

# Descobertas de Carlos Chagas como Pano de Fundo para a Construção Científica da Cardiopatia Chagásica Crônica

*Carlos Chagas Discoveries as a Drop Back to Scientific Construction of Chronic Chagas Heart Disease*

Reinaldo B. Bestetti, Carolina Baraldi A. Restini, Lucélio B. Couto

Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

A construção científica da doença de Chagas crônica (DCC) começou em 1910, quando Carlos Chagas salientou a presença de arritmia cardíaca em exames físicos de pacientes com doença de Chagas crônica, e descreveu um caso de insuficiência cardíaca associada à inflamação do miocárdio e à presença de ninhos de parasitas durante a autópsia. Ele descreveu morte súbita cardíaca associada a arritmias em 1911, e sua associação ao bloqueio AV total detectado com o polígrafo de Jacquet, conforme reportou em 1912. Chagas mostrou a presença de fibrose do miocárdio como subjacente ao quadro clínico da DCC em 1916, e apresentou uma caracterização completa dos aspectos clínicos da DCC em 1922. Em 1928, Chagas detectou fibrose do sistema condutor, e apontou a presença de cardiomegalia acentuada no raio X do tórax, associada a sintomatologia mínima. O uso da reação sorológica no diagnóstico de DCC foi posta em prática clínica em 1936, após a morte de Chagas, e juntamente com o ECG de 12 derivações, revelou a importância epidemiológica da DCC em 1945. Em 1953, ficou comprovado o longo período de tempo entre a infecção inicial e o aparecimento de DCC, enquanto que a incidência anual de DCC na forma indeterminada da doença foi estabelecida em 1956. Os aspectos clínicos fundamentais de DCC descritos por Carlos Chagas foram complementados pelo uso de cateterismo cardíaco em 1965, teste ergométrico em 1973, Holter em 1973, teste eletrofisiológico em 1975, ecocardiografia em 1975, biópsia endomiocárdica em 1981 e ressonância magnética em 1995.

## Introdução

A doença de Chagas afeta cerca de 6 milhões de pessoas em 21 países da América Latina, onde 70 milhões de pessoas têm o risco de contrair a doença,<sup>1</sup> cuja disseminação no mundo todo foi devida à imigração, com custo médio de aproximadamente 1 bilhão de dólares.<sup>2</sup> A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*,

e transmitida a humanos por meio das fezes de um inseto hemíptero. Anos após a infecção, cerca de 20% dos pacientes desenvolvem a doença de Chagas crônica.<sup>1</sup> Este manuscrito apresenta a história da construção científica desta doença cardíaca, de sua descoberta aos dias modernos, enfatizando os principais fatos que contribuíram para a expansão do seu conhecimento ao longo do tempo. Não fazemos alusão a sua fisiopatologia,<sup>3</sup> ainda discutível, ou a aspectos de tratamento, ainda pouco compreendidos. Apenas estudos publicados na íntegra foram adicionados à lista de referências.

## Período do estudo de Chagas sobre a doença (1909-1934)

Carlos Chagas descobriu a doença que leva seu nome em 1909. Os detalhes desta fascinante conquista científica estão descritos em outras fontes.<sup>4</sup> Já em 1910, Chagas enfatizou a importância das anomalias no ritmo cardíaco, encontradas em alguns pacientes com doença crônica. Considerando os dados obtidos numa autópsia, aliados às suas descobertas clínicas, ele sugeriu a existência de envolvimento cardíaco em pacientes com doença de Chagas crônica.<sup>5</sup>

Chagas destacou a notória presença de extra-sístoles ventriculares (PVC) em exames físicos, e destacou a presença de bloqueio AV, detectado pelo polígrafo de Jacquet (Figura 1), dado que o eletrocardiograma não era disponível no Brasil naquela época, como causa de anormalidades do ritmo cardíaco. Ele apresentou o caso de um paciente com insuficiência cardíaca que tinha ninhos de parasitas acompanhados por infiltração de células mononucleares intersticiais no miocárdio durante a autópsia.<sup>6,7</sup>

Em 1911, Chagas afirmou que episódios tão frequentes de arritmia em exames físicos em indivíduos com menos de 50 anos de idade não foram observados fora de regiões endêmicas. Além disso, ele descreveu o caso de um paciente com PVC frequente em exames físicos, que teve morte súbita. Durante a autópsia, foram encontrados ninhos de parasitas rodeados de infiltração grave de células mononucleares, o que o levou a sugerir que PVC em exames físicos poderia prenunciar morte súbita pela forma cardíaca da doença crônica.<sup>8</sup>

Em 1912, Chagas ressaltou que distúrbios na condutibilidade cardíaca também podem ser associados à morte súbita. Além disso, Chagas chamou a atenção para um novo dado: a insuficiência cardíaca mostrou-se como a manifestação clínica mais predominante da forma cardíaca da doença, apesar da presença de anormalidades no ritmo cardíaco em exames físicos. Ademais, ele apontou a existência de bradicardia profunda em alguns pacientes, a ponto de chamar a moléstia de “doença do pulso lento”.<sup>9</sup> É importante notar

## Palavras-chave

Doença de Chagas / história; Cardiomiopatia Chagásica; Arritmias Cardíacas; Insuficiência Cardíaca; Carlos Chagas.

