

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARIA LÍCIA RIBEIRO CURY PAVÃO

Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia crônica da doença de Chagas para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.

Ribeirão Preto

2021

MARIA LÍCIA RIBEIRO CURY PAVÃO

Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia crônica da doença de Chagas para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. André Schmidt

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da publicação
Biblioteca Central
Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto

Cury Pavão, Maria Lícia Ribeiro

Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia crônica da doença de Chagas para prevenção secundária de morte súbita cardíaca. Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão / Orientador: Schmidt, André

Ribeirão Preto, 2021.
103 p.; 30cm

Dissertação de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica.

1. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas. 2. Morte súbita cardíaca 3. Cardiodesfibrilador implantável. 4. Taquicardia ventricular. 5. Fibrilação ventricular.

Nome: CURY PAVÃO, Maria Lícia Ribeiro

Título: **Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia crônica da doença de Chagas para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.
Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida e que sempre me apoiaram, cada qual à sua maneira.

À minha querida e amada filha, Maria Júlia Cury Pavão, enviada por Deus para ensinar-me a difícil e prazerosa tarefa de ser mãe e para trazer mais felicidade a nossas vidas.

Ao meu marido, Rafael Brolio Pavão, por me apoiar desde o primeiro dia da faculdade de Medicina, sempre com muita alegria e leveza de viver.

Aos meus pais, Jorge Cury Junior e Maria Virginia Calado de Aguiar Ribeiro Cury, por sempre me incentivarem na carreira profissional e por terem fornecido um alicerce familiar sólido.

Às minhas irmãs, Maria Fernanda Calado de Aguiar Ribeiro Cury D'Agostini e Ana Carolina Calado de Aguiar Ribeiro Cury, por brigarem comigo quando necessário (acredito que seja também um modo de apoio).

À minha sogra, Sueli de Lourdes Brolio Pavão, pela ajuda em diversos períodos, cuidando da Maria Júlia e permitindo que este texto fosse escrito.

AGRADECIMENTOS

Especialmente ao Prof. Dr. André Schmidt, meu orientador, pelo imensurável suporte não somente nesta tese, mas também em diversos outros momentos da minha vida acadêmica e profissional, sempre me guiando pelo caminho do crescimento científico e pessoal.

Aos Prof. Dr. José Antonio Marin Neto e Prof. Antonio Pazin Filho, pelo imenso apoio desde minha graduação na gloriosa Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP, apoio este mantido na produção deste projeto.

Ao meu amigo e chefe, Elerson Arfelli, que se dedicou a me ensinar e a me apoiar, abdicando de períodos de descanso, para que essa dissertação chegasse ao fim.

Aos docentes, médicos contratados, funcionários, residentes e pós-graduandos de toda a Seção de Cardiologia que torceram e contribuíram para construção deste trabalho.

Aos pacientes, sujeitos e propósitos desta tese, cujos frutos mais valiosos almejo que sejam colhidos em seu benefício maior.

Art. 1º Os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES, deverão, obrigatoriamente, fazer referência ao apoio recebido.

Art. 2º Para fins de identificação da fonte de financiamento fica autorizada a utilização do código 001 para todos os financiamentos recebidos.

Art. 3º Deverão ser usadas as seguintes expressões, no idioma do trabalho:

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”P

RESUMO

RESUMO

PAVÃO, Maria Lícia Ribeiro Cury. **Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia crônica da doença de Chagas para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.** 2020. 103f. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introdução: A cardiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) é uma cardiomiopatia dilatada caracterizada por arritmias ventriculares malignas e risco aumentado de morte súbita cardíaca (MSC). Dados controversos existem a respeito da eficácia do cardiodesfibrilador implantável (CDI) na CCDC tendo em vista resultados contraditórios observados. Além disso, tempestade elétrica (TE) é um problema comum nesta população, porém dados sobre preditores clínicos e desfechos são limitados. Nesta tese, avaliamos retrospectivamente pacientes com CCDC com CDI para prevenção secundária de MSC, com o objetivo de analisar os resultados em grupos com função ventricular do ventrículo esquerdo (FEVE) deprimida e preservada e comparar as características de grupos com ou sem TE durante um seguimento de longo prazo. **Métodos:** Avaliados 111 pacientes com CCDC (73 homens; 60 ± 12 anos) com tempo de seguimento médio de 1948 ± 1275 dias após implante de CDI. Dados demográficos, clínicos, características das arritmias, terapia aplicada pelo CDI, dados de TE e de óbitos foram coletados. Tempo para óbito foi o desfecho primário; FEVE $\leq 45\%$ a exposição; e idade, gênero e terapia pelo CDI os potenciais confundidores. Usamos métodos de tempo para evento e modelos proporcionais de Cox para análise, censurando observações em 5 anos de seguimento para análise de sobrevivência. Testes exatos de Fisher foram usados para comparações. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Setenta e dois por cento dos pacientes apresentaram pelo menos 1 evento de arritmia ventricular sustentada. Ocorreram 50 óbitos (45%), com uma mortalidade anual de 8,4%, sendo a maioria devido a insuficiência cardíaca refratária ou causas não cardíacas. Taxas de sobrevivência não ajustadas foram significativamente diferentes entre pacientes com FEVE $\leq 45\%$ (26 óbitos), 50,5% (95% intervalo de confiança [IC]: 36,2%–63,2%) quando comparados com pacientes com FEVE $> 45\%$ (10 óbitos), 77,6% (95% IC: 62,3%–87,3%, $P < 0.01$). Após ajustes para confundidores, FEVE reduzida (razão de

riscos [RR]: 5,2, 95% IC: 2,3–11,6), idade (RR: 1,04, 95% IC: 1,01–1,07), e gênero feminino (RR: 3,97, 95% IC: 1,85–8,54) associaram-se independentemente ao desfecho. Na análise de TE, o grupo presença de TE (n= 57; 42 homens; 62 ± 10 anos) e o grupo ausência de TE (n = 53; 32 homens; 57 ± 14 anos) apresentaram características basais demográficas e parâmetros clínicos similares, porém a FEVE foi maior no grupo presença de TE (44 ± 14% vs. 37 ± 14%; p = 0,02) e a duração do QRS foi mais curta (109 ± 35 ms vs. 134 ± 36 ms; p = 0,0027). Taxa de mortalidade não diferiu entre os grupos (razão de probabilidades RP61: 1,2; 95% IC: 0.79 a 1,85; p = 0,44). **Conclusões:** CDIs abortam com sucesso arritmia ventriculares malignas em CCDC. Função ventricular esquerda deprimida foi um preditor de maior mortalidade na população estudada. A presença de TE é frequente nesta população, porém não foi um indicador de pior prognóstico e não foi associada à FEVE mais deprimida ou a um QRS de maior duração.

Palavras-chave:

Cardiopatía crônica da doença de Chagas, cardiodesfibrilador implantável, morte súbita cardíaca

ABSTRACT

PAVÃO, Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão. **Study of the use of implantable cardioverter-defibrillator in chronic Chagas heart disease for secondary prevention of sudden cardiac death.** 103 p. Doctoral Thesis - Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Background: Chagas heart disease (CHD) is a dilated cardiomyopathy characterized by malignant ventricular arrhythmias and increased risk of sudden cardiac death (SCD). Much controversy exists concerning the efficacy of implantable cardioverter-defibrillator (ICDs) in CHD because of mixed results observed. Besides, electrical storm (ES) is a common problem in this population but data on clinical predictors and outcomes are limited. We report our long-term experience with ICDs for secondary prevention in CHD, with the specific aim of assessing the results in groups with preserved or depressed global left ventricular function and comparing the characteristics of those with or without ES during long-term follow-up. **Methods:** The authors retrospectively evaluated 111 patients with CHD (73 males; 60 ± 12 years) with a mean follow-up of $1,948 \pm 1,275$ days after ICD. Demographic, clinical, arrhythmia characteristics, ICD treatment, ES data and death data were collected. Time to death was the primary outcome; $LVEF \leq 45\%$ the exposure; and age, gender, and ICD therapy delivery the potential confounders. We used time-to-event methods and Cox proportional models for analysis, censoring observations at time of death or at 5-year follow-up in survivor and Fisher exact tests for comparisons. A p value <0.05 was considered significant. **Results:** Seventy-two percent of the patients presented at least one sustained ventricular arrhythmia requiring appropriate therapy. Death occurred in 50 (45%) patients, with an annual mortality rate of 8.4%, mostly due to refractory heart failure or noncardiac causes. Unadjusted survival rates were significantly distinct between patients with left ventricular ejection fraction ($LVEF \leq 45\%$) (26 deaths), 50.5% (95% confidence interval [CI]: 36.2%–63.2%) when compared to patients with $LVEF > 45\%$ (10 deaths), 77.6% (95% CI: 62.3%–87.3%, $P < 0.01$). After adjusting for confounders, low LVEF (hazard ratio [HR]: 5.2, 95% CI: 2.3–11.6), age (HR: 1.04, 95% CI: 1.01–1.07), and female gender (HR: 3.97, 95% CI: 1.85–8.54) were independently associated with the outcome. The ES group ($n = 57$; 42 men; age 62 ± 10 years) and the non-ES group ($n = 53$; 32 men; age 57 ± 14 years) had similar baseline demographic and clinical parameters, but left ventricular ejection fraction was higher

in the ES group ($44 \pm 14\%$ vs. $37 \pm 14\%$; $p = 0.02$) and QRS duration was shorter (109 ± 35 ms vs. 134 ± 36 ms; $p = 0.0027$). Mortality rates were comparable in the 2 groups (odds ratio: 1.2; 95% CI: 0.79 to 1.85; $p = 0.44$). The ES group presented 116 ES (2.03 ± 1.47 , 1 to 6). A total of 2,953 (61%) arrhythmic events required ICD therapy.

