

Valor Prognóstico da Disfunção Diastólica em Pacientes com Miocardiopatia Dilatada Chagásica

Prognostic Value of the Diastolic Dysfunction in Patients with Dilated Chagas' Cardiomyopathy

Maria do Carmo Pereira Nunes^{1,2} Márcia de Melo Barbosa², Manoel Otávio da Costa Rocha¹

RESUMO: O determinante fundamental do prognóstico na doença de Chagas é o acometimento cardíaco. Entretanto, a história natural da cardiopatia chagásica não é bem definida, tornando-se importante identificar marcadores prognósticos relacionados à pior evolução. O objetivo deste trabalho é avaliar o significado prognóstico da função diastólica na miocardiopatia dilatada chagásica. Os elegíveis para o estudo foram pacientes que apresentavam pelo menos duas reações sorológicas positivas para *Trypanosoma cruzi* e com miocardiopatia diagnosticada pelo Doppler ecocardiograma, sem outras patologias concomitantes. O estudo iniciou em julho de 1999 quando foram recrutados 75 pacientes para submeterem ao ecocardiograma transtorácico e transesofágico, até maio de 2001. Após a análise deste trabalho preliminar, o estudo prosseguiu, com a entrada de 18 novos pacientes, avaliados através do ecocardiograma transtorácico, terminando em janeiro de 2003. A variável de desfecho foi morte de origem cardíaca. O critério de término do acompanhamento foi morte ou conclusão do estudo. A história clínica, exame físico, eletrocardiograma foram obtidos em todos. O Doppler ecocardiograma foi empregado para quantificação objetiva da lesão miocárdica, avaliando as funções sistólica e diastólica. O grupo estudado constituiu-se de 59 homens (63,4%) e 34 mulheres (36,6%) com idade média de $47,3 \pm 12,9$ anos. Os pacientes foram acompanhados durante $21,1 \pm 10,8$ meses. Houve 15 mortes, todas de origem cardíaca. Um paciente desligou-se do estudo. A mortalidade associou-se aos pacientes com insuficiência cardíaca, avaliada pela classe funcional da NYHA (RR=12,3; IC=4,3-35,3; $p=0,000$) e sinais clínicos de congestão venosa sistêmica (RR=5,5; IC=1,9-16,3; $p=0,002$). Não houve diferença quanto às alterações do eletrocardiograma entre os grupos. Todas as variáveis que avaliaram o grau de comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo, como diâmetros, áreas e volumes, foram diferentes entre os grupos. A fração de ejeção foi importante parâmetro preditor de morte (RR=0,9; IC=0,8-0,9; $p=0,000$). A função diastólica do ventrículo esquerdo se associou à disfunção sistólica ($p<0,00001$). Exceto pelo reverso atrial, todos os índices ao Doppler ecocardiograma marcadores de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foram diferentes entre os grupos. A análise multivariada pelo modelo de Cox revelou, além da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dois outros preditores independentes de morte: classe funcional e o tempo de desaceleração da onda E, indicativo de disfunção diastólica (RR=0,97; IC=0,95-0,99; $p=0,02$).

Descritores: Miocardiopatia Chagásica, Doença de Chagas, Miocardiopatia Congestiva.

SUMMARY: Cardiac involvement is fundamental in defining prognosis in Chagas'disease. However, natural history in this entity is not well defined and it is important to identify factors related to a worse prognosis. The objective of the present study was to evaluate the prognostic value of diastolic function in Chagas'dilated cardiomyopathy. Patients with at least two positive serological reactions to *Trypanosoma cruzi* and the diagnosis of dilated cardiomyopathy by Doppler echocardiogram without associated diseases were included. Seventy-five patients were submitted to transthoracic and transesophageal echocardiogram from July 1999 to May 2001. Eighteen more patients, in whom only transthoracic echocardiogram was performed, were included till January 2003. The end of follow up was established by cardiac death or the end of the study period. Clinical history, physical exam and electrocardiogram were also obtained in all patients. Doppler echocardiogram was used to define cardiac involvement by analysis of systolic and diastolic function. Study group included 59 men (63.4%) and 34 women (36.6%), and mean age was 47.3 ± 12.9 years. Patients were followed for 21.1 ± 10.8 months. There were 15 deaths, all cardiac, and one patient was lost to follow up. Mortality was associated with cardiac failure, analyzed by NYHA functional class (RR=12.3, CI=4.3-35.3, $p=0.000$) and clinical signs of systemic venous congestion (RR=5.5, CI=1.9-16.3, $p=0.002$). Electrocardiographic abnormalities did not correlate with mortality. All parameters that analyze systolic involvement (left ventricular diameters, area and volumes) were different between patients who died and those who did not. Ejection fraction was an important death predictor (RR=0.9, CI=0.8-0.9, $p=0.000$). Diastolic function was associated with systolic function ($p=0.00001$). Except for atrial reversal of the pulmonary veins, all Doppler parameters of diastolic dysfunction differed from patients who died and those who did not. Multivariate analysis by the Cox model showed two independent death predictors, besides ejection fraction: functional class and deceleration time of the E wave of the mitral valve flow (RR=0.97, CI=0.95-0.99, $p=0.02$).

