

Modelos de Previsão para Tomada de Decisão na Doença de Chagas

Prediction Models for Decision-Making on Chagas Disease

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes e Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Instituto Nacional de Infectologia / Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Para investigar a relação entre resultados futuros ou desconhecidos e estados de saúde basais entre pessoas com condições específicas, os modelos de predição são uma estratégia interessante utilizada para auxiliar o diagnóstico, prognóstico e tratamento.¹ Estimam a probabilidade de eventos clínicos levando em conta medidas clínicas relevantes e testes complementares.² Esses preditores e sua importância variam entre os diferentes eventos de interesse e sua capacidade de previsão varia quando considerados isoladamente ou em combinação com outros preditores.² Eles podem facilitar comparações simples e diretas dos riscos, individualizar os regimes de tratamento e podem refinar a estratificação do prognóstico dos pacientes, especialmente quando são conhecidos muitos fatores prognósticos. Os modelos têm que ser simples, fáceis de usar e levar o clínico a tomar decisões que sejam mais propensas a trazer benefícios para os pacientes.

A Organização Mundial de Saúde estima que 7 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas com T.cruzi.³ A doença de Chagas é endêmica na América Latina e o padrão de imigração nos últimos anos tornou esta doença um importante problema de saúde em muitos países. Nos Estados Unidos, mais de 300.000 indivíduos podem estar infectados⁴ e um estudo estimou que 3,5% dos imigrantes do Canadá provenientes da América Latina estavam infectados.⁵ Os médicos devem ser capazes de reconhecer sinais e sintomas da doença de Chagas à medida que a globalização aumenta a carga desta doença em países não-latino-americanos, onde a transmissão vetorial é pouco provável.⁵

A doença de Chagas tem uma inflamação crônica e persistente do miocárdio que leva à destruição de cardiomiócitos, arritmias e eventos embólicos, que são as principais causas de morte. A intensidade e a agressividade da doença de Chagas diferem substancialmente daquelas observadas em outras cardiomiopatias e esses fatores são responsáveis pelo pior prognóstico.⁶ Devido às suas características clínicas e patológicas únicas, uma tomada de decisão com base em outros parâmetros de cardiomiopatias pode não oferecer todo o potencial benefício para os

pacientes, pelo que são necessárias melhorias / adaptações neste conhecimento. No entanto, no campo da doença de Chagas, existem poucos modelos de previsão de risco para auxiliar na tomada de decisões.

Aqui, apresentamos comentários e uma breve discussão sobre os modelos de previsão no campo da doença de Chagas atualmente disponíveis na literatura. Em 2016, Brasil et al.,⁷ desenvolveram e validaram uma ferramenta de apoio à decisão diagnóstica para decidir sobre o prosseguimento ou não de investigações diagnósticas para a doença de Chagas crônica. Foram identificados os seguintes fatores preditores: sexo, idade, encaminhamento de banco de sangue, história de residência em área rural, reconhecimento do barbeiro na imagem, hipertensão arterial sistêmica, número de irmãos com doença de Chagas, número de familiares com história de acidente vascular cerebral, eletrocardiograma com baixa voltagem, bloqueio divisional antero superior, onda Q patológica, bloqueio do ramo direito e extra-sístoles. Este modelo foi desenvolvido e validado temporalmente em um estudo de centro único, com muito boa discriminação e desempenho de calibração em ambas as amostras. Portanto, poderia ser recomendado em uso comum em investigação de diagnóstico, apesar de que seu impacto ainda não é conhecido. O segundo modelo em discussão é o de prever disfunção sistólica grave ou moderada na doença de Chagas.⁸ Utilizou-se com base nos seguintes dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos: sexo, radiografia de tórax, bloqueio do ramo direito, bloqueio divisional antero superior, extrasístole ventricular, onda Q patológica, principalmente alterações da repolarização ventricular, bloqueio do ramo esquerdo, e ritmo do marcapasso. A validação foi realizada em uma coorte rural de pacientes com doença de Chagas, selecionados aleatoriamente e submetidos a avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica. Um eletrocardiograma normal excluía a presença de disfunção moderada ou grave, não requerendo a aplicação de modelos estatísticos em 43% desta população. Esta ferramenta pode ser amplamente utilizada, incluindo áreas rurais, uma vez que necessita de simples dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos. Pode fornecer a decisão de iniciar tratamento específico para a insuficiência cardíaca até que a ecocardiografia não esteja disponível, identificando pacientes que podem se beneficiar com esse tratamento precoce. Ele foi validado em uma amostra totalmente independente, e teve bom desempenho em ambas as coortes. Assim, pode ser recomendado para uso comum em populações urbanas e rurais.