Conclusions: ICDs successfully aborted life-threatening arrhythmias in CHD patients. Impaired left ventricular function predicted higher mortality in CHD patients with an ICD for secondary prevention of SCD. ES is frequent in CHD but in itself does not carry a worse prognosis in this study population and was not associated with a more depressed left ventricular systolic function or a longer QRS.

Keywords:

Chagas cardiomyopathy, implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death

LISTAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fases da doença de Chagas.....	28
Figura 2 - Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas.....	30
Figura 3 - Algoritmo para estratificação do risco na cardiopatia crônica da doença de Chagas	37
Figura 4 - Eletrocardiograma de 12 derivações em taquicardia ventricular sustentada	38
Figura 5 - Indicações do uso de antiarrítmicos e de CDI na doença de Chagas	42
Figura 6 - Exemplo de programação de CDI em paciente com cardiopatia crônica pela doença de Chagas.....	56
Figura 7 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos 110 pacientes em seguimento de acordo com categorias de FEVE (acima de 45% vs igual ou abaixo de 45%), no ecocardiograma basal do paciente pré implante de CDI.....	67
Figura 8 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos 110 pacientes em seguimento de acordo com presença ou ausência de tempestade elétrica.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento clínico do comprometimento miocárdico na doença de Chagas.....	33
Tabela 2 - Fatores de risco e pontuação do escore de Rassi.....	35
Tabela 3 - Escore de predição de risco de mortalidade de acordo com a pontuação.....	36
Tabela 4 - Classe de recomendação e níveis de evidências para o uso de CDI no tratamento das arritmias ventriculares na cardiopatia crônica por doença de Chagas.....	43
Tabela 5 - Critérios de detecção e de terapia aplicada pelo CDI.....	55
Tabela 6 - Características (imediatamente após implante do CDI) demográficas, clínicas e subsidiárias para todos os pacientes e de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda.....	61
Tabela 7 - Tipo de arritmia ventricular e terapia aplicada no primeiro evento dos 93 pacientes que apresentaram pelo menos um evento.....	64
Tabela 8 - Causas de óbito de acordo com os atestados de óbito.....	65
Tabela 9 - Características demográficas, clínicas e exames subsidiários basais dos pacientes de acordo com presença ou ausência de tempestade elétrica (TE)	68
Tabela 10 - Eventos ventriculares durante tempestade elétrica e terapia aplicada.....	70
Tabela 11 – Potenciais fatores desencadeantes de tempestades elétricas.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE: átrio esquerdo

ATP: *antitachycardia therapy with pacing*

AVEI: acidente vascular encefálico isquêmico

BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo

BRD: bloqueio de ramo direito

BRE: bloqueio de ramo esquerdo

BVP: batimento ventricular ectópico

CCDC: cardiopatia crônica da doença de Chagas

CDI: cardiodesfibrilador implantável

CF: classe funcional

CHD: *Chagas heart disease*

CI: *confidence interval*

DAYLS: *disability-adjusted life*

DC: doença de Chagas

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DTN: doenças tropicais negligenciadas

ECG: eletrocardiograma

ES: *electrical storm*

FC: frequência cardíaca

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FV: fibrilação ventricular

HR: *hazard ratio*

IC: insuficiência cardíaca

ICD: *implantable cardioverter-defibrillator*

ICT: índice cardio-torácico

LVEF: *left ventricular ejection fraction*

MSC: morte súbita cardíaca

OR: *odds ratio*

PCR: *polymerase chain reaction*

RMC: ressonância magnética cardíaca

RP: razão de probabilidades

RR: razão de riscos

SCD: *sudden cardiac death*

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TE: tempestade elétrica

TRC: terapia de ressincronização cardíaca

TV: taquicardia ventricular

TVS: taquicardia ventricular sustentada

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

YLDS: *years lived with disability*

YLLS: *years of life lost*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS DE NOMES PRÓPRIOS

EUA: Estados Unidos da América

CONEP: Conselho Nacional de Ética em Pesquisa

HC-FMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

IPEC-FIOCRUZ: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas- Fundação Oswaldo Cruz

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
1.1. Aspectos epidemiológicos atuais da doença de Chagas.....	25
1.2. Ciclo da doença, manifestações clínicas e classificação da doença de Chagas.....	26
1.3. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas.....	27
1.3.1. Fisiopatologia da CCDC.....	27
1.3.2. Manifestações clínicas peculiares e correlação com exames complementares.....	30
1.3.2.1. Distúrbios do ritmo cardíaco.....	31
1.3.2.2. Insuficiência cardíaca.....	32
1.3.2.3. Tromboembolismo.....	33
1.3.3. Desfecho de morte súbita cardíaca.....	34
1.3.4. Estratificação prognóstica na CCDC.....	34
1.4. Características específicas de arritmias ventriculares.....	37
1.5. Aspectos terapêuticos na CCDC.....	39
1.5.1. Tratamento etiológico.....	39
1.5.2. Tratamento da Insuficiência Cardíaca.....	39
1.5.3. Tratamento dos distúrbios do ritmo cardíaco.....	40
1.5.3.1. Tratamento da bradicardia.....	40
1.5.3.2. Tratamento farmacológico das arritmias ventriculares e da MSC.....	40
1.5.3.3. Tratamento não farmacológico das arritmias ventriculares sustentadas e da MSC – o papel atual do CDI.....	42
1.5.3.4. Tratamento não farmacológico das arritmias ventriculares sustentadas e da MSC – o papel atual da ablação por radiofrequência e da denervação simpática.....	43
1.5.3.5. Tempestade elétrica na CCDC.....	44
1.6 Seguimento a longo prazo na CCDC.....	44
2. OBJETIVOS	46

3. MATERIAIS E MÉTODOS	48
3.1. Casuística, critérios de inclusão e exclusão.....	48
3.2. Protocolo de avaliações.....	48
3.3. Aspectos éticos.....	49
3.4. Indicação do CDI.....	49
3.5 Exames complementares.....	50
3.5.1. Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações.....	50
3.5.2. Monitorização eletrocardiográfica de 24h (Holter de 24h).....	50
3.5.3. Radiografia de tórax.....	51
3.5.4. Ecocardiograma transtorácico.....	51
3.6. Dados durante procedimento cirúrgico de implante do CDI.....	52
3.7. Programação de critérios de detecção e terapia do CDI.....	54
3.8. Dados coletados das telemetrias do CDI.....	56
3.9. Desfechos clínicos.....	57
3.10. Análise de tempestades elétricas	57
3.11. Análise estatística	57
4. RESULTADOS	60
4.1. Características clínicas e demográficas	60
4.2. Exames subsidiários basais.....	62
4.2.1. Eletrocardiograma de 12 derivações.....	62
4.2.2. Holter de 24h.....	62
4.2.3. Radiografia de tórax.....	63
4.2.4. Ecocardiograma transtorácico.....	63
4.3. Características dos dispositivos implantados.....	63
4.4. Eventos no seguimento de longo prazo do grupo completo.....	64
4.4.1. Documentação do primeiro evento.....	64
4.5. Análise de sobrevivência da coorte.....	65
4.5.1. Análise de sobrevivência censurada por 5 anos de seguimento.....	66
4.6. Análise de tempestade elétrica.....	67
4.6.1. Características clínicas e demográficas.....	67
4.6.2. Características dos eventos de TE.....	69
4.6.3. Hospitalizações e gatilhos.....	70
4.6.4. Mortalidade: comparação entre os grupos.....	71

