

## Avaliação Cardíaca na Fase Aguda da Doença de Chagas com Evolução Pós-Tratamento em Pacientes Atendidos no Estado do Amazonas, Brasil

*Cardiac Evaluation in the Acute Phase of Chagas' Disease with Post-Treatment Evolution in Patients Attended in the State of Amazonas, Brazil*

Jessica Vanina Ortiz,<sup>1,2</sup> Bruna Valessa Moutinho Pereira,<sup>1</sup> Katia do Nascimento Couceiro,<sup>1,2</sup> Monica Regina Hosannah da Silva e Silva,<sup>3</sup> Susan Smith Doria,<sup>1,2</sup> Paula Rita Leite da Silva,<sup>2</sup> Edson da Fonseca de Lira,<sup>3</sup> Maria das Graças Vale Barbosa Guerra,<sup>1,2</sup> Jorge Augusto de Oliveira Guerra,<sup>1,2</sup> João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira<sup>1,2,4</sup>

Universidade do Estado do Amazonas,<sup>1</sup> Manaus, AM – Brasil

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado,<sup>2</sup> Manaus, AM – Brasil

Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas,<sup>3</sup> Manaus, AM – Brasil

Hospital Universitário Francisca Mendes,<sup>4</sup> Manaus, AM – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Nas últimas duas décadas, um novo perfil epidemiológico da Doença de Chagas (DC) foi registrado na Amazônia brasileira, onde a transmissão oral foi indicada como responsável pelo aumento dos casos agudos. No estado do Amazonas, foram registrados cinco surtos da doença desde 2004. As manifestações cardíacas nesses casos podem ser caracterizadas por miocardite difusa, com alteração nos resultados eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia transtorácica (ETT).

**Objetivo:** avaliar parâmetros cardíacos em pacientes autóctones com DC na fase aguda e em um ano ou mais após tratamento, e avaliar as variáveis demográficas associadas com a presença de alterações cardíacas.

**Métodos:** Avaliamos os pacientes diagnosticados com DC aguda por método direto parasitológico e exame sorológico (IgM) entre 2007 e 2015. Os pacientes foram tratados com benzonidazol e submetidos à ECG e ETT antes e após tratamento. Assumimos um intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ) para todas as variáveis analisadas.

**Resultados:** Observamos 63 casos de DC aguda em que a transmissão oral ocorreu em 75% dos casos. Alterações cardíacas foram encontradas em 33% dos casos, com maior frequência de repolarização ventricular (13%), seguida de derrame pericárdico (10%), e bloqueio do ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo (2%). O acompanhamento foi realizado com 48 pacientes com ECG e 25 com ETT por um período médio de  $15,5 \pm 4,1$  meses após o tratamento. Desses pacientes, observou-se normalização das alterações eletrocardiográficas em 8% dos pacientes, e 62,5% continuaram com os parâmetros normais. Todos os pacientes apresentaram resultados da ETT normais no período pós-tratamento. Quanto às variáveis demográficas, os casos isolados apresentaram mais alterações cardíacas em comparação aos casos de surtos ( $p=0,044$ ) e os casos identificados na mesorregião do Amazonas Central ( $p = 0,020$ ).

**Conclusões:** Apesar de as alterações cardíacas não terem sido frequentes na maioria da população do estudo, é necessária uma avaliação contínua da dinâmica clínica-epidemiológica da doença na região para se estabelecer medidas preventivas. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Doença de Chagas/epidemiologia; Ecossistema Amazônico; Trypanosoma cruzi; Cardiomiopatia Chagásica/fisiopatologia.

### Abstract

**Background:** In the past two decades, a new epidemiological profile of Chagas' disease (CD) has been registered in the Brazilian Amazon where oral transmission has been indicated as responsible for the increase of acute cases. In the Amazonas state, five outbreaks of acute CD have been registered since 2004. The cardiac manifestations in these cases may be characterized by diffuse myocarditis, with alteration in the electrocardiogram (ECG) and transthoracic echocardiogram (TTE).

**Objective:** To perform a cardiac evaluation in autochthonous patients in the acute phase and at least one year after submitted to treatment for acute CD and evaluate the demographic variables associated with the presence of cardiac alterations.

