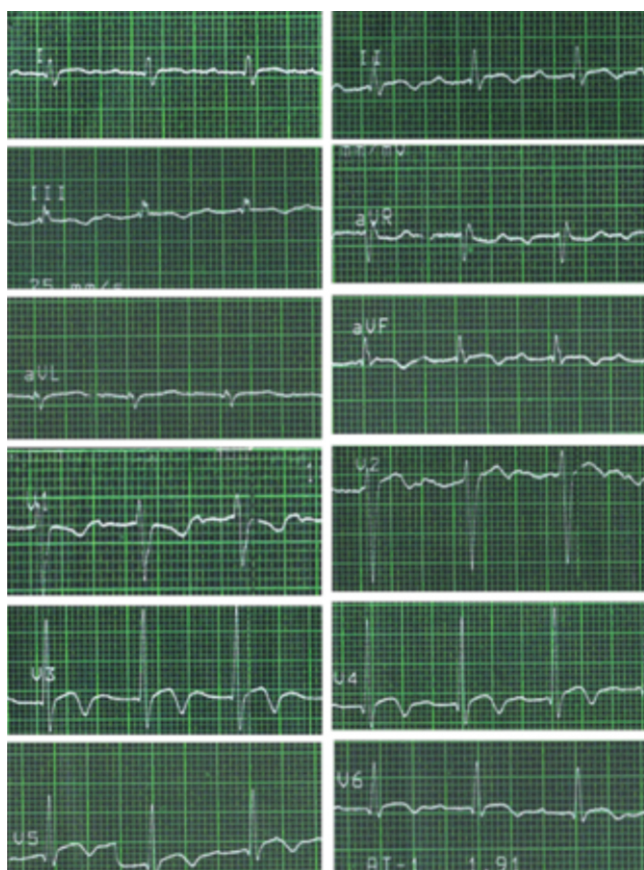


Figura 3 – Eletrocardiograma demonstrando alterações de repolarização ventricular em parede anterior e baixa voltagem no plano frontal

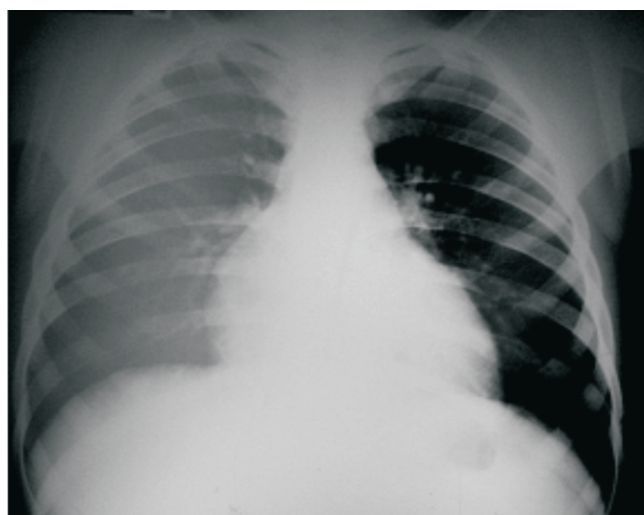


Figura 4 – Rx de tórax mostrando aumento de área cardíaca devido derrame pericárdico. Belém, Pará, 2003

Conforme os critérios adotados, 31/179 (13,3%) pacientes apresentaram manifestações graves durante a fase aguda e em 77,4% como consequência do comprometimento cardíaco. Entre pacientes em estado grave, 26 realizaram eletrocardiograma, dos quais apenas um (3,8%) foi normal. Os outros 25 (96,2%) demonstraram alguma alteração (Tabela 3).