5. DISCUSSÃO	73
5.1. Mortalidade anual.....	73
5.2. Fatores preditivos para mortalidade.....	74
5.3. Uso concomitante de antiarrítmicos.....	74
5.4. Causas de óbito- MSC	75
5.5. Tipos de eventos e terapias.....	75
5.6. Tempestade elétrica.....	76
5.7. Limitações do estudo	78
6. CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS	82
ANEXOS	94
Anexo A – Aprovação do projeto na comissão de ética em pesquisa médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Parecer 1.850.326	94
Anexo B- Inscrição do projeto de pesquisa no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP.....	98
Anexo C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	99
APÊNDICES	102
Apêndice A- Link de arquivo em pdf de publicação. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving na implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention.....	102
Apêndice B- Link de arquivo em pdf de publicação. Electrical storm in Chagas Cardiomyopathy. Clinical Predictors, outcome, and arrhythmic characteristics in a prospective registry.....	103

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos epidemiológicos atuais da doença de Chagas

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas (DC) permanece, desde sua descrição em 1909 por Carlos Chagas, como um importante problema de saúde pública na América Latina¹. Todavia, desde o início deste século, correntes migratórias para países não endêmicos, como Estados Unidos da América (EUA) e Espanha², vem modificando o cenário epidemiológico tradicional da DC, sendo necessário um maior esforço das comunidades médica e científica internacionais para uma mais adequada abordagem desta doença³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas apresentem o diagnóstico de DC no mundo⁴ e apesar de sua prevalência apresentar evidente queda em diversos países endêmicos desde a década de 80, ainda se registra incidência anual de 29000 novos casos, com 8000 a 12000 óbitos ao ano causados pela DC^{4;5}. Estima-se que, atualmente, a transmissão vetorial, antes o principal modo de transmissão, contribua com apenas 6,4% dos casos novos^{5;6}. A transmissão oral, com microepidemias e surtos em regiões da Amazônia principalmente, é responsável por 68,9% dos casos novos^{5;6}.

Recessões econômicas em países latino americanos, na década de 90 do século passado, conjunturadas com o surgimento de oportunidades em países europeus após a criação da União Europeia possibilitaram o aumento do fluxo migratório para a Europa. Já os EUA recebem imigrantes latino americanos desde a década de 60². Em 2009, a Organização Panamericana de Saúde estimou a presença de pessoas infectadas pelo *T.cruzi* em 86.948 na Espanha, 325.671 nos EUA, 3.088 na Austrália e 5.553 no Canadá.²

Dados americanos sugerem que 1 em cada 25000 doadores de sangue são soropositivos para *Trypanosoma cruzi*, sendo que dados de bancos de sangue em Los Angeles e Miami apontam para soropositividade de 1 a cada 7500 a 9000 doadores⁷. Neste cenário, casos da doença por transmissão sanguínea e transmissão vertical começam a apontar nestes países, além de diversos imigrantes que desenvolvem a DC e que necessitarão de atenção médica em algum estágio da doença (estimativa de 85.326 colocar sig

Sob uma perspectiva socioeconômica, o que inclui custos com saúde e com o absenteísmo no trabalho, Lee e colegas apresentaram, em 2013, um elegante modelo simulador do impacto econômico global da DC, que incluiu todas as fases da doença e suas relativas prevalências. O custo médio de um indivíduo infectado durante sua vida, incluindo gastos com saúde e perda de produtividade, é de 27.684 dólares globalmente, variando entre 24.245 dólares na América Latina a 91.531 dólares nos EUA. Esses dados equivalem a um gasto global de 7,19 bilhões de dólares ao ano⁸.

Ademais, dados nacionais extraídos do *Global Burden of Disease Study 2016* apontaram a DC como maior responsável pelo indicador de *DALYs* (*Disability-Adjusted Life Years*), que inclui anos de vida perdidos (*Years of Life Lost, YLLs*), e anos de vida com incapacidade para trabalho (*Years Lived with Disability, YLDs*), dentre 12 doenças tropicais negligenciadas (DTN), em um período entre 1990 e 2016. Neste período, houve uma redução de 36,7% neste indicador relacionado à DC, mas ainda assim, em 2016, a DC continua em primeiro lugar na classificação brasileira, com um número 141.640 *DALYs* [IC95%: 129.100 – 155.900], 29,7% do total das 12 doenças inclusas nesta avaliação. Além disso, a contribuição do *YLLs* no indicador total de *DALYs* da DC é de 51,6%, ou seja, a DC é a principal causa de mortalidade dentre as DTN no Brasil⁹.

Conquanto a revelância nos quesitos epidemiológico, socioeconômico e clínico, a DC não recebe a devida importância dos responsáveis por políticas públicas que fomentam a prevenção e a pesquisa de tratamentos desta, já intitulada pela Organização Mundial da Saúde, doença tropical negligenciada^{9; 10}.

1.2. Ciclo da doença, manifestações clínicas e classificação da doença de Chagas

O ciclo clássico da doença inicia-se com a inoculação do protozoário *Trypanosoma cruzi* no hospedeiro, através de fezes de triatomíneos que adentram a corrente sanguínea por uma porta de entrada (picada do inseto) que, em uma pequena porcentagem dos casos, apresenta-se como o patognomônico chagoma (abscesso de pele) ou o sinal de Romanã (conjuntivite unilateral e edema de pálpebras)¹¹. O período de incubação é de 4 a 15 dias¹², quando se inicia a fase aguda da doença. Outros meios de transmissão, como oral ou transfusional, obviamente não

apresentarão porta de entrada e, na transmissão transfusional, o período de incubação se modifica, sendo que o início dos sintomas pode apresentar-se em 20 a 40 dias da transfusão, embora períodos mais longos, como 120 dias, já tenham sido descritos¹³.

A fase aguda tem um espectro amplo de sintomas, variando desde assintomáticos ou sintomas leves até, em menos de 5% dos casos, apresentações graves de miocardite aguda ou meningoencefalite aguda. Esta fase dura em torno de 6 a 8 semanas, com uma taxa de mortalidade de 5%¹⁴. Outro modo de apresentação da doença aguda, a reativação da DC em pacientes imunossuprimidos, vem aumentando nos últimos anos, tendo em vista a concomitância com o vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida^{15; 16} e pacientes doadores ou receptores de transplante de órgãos¹⁷.

Após a fase aguda, os pacientes não tratados entram na fase crônica da DC e assintomática, chamada fase indeterminada. Na fase indeterminada, os pacientes são assintomáticos e não possuem alterações em exames complementares como eletrocardiograma de 12 derivações e radiografia de tórax e possuem um prognóstico semelhante aos não infectados³. Depois de uma latência de 10 a 30 anos, 30 a 40% dos pacientes desenvolverão as formas determinadas da DC: envolvimento cardíaco (em até 45% dos casos), envolvimento gastrointestinal (10 a 20%) e associação das anteriores (5 a 20%)^{3; 18}, conforme ilustrado na figura 1.