**Methods:** We evaluated patients diagnosed with acute CD through direct parasitological or serological (IgM) methods from 2007 to 2015. These patients were treated with benznidazole and underwent ECG and TTE before and after treatment. We assumed a confidence interval of 95% (CI 95%,  $p < 0.05$ ) for all variables analyzed.

**Results:** We observed 63 cases of an acute CD in which oral transmission corresponded to 75%. Cardiac alterations were found in 33% of the cases, with a greater frequency of ventricular repolarization alteration (13%), followed by pericardial effusion (10%) and right bundle branch block and left anterior fascicular block (2%). The follow-up occurred in 48 patients with ECG and 25 with TTE for a mean period of  $15.5 \pm 4.1$  months after treatment. Of these, 8% presented normalization of the cardiac alterations in ECG, 62.5% remained with the normal exams. All of the patients presented normal results in TTE in the post-treatment period. As for the demographic variables, isolated cases presented more cardiac alterations than outbreaks ( $p=0.044$ ) as well as cases from Central Amazonas mesoregion ( $p = 0.020$ ).

**Conclusions:** Although cardiac alterations have not been frequent in most of the studied population, a continuous evaluation of the clinical-epidemiological dynamics of the disease in the region is necessary in order to establish preventive measures. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Chagas Disease/epidemiology; Amazonian Ecosystem; Trypanosoma cruzi; Chagas Cardiomyopathy/physiopathology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jessica Vanina Ortiz •

Av. Pedro Teixeira, 25. CEP 69040-000, Manaus, AM – Brasil

E-mail: ortiz.jvm@gmail.com

Artigo recebido em 14/04/2018, revisado em 21/08/2018, aceito em 05/09/2018

## Introdução

A Doença de Chagas (DC) é uma doença infecciosa emergente, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, descoberta em 1909 pelo médico Carlos Chagas, que descreveu suas manifestações clínicas e características morfológicas do parasita.<sup>1</sup> Estima-se que aproximadamente 75 milhões de pessoas encontram-se em risco de adquirir a doença, e que 8 milhões estejam infectados pelo parasita em todo o mundo.<sup>2</sup>

A DC apresenta duas fases clínicas – uma fase aguda e uma fase crônica. Na DC aguda, sintomas clínicos não específicos podem retardar o diagnóstico e o tratamento da doença, o que representa um problema de saúde pública. Em alguns casos, a ausência de sintomas pode levar a uma forma crônica indeterminada da doença, ou posteriormente progredir para a forma digestiva, cardíaca ou mista.<sup>3,4</sup> A infecção por via oral é a mais provável de causar sintomas e aumentar a taxa de mortalidade. Ainda, pode levar a alterações cardíacas e o sintoma mais preocupante dessa fase, a miocardite difusa com alterações nos resultados do eletrocardiograma (ECG) de ecocardiografia transtorácica (ETT).<sup>5,6</sup>

Devido às características genéticas do parasita supostamente associadas com manifestações clínicas da DC, em 1998, Tibayrenc<sup>7</sup> propôs uma nova classificação para a diversidade genética do parasita. Em uma revisão publicada em 2009, um consenso estabeleceu uma divisão em seis genótipos, denominados Unidades Discretas de Tipagem (DTU, do inglês *Discrete Typing Units*) TcI-TVI.<sup>8</sup>

Muitos casos agudos da doença foram documentados na Amazônia brasileira, sendo a maior parte deles concentrados nos estados do Pará e do Amazonas,<sup>9-14</sup> com os primeiros casos registrados nesses estados em 1968 e 1980, respectivamente.<sup>15,16</sup> Posteriormente, microepidemias de casos agudos foram relatadas, e a maioria deles associados com a ingestão de alimentos contaminados, tais como os frutos do açaí e da bacaba, e carnes de animais silvestres.<sup>3,17,18</sup> Nas últimas duas décadas, inúmeros casos agudos relacionados à transmissão oral foram registrados, com seis surtos no estado do Amazonas.<sup>5,19-21</sup> As DTU do *T. cruzi* relacionada a esses casos foram TcIV e Z3 (TcIII/TcIV).<sup>21,22</sup>

Apesar de a DC ser amplamente estudada na região da Amazônia brasileira, no estado do Amazonas, ainda existem poucos dados sobre o perfil epidemiológico da DC aguda e, mais importante, poucos estudos sobre manifestações cardíacas da doença e estudos incluindo o acompanhamento pós-tratamento desse grupo de pacientes. Assim, o objetivo deste estudo foi descrever as alterações cardíacas em pacientes autóctones que apresentaram DC após um ano ou mais do tratamento com benzonidazol.