Tabela 3 – Alterações eletrocardiográficas de pacientes graves em fase aguda de doença de Chagas e sua evolução imediata

Alteração eletrocardiográfica*	Pacientes com evolução fatal		Pacientes com evolução imediata satisfatória		Total
	Nº	%	Nº	%	
ADRV	1	10	9	90	10
Baixa voltagem difusa de QRS	2	22,2	7	77,8	9
Fibrilação atrial	1	33,3	2	66,7	3
Extra-sístoles ventriculares + bradicardia	–	–	3	100	3
Bloqueio do ramo direito do feixe de His	1	33,3	2	66,7	3
Supradesnivelamento de ST e T de parede anterior + Extra-sístoles ventriculares	2	100	–	–	2
Sobrecarga ventricular esquerda	1	50	1	50	2
Sobrecarga atrial direita e esquerda	–	–	1	100	1
Dissociação átrio-ventricular	–	–	–	100	1

*Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma alteração; ADRV: Alterações difusas de repolarização ventricular; Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Entre as causas diretas de óbito registradas prevaleceu a miocardite grave em 46,2% dos pacientes. Em 53,8% deles as causas diretas não foram completamente esclarecidas ou aconteceram associadas a condição mórbida simultânea à infecção chagásica.

RESULTADOS DE ELETROCARDIOGRAMAS APÓS TRATAMENTO PAREADOS COM RESULTADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS DE FASE AGUDA

Entre 153 ECG analisados pareadamente (durante e após tratamento), 73 eram normais em fase aguda, tendo assim permanecido após tratamento em 61/73 pacientes (83,6%). Entre 80 pacientes que apresentaram alterações de ECG em fase aguda, 35 (43,8%) mantiveram a alteração ou apresentaram nova alteração, sendo significativa a diferença entre proporções de ECGs alterados e normais neste grupo (Tabela 4).

Tabela 4 – Frequência de resultados de eletrocardiograma durante a fase aguda e após tratamento

ECG após tratamento	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

* Qui-quadrado = $p < 0,05$; Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

RESULTADOS DE EXAMES SOROLÓGICOS APÓS TRATAMENTO

A pesquisa de anticorpos medidos após tratamento demonstrou 26,3% dos pacientes com resultados negativos e, portanto, considerados curados, conforme critérios adotados. Outros 132 (73,7%) permaneceram com resultados positivos.

Entre 132 indivíduos considerados não curados (sorologia persistentemente positiva), 95 (72%) tinham ECG pós-tratamento normais. Entre aqueles com exames alterados no pós-tratamento destacaram-se as seguintes

alterações: ADRV (21,6%), desvio do eixo elétrico para a esquerda e direita (18,9%) e bradicardia sinusal (13,5%). Também foram observados distúrbios de condução elétrica cardíaca compatíveis com doença de Chagas crônica em sua forma cardíaca em cinco pacientes, descartadas as comorbidades após avaliação clínica caso a caso. Entre estes pacientes, três foram considerados como cardiopatia chagásica crônica de grau leve e dois apresentavam, além das alterações eletrocardiográficas, alterações ecocardiográficas não demonstradas por ora e foram considerados portadores de miocardiopatia chagásica dilatada (Tabela 5).

Tabela 5 – Características individuais, títulos de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*, exames cardiológicos de fase aguda e pós tratamento de indivíduos que evoluíram a partir da fase aguda para formas cardíacas de doença de Chagas. Belém, Pará

Ano de infecção aguda	Idade*	Título de anticorpos IgG anti- <i>T. cruzi</i>	ECG de fase aguda	ECG pós-tratamento	Condição atual
2000	20	40	ADRV; onda T negativa	Bloqueio completo de ramo direito; hemibloqueio posterior de ramo esquerdo	Forma cardíaca leve
2000	22	80	ADRV, dissociação átrio ventricular; desvio do eixo elétrico para esquerda	Bloqueio incompleto de ramo esquerdo; ADRV	Forma cardíaca leve
2002	14	40	Baixa voltagem plano frontal; ADRV	Hemibloqueio póstero-inferior	Forma cardíaca leve
2003	36	160	Sobrecarga atrial esquerda; baixa voltagem no plano frontal sugestivo de sobrecarga ventricular esquerda; sobrecarga atrial direita	Sobrecarga atrial esquerda; ADRV de parede inferior lateral	Miocardiopatia crônica dilatada
2003	18	40	Bloqueio de ramo direito; baixa voltagem; ADRV	Onda T pontiaguda e assimétrica; bradicardia sinusal; vagotonia	Miocardiopatia crônica dilatada

ADRV = Alterações difusa de repolarização ventricular;

* Idade de avaliação cardiológica atualizada.