1.3. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas

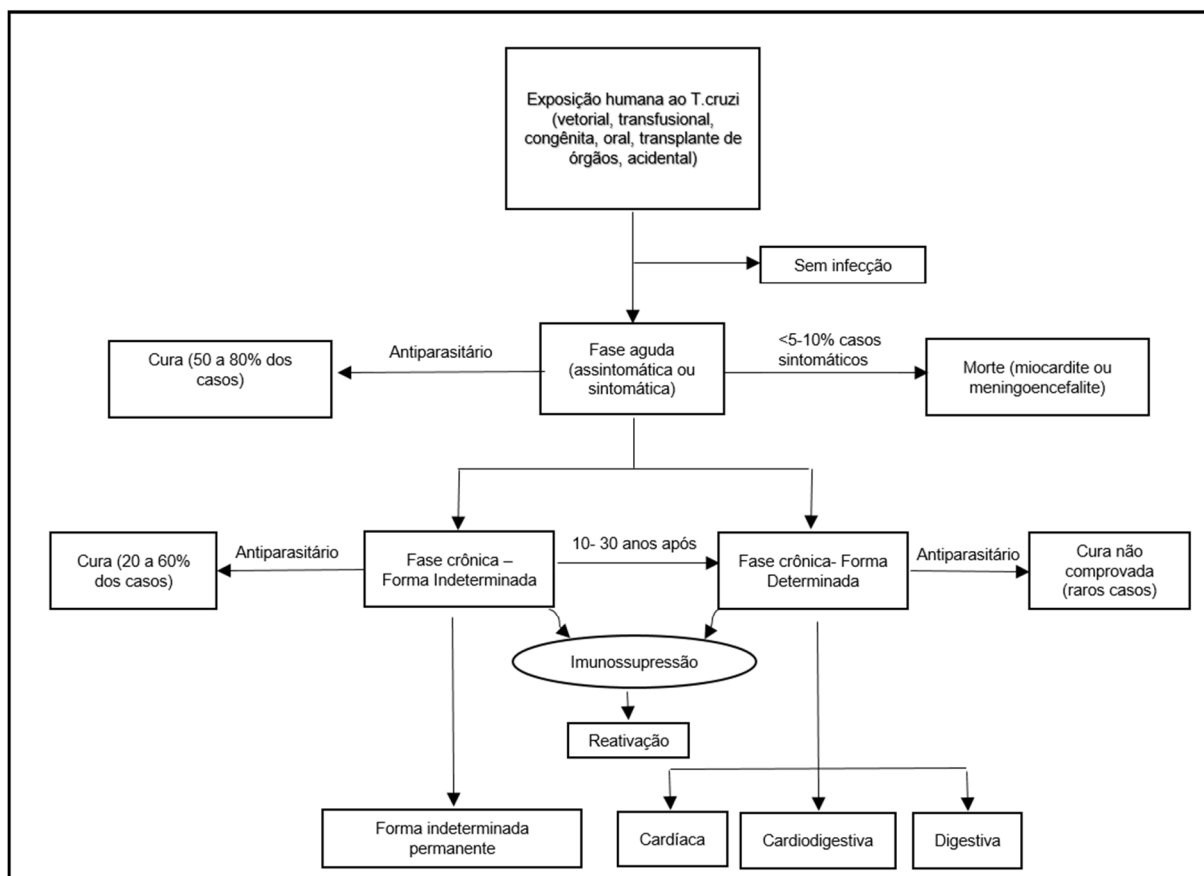
A cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) possui um amplo espectro de sintomas e alterações cardiovasculares e, didaticamente, pode ser dividida em três formas de apresentação clínica: síndrome arritmica, insuficiência cardíaca e complicações tromboembólicas sistêmicas e pulmonares^{3; 19; 20}. As três, por mecanismos diversos, abreviam a sobrevida dos pacientes, e podem se associar ao principal desfecho da CCDC: a morte súbita cardíaca (MSC)^{14; 21}.

1.3.1 Fisiopatologia da CCDC

Uma das características mais emblemáticas da CCDC é seu caráter inflamatório e fibrosante, levando a arritmias ventriculares complexas e distúrbios de

formação e condução do estímulo elétrico em todos os níveis do sistema excito condutor. Destacam-se também fenômenos tromboembólicos, disfunção biventricular e aneurismas ventriculares^{5; 22; 23; 24}.

Figura 1. Fases da Doença de Chagas



Adaptado de Rassi Jr A, Marin-Neto JA and Rassi A. *Lancet*. 2010;375: 1388-402

Diversos fenômenos fisiopatológicos estão envolvidos e ainda restam dúvidas quanto ao principal mecanismo implicado em sua gênese. Entende-se que ocorre uma miocardite crônica, por uma interação complexa entre hospedeiro e parasita, levando à perda de cardiomiócitos e ao aparecimento de tecido fibrótico.^{3; 25} Achados microscópicos incluem infiltrado difuso inflamatório, predominantemente linfocítico, linfomononuclear, eosinofílico e granulomatoso e fibrose miocárdica e epicárdica.^{26; 27}

Evidências de estudos em animais e humanos apontam que a miocardite crônica da doença de Chagas deva-se a dois processos patogênicos principais: lesão miocárdica diretamente associada à inflamação causada por parasitismo de fibras cardíacas e ao dano miocárdico causado por reação inflamatória imunológica, contra

antígenos parasitários, constantemente estimulada pela presença dos mesmos nos miócitos. Adicionalmente, admite-se que existam ainda dois mecanismos auxiliares e amplificadores da lesão miocárdica: distúrbios da perfusão miocárdica pela presença de anormalidades da microcirculação coronária e anormalidades da inervação autonômica cardíaca (Figura 2).²⁵

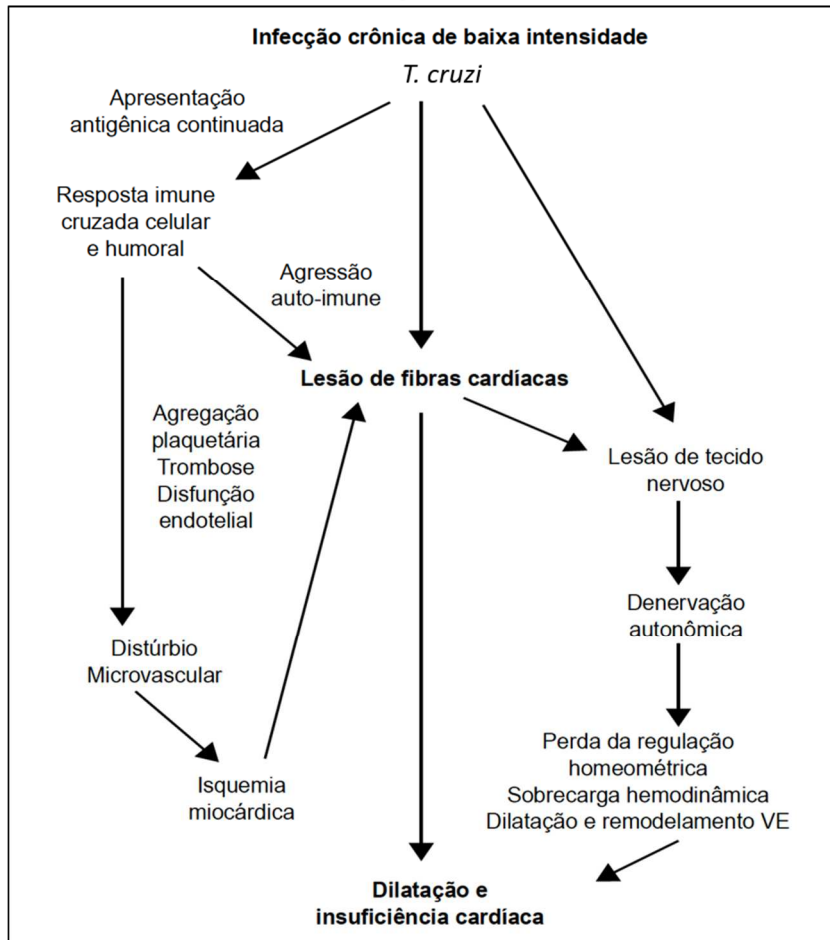
A disautonomia baseia-se na evidência de intensa denervação cardíaca parasimpática causada, possivelmente, por parasitismo direto aos neurônios, inflamação periganglionar e reação autoimune antineuronal.²⁸ Estudos funcionais demonstraram disfunção autonômica em pacientes chagásicos mesmo antes de desenvolverem disfunção ventricular, inclusive presente na fase indeterminada da doença.^{29; 30} Postula-se que esse distúrbio neurogênico possa contribuir para complicações da miocardiopatia da DC como: gatilhos para morte súbita, agravamento de áreas discinéticas e gatilhos para vasoespasmos de microcirculação.^{25; 31}

Anormalidades microvasculares presentes na DC se devem a oclusões de pequenas artérias epicárdicas e intramurais, constricção vascular focal e proliferação microvascular, causadas pelo parasita diretamente e por reação imune a ele.^{32; 33} Como consequência a essas alterações, ocorre isquemia miocárdica microvascular, já demonstrada em estudos clínicos e com importante correlação entre alteração de perfusão e paredes com mobilidade alterada.³⁴ Ademais, admitem-se que áreas coalescentes de microinfartos formam os emblemáticos aneurismas ventriculares, que tipicamente ocorrem em áreas de fluxo arterial fronteiro.^{35; 36}

A interação entre presença do parasita no miocárdio do hospedeiro e a resposta imunológica provocada apresenta-se como principal causa de inflamação e miocitólise, levando a miocardite crônica e suas consequências (aneurismas ventriculares, arritmias ventriculares, disfunção miocárdica).²⁵ Simplificadamente, a presença direta do parasita estimula uma resposta imune exacerbada que, por sua vez, danifica o tecido miocárdico (miocitólise e fibrose reparativa).

Observam-se em pacientes com a CCDC uma resposta imune celular Th1 exacerbada, com aumento de citocinas como IFN- γ e de fator de necrose tumoral α ^{37; 38} e uma resposta humoral com produção de auto-anticorpos contra miosina cardíaca, receptores adrenérgicos e muscarínicos e anticorpos contra o *Trypanosoma cruzi* (proteína B13), que apresentam reação cruzada contra miosina cardíaca também.^{25; 39; 40; 41}

Figura 2. Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas.