## Métodos

Este foi um estudo longitudinal de pacientes atendidos no Hospital Universitário Francisca Mendes para acompanhamento cardíaco. Todos os participantes tinham um diagnóstico confirmado de DC aguda pela Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, de janeiro de 2007 a julho de 2015.

## População do estudo

Os pacientes foram incluídos considerando os seguintes critérios – um resultado positivo no teste laboratorial, no teste parasitológico direto (esfregaço sanguíneo ou o xenodiagnóstico), ou reatividade no teste imunológico (IgM anti-*T. cruzi*) (ensaio de imunoabsorção enzimática – ELISA e/ou teste de imunofluorescência direta – IFA), além do histórico epidemiológico (como ser originário da região da Amazônia brasileira). Pacientes que mencionaram alguma viagem para outra região do Brasil ou para outro país, pacientes que não aderiram ao tratamento e aqueles com tratamento incompleto foram excluídos do estudo.

## Coleta de dados e tratamento

Exames cardiológicos, ECG de 12 derivações e ETT foram analisados antes e um ano ou mais após o final do tratamento. Para obtenção de dados pré-tratamento (ECG, ETT, dados demográficos, epidemiológicos e clínicos), realizou-se uma análise retrospectiva de todos os casos registrados no sistema de prontuários médicos eletrônicos (iDoctor®) entre 2007 e 2015. Durante o período pós-tratamento, realizamos uma avaliação prospectiva dos pacientes, incluindo avaliação clínica, e realização ECG e ETT.

A ECG com 12 derivações foi feita utilizando o programa Wincardio (Micromed) e o ETT realizado utilizando o aparelho Vivid 3, GE, seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.

Todos os pacientes foram tratados com benzonidazol (Rochagan®), 5-7 mg/kg por 60 dias, segundo o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2015.<sup>23</sup> Qualquer alteração cardíaca no ECG ou ETT foi considerada para descrição das alterações cardíacas na fase aguda da DC.

## Análise estatística

Os dados clínicos e epidemiológicos foram organizados usando o programa Excel 2016, e analisados usando o programa Stata/MP 13,0. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher e os resultados apresentados em tabelas, como frequências absolutas e relativas, seguidas dos valores-p correspondentes. A distribuição das variáveis contínuas foi testada quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk; para aquelas com distribuição normal, foi usado o teste t de Student não pareado, e os resultados apresentados em média  $\pm$  DP, e o teste de soma dos postos de Wilcoxon (Mann-Whitney) usados para dados sem distribuição normal, e apresentados como mediana e intervalos interquartis. Assumiu-se um intervalo de confiança de 95% (IC95%,  $p < 0,05$ ) para todos os testes estatísticos.

## Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas (número 923.701/2014), e realizado de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## Resultados

### Distribuição dos casos, rota de transmissão e linhagem do *T. cruzi*

Durante o período do estudo, 63 pacientes com diagnóstico confirmado de DC foram avaliados, todos com origem no estado do Amazonas. Do total de diagnósticos, 98% foi realizado pelo método parasitológico direto esfregaço sanguíneo. A idade mediana foi 20 (16-44) anos, e 60% dos participantes eram do sexo masculino. Quarenta e quatro (70%) dos casos fizeram parte de algum surto registrado entre 2007 e 2015, outros 19 casos distribuídos entre casos agudos isolados associados com transmissão oral e transmissão vetorial clássica. Houve mais casos registrados de alterações cardíacas nos casos isolados que aqueles registrados em surtos (48% vs. 21%,  $p = 0,044$ ).