Descriptors: Chagas Cardiomyopathy, Chagas Diseases, Cardiomyopathy Congestive.

Instituição:

Hospital Soroc e Faculdade de Medicina da UFMG

Correspondência:

Rua Lúdero Dolabela 801 - ap. 601
Gutierrez - Belo Horizonte - MG
CEP 30430-130
email: mcarmo@waymail.com.br

¹ Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical - UFMG

² Eocenter - Hospital Soroc - Belo Horizonte

Recebido em: 23/08/2004 - Aceito em: 09/09/2004

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca constitui o maior problema de saúde pública das doenças cardiovasculares. Cerca de meio milhão de novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, atingindo 10 em cada 1000 indivíduos acima de 65 anos¹⁻³. Apesar dos avanços científicos e tecnológicos, a sua incidência vem aumentando e a mortalidade permanece elevada³.

A miocardite chagásica representa importante causa de insuficiência cardíaca no Brasil, sendo a forma mais comum de miocardiopatia, com evolução progressiva e irreversível em praticamente todos os casos⁴. A insuficiência cardíaca associada à doença de Chagas apresenta expressivo impacto sócio-econômico, que deve persistir por décadas, mesmo com o controle da transmissão, considerando-se o contingente de indivíduos jovens contaminados, ainda em formas assintomáticas, com potencial evolutivo da doença⁵⁻⁷.

O determinante fundamental do prognóstico na doença de Chagas é o acometimento cardíaco. Entretanto, o curso clínico da cardiopatia chagásica apresenta considerável variabilidade e a estratificação de risco individual constitui uma importante estratégia em sua abordagem clínica. Estudos anteriores com outras cardiopatias têm descritos parâmetros clínicos, morfológicos e hemodinâmicos preditores de sobrevida mas, apenas alguns fatores identificados apresentam valor preditivo de relevância na avaliação prognóstica individual do paciente.

O grau de disfunção sistólica do ventrículo é reconhecido ser fator prognóstico nas cardiopatias, mas insuficiente para prever a evolução. Pacientes com a mesma fração de ejeção podem ter diferentes apresentações clínicas, com prognóstico variável.

A função diastólica representa outro importante parâmetro na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca, relacionada à classe funcional e à sobrevida, pouco estudada na miocardiopatia chagásica⁸⁻¹⁰.

OBJETIVOS

Determinar o significado prognóstico da função

diastólica e classe funcional nos pacientes portadores de miocardiopatia dilatada chagásica.

MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 93 pacientes com doença de Chagas e acometimento cardíaco, procedentes do Ambulatório de Referência em doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG. O estudo iniciou em julho de 1999 quando foram recrutados 75 pacientes para submeterem ao ecocardiograma transtorácico e transesofágico, até maio de 2001. Após a análise deste trabalho preliminar, o estudo prosseguiu, com a entrada de 18 novos pacientes, avaliados através do ecocardiograma transtorácico, terminando em janeiro de 2003. A variável de desfecho foi morte de origem cardíaca. O critério de término do acompanhamento foi morte ou conclusão do estudo.

Os elegíveis para o estudo foram pacientes que apresentavam pelo menos duas reações sorológicas positivas para *Trypanosoma cruzi* e com miocardiopatia diagnosticada pelo Doppler ecocardiograma, sem outras patologias concomitantes.

A história clínica, exame físico, eletrocardiograma foram obtidos em todos. O Doppler ecocardiograma foi empregado para quantificação objetiva da lesão miocárdica, avaliando as funções sistólica e diastólica.