Adaptado de Marin-Neto et al. *Circulation*, 2007. DOI:10.1161/circulationaha.106.624296.

Diante desta complexa interação parasita-hospedeiro, variações de tropismo pelo tecido, propriedades genéticas do hospedeiro e do parasita e tipo de reação imune desencadeada pela infecção podem explicar as diferentes apresentações clínicas da DC.⁴²

1.3.2 Manifestações clínicas peculiares e correlação com exames complementares

As manifestações clínicas da CCDC baseiam-se no envolvimento de todo sistema elétrico do coração, do sistema nervoso autonômico e do miocárdio propriamente dito, levando a síndromes clínicas associadas: distúrbio do ritmo

cardíaco, insuficiência cardíaca (IC) e fenômenos tromboembólicos. A distribuição predominante da fibrose em parede posterior e apical e o envolvimento de todo sistema elétrico do coração distinguem a CCDC de outras cardiomiopatias³⁵.

A MSC destaca-se como principal desfecho da CCDC, responsável por 55 a 60% dos óbitos pela doença, seguida pela IC (25 a 30%) e eventos embólicos (10 a 15%).^{21; 43} Apesar destas não serem apresentações patognomônicas da doença de Chagas, a indicação de residência prévia ou atual em área endêmica e 2 testes sorológicos positivos confirmam o diagnóstico.

1.3.2.1 Distúrbios do ritmo cardíaco

A CCDC é considerada uma cardiomiopatia arritmogênica e o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações consegue, com uma sensibilidade de 90%, detectar alterações que indiquem sua presença.⁵ Como é um exame de fácil acesso e baixo custo, o último consenso de especialistas⁵ indica a realização do ECG como rastreamento para casos de CCDC. A presença de pelo menos uma alteração típica no ECG e testes sorológicos positivos classificam o paciente com CCDC. Alterações em todos os níveis do sistema de condução são observadas e múltiplos achados eletrocardiográficos são comuns^{44; 45; 46}:

- disfunção do nó sinusal (bradicardia sinusal, pausa sinusal, bloqueios sinoatriais, síndrome bradi-taqui, déficit cronotrópico)
- disfunção da junção atrioventricular (bloqueios atrioventriculares em níveis nodal, intra-hissiano e infra-hissiano)
- distúrbios de condução intraventriculares (bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero superior esquerdo combinados ou não, bloqueio de ramo esquerdo em raros casos)
 - baixa voltagem de QRS
 - zonas eletricamente inativas (ondas Q patológicas)
 - anormalidades de repolarização ventricular
 - arritmias atriais (extrassístoles atriais, fibrilação atrial)
 - arritmias ventriculares (extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular não sustentada, taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular).

As arritmias podem acontecer mesmo antes do desenvolvimento de sinais e sintomas de IC. Palpitações e síncope devem ser sempre investigados, na intenção de tratamento e possível prevenção de MSC.

A presença de bloqueio de ramo direito (BRD) e de bloqueio divisional antero superior esquerdo (BDASE) é muito sugestiva de CCDC, sendo que BRD isolado está presente em até 50% dos pacientes. A presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) é mais rara, porém implica em pior prognóstico por possível disfunção ventricular esquerda.⁴⁶

A fibrilação atrial é a arritmia atrial mais comum (5% dos casos) e implica em pior prognóstico e em fator de risco para evento tromboembólico.³

As arritmias ventriculares complexas respondem pela maioria das causas de MSC, apesar de casos de bloqueio atrioventricular causarem, mais raramente, o óbito. Além disso, a MSC pode ocorrer em estágios iniciais de doença cardíaca, em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo a estratificação prognóstica um tema desafiador na DC.⁴⁷

1.3.2.2 Insuficiência cardíaca

A CCDC é tipicamente uma miocardiopatia dilatada progressiva, inicialmente com alteração de mobilidade segmentar progredindo para disfunção biventricular⁴⁸. Em alguns pacientes, sinais de IC direita são mais proeminentes que IC esquerda, sendo uma das peculiaridades da DC⁴⁹.

O ecocardiograma transtorácico é um exame de imagem amplamente utilizado para diagnóstico e para avaliação prognóstica. Evidências precoces de envolvimento cardiovascular podem se manifestar com alteração de mobilidade segmentar, principalmente em parede ínfero-lateral, principal localização de taquicardias ventriculares por macroreentrada^{48; 50; 51}. Com a evolução da doença, observam-se disfunção biventricular e presença de aneurismas ventriculares. Os aneurismas apicais estão presentes em até 50% dos pacientes com disfunção ventricular moderada a grave e em até 9% de paciente assintomáticos^{52; 53}. O envolvimento do ventrículo direito apresenta-se, em geral, associado a elevação de pressão da artéria pulmonar e envolvimento de ventrículo esquerdo, implicando em pior prognóstico.^{49;}

A disfunção ventricular esquerda é o preditor mais importante de morte em CDCC, estratificando paciente com relação ao risco de mortalidade. Assim, este estratificador, junto a quadro clínico de IC e alteração em ECG, é utilizado no estadiamento clínico da CDCC, conforme tabela 1.

Tabela 1- Estadiamento clínico da comprometimento miocárdico na Doença de Chagas

Estádios	ECG	Ecocardiograma	Sintomas IC
A	Normal	Normal	Ausentes
B1	Alterado	FEVE \geq 45%	Ausentes
B2	Alterado	FEVE <45%	Ausentes
C	Alterado	FEVE<45%	Presentes, IC compensada
D	Alterado	FEVE<45%	Presentes ao repouso, refratários a intervenções terapêuticas

FEVE: Fração de ejeção de ventrículo esquerdo

IC: Insuficiência cardíaca

Adaptado de Dias, JCP e colegas. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016;25:1-10.

1.3.2.3 Tromboembolismo

Os acidentes tromboembólicos do sistema nervoso central contribuem com elevada morbimortalidade na DC e são responsáveis por 10 a 15% das causas de óbito nesta população. ⁴³

Em um coorte com 1043 pacientes, em seguimento médio de 5,5 anos, a incidência anual de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos (AVEI) de etiologia tromboembólica na CCDC foi de 0,56%. Porém, nesta mesma coorte, pacientes de mais alto risco apresentaram uma incidência anual de AVEI de 3,25%. Assim, quatro fatores de risco foram identificados e alocados em um escore para melhor

estratificação de pacientes, inclusive sugerindo o tratamento profilático com anticoagulação. O escore de IPEC-FIOCRUZ incluiu disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, presença de aneurisma apical, idade > 48 anos e alteração primária de repolarização ventricular. Apesar de ter sido validado em um único centro e precisar de uma validação externa, ele é considerado capaz de identificar pacientes de maior risco no intuito de evitar AVEI tromboembólicos e seu uso é recomendado pelo último consenso de especialistas em DC.^{55; 56}

1.3.3 Desfecho de Morte Súbita Cardíaca

As arritmias ventriculares complexas, taquicardia ventricular sustentada (TVS) e fibrilação ventricular (FV), respondem pela imensa maioria das causas de MSC, seguidas por assistolia e bloqueios atrioventriculares.

Além disso, pacientes com FEVE preservado podem apresentar-se com MSC e estratificadores prognósticos cada vez mais acurados são necessários para predizer o risco de MSC nesta população. A MSC em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos com CCDC não é infrequente e, além de ser um evento catastrófico para a comunidade e família, impacta diretamente em indicadores de impacto econômico, conforme descrito anteriormente.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) vem ganhando bastante espaço como estratificador de risco na CCDC, tendo em vista a melhor avaliação de fibrose miocárdica e sua correlação com mortalidade geral e cardiovascular. Detalhes sobre esta estratificação serão discutidos no item de estratificação prognóstica.

1.3.4 Estratificação prognóstica na CCDC

Como a manifestação da cardiopatia é muito variada, desde formas leves até forma muito graves e a identificação de preditores de risco que indiquem um prognóstico desfavorável no cenário de MSC vem sendo perseguida até hoje.