Uma ampla distribuição de casos agudos está melhor ilustrada na Figura 1, na qual pode-se perceber que a maioria dos municípios da mesorregião da Amazônia Central é afetada. Por outro lado, a mesorregião sudoeste do Amazonas concentrou a maior frequência dos casos agudos, correspondendo a 33 (53%) dos casos, sendo que 31 desses fizeram parte de surtos ocorridos em Carauari em 2011 e 2015. Alterações cardíacas estiveram presentes em 69% da mesorregião do Amazonas Central, atingindo significância estatística ( $p = 0,020$ ).

Em relação às linhagens do *T. cruzi*, foi possível isolá-las em 35 casos (56%), dos quais 22 (63%) foram Z3 (TcIII/TcIV), 11 (31%) TcIV e 2 (6%) TcI; ambos Z3 (TcIII/TcIV) e TcIV estiveram associados com transmissão oral aguda registrada em surtos (Tabela 1).

### Avaliação cardíaca no grupo I (pré-tratamento)

Observamos 33% de alteração cardíaca, de qualquer tipo, na população de nosso estudo. Todos os 63 pacientes haviam se submetido a um ECG antes do início do tratamento com benzonidazol. Desses, 44 (70%) apresentaram resultados normais. Ainda, foram comuns anormalidades tais como mudanças de repolarização ventricular. Em relação aos resultados do ETT, 87% apresentaram parâmetros normais (Tabela 2). Apesar de a maioria da nossa amostra ter apresentado exames normais, vale destacar a morte de uma criança de três meses de idade por condição cardíaca grave.

### Avaliação cardíaca no grupo II (pós-tratamento)

A avaliação dos parâmetros cardíacos de acompanhamento foi realizada um ano ou mais após o final do regime terapêutico estabelecido, com uma média de 15,5 meses. Foi possível reavaliar 48 pacientes submetidos à ECG e 25 à ETT. Entre os 48 pacientes com ECG avaliados, 35 apresentaram resultados normais no período pré-tratamento, 30 (86%) continuaram com resultados normais, e 5 (14%) apresentaram alterações no período pós-tratamento. Quatro (16%) dos 25 pacientes reavaliados apresentaram anormalidades na ETT, e todos se recuperaram completamente após o tratamento (Tabelas 3 e 4).

## Discussão

### Distribuição de casos, rotas de transmissão e linhagem de *T. cruzi*

O perfil da DC na região amazônica brasileira mudou nos últimos anos, sendo a maioria casos agudos, com transmissão oral. Uma peculiaridade da região é a distância entre os