Correspondência: Reinaldo B. Bestetti •

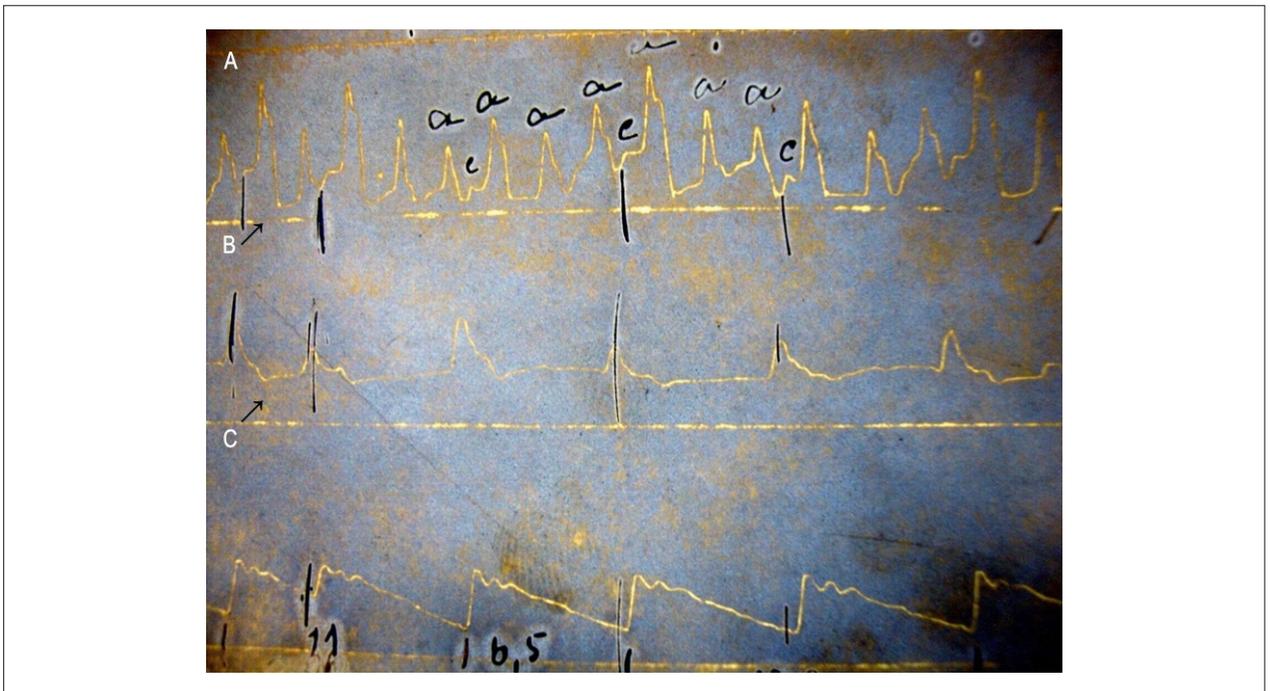
Universidade de Ribeirão Preto – Av. Costábile Romano, 2201.

CEP 14096-000 – Ribeirânia, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: rbestetti44@gmail.com; rbestetti@cardiol.br

Artigo recebido em 26/01/2016; revisado em 23/02/2016; aceito em 01/03/2016.

DOI: 10.5935/abc.20160079



**Figura 1** – Traçado original da veia jugular (A), da artéria braquial (B), apexcardiograma (C) obtido com polígrafo de Jacquet entre 1910 e 1914 pela equipe de Chagas. Observe o bloqueio AV de segundo grau transitório (setas). O ECG em repouso não estava disponível naquela época no Brasil. a: A onda de pulso jugular; c: C onda de pulso jugular. Cortesia do Fundo Instituto Oswaldo Cruz, Seção Hospital Evandro Chagas, Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

que tal quadro clínico – arritmias e distúrbios da condução em jovens – não tinha qualquer semelhança com as doenças cardíacas conhecidas na época.<sup>10</sup>

Em 1916, Chagas apresentou novas descobertas sobre os aspectos histológicos de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Além da infiltração de células mononucleares, ele afirmou que todos os pacientes nessa condição apresentavam grave esclerose intersticial do miocárdio (fibrose). Além disso, Chagas atribuiu o quadro clínico de cardiopatia chagásica crônica – insuficiência cardíaca e arritmias – a essas lesões miocárdicas subjacentes.<sup>11</sup>

Em 1922, Chagas descreveu as características clínicas de 62 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, estudadas de 1910 a 1921. Cinquenta pacientes (80%) tinham bócio concomitante, o que pode explicar o fato de Chagas ter atribuído a mesma etiologia a ambos os problemas. Uma recente reavaliação histórica sugere uma relação entre os dois problemas.<sup>12</sup> Palpitações e dispneia eram as queixas mais frequentes, e disritmias, dilatação cardíaca, e desdobramento da segunda bulha eram frequentemente detectadas no exame físico.

A causa das arritmias detectadas no exame físico pelo polígrafo de Jacquet foram: PVC em 32 pacientes (51%) e bloqueio atrioventricular (AV) (segundo ou terceiro grau) em 20 pacientes (32%). Numa época em que a reação sorológica não estava disponível rotineiramente, essas anomalias em exames físicos levaram Chagas a sugerir que a presença dessas anormalidades era uma ferramenta útil para o diagnóstico de cardiopatia chagásica crônica. Insuficiência cardíaca foi detectada em 26 paciente (42%). Houve 16 óbitos (16%), 50%

dos quais foram súbitos. Dos casos de óbito, quatro estavam associados a bloqueio AV avançado. Assim, em 1922, Chagas já havia caracterizado completamente os aspectos físicos e morfológicos da doença de Chagas crônica.<sup>13</sup>