Os exames de Doppler ecocardiograma foram realizados em aparelhos Hewlett-Packard 5500, com transdutores de 2,5 e 3,5 MHz, envolvendo as técnicas uni e bidimensional, Doppler pulsátil e contínuo guiados por mapeamento de fluxo em cores.

As medidas foram realizadas ao unidimensional, conforme técnica já estabelecida¹¹. A análise ecocardiográfica bidimensional foi essencialmente qualitativa, visando avaliar a contratilidade global e segmentar das paredes ventriculares¹². O ventrículo esquerdo foi avaliado também quantitativamente, através dos cálculos de seus volumes diastólicos e sistólicos finais, obtidos pelo corte apical quatro câmaras, sendo usado o método área-comprimento uniplanar para cálculo da fração de ejeção¹³.

Para estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo foram analisadas as velocidades do fluxo mitral e das veias pulmonares, além da medida do tempo de relaxamento isovolumétrico e definidas quatro categorias: função normal, relaxamento diastólico anormal, pseudonormalização e padrão restritivo¹⁴. A análise da função diastólica foi considerada inconclusiva na presença de fibrilação atrial, marcapasso endocavitário cardíaco e arritmias. Na presença de regurgitação mitral significativa, considerou-se padrão restritivo apenas quando o tempo de desaceleração da onda E foi menor que 130 ms⁹.

DADOS DO SEGUIMENTO

A variável de desfecho (*end point*) foi a morte. Morte por falência ventricular foi definida como ocorrendo no hospital como resultado de insuficiência cardíaca progressiva e refratária¹⁵. A morte foi classificada como súbita quando o evento que levou à morte clínica ocorreu dentro de 60 minutos do início dos sintomas¹⁶. A data e o mecanismo imediato da morte foram avaliados pela história que antecedeu o evento e pelo registro do óbito no prontuário hospitalar e cartório.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram analisadas através de suas estatísticas descritivas e a diferença entre as médias foi comparada pelo teste *t* de Student, considerando as amostras independentes. As variáveis discretas e categóricas foram tabuladas por sua frequência absoluta e relativa. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para testar associação e/ou homogeneidade.

Para a análise de sobrevida, foi utilizado o método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas de sobrevida acumulada pelo teste *log-rank*. O modelo de Cox foi empregado na análise uni e multivariada para determinar o impacto dos fatores prognósticos na sobrevida.

O nível nominal de significância adotado foi de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

RESULTADOS

Características do grupo estudado

Os pacientes foram acompanhados durante $21,1 \pm 10,8$ meses (variando de um a 43 meses) com 15 mortes (16,1%) e uma perda no seguimento (1,1%), com um total de 92 pacientes. O tempo mínimo de acompanhamento para os sobreviventes foi de seis meses. Não houve casos de morte não-cardíaca.

Morte súbita ocorreu em sete das 15 mortes (46,7%), insuficiência cardíaca progressiva em cinco (33,3%), tromboembolismo em dois (13,3%), sendo pulmonar em um e cerebral no outro. O mecanismo de morte em um dos pacientes foi considerado como sendo devido a choque séptico, mas a causa da internação foi descompensação cardíaca, evoluindo com infecção pulmonar.

A idade média do grupo estudado foi de $47,3 \pm 12,9$ anos (22 a 73), consistindo de 59 homens (63,4%) e 34 mulheres (36,6%). Os dados da história clínica e exame físico estão resumidos na *Tabela 1*, para todos os pacientes e separadamente, para os sobreviventes e não-sobreviventes.

Não houve diferença entre os grupos em relação à idade ou ao sexo. Os pacientes que morreram eram mais sintomáticos, com evidências clínicas de disfunção ventricular esquerda (maior classe funcional) e direita (edema). A queixa de palpitações e a presença de distúrbio do ritmo cardíaco, detectada através da ausculta de dois minutos, foram mais frequentes no grupo dos não-sobreviventes. A pressão arterial sistólica foi menor neste grupo, sem haver diferença quanto à frequência cardíaca.

A classe funcional, utilizada como parâmetro clínico de disfunção do ventrículo esquerdo, revelou-se um preditor de morte altamente significativo ($RR=5,02$; $IC=1,3-19,8$; $p=0,02$). A probabilidade de sobrevivência em 12 meses para classe funcional II, III e IV foi de 90%, 45% e 28%, respectivamente *Gráfico 1*.