Em 2006, Rassi et al.,⁹ desenvolveram e validaram um escore de risco para prever a morte global na doença cardíaca de Chagas. Verificou-se que seis características clínicas foram importantes na previsão da morte: classe III

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Técnicas de Apoio para Decisão; Tomada de Decisões.

Correspondência: Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes •

Avenida Brasil, 4365, Centro Cardiológico. CEP 21040-360, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: nandasardinha@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2016, revisado em 08/02/2017, aceito em 14/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170059

ou IV da NYHA, cardiomegalia na radiografia de tórax, anormalidades segmentares ou globais da movimentação da parede no ecocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada no monitoramento Holter, baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma e sexo masculino. Este modelo foi desenvolvido e validado em uma coorte concorrente totalmente independente e seu desempenho em ambas as coortes foi bom. No entanto, este modelo necessita de vários testes complementares para estimar o risco individual (por exemplo, o monitoramento Holter), e não avalia a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, um forte prognóstico preditor conhecido na doença de Chagas.¹⁰ Além disso, é difícil tomar uma decisão a partir de suas estimativas, já que a doença de Chagas tem três principais mecanismos de morte que requerem abordagens de tratamento completamente diferentes (isto é, acidente vascular cerebral, morte súbita e insuficiência cardíaca).

Outro modelo interessante estudou o risco de morte súbita na doença cardíaca crônica de Chagas.¹¹ Foram identificados quatro preditores independentes, aos quais foi atribuído um número de pontos proporcionais aos seus coeficientes de regressão: dispersão do intervalo QT, síncope, extrasístoles ventriculares e disfunção grave do ventrículo esquerdo. Os escores de risco para cada paciente foram divididos em três grupos: risco baixo, intermediário e alto risco. Este estudo mostrou que um modelo simples pode prever morte súbita com uma boa relevância clínica do modelo com pontuação estatística C de 0,84. Destacando características únicas da doença de Chagas, a dispersão do intervalo QT foi o maior preditor de morte súbita na doença de Chagas, o que não é comum em outras etiologias. Infelizmente, este modelo ainda não foi validado externamente, e requer dispersão do QT, o que não é facilmente medido. Portanto, não pode ser recomendada para a prática comum e sua aplicabilidade depende da configuração. Outro grupo de pesquisa conduziu o estudo "SEARCH-RIO" que avaliou o eletrocardiograma, o eletrocardiograma de sinal promediado e as variáveis de monitoração Holter na doença de Chagas crônica como preditores de morte cardíaca e taquicardia ventricular de início recente como resultado composto.¹² Esse acompanhamento de longo prazo desenvolveu uma pontuação de estratificação de risco mostrando que os marcadores elétricos são preditores independentes de desfecho adverso. Os marcadores elétricos foram: onda Q anormal, episódios de taquicardia ventricular prévia, desvio padrão de 24 h de intervalos RR normais <100 ms e transientes elétricos intraventriculares positivos em eletrocardiograma de sinal promediado. O estudo teve uma boa relevância com estatística C de 0,89, mas não foi validado externamente. Além disso, o resultado composto do modelo torna a decisão mais complicada, e a exigência de monitoramento Holter torna dependente sua configuração de aplicabilidade. Portanto, não pode ser recomendado para a prática comum.

Sousa et al.,¹³ estudaram o risco e benefício das estratégias preventivas do AVC isquêmico cardioembólico na doença de Chagas. Os fatores que aumentaram o risco de um evento foram: disfunção sistólica, aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular e idade > 48 anos. Com base na análise, quatro grupos de risco foram definidos para a taxa de eventos nesses grupos. A sugestão é a utilização de

varfarina para pacientes de alto risco (pontuação 4 ou 5), ácido acetilsalicílico ou varfarina para aqueles com risco moderado (pontuação 3), ácido acetilsalicílico ou nenhuma intervenção no grupo de baixo risco (escore 2) e sem profilaxia para o grupo de risco muito baixo (pontuação 0 ou 1). Este modelo foi desenvolvido em uma amostra muito grande, e tem um desempenho muito bom. No entanto, com a disponibilidade de novos anticoagulantes, a aplicabilidade deste modelo é dependente. Além disso, ainda não foi validado externamente, portanto, não pode ser recomendado para a prática comum.