Em 1928, com a disponibilidade de raio X de tórax, Chagas pode mostrar uma ampliação marcada da silhueta cardíaca num paciente com leve edema de membros inferiores, reforçando a característica de insuficiência cardíaca em área em que a doença era endêmica. Além disso, Chaga apresentou, pela primeira vez, fotografias histológicas de pacientes com essa condição, mostrando claramente a importância de inflamação e fibrose no miocárdio e tecido condutivo na patogênese da cardiopatia chagásica crônica.<sup>14</sup>

Em 1930, Evandro Chagas (filho de Carlos Chagas) sugeriu a presença de bloqueio de ramo direito, o que foi frequentemente diagnosticado em pacientes com cardiopatia chagásica crônica nos anos seguintes. Ele também sugeriu que esse distúrbio de condução intraventricular poderia estar associado a um prognóstico desfavorável em pacientes com a forma cardíaca da tripanossomíase americana.<sup>15</sup> Também em 1930, usando uma reação sorológica para confirmação do diagnóstico, Villela<sup>16</sup> relatou o caso de diversos pacientes com cardiopatia chagásica crônica em Belo Horizonte, Brasil, longe de Lassance, local onde Chagas descreveu a doença, sugerindo então que essa moléstia poderia ter grande impacto epidemiológico.

Em 1931, Evandro Chagas documentou progresso inexorável da cardiopatia chagásica crônica com o uso de ECG de 3 derivações e raio x de tórax, conforme Chagas havia afirmado repetidamente com base em fatores clínicos.

Em 1934, considerando o curso clínico da doença juntamente com as anomalias histológicas mencionadas anteriormente, Chagas levantou a possibilidade de um mecanismo autoimune na patogênese da cardiopatia chagásica crônica.<sup>17</sup>

Assim, em 1934, Chagas havia descrito o quadro clínico e suas peculiaridades, incluindo a presença de anomalias no ritmo cardíaco para levantar a suspeita diagnóstica de anomalias eletrocardiográficas usando o polígrafo de Jacquet, características radiológicas, aspectos anatomopatológicos detalhados e o possível mecanismo patogênico da cardiopatia chagásica crônica. Além disso, ele também descreveu a etiologia, o vetor e o reservatório da doença de Chagas. A característica progressiva inexorável da doença e seu prognóstico sinistro também ficaram evidentes. Foi, sem dúvida, o melhor estudo que um cientista teria a possibilidade de fazer naquela época.

### Esquecendo uma potencial tragédia

Em vista da depreciação do trabalho de Carlos Chagas no Brasil e na Argentina, principalmente na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz, Academia Nacional de Medicina<sup>4</sup> e Sociedade Médica e Cirúrgica do Rio de Janeiro,<sup>18</sup> a Doença de Chagas caiu no esquecimento da medicina após a morte de Chagas em 1934. A patologia não era mais ensinada em faculdades de medicina,<sup>19</sup> e, como consequência, era raramente diagnosticada.<sup>20</sup>

A fase crônica da doença começou a ser rotineiramente diagnosticada por meio de reações sorológicas.<sup>21</sup> Em 1935, a doença de Chagas já havia sido reconhecida em pelo menos quatro estados no Brasil. Além disso, também havia sido detectada em sete países da América Latina, especialmente na Argentina.

### Ressurgimento da doença no Brasil (1940-1945)

Um ponto importante na construção do conhecimento clínico sobre a cardiopatia chagásica crônica foi o uso disseminado do teste de fixação de complemento para o diagnóstico sorológico da doença crônica. O uso foi reportado pela primeira vez por Guerreiro e Machado em 1913, mas foi considerado, por razões técnicas, não prático para uso difundido.<sup>22</sup> Em 1936, Kelser<sup>23</sup> modificou a reação de fixação de complemento original usando antígenos de culturas artificiais de *T. cruzi*, o que a tornou mais estável. Isso fez com que essa reação fosse usada rotineiramente no diagnóstico de doença de Chagas crônica.<sup>23</sup> Portanto, com base no quadro clínico descrito por Carlos Chagas anos antes, especialmente na presença de arritmia grave em jovens de regiões endêmicas, os médicos começaram a suspeitar de cardiopatia chagásica crônica em diversas partes do Brasil, e usaram o xenodiagnóstico ou a reação serológica para confirmar o diagnóstico da doença.

### O período Bambuí (1945-1956)

O centro de Bambuí (no estado de Minas Gerais) contribuiu muito para a determinação da prevalência, incidência e curso clínico da doença de Chagas numa grande população não selecionada de pacientes com essa condição, por meio de uma pesquisa eletrocardiográfica sistemática nesses pacientes,

mostrando assim a enorme importância epidemiológica da cardiopatia chagásica crônica.<sup>24</sup>

Em 1945, Dias et al.<sup>25</sup> reportaram as descobertas clínicas de 90 novos casos de cardiopatia chagásica crônica em Bambuí. Eles enfatizaram a associação do desdobramento permanente da segunda bulha no foco de ausculta pulmonar em exames físicos, sinal já descrito por Chagas, com a presença de bloqueio de ramo direito no ECG em repouso, falta de congestão de vasos pulmonares na presença de cardiomegalia acentuada no raio x do tórax, alta prevalência de bloqueio AV de primeiro grau acentuando seu aparecimento no início da doença e importância do bloqueio de ramo direito observado no ECG de 12 derivações para o diagnóstico dessa doença. Além disso, observaram acentuado desvio do eixo esquerdo do complexo QRS, diagnosticado mais tarde como hemibloqueio anterior esquerdo associado a bloqueio de ramo direito. Dias et al.<sup>25</sup> também chamaram a atenção para a variabilidade da inversão da onda T, o desaparecimento da onda R nas derivações V4-V6, associado a aneurisma apical do ventrículo esquerdo e a variabilidade de complexos QRS e ondas T de um traçado a outro em casos de bloqueio AV total.