DISCUSSÃO

Nos casos estudados, as alterações relativas aos distúrbios de condução elétrica cardíaca foram mais importantes em adultos e as miopericardites, evidenciadas pela presença de alterações difusas da repolarização ventricular e presença de derrame pericárdico, foram significativas tanto em adultos quanto em crianças.

Em área endêmica de doença de Chagas, sinais e sintomas de comprometimento cardíaco ocorrem com frequência e, em menor proporção, o comprometimento meningoencefálico, sendo ambos usualmente fatais^{3,9}. Em suas primeiras descrições clínicas, Chagas considerou importante o comprometimento meningoencefálico no prognóstico da doença, dividindo a fase aguda em duas formas: grave ou meningoencefálica, e comum ou benigna. Mais tarde, essa descrição seria substituída por

outras, nas quais os quadros mais graves de fase aguda foram descritos como comprometimento miocárdico e meningoencefálico²⁰.

Um artigo que documentou os achados histopatológicos do acometimento do sistema de condução elétrica cardíaco e as vias sensitivas responsáveis pela precordialgia em casos agudos foi o de Magarinos Torres e Duarte¹¹. Ressalte-se que estes autores, apesar de terem estudado um único caso agudo, de uma criança de cinco anos de idade falecida por miocardite chagásica aguda, incluíram observações feitas por autores pioneiros e complementaram-nas. Foram caracterizadas infiltração parasitária abundante e inflamação difusa predominante no ramo direito do feixe de His e também em numerosos filetes nervosos do epicárdio. Estes autores tentaram fazer correlação clínica com os achados, mas não encontraram relatos de dor precordial em casos

agudos naquela época¹¹. Revisão recente acerca da necrose miocitolítica em doença de Chagas experimental reforçou o comprometimento coronariano microvascular na doença de Chagas aguda²². Na presente casuística foi possível encontrar esta relação em dois casos, cuja manifestação principal de dor precordial simulou infarto agudo do miocárdio, induzindo ao retardo diagnóstico e óbito de um dos pacientes.

As alterações eletrocardiográficas mais comuns na área endêmica durante a fase aguda são: taquicardia sinusal sem febre, baixa voltagem do complexo QRS, alterações primárias de onda T e de segmento ST e bloqueio átrio-ventricular de 1º grau⁸. Entre os casos estudados que manifestaram algum comprometimento cardíaco houve predomínio de alterações difusas de repolarização ventricular (ADRV), baixa voltagem dos complexos QRS, desvio do eixo elétrico para a esquerda e taquicardia sinusal. Isto demonstra o pequeno envolvimento do sistema de condução cardíaco e, mais frequentemente, sinais de inflamação difusa. Tais achados também estão presentes em outros estudos de série de casos, por vezes na mesma ordem de frequência^{4,21}.

Em 45 casos agudos estudados em área endêmica foram observados 32,5% dos traçados normais⁴. Em nossa casuística, 47,7% dos pacientes apresentaram ECG normal no período agudo da doença, demonstrando um acometimento cardíaco mais frequente quando comparado às incidências relativas à área endêmica. Entre os exames alterados as alterações primárias da repolarização, a taquicardia sinusal e o prolongamento da sístole elétrica foram predominantes. Entre eles, em dois casos houve reversão rápida à normalidade das alterações do tipo bloqueio completo de ramo direito, ao contrário das descrições feitas por Laranja et al⁹ em que pacientes com distúrbios de condução foram a óbito em fase aguda. Alterações temporárias da condução na fase aguda foram também observadas por outros autores, que consideram o processo inflamatório transitório desta fase como explicação para sua reversão. Corroborando os achados de Ferreira e Miziara⁴, encontramos na Amazônia cinco casos (três de bloqueio do ramo direito, um de bloqueio átrio-ventricular e um de bloqueio de ramo esquerdo) com reversão para a normalidade. Indivíduos que evoluíram para o óbito, um com fibrilação atrial e outro com bloqueio de ramo direito, tinham complicações clínicas que se sobrepunham às alterações eletrocardiográficas como determinantes da evolução fatal.