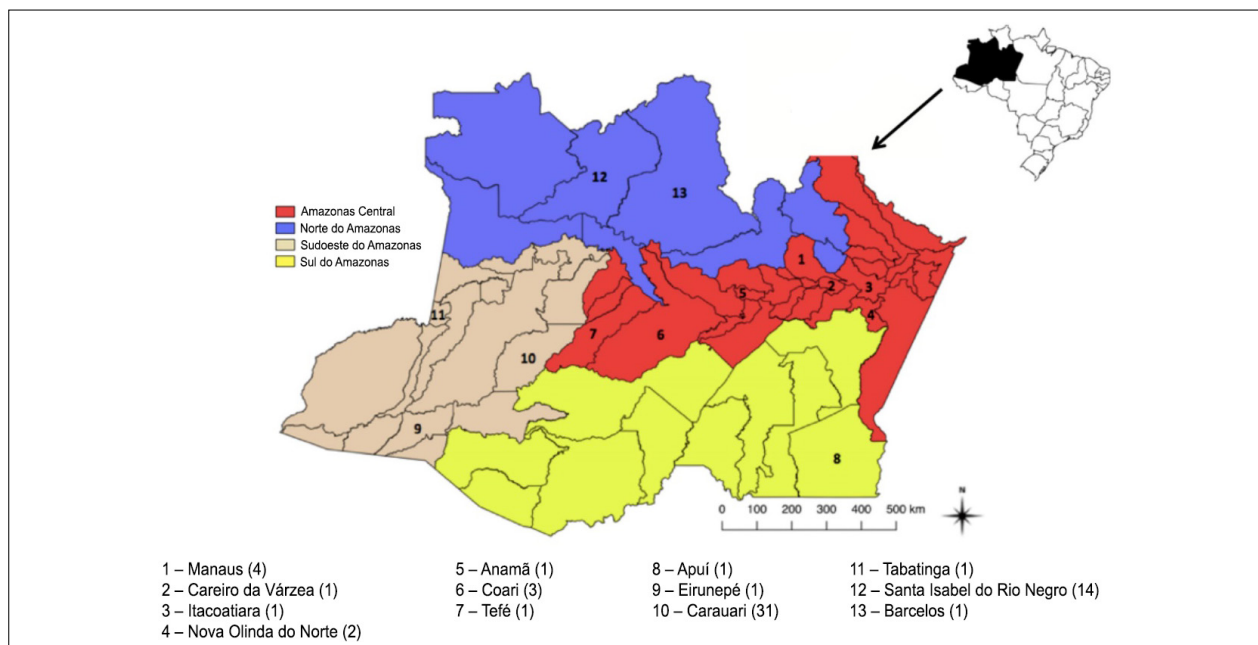


Figura 1 – Distribuição geográfica dos casos agudos de doença de Chagas avaliados no estado do Amazonas. Em parênteses, o número de pacientes de cada município.

**Tabela 1 – Características basais dos pacientes com doença de Chagas aguda tratados com benzonidazol**

Variável	Grupo			Valor de p
	Total (n = 63)	Alterações cardíacas (n = 21)	Sem alterações cardíacas (n = 42)	
<b>Idade (y)</b>	<b>29 [16-44]</b>	<b>38 [15-44]</b>	<b>26,5 [17-44]</b>	<b>0,694*</b>
<b>Sexo</b>				<b>0,588†</b>
Masculino	38 (60%)	14 (67%)	24 (57%)	
Feminino	25 (40%)	7 (33%)	18 (43%)	
<b>Transmissão</b>				<b>0,364†</b>
Oral	47 (75%)	14 (67%)	33 (79%)	
Vetor	16 (25%)	7 (33%)	9 (21%)	
<b>Caso</b>				<b>0,044†</b>
Surto	44 (70%)	11 (52%)	33 (79%)	
Isolado	19 (30%)	10 (48%)	9 (21%)	
<b>Origem (Mesorregião)</b>				<b>0,020†</b>
Amazonas Central	13 (21%)	9 (43%)	4 (10%)	
Norte do Amazonas	15 (24%)	3 (14%)	12 (29%)	
Sudoeste do Amazonas	33 (53%)	9 (43%)	24 (59%)	
Amazonas do Sul	1 (2%)	-	1 (2%)	
<b>T. cruzi DTU</b>				<b>0,355†</b>
TcI	2 (3%)	2 (9%)	-	
TcIV	11 (17%)	2 (9%)	9 (21%)	
Z3 (TcIII/TcIV)	22 (35%)	9 (43%)	13 (31%)	
ND	28 (44%)	8 (38%)	20 (48%)	
Follow-up period (y)	15,5 ± 4,1	14 ± 4	16,4 ± 4,1	0,050**

Os dados são expressos como mediana [IQ25% -IQ75%] e média ± SD; Entre parênteses estão a porcentagem do grupo total; ND: não descrito; Obs.: Não foi possível obter a proveniência de um caso. \* Teste de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney). \*\* Teste t não pareado (teste t de Student). † Teste exato de Fisher.

municípios em que ocorreram os surtos e a capital do estado, Manaus. Assim, a maioria dos pacientes não foram capazes de viajar e passarem por avaliação cardíaca completa.

Durante o período do estudo (2007-2015), foram registrados quatro dos seis surtos ocorridos no Amazonas, com um total de 85 casos. Todos os casos estavam associados à transmissão oral por consumo de açaí. Na maioria dos casos, os indivíduos não apresentaram alterações cardíacas durante a fase aguda; portanto, acredita-se que os casos em nossa região apresentem sintomas mais leves que possam estar associados com as DTU de *T. cruzi* presentes na Amazônia brasileira.