A intermitência do bloqueio AV total foi descrita por Magalhães e Freire<sup>26</sup> em 1945. Um caso de insuficiência cardíaca crônica com bloqueio AV total complicado por infarto pulmonar também foi relatado pela primeira vez naquele ano.<sup>27</sup> Em 1947, Pellegrino<sup>28</sup> reproduziu o quadro clínico de insuficiência cardíaca associada à presença de bloqueio de ramo direito em ECGs em repouso, em cães cronicamente infectados com *T. cruzi*. Esse fato deu apoio ao quadro clínico descrito por Chagas e àqueles reportados por outros autores na época.<sup>28</sup> No mesmo ano, Rodvalho et al.<sup>29</sup> enfatizaram a concomitância de insuficiência cardíaca esquerda e direita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Em 1948, Chiaverini<sup>30</sup> relatou sua experiência com 429 pacientes com doenças cardíacas crônicas no estado de São Paulo, mostrando que cardiopatia chagásica crônica foi a causa mais frequente de doenças cardíacas naquela coorte hospitalar, e também que o bloqueio de ramo direito foi mais frequentemente encontrado em pacientes com esta condição.<sup>30</sup> Também em 1948, Barros<sup>31</sup> observou que pacientes com cardiopatia chagásica crônica na classe funcional II da *New York Heart Association Class* (NYHA) mantiveram-se na mesma classe durante um a três anos, e depois progrediram para a classe funcional IV, chegando à morte em uma média de 4 a 8 meses. Essa foi a primeira descrição detalhada do curso clínico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiopatia chagásica crônica. Barros também chamou a atenção à importância de hepatomegalia no diagnóstico de insuficiência cardíaca direita, que pode preceder os outros sinais físicos observados nessa condição.<sup>31</sup>

Em 1953, Laranja<sup>32</sup> afirmou que pacientes com doença de Chagas crônica poderiam permanecer na forma indeterminada da doença durante um longo período, geralmente 10 a 15 anos, proporcionando assim a primeira evidência de que haveria um longo tempo entre a infecção inicial e o aparecimento de cardiopatia chagásica crônica.<sup>32</sup>

A coroação do trabalho em Bambuí ocorreu em 1956. Laranja et al.<sup>33</sup> apresentaram dados clínicos, epidemiológicos e patológicos de uma coorte de 1340 casos de cardiopatia chagásica crônica em que foi realizado o ECG de 12 derivações. Eles observaram que o ECG em repouso mostrou que 51% dos pacientes tinham anomalias consistentes com cardiopatia chagásica crônica, estabelecendo então a prevalência dessa condição numa grande população ambulatorial. Eles também mostraram que cerca de metade dos pacientes crônicos tinha a forma indeterminada da doença. Além disso, Laranja et al.<sup>33</sup> demonstraram que, de 40 pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas crônica de que era conhecido o final do período de infecção, 12 pacientes (30%) desenvolveram alterações no ECG nos 10 anos seguintes. Assim, definiram a incidência anual de cardiopatia chagásica crônica em 3%.<sup>33</sup>

## Anos 60

Em 1964, com base em trabalhos experimentais, Rosenbaum<sup>34</sup> afirmou que as estranhas anomalias eletrocardiográficas observadas em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (bloqueio do ramo direito com desvio do eixo esquerdo) eram consequência de lesões miocárdicas crônicas subjacentes generalizadas. Rosenbaum<sup>34</sup> denominou o desvio do eixo esquerdo de hemibloqueio anterior esquerdo. Em 1965, Brasil relatou a experiência de Rosenbaum no follow-up de 86 pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Vinte e sete deles (31%) morreram ao longo de um período de 10 anos. Houve 18 episódios de morte súbita, representando uma incidência anual de aproximadamente 3%. Conforme observado por Chagas anos antes, bloqueio AV total foi a principal causa da morte súbita. Dessa forma, as descobertas de Brasil contribuíram para o conhecimento do curso clínico de morte súbita por cardiopatia chagásica crônica.<sup>35</sup>

## Cateterismo cardíaco

Um paciente com as características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas clássicas dessa condição, conforme relatado detalhadamente pela equipe de Bambuí, foi submetido ao cateterismo cardíaco em 1965.<sup>36</sup> A média da pressão arterial direita foi de 6 mmHg, pressão pulmonar direita sistólica 43 mmHg e pressão capilar pulmonar 17 mmHg. Isso confirmou que a cardiopatia chagásica crônica era semelhante ao que era, na época, chamado doença primária do miocárdio. Puigbó et al.<sup>37</sup> estudaram 12 pacientes com essa condição, mas na fase precoce da doença (ausência de insuficiência cardíaca, cardiomegalia leve ou ausente no raio x de tórax, mas anomalias no ECG em repouso). Com exceção de ligeira elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em 3 pacientes (25%), os dados hemodinâmicos estavam normais. Mesmo assim, na angiografia do ventrículo esquerdo, foi observada leve dilatação em 4 pacientes (33%); anomalias apicais ventriculares esquerdas ocorreram em 10 pacientes (83%).<sup>37</sup> Esse trabalho foi muito importante, pois confirmou que uma doença grave pode ocorrer em pacientes cuja avaliação clínica os coloca na fase inicial de cardiopatia chagásica crônica, conforme Chagas havia dito anos antes.