Variáveis Doppler ecocardiográficas

O grau de comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo, medido pela fração de ejeção ao Doppler ecocardiograma, foi um parâmetro importante que se associou à sobrevida

Variáveis estudadas	Total (n=92)	Sobreviventes (n=77)	Não sobreviventes (n=15)	Valor p*
Idade (anos)	47,3 ± 12,9	46,6 ± 12,4	50,3 ± 15,8	0,31
Sexo (masc %)	63,4	64,9	53,3	0,39
SC (m2)	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,06
CF (NYHA)	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,6	2,7 ± 0,8	<0,00001
AVCI (%)	19,4	23,4	0	0,03
Palpitações (%)	51,6	45,5	86,7	0,003
Dor torácica (%)	34,4	33,8	40	0,64
Síncope (%)	16,2	11,7	40	0,01
FC (bpm)	67,5 ± 12,8	66,6 ± 12,2	72,0 ± 15,7	0,14
PAS (mmHg)	111,4 ± 16,5	113,2 ± 16,2	101,7 ± 15,5	0,01
PAD (mmHg)	73,3 ± 11,5	74,0 ± 11,2	69,3 ± 13,3	0,15
Edema - MMII (%)	30,1	23,4	66,7	0,001
Arritmia (2') (%)	70,3	65,3	93,3	0,003

TABELA 1. Dados clínicos dos 92 pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica, subdivididos em grupos de sobreviventes e não-sobreviventes.

* Sobreviventes versus não-sobreviventes. Os dados estão dispostos como valor médio ± DP ou percentagem dos pacientes. AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; CF: classe funcional; FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SC: superfície corpórea.

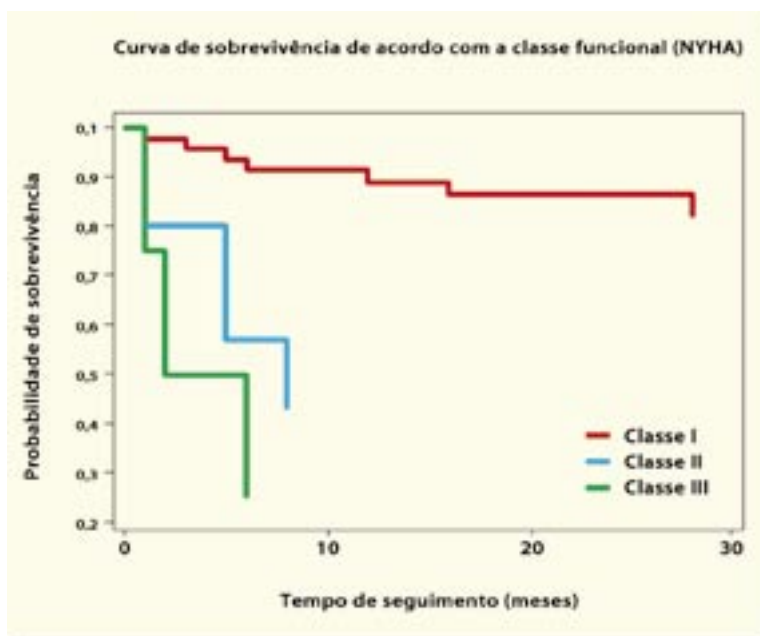


GRÁFICO 1. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a classe funcional da NYHA em 60 pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica (32 pacientes estavam em classe I).

(RR=0,9; IC=0,8-0,9; p=0,000). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo dos não-sobreviventes foi de $22 \pm 6\%$ (Gráfico 2).

Os resultados dos parâmetros Doppler ecocardiográficos que avaliam a função diastólica estão dispostos na Tabela 2. O fluxo mitral foi tecnicamente adequado para análise em 83 pacientes. O fluxo venoso pulmonar foi obtido pelo

ecocardiograma transefágico em 63 pacientes e pelo exame transtorácico em 15 pacientes.

O padrão restritivo de disfunção diastólica foi o mais significativo preditor de morte na análise univariada (OR=73,5; p=0,0002). A probabilidade de sobrevivência em 12 meses foi de 40% para os pacientes com padrão restritivo (GRÁFICO 3).