Observamos que somente um paciente foi diagnosticado por teste imunológico (IgM anti-*T. cruzi*), enquanto todos os demais tiveram seus diagnósticos confirmados por esfregaço de sangue. Tal fato pode estar relacionado à grande qualificação de microscopistas e de todos os profissionais da saúde, funcionários do Laboratório de Malária da Função de Medicina Tropical. Considerando que, na maioria dos pacientes que chegam com síndrome febril, a principal suspeita é malária, os profissionais são constantemente treinados para a identificação do *Trypanosoma cruzi*, o que permite melhor vigilância dos casos agudos de DC no estado.<sup>24</sup>

Em nossa população, entre os casos agudos que tiveram a linhagem de *T. cruzi* identificada, a TcIV esteve presente em pacientes de surtos. Esse fato é melhor descrito por Monteiro et al.<sup>21</sup> Apesar de TcI e Z3 (TcIII/TcIV) também terem sido identificadas em humanos,<sup>22</sup> a patogenicidade dessas linhagens ainda não é bem conhecida, mas acredita-se que seja causa da baixa morbidade comparada à das áreas endêmicas em que outra linhagem de *T. cruzi*, a TcII, está presente.<sup>25</sup>

#### Avaliação das alterações cardíacas durante as fases pré- e pós-tratamento

As mudanças cardíacas durante a fase aguda terem ocorrido em pequenas proporções (33%), mas destacaram a importância de uma investigação contínua da cardiopatia chagásica crônica, uma vez que não está claro se o tratamento com benzonidazol pode de fato eliminar a chance de o paciente não progredir para uma condição crônica da doença.<sup>6,26</sup>

Ao analisar as variáveis demográficas com a presença de qualquer alteração cardíaca causada pela infecção por *T. cruzi*, pode-se observar um resultado estatisticamente significativo para a mesorregião do Amazonas Central (p = 0,020) e para os casos isolados (p = 0,044). A frequência mais alta de cardiopatia

**Tabela 2 – Eletrocardiograma, alterações de ecocardiografia transtorácica de pacientes com doença de Chagas aguda antes e após o tratamento**

Variável	Grupo (n = 63)	
	Pré-tratamento	Pós-tratamento
<b>Eletrocardiograma</b>	<b>(n = 63)</b>	<b>(n = 48)</b>
Alteração da repolarização ventricular	8 (13%)	4 (8%)
Bloqueio fascicular anterior esquerdo	1 (2%)	1 (2%)
Bloqueio do ramo direito	1 (2%)	1 (2%)
Bloqueio do ramo direito + bloqueio fascicular anterior esquerdo	2 (3%)	2 (4%)
Baixa tensão QRS	2 (3%)	-
Bradicardia	-	3 (6%)
Bloco do ramo direito incompleto	1 (2%)	2 (4%)
Extrassístoles ventriculares	1 (2%)	1 (2%)
Fibrilação atrial	1 (2%)	-
Taquicardia	2 (3%)	-
Normal	44 (70%)	34 (71%)
<b>Ecocardiograma</b>	<b>(n = 31)</b>	<b>(n = 25)</b>
Derrame pericárdico	3 (10%)	-
Disfunção ventricular esquerda	1 (3%)	-
Normal	27 (87%)	25 (100%)

Os dados são expressos como frequência e, entre parênteses, a porcentagem correspondente para cada grupo.

**Tabela 3 – Frequência dos resultados do eletrocardiograma antes e após o tratamento**

Pré-tratamento ECG	Pós-tratamento ECG				Total
	Normal	%	Alterado	%	
Normal	30	62,5	5	10,4	35
Alterado	4	8,3	9	18,7	13
Total	34	-	14	-	48

ECG: eletrocardiograma.

**Tabela 4 – Frequência dos resultados da ecocardiografia transtorácica antes e após o tratamento**

Pré-tratamento ETT	Pós-treatment ETT				Total
	Normal	%	Alterado	%	
Normal	21	86,9	0	-	21
Alterado	4	13,1	0	-	4
Total	25	-	0	-	23

ETT: ecocardiografia transtorácica

na mesorregião Central poderia ser atribuída à localização da capital do estado, Manaus; no entanto, o número de casos de cardiopatia em Manaus foi muito baixo (n = 4).