## Anos 70

### Refinando o diagnóstico não invasivo de cardiopatia chagásica crônica

#### Ecocardiografia

Com o uso do ecocardiograma modo M, foi possível visualizar anormalidade anatômica e fisiológica do coração de forma não invasiva. Hernandez-Pieretti et al.<sup>38</sup> relataram as descobertas obtidas em cinco pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Eram essas: prolapso mitral compatível com baixo fluxo sanguíneo, redução do septo interventricular, movimento paradoxal do septo interventricular, hipocinesia / discinesia da parede posterior do ventrículo esquerdo, com dilatação do átrio esquerdo, ventrículo direito e ventrículo esquerdo.<sup>38</sup>

Um ano depois, observou-se que pacientes assintomáticos apresentaram anomalias de movimento da parede segmentar no septo ventricular ou na parede posterior do ventrículo esquerdo; pacientes com insuficiência cardíaca moderada apresentaram anomalias na contração do septo intraventricular (hipocinesia, acinesia ou contração paradoxal do septo), hipocinesia ventricular esquerda e dilatação ventricular esquerda ou direita. Além das anomalias anteriormente mencionadas, pacientes com insuficiência cardíaca grave também apresentaram disfunção sistólica ventricular esquerda e aumento da pressão diastólica final ventricular esquerda. Assim foi estabelecido o método para medição de função sistólica ventricular esquerda de forma não invasiva – o que seria de suma importância para os anos seguintes.<sup>39</sup>

#### Teste Ergométrico

Chagas havia enfatizado que muitos pacientes com cardiopatia chagásica crônica tinham morte súbita cardíaca enquanto trabalhavam no campo. Contudo, em 1973, Macedo et al.<sup>40</sup> não conseguiram detectar anomalias durante testes ergométricos em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas crônica, o que sugeriu que pacientes com a doença de Chagas não cardíaca poderiam desempenhar trabalhos rurais sem risco adicional.<sup>40</sup> O teste ergométrico, entretanto, mostrou que a capacidade de trabalho era mais baixa do que o esperado em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Nos pacientes com PVC no ECG em repouso, o teste ergométrico agravou a gravidade desse tipo de arritmia em muitos pacientes. Isso deixou claro que o exercício físico poderia manifestar ou agravar PVC pré-existente com limitações mínimas físicas em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>41</sup>

#### Holter

O monitoramento eletrocardiográfico é uma ferramenta valiosa para estudos com pacientes com cardiopatia chagásica crônica, não apenas em razão da incidência de morte súbita cardíaca relacionada a disritmias ventriculares e distúrbios da condução AV observados nessa população, mas também por causa da intermitência dessas anomalias em pacientes com essa doença. Hernandez-Pieretti et al.<sup>42</sup>

observaram PVC em 5 de 17 pacientes (29%), taquicardia ventricular sustentada em 3 (18%), bloqueio AV de 2º grau em 2 (12%), bloqueio AV total e taquicardia ventricular não sustentada em 1 paciente (6%).

### Estudo Eletrofisiológico

A introdução do estudo eletrofisiológico (EPS) na prática clínica no final dos anos 60 apresentou um valor prático enorme para pacientes com cardiopatia chagásica crônica devido à alta frequência de bradiarritmias e bloqueios fasciculares encontrados na doença. Benchimol et al.<sup>43</sup> usaram EPS (estudo eletrofisiológico) para diagnosticar um caso de paralisação atrial permanente e a presença de disfunção do nódulo sinusal em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>43,44</sup> Outro importante componente clínico da disfunção do nódulo sinusal foi a síndrome de bradicardia-taquicardia, diagnosticada com EPS pela primeira vez por Pimenta et al.<sup>45</sup> num paciente com cardiopatia chagásica crônica. Em um trabalho subsequente, Pimenta et al.<sup>46</sup> mostraram que 28% dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica submetidos a EPS apresentaram anomalias na função do nodo atrioventricular. Isso salientou a importância do EPS na identificação de disfunção do nódulo sinusal e disfunção nodal AV, que precedem arritmias em pacientes com essa condição.<sup>46</sup>

### Anos 80

Acquatella et al.<sup>47</sup> inicialmente descreveram 64 pacientes com cardiopatia chagásica crônica por meio de ecocardiografia bidimensional. Eles observaram um aneurisma apical no ventrículo esquerdo em 46% dos pacientes, incluindo aqueles com a forma indeterminada da doença. Portanto, Acquatella et al. abriram o caminho para estudos *in vivo* dos aspectos anatomopatológicos da doença.<sup>47</sup>

O surgimento da biópsia endomiocárdica no cenário clínico permitiu que médicos fizessem observações morfológicas *in vivo* e estudassem alterações patológicas similares àquelas descritas por Chagas em materiais de autópsia. Mady et al.<sup>48</sup> observaram edema, leve infiltrado inflamatório e fibrose do miocárdio em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas crônica.<sup>48</sup> Subsequentemente, o mesmo grupo expandiu suas descobertas ao estudar 42 pacientes com doença de Chagas crônica, 16 deles com ECG normal e sem cardiomegalia no raio x de tórax, 15 com ECG anormal e raio x de tórax normal, e 11 com anomalias no ECG e no raio x de tórax. Observaram que a incidência de inflamação do miocárdio, hipertrofia do miocárdio e fibrose do miocárdio era mais alta em pacientes com anormalidades no eletrocardiograma e no raio x de tórax. Esse estudo confirmou a natureza progressiva da doença *in vivo*.<sup>49</sup>