GRÁFICO 2: Distribuição dos 15 pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica não-sobreviventes, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Parâmetros de função diastólica		Total (n=92)	Sobreviventes (n=77)	Não-sobreviventes (n=15)	Valor p
Fluxo mitral	E (cm/s)	75,5 ± 27,8	72,6 ± 27,3	93,0 ± 25,9	0,02
	A (cm/s)	55,5 ± 24,4	93,0 ± 25,6	37,9 ± 19,8	0,009
	E/A	1,6 ± 1,04	1,49 ± 0,9	2,7 ± 0,8	0,0001
	TD (ms)	199,4 ± 63,9	208,3 ± 63,8	139,6 ± 21,3	0,00006
TRIV (ms)		103,7 ± 24,9	106,5 ± 25,1	86,1 ± 16,9	0,02
Fluxo venoso pulmonar	Sístole(cm/s)	41,5 ± 18,2	44,3 ± 16,9	23,6 ± 18,0	0,002
	Diástole(cm/s)	41,0 ± 15,6	39,0 ± 14,3	57,0 ± 15,9	0,0017
	R.atrial (cm/s)	24,7 ± 11,9	25,4 ± 12,2	20,2 ± 10,3	0,26

TABELA 2. Parâmetros Doppler ecocardiográficos de função diastólica nos pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica, subdivididos em grupos de sobreviventes e não-sobreviventes. TD: tempo de desaceleração da onda E, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; R.atrial: velocidade máxima do reverso atrial; FVP: fluxo venoso pulmonar.



GRÁFICO 3. Curvas de sobrevivência em 92 pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica, estratificados em subgrupos pela presença de padrão restritivo de disfunção diastólica. Na análise multivariada, o tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral e a classe funcional foram preditores independentes de morte.

Variáveis	SE	p	RR	IC (95%)
TD da onda E	-,028	0,012	0,017	0,95-0,99
Classe funcional (NYHA)	1,614	0,701	0,021	5,024

TABELA 3. Análise multivariada pelo modelo de Cox

DISCUSSÃO

A cardiopatia chagásica crônica apresenta evolução lenta e progressiva, mas quando estabelecida a insuficiência cardíaca, o prognóstico tende a ser desfavorável, com altas taxas de mortalidade. O presente estudo demonstra diferenças no perfil evolutivo e no prognóstico da cardiopatia chagásica.

A classe funcional da NYHA foi um preditor de mortalidade no grupo de pacientes aqui estudado, relacionando-se tanto com a disfunção sistólica quanto com a diastólica. Os pacientes com classes funcionais III e IV apresentavam disfunção sistólica mais grave, com padrões de disfunção diastólica também mais graves (pseudonormal e restritivo). A associação entre classe funcional e mortalidade

já havia sido descrita. Em estudo longitudinal em Roscio, Venezuela, Acquatella *et al.*¹⁷ verificaram que pacientes chagásicos com classe funcional maior que dois apresentavam sobrevida de cinco anos de 38%, em comparação com 87% para chagásicos com classe funcional menor que dois. Também, em estudos de coorte hospitalar, a classe funcional tem mostrado ser um marcador independente de mortalidade, para pacientes com doença de Chagas¹⁸. Da mesma forma, tem sido demonstrado o valor da classe funcional como preditor independente de sobrevida na insuficiência cardíaca não-chagásica¹⁹. O presente estudo reforça, assim, a visão do estado funcional como um importante parâmetro clínico, que define um pior prognóstico na doença de Chagas.

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é descrita como uma alteração precoce, que precede a disfunção sistólica, tanto em pacientes com a forma indeterminada quanto com a cardíaca da doença de Chagas²⁰⁻²³. Com o comprometimento da função sistólica, há diminuição da complacência do ventrículo esquerdo, elevando as suas pressões de enchimento. Assim, pode-se considerar que existe uma inter-relação entre as funções sistólica e diastólica nos pacientes com insuficiência cardíaca²⁴.

Além disso, o acúmulo intersticial de fibras do colágeno, na miocardite chagásica crônica, pode levar à diminuição da complacência ventricular e alterar o sincronismo da contração dos ventrículos, durante a sístole, contribuindo para o espectro de disfunção ventricular que envolve tanto a diástole quanto a sístole, ou ambas, na cardiopatia chagásica²⁵.

De fato, evidenciou-se associação entre as disfunções sistólica e diastólica no presente estudo ($p < 0,0001$). Pacientes com fração de ejeção mais baixa apresentavam padrão de enchimento diastólico mais comprometido (restritivo) e classe funcional mais avançada. O padrão restritivo de disfunção diastólica foi um importante preditor de morte nestes pacientes.