O benznidazol é o principal fármaco tripanocida usado no tratamento da doença de Chagas. Esta droga é recomendada (Classe I) como tratamento tripanocida na fase aguda da doença de Chagas, doença de Chagas congênita, fase crônica da doença de Chagas em crianças com ≤ 12 anos, doador de órgãos com doença de Chagas e tratamento antiparasitário de reativação em coinfeção Chagas / VIH.¹⁰ Mais de 30% dos pacientes tratados podem apresentar reações adversas aos medicamentos.¹⁴ Há um modelo de predição para identificar pacientes com alto risco de desenvolver reações adversas ao benznidazol e para identificar o risco de requerer a interrupção do benznidazol devido a reações adversas.¹⁵ Verificou-se que sexo feminino, graduação da escola primária e raças branca e mulata foram considerados para prever as reações adversas gerais e a descontinuação do tratamento. Este modelo foi desenvolvido em uma pequena amostra; tem uma discriminação moderada e um bom desempenho de calibração. No entanto, ainda não foi validado externamente.

O uso de modelos de previsão clínica pode ser uma estratégia interessante para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tomada de decisão do tratamento. No entanto, o usuário deve estar preocupado com a aplicabilidade do modelo para o paciente sob cuidados. Todos os modelos citados foram desenvolvidos em coortes urbanas; portanto, essas amostras se assemelham em muitos aspectos às populações de migrantes com doença de Chagas em países não endêmicos. Mesmo que alguns modelos apresentados não sejam validados e não possam ser amplamente utilizados, eles levantam uma consciência de quais aspectos clínicos os profissionais de saúde devem se preocupar ao avaliar pacientes com doença de Chagas. No entanto, a correta interpretação e aplicação dos modelos de previsão da doença de Chagas continua sendo um desafio para a tomada de decisão clínica. Para cumprir o objetivo de facilitar o uso desses modelos, disponibilizamos calculadoras online sobre os modelos de previsão disponíveis no seguinte link: <http://shiny.ipecc.fiocruz.br:3838/pedrobrasil/>. É importante lembrar que este site para o cálculo das pontuações de previsão de risco, não pretende substituir as diretrizes atualmente disponíveis para os cuidados de saúde crônicos da doença de Chagas, mas sim complementar, facilitar a aplicação das recomendações atuais, melhorar a tomada de decisão médica e, finalmente, trazer mais benefício para pacientes com doença de Chagas.

A atualização dos modelos existentes e o fornecimento de novos modelos podem ser úteis para diversos propósitos no campo da doença de Chagas. Isso levanta a questão de modelos que provavelmente tragam benefícios, tais como: como prever a progressão de forma indeterminada para formas cardíacas e digestivas, modelos para indicação de transplante cardíaco; um que possa prever que paciente

terá benefício com o tratamento de benznidazole; e um modelo no campo da reabilitação cardíaca para prever quem terá benefícios. À luz da era da medicina personalizada, é necessária mais pesquisa para alcançar as previsões individuais, onde biomarcadores genéticos ou inatos podem desempenhar papéis maiores, bem como tornar esses instrumentos de previsão mais amigáveis.

Contribuição dos autores

Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mendes FSNS e Brasil PEAA.

Referências

1. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346:e5595.
2. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381.
3. World Health Organization (WHO). First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the 389 global impact of neglected tropical diseases. Geneva;2010.
4. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):e52-4.
5. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):14-21.
6. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (Suppl 1):152-8.
7. Brasil PE, Xavier SS, Holanda MT, Hasslocher-Moreno AM, Braga JU. Does my patient have chronic Chagas disease? Development and temporal validation of a diagnostic risk score. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):329-40.
8. Sousa AS, Borges-Pereira J, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS. Modelos preditivos de disfunção sistólica moderada ou grave na doença de Chagas baseados em dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2001;14(3):63-71.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
10. Dias JC, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60.
11. de Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:700-4.
12. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(11):974-84.
13. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.
14. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(2):157-63.
15. Sperandio da Silva GM, Mediano MF, Alvarenga Americano do Brasil PE, da Costa Chambela M, da Silva JA, de Sousa AS, et al. A clinical adverse drug reaction prediction model for patients with chagas disease treated with benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6371-7.

Potencial conflito de interesses

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.