Com a utilização de estudos com radionuclídeos, também foi possível estabelecer a fração de ejeção ventricular esquerda de forma não invasiva e mostrar anomalias de movimento da parede do ventrículo esquerdo, particularmente na região infero-apical.<sup>50</sup> Em 1985, Espinosa et al.<sup>51</sup> obtiveram novas informações sobre o curso da doença em pacientes com a doença Chagas crônica, trazendo novas evidências sobre

seu progresso. Pacientes com ECG em repouso normal e SWMA (anormalidades de movimento da parede segmentar) tinham sobrevida similar à do grupo controle. Por outro lado, os pacientes com anomalias no ECG em repouso e/ou insuficiência cardíaca tiveram um prognóstico ruim em comparação ao grupo controle.<sup>51</sup>

Em 1986, Combellas et al.<sup>52</sup> estudaram pacientes com cardiopatia chagásica crônica sem insuficiência cardíaca, e mostraram que pacientes com essa condição apresentavam anomalias diastólicas na ecocardiografia modo M. Eles sugeriram que essas anomalias diastólicas poderiam preceder o comprometimento sistólico em pacientes com cardiopatia chagásica.<sup>52</sup> Em 1988, Marin-Neto et al.<sup>53</sup> mostraram disfunção sistólica do ventrículo direito em pacientes assintomáticos de Chagas com nenhuma outra evidência de comprometimento ventricular esquerdo, sugerindo, assim, que o processo de dano miocárdico começa no ventrículo direito nessa doença.<sup>53</sup>

### Anos 90

Com a introdução de métodos estatísticos na prática clínica para a determinação de preditores independentes de mortalidade, o quadro dos pacientes com cardiopatia chagásica pode ser mais bem avaliado. Em 1991, Espinosa e associados aplicaram os modelos de risco proporcional de Cox para previsão de sobrevivência em 66 pacientes avaliados invasiva e não-invasivamente. Eles demonstraram que pressão arterial sistólica, fibrilação atrial, cardiomegalia no raio x de tórax e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo determinada por cateterismo do coração esquerdo eram preditores independentes de mortalidade em pacientes com essa condição.<sup>54</sup> Todavia, quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi determinada não-invasivamente por ecocardiografia, viu-se que ela também é uma importante preditora independente de mortalidade por qualquer causa para pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>55</sup>

Nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à cardiopatia chagásica, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e VO<sub>2</sub>max permaneceram como preditores independentes de mortalidade por qualquer causa.<sup>56</sup> Observou-se que a taquicardia ventricular induzida por teste ergométrico agiu como preditora de morte cardíaca súbita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, confirmando-se em laboratório a associação entre arritmia ventricular maligna e morte súbita cardíaca. Preditores independentes de morte súbita cardíaca não associados a exercício físico foram estabelecidos em 1996.<sup>57,58</sup>

Outra importante descoberta nos anos 90 foi a ativação do sistema neuro-hormonal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária a cardiopatia chagásica crônica. Assim, ficou claro que o sistema renina-angiotensina-aldosterona,<sup>59</sup> bem como o sistema nervoso autônomo<sup>60,61</sup> eram hiperativados, similarmente ao que ocorreu em pacientes com insuficiência cardíaca não relacionada à doença de Chagas, expandindo assim as estratégias para o tratamento de pacientes com cardiopatia chagásica crônica e insuficiência cardíaca crônica.

Em 1995, Kalil et al.<sup>62</sup> mostraram uma boa correlação entre a ressonância magnética e a biópsia endomiocárdica na detecção de miocardite subjacente em pacientes com doença de Chagas crônica, anunciando assim o papel potencial de tal método no estudo de pacientes com essa patologia.<sup>62</sup> Outra importante descoberta dessa década foi que o prognóstico de pacientes ambulatoriais com cardiopatia chagásica crônica era pior do que o de outros tipos de cardiomiopatia dilatada.<sup>63</sup> Em 1999, Rabinovitch et al.<sup>64</sup> observaram que a taxa de recrudescência de arritmia ventricular maligna foi de 85% em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, sobreviventes de parada cardíaca, tratados com cardiodesfibrilador implantável. Dessa forma, demonstraram o mecanismo de morte cardíaca súbita em pacientes com essa condição naquela época, diferentemente do papel do bloqueio de AV na indução de morte súbita cardíaca na época de Chagas.<sup>64</sup>

## Anos 2000

Barros et al.<sup>65</sup> mostraram anomalias no tempo de contração isovolumétrica em pacientes com ECG normal, raio x de tórax normal e ecocardiograma normal.<sup>65</sup> Os mesmos autores também apontaram comprometimento ventricular direito em pacientes cujo ecocardiograma estava normal.<sup>66</sup> Rochitte et al.<sup>67</sup> quantificaram a fibrose miocárdica por ressonância magnética em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Eles observaram que a fibrose miocárdica estava presente em 85 % dos pacientes com essa patologia, e que a fração de ejeção ventricular esquerda estava inversamente correlacionada à fibrose miocárdica, assim detectando in vivo aquilo que Chagas havia detectado em exames post mortem. Também observaram que fibrose miocárdica estava presente em todos os pacientes com taquicardia ventricular, o que pode sugerir envolvimento da fibrose na patogênese de arritmias malignas em pacientes

com essa patologia, conforme o que se observava em pacientes que não tinham a doença de Chagas.<sup>67</sup>

O cronograma da construção científica da cardiopatia chagásica crônica está apresentada na Figura 2.