Um dos trabalhos mais emblemáticos neste sentido foi publicado em 2006⁴⁵ por Rassi Jr e colegas, grupo que desenvolveu e validou um escore de risco para mortalidade total em 10 anos na CCDC. Nesta coorte, foram identificados 6 fatores prognósticos independentes e cada fator recebeu uma pontuação proporcional de

risco: classe funcional (CF) III e IV da New York Heart Association (NYHA), cardiomegalia na radiografia de tórax, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter de 24h, baixa voltagem do QRS no ECG de 12 derivações e sexo masculino. Com a pontuação, paciente é classificado em baixo (10% de mortalidade em 10 anos), intermediário (44% de mortalidade em 10 anos) e alto risco (84 % de mortalidade em 10 anos). A combinação de disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo que apenas regional, e TVNS associou-se a risco de morte particularmente elevado, da ordem de 15,1 vezes. A detecção de TVNS isoladamente foi associada a aumento da mortalidade de 2,15 vezes. O escore de Rassi vem sendo largamente utilizado na estratificação de risco destes pacientes mas sabemos que a MSC ainda atinge pacientes de baixo risco. Conforme tabelas 2 e 3, o escore de Rassi é calculado. O algoritmo da figura 3 também exemplifica como realizar o escore de Rassi.

Assim, na tentativa de refinar a estratificação de risco na CCDC, métodos mais específicos como a quantificação de fibrose na RMC vem sendo estudados. Em 2018, Senra e colegas concluíram que a presença de fibrose na RMC é preditor independente de mortalidade por todas as causas, inclusive independente do escore de Rassi. Além disso, o grupo conseguiu categorizar como pior prognóstico pacientes com fibrose $\geq 12,3$ g e pacientes sem fibrose não apresentaram eventos adversos durante o seguimento de 5 anos⁵⁷. Também em 2018, Volpe e colegas demonstraram, em um coorte prospectivo com 140 pacientes com CCDC que a presença de fibrose na RMC foi, pela análise multivariada, relacionada aos desfechos primário de morte cardiovascular e presença de TVS ($p=0,043$) e secundário de morte cardiovasculares, presença de TVS e hospitalização por complicações cardiovasculares ($p=0,016$). Porém, os eventos não se relacionaram à extensão ou distribuição da fibrose.⁵⁸

Com relação à distribuição da fibrose, a maioria dos estudos mostram como principais localizações as paredes ínfero-lateral, inferior basal e apical. Já com relação à extensão, a fibrose transmural está em até 56% dos casos, seguida por intramiocárdica (36 a 14%), subendocárdica (27 a 7%) e subepicárdica (23 a 8%).^{57; 58; 59; 60; 61; 62} Além disso, a presença de aneurismas ventriculares, que denotam um pior prognóstico, foi associada à presença de fibrose transmural em até 67% dos casos.⁶⁰

Tabela 2. Fatores de risco e pontuação do escore de Rassi

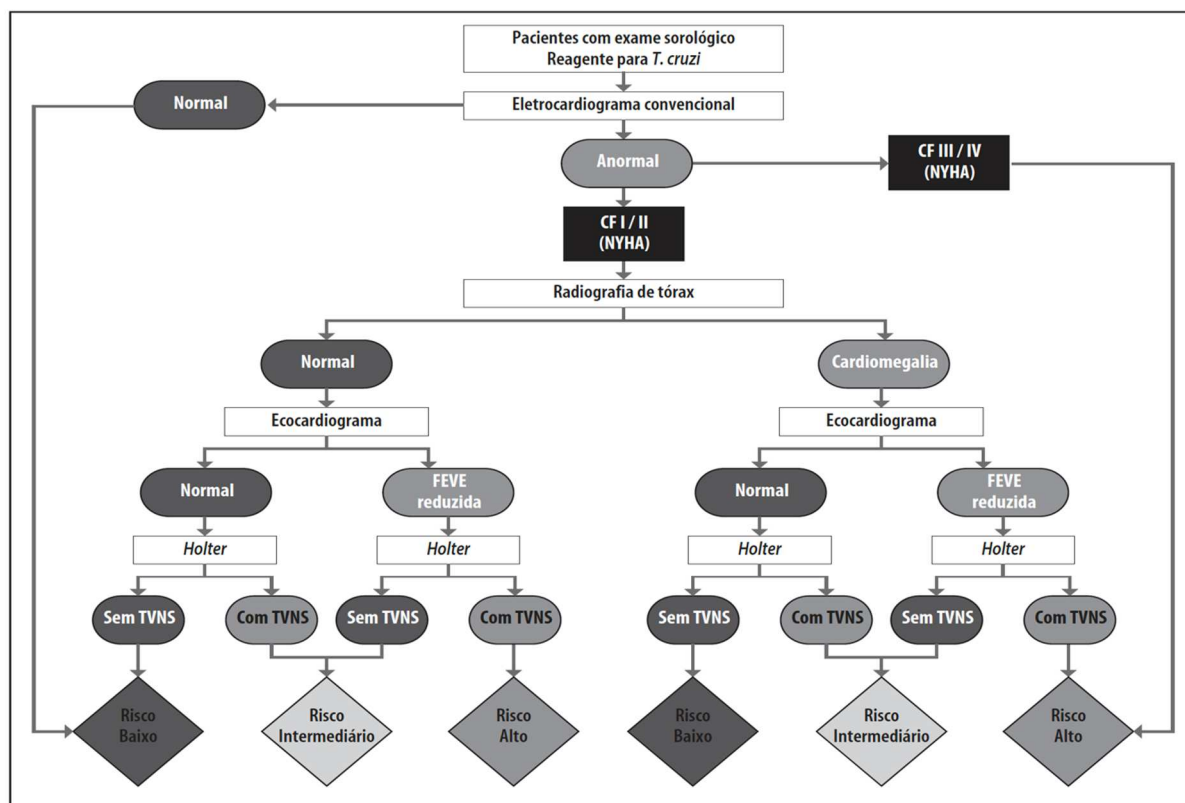
Fator de risco	Pontuação
Classe funcional III ou IV pela NYHA	5
Cardiomegalia (Radiografia Tórax)	5
Anormalidade na mobilidade segmentar ou global (Ecocardiograma)	3
TVNS (Holter)	3
Baixa voltagem QRS (ECG)	2
Sexo masculino	2

NYHA: New York Heart Association; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; ECG: eletrocardiograma

Tabela 3. Escore de predição de risco de mortalidade de acordo com a pontuação

Pontuação total	Mortalidade total em 10 anos	Risco
0-6	10%	Baixo
7-11	44%	Intermediário
12-20	84%	Alto

Figura 3. Algoritmo para estratificação do risco na cardiopatia crônica da doença de Chagas.

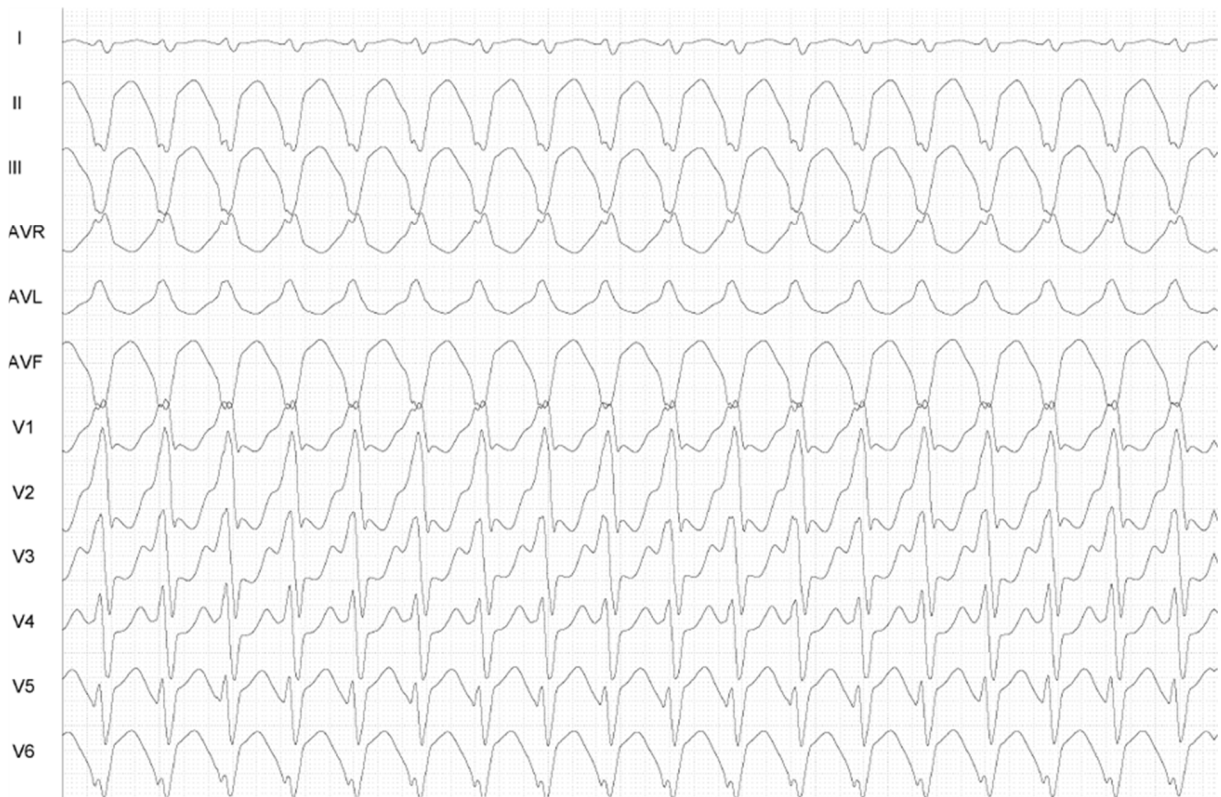


CF= classe funcional; NYHA= New York Heart Association; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; TVNS= taquicardia ventricular não sustentada. Adaptado de *Rassi Jr. A et al. 2007* e Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. DOI: 10.1590/0037-8682-0505-2016.