Ainda, a maior frequência de cardiopatia relatada nos casos agudos isolados (48%) pode sugerir uma associação da transmissão oral ou da transmissão vetorial clássica com a linhagem do protozoário, uma vez que a TcI já foi encontrada em todos os casos isolados da DC e associada à DC crônica e cardiomiopatia chagásica,<sup>27,28</sup> e a TcIV identificada em surtos.<sup>21</sup>

No entanto, não podemos afirmar que essa associação seja verdadeira, considerando o pequeno número de pacientes que tiveram a linhagem do parasita identificada.

Durante a avaliação cardíaca na fase aguda, a maioria dos pacientes apresentaram resultados normais tanto da ECG como da ETT. No período pós-tratamento, observamos que a maioria dos pacientes evoluíram para a normalidade nos exames cardiológicos. Houve boa recuperação no caso de derrame pericárdico, porém alterações de repolarização

ventricular permaneceram em quatro pacientes mesmo após o tratamento. Essa indefinição foi já destacada em outros estudos de acompanhamento de casos agudos, uma vez que ainda se conhece um parâmetro preditor de cura para a doença.<sup>6,13,14</sup>

Embora casos de alterações cardíacas no estado do Amazonas não sejam frequentes, o conhecimento acerca de toda dinâmica da transmissão e de possíveis influências é ainda escasso. Casos agudos registrados no estado vizinho Pará apresentaram envolvimento cardíaco grave, com três mortes por miocardite, insuficiência renal e tamponamento cardíaco.<sup>19</sup> Em um estudo conduzido por Ferreira et al.,<sup>29</sup> na região do Amazonas, foram relatados cinco casos (dois do Pará e três do Amazonas), todos com alterações cardíacas revertidas e nenhuma morte. No presente estudo, um óbito foi registrado de uma criança de três meses de idade, que apresentou choque cardiogênico e meningoencefalite devido à transmissão vetorial com a presença de chagoma, um inchaço cutâneo no local da inoculação. Essa diferença marcante sugere que as manifestações clínicas e a mortalidade são menores no estado do Amazonas, por razão ainda indefinida.

#### Limitações do estudo

Este foi um estudo longitudinal unicêntrico, envolvendo pequena população, e a maioria vivendo no interior do estado. Esses fatores não permitiram um acompanhamento completo, contribuindo para uma perda de pacientes. Além disso, foi possível a identificação das linhagens do parasita somente naqueles pacientes recrutados mais recentemente no estudo, o que limitou a caracterização genética.

#### Conclusão

Em nosso estudo, demonstramos a presença de alterações cardíacas em 33% dos pacientes na fase aguda da DC. Apesar de a maioria dos casos estar presentes na mesorregião sudoeste, a maior frequência dessas alterações foi detectada na mesorregião do Amazonas Central e casos agudos isolados.

#### Referências

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1(2):159-218.
2. World Health Organization (WHO). Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(7):e3010.
4. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010; 375(9723):1388-402.
5. Souza-Lima RC, Barbosa MD, Coura JR, Arcanjo AR, Nascimento AS, Ferreira JM, et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(4):510-4.
6. Pinto AY, Valente VC, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. PLoS One. 2013;8(5):e64450.
7. Tibayrenc M. Genetic epidemiology of parasitic protozoa and other infectious agents: the need for an integrated approach. Int J Parasitol. 1998;28(1):85-104.
8. Zingales B, Andrade SC, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcIV. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(7):1051-4.
9. Pinto AY, Valente SA, Valente VC, Ferreira Jr AG, Coura JR. Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(6):602-14.

Apesar de as alterações cardíacas estarem presentes em baixa frequência durante a fase pré-tratamento, essa condição clínica sugere a existência de um novo perfil epidemiológico no estado do Amazonas, que difere do perfil presente nos estados vizinhos. É possível que esse cenário de mudança esteja associado com a linhagem do *T. cruzi*. A maioria dos pacientes acompanhados tiveram um desfecho satisfatório, mas em alguns, as alterações cardíacas persistiram ou mesmo evoluíram posteriormente.