## Conclusão

Esta reavaliação histórica mostra que as descobertas de Carlos Chagas serviram como pano de fundo para a construção científica da cardiopatia chagásica crônica e para a evolução científica trazida pela continuação dada a seu trabalho, mas, em essência, confirmou suas suposições sobre essa tragédia continental, agora globalizada. É inacreditável que tal descoberta não tenha ganho um Prêmio Nobel.<sup>68,69</sup>

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bestetti RB, Restini CBA. Obtenção de dados: Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Análise e interpretação dos dados: Bestetti RB. Redação do manuscrito: Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Supervisão / como investigador principal: Bestetti RB, Restini CBA.

## Potencial Conflito de Interesse

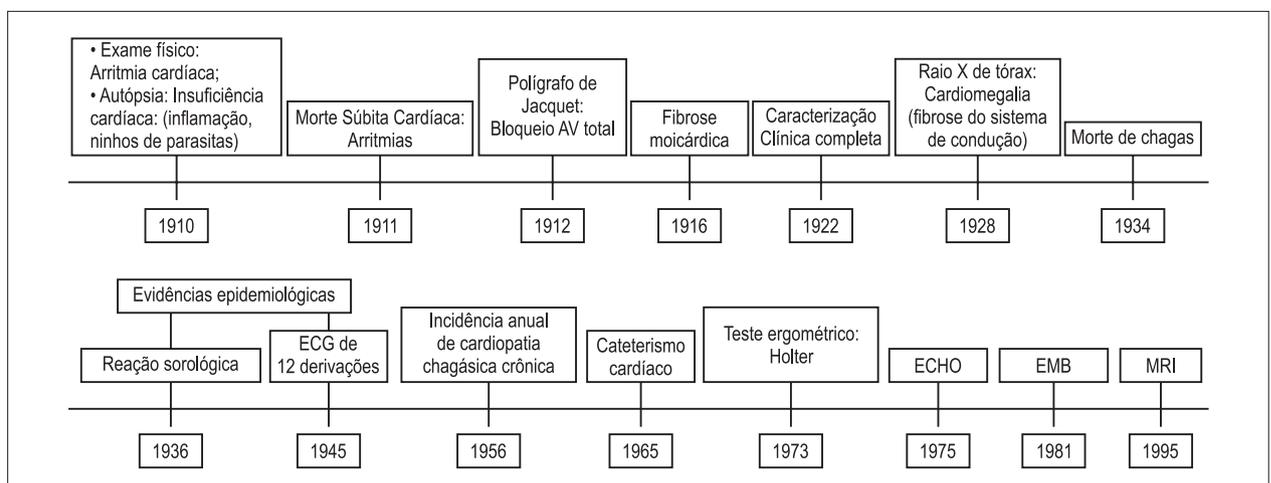
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.



**Figura 2** – Cronologia da construção científica da Cardiopatia Chagásica Crônica. HC: Cateterismo Cardíaco; ECHO: Ecocardiografia; EMB: Biópsia endomiocárdica; MRI: Ressonância Magnética