1.4 Características específicas de arritmias ventriculares

As arritmias ventriculares no paciente com CCDC tem como principal substrato áreas de necrose e fibrose no miocárdio, onde se formam os circuitos de reentrada, principal mecanismo responsável pelas arritmias ventriculares monomórficas⁶³. Além disso, há uma correlação topográfica importante com défices de perfusão no miocárdio, anormalidades de mobilidade segmentar e foco da taquicardia ventricular (TV), sendo a região ínfero-lateral do ventrículo esquerdo a mais frequentemente culpada pelas arritmias ventriculares sustentadas na CCDC, seguida pelas regiões de septo inferior e apical⁶⁴. Nessas regiões, áreas de condução lenta (fibras doentes) intercaladas com áreas de tecido saudável se intercalam e formam o circuito de reentrada, que pode ocorrer nas fibras do subendocárdio, do subepicárdico ou do intramiocárdio⁶². A figura 4 mostra um ECG de 12 derivações de uma típica TV no paciente com CDCC, com morfologia em V1 tipo BRD e com eixo em derivações horizontais orientado superiormente, indicando região do circuito de reentrada em parede inferio lateral basal do ventrículo esquerdo.

Figura 4. Eletrocardiograma de 12 derivações em taquicardia ventricular sustentada



Uma das características mais específicas dos circuitos de reentrada nos pacientes com CCDC é a presença de circuitos epicárdicos⁶². Um estudo randomizado com 30 pacientes comparando ablação endocárdica isolada com associação de ablação endocárdica e epicárdica associadas demonstraram significativas maior taxa de sucesso e menor recorrência, sugerindo que a maioria dos circuitos de TVS na CCDC estão no epicárdio⁶⁵.

A disautonomia também pode estar relacionada às arritmias ventriculares na CCDC, tendo em vista estudos que relacionaram a denervação cardíaca à uma maior predisposição para arritmias ventriculares^{25; 66; 67}. Estudos relacionaram a denervação simpática em miocárdio viável com a ocorrência de TVS em pacientes com CCDC com FE >35%, colocando o déficit simpático como um gatilho importante em arritmias ventriculares de pacientes com FE não muito comprometida, inclusive independente da extensão de fibrose neste grupo de pacientes.⁶⁸

Por fim, a presença de aneurismas no ventrículo esquerdo está implicada como pior prognóstico e raros casos foram relacionados ao foco arritmogênico, sendo resolvido com a excisão do aneurisma⁶⁹.

1.5 Aspectos terapêuticos da CCDC

1.5.1 Tratamento etiológico

O tratamento etiológico, baseado em agentes antiparasitários para tratamento da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* é bastante limitado na fase crônica da cardiopatia da DC, devido ao dano miocárdico já estabelecido (pouco reversível) nas fases avançadas da cardiomiopatia. O estudo BENEFIT com 2854 pacientes randomizados para o uso de benznidazol ou placebo evidenciou que a terapia tripanossomicida foi eficaz apenas para negatização da detecção do parasita avaliada pela técnica da *polymerase chain reaction* (PCR), 66% no grupo tratamento x 34% no grupo controle; todavia, a negatização não se correlacionou com benefício clínico ao longo de cerca de 5 anos do seguimento^{70; 71}. Devido às diferenças nos dados obtidos em diferentes países da América Latina, análise suplementar com os desfechos verificados no Brasil permitiu a geração da hipótese de que, provavelmente associado a predomínio da linhagem Tc-II do *Trypanpsoma cruzi* em nosso país, que parece ser mais sensível à ação tripanossomicida do benznidazol, o tratamento etiológico possa vir a ter benefício clínico para os pacientes brasileiros cronicamente infectados, mas ainda sem cardiopatia muito avançada⁷². Portanto, o tratamento deve ser individualizado, e outros estudos são necessários para definir sua indicação nessa fase.

1.5.2 Tratamento da Insuficiência Cardíaca

O tratamento medicamento da IC na CCDC é extrapolado dos dados disponíveis para tratamento de IC por outras etiologias, tendo em vista que a maioria dos estudos randomizados que demonstraram diminuição de mortalidade não incluíram pacientes chagásicos.

Assim, o paciente é tradicionalmente tratado com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, beta bloqueadores, antagonistas do receptor de aldosterona, diuréticos e digoxina.⁵

Em casos de IC refratária, o transplante cardíaco deve ser indicado, com muita vigilância para possível reativação da doença.¹⁷

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) não está indicada na CCDC, uma vez que recente estudo retrospectivo que comparou mortalidade total durante seguimento médio de 2,2 anos após TRC, demonstrou pior prognóstico no grupo de pacientes com CCDC, em relação aos outros 2 grupos (miocardiopatia isquêmica e miocardiopatia dilatada), com razão de riscos (RR) de 2,34 (1,47–3,71), $p < 0,001$.⁷³

1.5.3 Tratamento dos distúrbios do ritmo cardíaco

A terapêutica dos distúrbios do ritmo cardíaco baseia-se em uso de antiarrítmicos, implante de dispositivos para tratamento de bradicardia e taquicardia, ablação por radiofrequência e, em casos selecionados, denervação simpática.

1.5.3.1 Tratamento da bradicardia

O tratamento de bradicardia na CCDC não difere das indicações clássicas de implante de marcapasso para outras etiologias, sendo as principais indicações doença do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares de alto risco.⁵

1.5.3.2 Tratamento farmacológico das arritmias ventriculares e da MSC

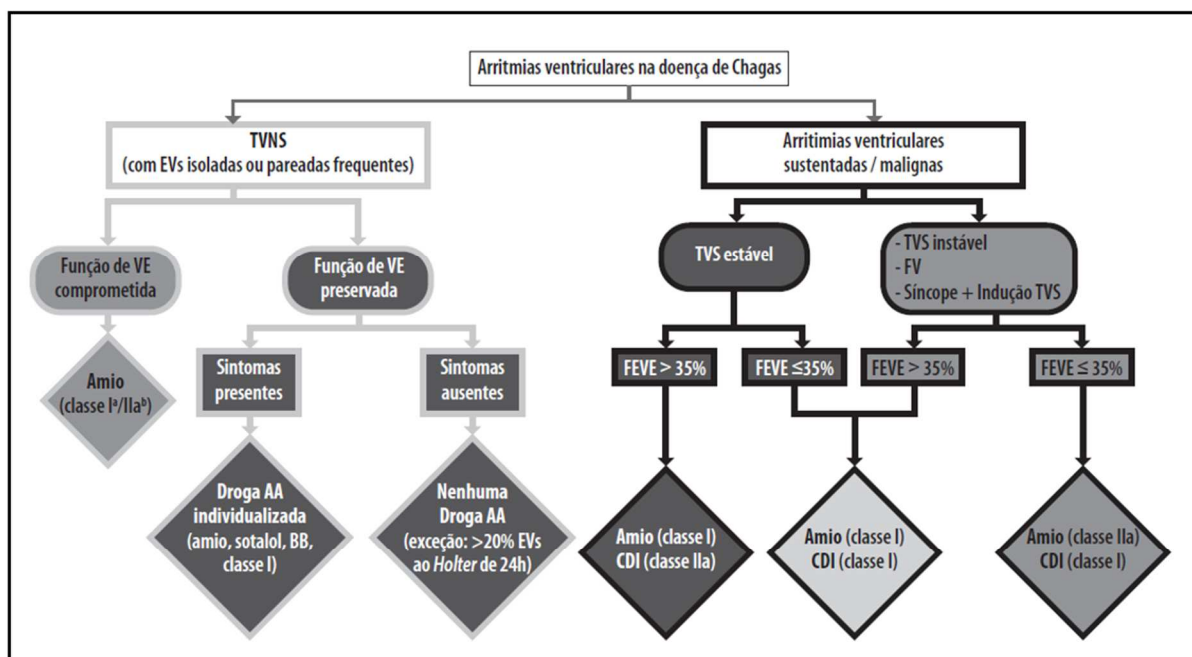
O tratamento farmacológico apresenta limitações tanto em opções medicamentosas como quanto ao seu real valor prognóstico. Inexistem demonstrações claras de eficácia e de efetividade do tratamento medicamentoso específico na redução da MSC na CCDC. Uma subanálise do *REMADHE trial*⁷⁴, que avaliou a influência dos beta-bloqueadores adrenérgicos em mortalidade e transplante cardíaco, com foco na CCDC, aventou a hipótese de benefício quanto à sobrevida, em pequeno grupo de 68 pacientes, 14,9% do total englobado no estudo geral. Dentre os 68 pacientes, apenas 24 utilizaram beta-bloqueadores e curva de sobrevida destes