Corroborando a relativa benignidade de prognósticos imediatos dos distúrbios de ritmo e condução nos casos de doença de Chagas aguda, outros cinco indivíduos em nossa série que apresentaram fibrilação atrial, extrasístoles associadas à bradicardia e bloqueio de ramo direito, evoluíram satisfatoriamente, com reversão ao normal. Por outro lado, dois indivíduos com alterações difusas de repolarização ventricular tradutoras de inflamação miocárdica difusa, tiveram prognósticos insatisfatórios em médio prazo, uma vez que desenvolveram forma cardíaca compatível com lesão sugestiva de cronicidade.

Os indicadores de prognóstico desfavorável áreas endêmicas são as arritmias complexas, fibrilação atrial, presença de zonas inativas e desnivelamento de segmento ST. Anteriormente ao advento da ecocardiografia, as cardiomegalias vistas radiologicamente nestas áreas provavelmente decorriam da inflamação miocárdica e do derrame pericárdico em graus variáveis.

Num trabalho semelhante realizado na Venezuela, em 58 casos agudos estudados foi demonstrado comprometimento cardíaco em 36% deles, especialmente relacionados a distúrbios de condução elétrica, como bloqueios completos de ramo direito, bloqueio átrio-ventricular tipo Mobitz I e bloqueios de ramo incompletos. Curiosamente, em oito pacientes que não manifestaram acometimento miocárdico, submetidos à biópsia, foi evidente a discrepância entre manifestações clínicas e o exame histopatológico cardíaco, ou seja, indivíduos assintomáticos apresentaram ninhos parasitários cardíacos¹⁵. O acometimento cardíaco na presente amostra foi semelhante àquele descrito na Venezuela; contudo, os achados eletrocardiográficos do tipo distúrbio de condução foram menos frequentes na Amazônia brasileira.

A letalidade nos casos de acometimento cardíaco em área endêmica estava frequentemente relacionada a crianças menores de 5 anos de idade, sendo raro o óbito entre adolescentes e adultos⁹. O próprio Carlos Chagas descreveu 29 casos agudos, todos em crianças menores de 5 anos de idade, dos quais 11 (37,9%) foram fatais². Na presente casuística, a letalidade foi mais evidente em adultos acima de 50 anos de idade.

Além desses aspectos, fatores individuais relacionados especialmente à idade ou à presença de doença cardíaca pré-existente, foram determinantes na evolução imediata de alguns casos, corroborando suspeitas anteriores dos autores de que um cuidado especial deva ser direcionado aos maiores de 50 anos de idade acometidos pela doença¹⁸, tais como a monitoração cardíaca imediata ao diagnóstico e início de tratamento. O predomínio de óbitos em adultos dessa faixa de idade contrasta, sensivelmente, com as descrições de área endêmica, de taxas de letalidade entre 2% e 7% por cento, por comprometimento cardíaco ou meningoencefálico grave, especialmente em crianças, sugerindo benignidade da fase aguda na população estudada, quando bem manejada e precocemente diagnosticada.

As formas cardíacas detectadas neste estudo durante a avaliação após tratamento eram esperadas em frequências baixas, especialmente para um grupo constituído de indivíduos tratados em fase aguda. Entretanto, a despeito do tratamento eficaz, foram observadas cinco evoluções para formas cardíacas, tendo o retardo no diagnóstico contribuído para esta evolução. Contudo, o acometimento grave, ainda na fase aguda, em quatro dos cinco pacientes, também parece ter sido determinante. Curiosamente são dois pares de indivíduos que fazem parte de dois surtos, ambos os surtos com acometimento mórbido grave (em um deles com ocorrência de dois óbitos) sugerindo que determinadas

cepas parasitárias circulantes na Amazônia demonstram patogenicidade maior, envolvendo número variável de pessoas e determinando graus de morbidade semelhantes dentro de um mesmo episódio epidêmico. Isto expressa a necessidade de vigilância contínua sobre indivíduos afetados, e indica que diagnósticos tardios e tratamentos inadequados podem levar a evoluções desfavoráveis.