### Referências

1. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33-43.
2. Lee BY, Bacon KM, Botazzi ME, Hotez PJ. The economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):342-8.
3. Bestetti RB. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. *Lancet.* 1996;347(9005):913-4.
4. Bestetti RB, Martins CA, Cardinalli-Neto A. Justice where justice is due: A posthumous Nobel Prize to Carlos Chagas (1879-1934), the discoverer of American Trypanosomiasis (Chagas' disease). *Int J Cardiol.* 2009;134(1):9-16.
5. Chagas C. Aspecto clínico geral da nova entidade mórbida produzida pelo *Schizotrypanum cruzi* (Nota Prévia). *Brazil-Médico.* 1910;24(27):263-5.
6. Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. *Brazil-Médico.* 1910;45:443-7.
7. Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica de Carlos Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1911;3:276-94.
8. Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológico e clínico. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1911;3:3-59.
9. Chagas C. O mal de Chagas. *Arch Soc Med Cir S Paulo.* 1912;3:34-66.
10. Cabot R. The four common types of heart-disease. *J Am Med Assoc.* 2014;63(17):1461-9.
11. Chagas C. Processos patogênicos da trypanosomiase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1916;8:5-35.
12. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A, Restini CB, Couto LB. Could Carlos Chagas' assumption on the relationship between goiter and chronic Chagas heart disease be correct? A historical reappraisal. *Int J Cardiol.* 2016;202:410-2.
13. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American. Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1922;14:5-91
14. Chagas C. Sur les alterations du cœur dans la trypanosomiase américaine (Maladie de Chagas). *Arch Mal Couer Vaiss.* 1928;21:641-55.
15. Chagas E. Estudo electro-cardiographico da forma cardíaca da trypanosomiase americana. *A Folha Médica.* 1930; 97(11):113-35.
16. Villela E. Da ocorrência da doença de Chagas nos hospitais de Bello Horizonte e na população de seus arredores. *A Folha Médica.* 1930;97(11):229-35.
17. Chagas C. Estado atual da trypanosomiase americana. *Rev Biol Hig.* 1934;2:8-64.
18. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Dissecting slander and crying for justice: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2328-34.
19. Laranja FS. O olhar da cardiologia. Francisco Laranja e as pesquisas sobre a doença de Chagas. *Hist cienc saúde-Manguinhos.* 2009;16(supl 1):95-114.
20. Couto-Filho M. Lesões do sistema específico do miocárdio num caso de trypanosomiase americana. *Hospital (Rio).* 1936;8:1223-7.
21. Chagas E. Súmula dos conhecimentos atuais sobre a Trypanosomiasis americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1935;30:387-416.
22. Guerreiro C, Machado A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. *Brazil - Medico.* 1913;27:225-6.
23. Kelsler RA. A complement-fixation test for Chagas disease employing an artificial culture antigen. *Am J Trop Med.* 1936;16:405-15.
24. Dias E. O centro de estudo e profilaxia de moléstia de Chagas em Bambuí, estado de Minas Gerais. (Notícia histórica em homenagem ao Prof. Henrique Aragão). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1956;54:309-57.
25. Dias E, Laranja FS, Nobrega G. Doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1945;43:495-581.
26. Magalhães BF, Freire AS. Um aspecto electrocardiográfico da doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1945;43(2):287-300.
27. Decourt LV, Freitas LP, Romeiro Neto M. Alterações cardíacas na moléstia de Chagas. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1946;1:37-42.
28. Pellegrino J. O eletrocardiograma na doença de Chagas experimental no cão. *Brazil - Médico.* 1947;61(33-35):299-301.
29. Rodovalho AO, Decourt LV, Dias JC, Ramos Jr J, Tisi OG, Correia IL, et al. Miocardite crônica chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 1948;1:333-9.
30. Chiaverini R. Algumas considerações sobre 429 cardíacos hospitalizados. *Rev paul med.* 1948;31:303-13.
31. Barros LC. Estudo clínico do aparelho cardiovascular no período terciário da Tripanosomose Americana. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1948;3:155-82.
32. Laranja FS. Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. *Rev Bras Med.* 1953;10(7):482-91.
33. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
34. Rosebaum MB. Chagasic myocardiopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1964;7:199-225.
35. Brasil A. Development and prognosis of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1965;18(5):365-80.
36. Massumi RA, Gooch A. Chagas myocarditis. *Arch Intern Med.* 1965;116(4):531-6.
37. Puigbó JJ, Pisani F, Boccalandrio I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiografía. *Acta Medica Venezolana.* 1968;15:339-50.
38. Hernandez-Pieretti O, Goorin-Acosta M, Gallardo-Colina E, Perez-Dias JF, Urbina-Quintana A, Plaja T, et al. La ecocardiografía aplicada al diagnóstico de las miocardiopatías. Signos ecocardiográficos de la miocardiopatía chagásica. *Archivos Venezolanos Cardiología.* 1975;2:105-18.
39. Hernandez-Pieretti O. Echocardiographic diagnosis and evaluation of cardiomyopathies: idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, Chagas' heart disease and endomyocardial fibrosis. *Postgrad Med J.* 1977;53(623):533-6.
40. Macedo V, Santos R, Prata A. Prova do esforço na forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1973;7(5):313-7.
41. Hirschhault E, Aparicio JM, Beer N. Estudio sobre la capacidad de trabajo y electrocardiograma de esfuerzo em la miocardiopatía chagásica. *Archivos Venezolanos Cardiología.* 1975;2:13-29.
42. Hernández-Pieretti O, Lozano-Wilson JR, Hernández MI, Lang TW, Quintana AU, Carrasco H, et al. Estudio de los trastornos del ritmo cardíaco em la miocardiopatía crónica chagásica por medio del electrocardiograma continuo de 10 horas. *Acta Medica Venezolana.* 1973;20:19-37.
43. Benchimol C, Schlesinger P, Ginefra P, Barbosa-Filho J, Saad EA, Benchimol AB. Parada atrial persistente em paciente com cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol.* 1975;28:221-31.
44. Benchimol CB, Kreuzig R, Ginefra P, Schlesinger P, Benchimol AB. [Diffusion of the sinus node in chronic chagasic cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 1977;30(5):337-44.
45. Pimenta J, Miranda M, Silva LA. [Use of an artificial electrical pacemaker in chronic Chagas' cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 1978;31(4):267-72.
46. Pimenta J, Miranda M, Silva LA. [Demonstration of re-entry in the His-Purkinje system in chronic Chagas' disease. Possible mechanisms of tachyarrhythmia]. *Arq Bras Cardiol.* 1979;32(1):3-8.
47. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation.* 1980;62(4):787-99.

48. Mady C, Barretto AC, Stolf N, Lopes EA, Dauar D, Wajngarten M, et al. [Endomyocardial biopsy in the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1981;36(6):387-90.
49. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J.* 1986;111(2):307-12.
50. Arreaza N, Puigbó JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillos R, et al. Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1983;24(7):563-7.
51. Espinosa R, Carrasco HA, Blandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol.* 1985;8(1):45-56.
52. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. *Br Heart J.* 1985;53(3):298-309.
53. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa AC, Marcassa C, Maciel BC, Iazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. *Can J Cardiol.* 1988;4(5):231-6.
54. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, González R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol.* 1991;30(2):195-202.
55. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology.* 1994;84(4-5):261-7.
56. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102.
57. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J.* 1995;74(3):293-5.
58. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology.* 1996;87(6):481-7.
59. Bellabarba G, Davila DF, Torres A, Donis JH, Gonzalez JC, Figueroa O, et al. Plasma renin activity in chagasic patients with and without congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1994;47(1):5-11.
60. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *Cardiology.* 1995;86(3):202-6.
61. Davila DF, Bellabarba G, Hernandez L, Calmon G, Torres A, Donis JH, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1995;52(2):145-51.
62. Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhães AC, et al. [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy. Correlation with endomyocardial biopsy findings]. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(5):413-6.
63. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1997;60(2):187-93.
64. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, Gonzalez M, Darú V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 2):202-5.
65. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001;18(2):131-6.
66. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10 Pt 2):1197-201.
67. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8.
68. Bestetti RB, Couto LB, Cardinalli-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013;169(5):327-30.
69. Mesquita ET, Marchese Lde D, Dias DW, Barbeito AB, Gomes JC, Muradas MC, et al. Nobel prizes: contributions to cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):188-96.