Anormalidades da função diastólica constituem determinantes principais de sinais e sintomas na insuficiência cardíaca^{8,9,24}, relacionando-se, mais intensamente, com o grau de limitação funcional, independentemente da gravidade da disfunção sistólica.

Pinamonti *et al.*²⁶, estudando 79 pacientes com miocardiopatia dilatada, verificaram que a presença de padrão restritivo de enchimento ventricular esquerdo foi índice de gravidade da doença, identificando pacientes de risco para morte ou necessidade de transplante. Também Ito *et al.*²⁷ e Xie *et al.*²⁸ concluíram que um padrão restritivo associava-se freqüentemente com pior classe funcional, pressões de enchimento ventricular elevadas e disfunção atrial esquerda nos pacientes com insuficiência cardíaca.

Hansen *et al.*¹⁰, visando determinar o valor prognóstico adicional do padrão do fluxo mitral,

estudaram prospectivamente 311 pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica. A fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de 22 %. Concluíram que o padrão do fluxo mitral fornece informação prognóstica adicional, independente do consumo máximo de oxigênio, nos pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica grave. De forma semelhante, Shen *et al.*²⁹, analisando o padrão de enchimento ventricular na miocardiopatia dilatada, verificaram que parâmetros do fluxo mitral foram importantes preditores de eventos cardíacos.

Assim, à semelhança de estudos anteriores, todas as variáveis estudadas ao Doppler do fluxo mitral associaram-se com a mortalidade nos pacientes chagásicos estudados neste trabalho.

CONCLUSÃO

A classe funcional representou um parâmetro clínico de valor prognóstico na miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica, relacionado à sobrevida. O grau de comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo, que se associou à disfunção sistólica, foi outro preditor independente de morte cardíaca nos pacientes portadores de miocardiopatia chagásica.

A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo pelo Doppler ecocardiograma constituiu uma avaliação não-invasiva, útil para identificar subgrupo de pacientes chagásicos mais graves, que poderia se beneficiar de intervenções efetivas para prevenir a morte, como novas drogas para tratamento da insuficiência cardíaca, desfibriladores implantáveis e transplante cardíaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Kearney MT, Fox AAK, Lee AJ, PRescott RJ, Shah AM, Batin PD et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1801-8.
02. Kokkinos PF, Choucair W, Graves P, Papademetriou V, Ellahham S. Chronic heart failure and exercise. *Am Heart J* 2000;140:21-8.
03. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
04. Elizari MV. La miocardiopatia chagásica - perspectiva histórica. *Medicina* 1999;59:25-40.
05. Moncayo A. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98:577-91.
06. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas Disease Control in Latin America-A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:603-12.
07. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Doença cardíaca no indivíduo assintomático com moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1997;7:726-34.
08. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990;81(suppl.3):78-86.
09. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
10. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al. Prognostic value of doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049-55.
11. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-82.
12. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
13. Whar DW, Wang YS, Schiller NB. Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:863-8.
14. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
15. Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow doppler signal in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1295-1302.
16. Cleland JGF, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002;7:229-42.
17. Acquatella H, Cataliotti F, Mancebo JRG, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987;76:556-62.
18. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*, 1994; 43: 27-38.
19. Eichhorn EL. Prognosis determination in heart failure. *Am J Medicine* 2001;110:14-36.
20. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS, Barreto-Martins LE. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 1988;50:293-9.
21. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, Silva PR, Cardoso RH et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:237-41.
22. Maciel BC, Almeida Filho OC, Schmidt A. Função ventricular na moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1994;4:144-51.
23. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:94-9.
24. Kamel CS, Siqueira-Filho AG, Barreto LFM, Benchimol M. Insuficiência cardíaca congestiva. Correlação entre a classe funcional e as funções sistólica e diastólica avaliadas pela ecocardiografia com Doppler. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:127-31.
25. Rossi MA. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. *Int J Cardiol* 1998;66:183-94.
26. Pinamonti B, Lenarda AD, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography: clinical, echocardiography and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.
27. Ito T, Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Hirota Y, Kawamura K. Left ventricular Doppler filling pattern in dilated cardiomyopathy: relation to hemodynamics and left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:18-25.
28. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
29. Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Boey S, Dufosse H et al. Prognostic significance of doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1524-33.