Em Bambuí, no Estado de Minas Gerais, em pacientes acompanhados após 30 anos foi evidente a correlação entre a evolução para cardiopatia crônica naqueles pacientes que apresentaram alterações eletrocardiográficas em fase aguda³. Essa correlação também foi evidente para os casos ora estudados de evolução insatisfatória, a despeito de terem sido tratados e do tempo médio de avaliação após tratamento (tempo/pessoa) corresponder a 3,9 anos, desconfigurando o termo evolução no que se refere ao tempo.

A doença de Chagas crônica autóctone da Amazônia só foi relatada em três trabalhos anteriores, sendo dois megacólons chagásicos^{26,27}, dois casos fatais de miocardiopatia dilatada¹ e três miocardiopatias dilatadas²⁹. Supõe-se, com isso, um caráter excepcional da doença crônica na região, apesar de estarem sendo descritos casos agudos desde 1969.

Os autores persistem fazendo avaliações sequenciais de indivíduos acometidos por DC em fase aguda, com várias perspectivas, entre elas a identificação de prova molecular para detecção de cura e a identificação de preditores de evolução para doença determinada. Portanto, em longo prazo, são necessários estudos contínuos de seguimento desta casuística e de casuísticas prospectivas de forma referenciada e sob protocolos clínicos rigorosos, somados à busca de assintomáticos, até o momento raramente identificados.

CONCLUSÃO

Foram identificados efeitos mórbidos da infecção chagásica aguda no miocárdio, eletrocardiograficamente registrada em pacientes procedentes da Amazônia. Durante a fase aguda 52,3% dos exames eletrocardiográficos apresentavam alterações, sendo mais frequentes: alterações difusas de repolarização ventricular, baixa voltagem do QRS e desvio do eixo cardíaco para esquerda, portanto sinais de miocardite difusa. A proporção de resultados alterados de ECG foi significativamente maior em pacientes com idade superior a 59 anos. Sinais eletrocardiográficos de miocardite aguda difusa foram mais frequentes quando comparados aos sinais localizados de distúrbios da condução elétrica cardíaca.

Foi demonstrada maior frequência de alterações eletrocardiográficas após tratamento em pacientes que manifestaram alteração eletrocardiográfica durante a fase aguda, comparativamente àqueles que não apresentaram.

Entre as causas diretas de óbito registradas entre pacientes em estado grave, prevaleceu a miocardite em 46,2% dos pacientes.

Três pacientes demonstraram evolução para doença crônica sob formas cardíacas leves e dois para miocardiopatia dilatada em período médio de avaliação de 3,9 anos, sendo este comprometimento observado desde a fase aguda e relacionado ao retardo diagnóstico.

AGRADECIMENTOS

A José Elson Abud, Aguinaldo Silva e Francisco Gomes dos Santos (IEC); aos colegas cardiologistas João Rodrigues (Abaetetuba), Mário Lúcio (Macapá), Frank B. Lopes e Paulo Pimenta (Belém). *In memoriam*: Dr. Evandro Chagas.



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.

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

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 cardíaca con lesiones de cardiopatía crónica.

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



REFERÊNCIAS

- 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.
- Chagas C. Tripanosomíase americana: forma aguda da molestia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1916;8(2):37-60.
- Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo-epidemiológico a partir da fase aguda, ente 1940 a 1982 [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1982.
- 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.
- Fraíha Neto H, Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN. Doença de Chagas – Endêmica na Amazônia? *An Acad Med Para*. 1995;6:53-7.
- Köberle F. Cardiopatia chagásica. *Hospital (Rio J)*. 1958;53:311-46.
- 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.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega G. Clínica y terapéutica de la enfermedad de Chagas. *Prensa Med Argent*. 1951;38(9):465-84.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956 Dec;14(6):1035-60.
- Lugones HS. Enfermedad de Chagas. Diagnóstico de su faz aguda. Santiago del Estero: Universidad Católica; 2001. 91 p.
- Magarinos Torres C, Duarte E. Miocardite na forma aguda da doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1948 dez;46(4):759-93.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.siicsalud.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 megacólon 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. Megacólon 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.

Recebido em / Received / Recibido en: 31/7/2009

Aceito em / Accepted / Aceito en: 16/4/2010