Portanto, é evidente a necessidade de se reforçarem ações de vigilância para o diagnóstico e tratamento imediatos, e para o acompanhamento contínuo, de longo prazo, da condição cardíaca dos pacientes com DC aguda a fim de se estabelecerem medidas preventivas e melhorar o prognóstico dessa população em nossa região.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e obtenção de dados: Pereira BVM; análise e interpretação dos dados: Ortiz JV, Ferreira JM; análise estatística: Ortiz JV, Lira EF; obtenção de financiamento: Ferreira JM; redação do manuscrito: Ortiz JV, Couceiro KN, Doria SS, Silva PRL; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ortiz JV, Couceiro KN, Silva e Silva MRH, Doria SS, Silva PRL, Guerra MGVB, Guerra JAO, Ferreira JM.

#### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEAM - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas.

#### Vinculação acadêmica

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

10. Pinto AYN, Farias JR, Marçal AS, Galúcio AL, Costi RR, Valente VC, et al. Serious acute chagas disease autochthonous from Brazilian Amazon. *Rev Para Med*. 2007;21(2):1-10.
11. Pinto AYN, Harada GS, Valente VC, Abud JEA, Gomes FS, Souza GCR, et al. Cardiac attacks in patients with acute Chagas' disease in microepidemic familiar episode, in Abaetetuba City, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(5):413-9.
12. Pinto AY, Valente SA, Valente VC. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):454-60.
13. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente VC, Harada GS, Valente SAS. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil : four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):77-83.
14. Pinto AYN, Ferreira SMAG, Valente SAS, Valente VC, Ferreira Jr AG. Electrocardiographic changes during and after benznidazole treatment against acute-stage Chagas disease indigenous to the Brazilian Amazon. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010;1(2):67-76.
15. Shaw J, Laison R, Fraiha H. Observations on the epidemiology of the first autochthonous cases of Chagas' disease in Belém, State of Pará, Brazil. *Rev Saúde Publica*. 1969;3(2):153-7.
16. França MS, Frade JM, Konasugawa K, Almeida FB. Doença de Chagas: primeiro caso autóctone na Amazônia Ocidental, Amazonas, Brasil. *Acta Amaz*. 1980;10(4):759-62.
17. Nobrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(4):653-5.
18. Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AM, Franco RM, Dias VL, Passos LA. Chagas' disease as a foodborne illness. *J Food Prot*. 2009;72(2):441-6.
19. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, Holanda MT, Silvestre de Sousa A, Sengen LHC, et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontieres experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2596-2601.
20. Monteiro WM, Barbosa MGV, Toledo MJO, Fé FA, Fé NF. Series of acute Chagas' disease cases attended at a tertiary-level clinic in Manaus, State of Amazonas, from 1980 to 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):207-10.
21. Monteiro WM, Magalhães LK, Sá AR, Gomes ML, Toledo MJ, Borges L, et al. *Trypanosoma cruzi* IV causing outbreaks of acute chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS One*. 2012;7(7):e41284.
22. Monteiro WM, Magalhães LK, Santana Filho FS, Borborema M, Silveira H, Barbosa MD. *Trypanosoma cruzi* TcIII/Z3 genotype as agent of an outbreak of Chagas disease in the Brazilian Western Amazonia. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1049-51.
23. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(n. esp.):7-86.
24. Barbosa MGV, Ferreira JMBB, Arcanjo ARL, Santana RAG, Magalhães LKC, Magalhães LKC, et al. Chagas disease in the state of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(Suppl. 1):27-33.
25. Aguilár HM, Abad-Franch F, Dias JCP, Junqueira ACV, Coura JR. Chagas disease in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(Suppl. 1):47-56.
26. Antunes AF, Maduro SC, Pereira BV, Barbosa MD, Guerra JA, Ferreira JM. Chronic heart disease after treatment of oral acute Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2):184-6.
27. Santana RA, Magalhães LK, Magalhães LKC, Prestes SR, Maciel MG, Silva GA, et al. *Trypanosoma cruzi* strain TcI is associated with chronic Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Parasit Vectors*. 2014 Jun 11;7:267.
28. Ramirez JD, Guhl F, Rendón LM, Rosas F, Marin-Neto JA, Morillo CA. Chagas cardiomyopathy manifestations and *Trypanosoma cruzi* genotypes circulating in chronic chagasic patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e899.
29. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JA, Santana Filho FS, Magalhães BM, Coelho LI, Barbosa MD. Cardiac involvement in acute Chagas' disease cases in the Amazon Region. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6):147-9.