se igualou aos pacientes (n=263) em uso de betabloqueadores com IC por outras etiologias. As curvas de sobrevida dos pacientes com CCDC e sem betabloqueadores foram todas significativamente piores, se comparadas com o grupo em uso da medicação ou o grupo de outras etiologias sem betabloqueadores. Entretanto, é plausível que o efeito notado decorra de melhor controle da disfunção ventricular, determinando uma melhora na sobrevida por efeito não-antiarrítmico direto, como já demonstrado em outras cardiopatias⁷⁵. Corroborando essa premissa, uma análise de 40195 pacientes com FEVE reduzida incluídos em 12 ensaios clínicos que testaram os medicamentos com diminuição de mortalidade em IC nos últimos 19 anos, observaram redução progressiva de MSC nestes pacientes ao longo destes anos. Assim há indicações claras de que um tratamento medicamentoso otimizado reduza a ocorrência de MSC em pacientes com insuficiência cardíaca⁷⁶. Infelizmente, não temos esses estudos na população com CCDC.

No que tange ao uso da amiodarona, apenas pequenos estudos observacionais na CCDC foram realizados^{77; 78; 79} demonstrando redução na densidade temporal de eventos extrassistólicos ventriculares, contudo são relatos sem duração suficiente para avaliação de impacto em sobrevida. Recente metanálise concluiu pela ausência de evidências claras de benefício na redução da MSC, ainda mais considerando-se que os 9 estudos avaliados foram realizados entre os anos 1980 e 1990 quando o tratamento otimizado da insuficiência cardíaca não era a regra⁸⁰.

Em acordo com as atuais diretrizes brasileiras e com fundamentação em baixo nível de evidências, a amiodarona está indicada para portadores de disfunção ventricular que apresentem taquicardia ventricular sustentada ou não⁵. A figura 5 ilustra as indicações do uso de amiodarona ou outros antiarrítmicos, de acordo com tipo de arritmia ventricular, sintomas e FEVE apresentada.

Figura 5. Indicações do uso de antiarrítmicos e de CDI na doença de Chagas



Adaptado de Rassis Jr A. Abordagem das arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Cardios*, ano 16, n51, maio-junho 2013.

a Sintomático

b Assintomático

TVNS= taquicardia ventricular não sustentada; EV= extrassístole ventricular; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVS= taquicardia ventricular sustentada; Amio= amiodarona; AA= antiarrítmicos; CDI= cardiodesfibrilador implantável; BB= betabloqueadores adrenérgicos

1.5.3.3 Tratamento não farmacológico das arritmias ventriculares sustentadas e da MSC – o papel atual do CDI

Atualmente, o implante de CDI é o recurso terapêutico principal na prevenção secundária da MSC na CCDC, não obstante a existência de resultados conflitantes neste contexto e a extrapolação das indicações baseada em estudo randomizados para miocardiopatia dilatada não isquêmica e não chagásica⁸¹.

De acordo com o II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, está indicado CDI para pacientes recuperados de parada cardíaca ou TVS instável (classe I); casos com TVS estável e FE \leq 35% (classe I); pacientes com TVS estável e FEVE $>$ 35% (classe IIa). Não há indicação atual de CDI para prevenção primária de MSC no contexto de CCDC. Coloca-se como ressalva explícita o fato de inexistirem estudos randomizados que sustentem robustamente as indicações na prevenção secundária de MSC, havendo somente relatos de casos, e estudos observacionais de pequeno porte com resultados discutíveis (tabela 4).⁵

Especificamente no cenário de prevenção primária de MSC na CCDC, o estudo CHAGASICS, em andamento, possivelmente sanará esta dúvida, já que randomiza pacientes com CCDC e escore de Rassi ≥ 10 e TVNS ao Holter de 24 horas para prevenção primária de MSC em dois braços de tratamento: amiodarona ou CDI.⁸²

Tabela 4– Classe de recomendação e níveis de evidências para o uso de CDI no tratamento das arritmias ventriculares na cardiopatia crônica por doença de Chagas

Classe de recomendação	Indicação	Nível de evidência
I	Casos recuperados de parada cardíaca ou com TVS instável, independentemente da FEVE	C
I	Casos com TVS estável e FEVE $\leq 35\%$	B
Ila	Casos com TVS estável e FEVE $> 35\%$	C
Ilb	Casos com TVNS e FEVE $\leq 35\%$	C

Adaptado de II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas

CDI: cardiodesfibrilador implantável; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

No contexto de portadores de CDI e CCDC, aspecto extremamente relevante e negligenciado em publicações refere-se ao comportamento das arritmias ventriculares e tipo de terapia entregue para seu término e efetivo controle. Estudos em miocardiopatias isquêmicas e não isquêmicas (excluindo-se a CCDC), já demonstraram a eficácia de se priorizar a terapia antitaquicardia por sobrestimulação (*antitachycardia therapy with pacing, ATP*), mesmo em arritmias ventriculares mais rápidas, sem piora de prognóstico, com manutenção da segurança e com melhora na qualidade de vida^{83; 84}. O estudo PainFree RX II, randomizou portadores de CDI em dois grupos: terapia inicial com ATP padronizada ou terapia inicial com choque, em taquicardias ventriculares rápidas (entre 188 e 250 bpm). A terapia de estimulação antitaquicardia foi altamente eficaz, segura e com melhora em qualidade de vida, sendo que, neste grupo, houve redução de 70% no número de choques entregues.⁸⁴

1.5.3.4 Tratamento não farmacológico das arritmias ventriculares sustentadas e da MSC – o papel atual da ablação por radiofrequência e da denervação simpática

O tratamento específico das arritmias ventriculares na tentativa de diminuição de choques do CDI tem se embasado na ablação dos circuitos de reentrada das TV. Como discutido anteriormente, a prevalência de circuitos epicárdicos na CCDC é alta, com estudos demonstrando maiores áreas de fibrose epicárdica em relação à endocárdica na maioria dos pacientes^{64; 85; 86}. Seguindo essa linha, estudo randomizado recente demonstrou ser a estratégia combinada de ablação por radiofrequência com abordagem endocárdica e epicárdica com mapeamento eletroanatômico mais eficaz que a técnica endocárdica isolada.⁶⁵

Outra modalidade terapêutica em surgimento é a denervação simpática para pacientes com arritmias ventriculares refratárias inclusive à ablação dos circuitos de reentrada. Na literatura temos resultados animadores, porém preliminares, com a denervação renal⁸⁷ e cardíaca⁸⁸. Esta modalidade terapêutica poderia ser utilizada em casos não responsivos à ablação dos circuitos de reentrada.

1.5.3.5 Tempestade elétrica na CCDC

Apesar da ocorrência de tempestades elétricas ser evento comum na prática clínica em pacientes portadores de CDI e CCDC, os dados disponíveis na literatura sobre o tema são escassíssimos⁸⁹. O tratamento baseia-se no tratamento de fatores desencadeantes, melhora do tratamento medicamentoso para IC, antiarrítmicos, ablação por radiofrequência e, raramente, denervação simpática.

1.6. Seguimento a longo prazo na CCDC

Após o implante do CDI para prevenção secundária de MSC em CCDC, poucos dados estão disponíveis na literatura sobre o seguimento a longo prazo destes pacientes. Principais estudos observacionais apresentam seguimento médio de 45 meses⁹⁰, 33 meses⁹¹, 12 meses⁹² e 756 dias⁹³, nenhum ultrapassando 5 anos de seguimento médio.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar o prognóstico a longo prazo de pacientes com CCDC e portadores de CDI para prevenção secundária de MSC.

Hipóteses testadas neste estudo:

1 – Desfecho Primário: avaliação de mortalidade total de acordo com a FEVE e comparação de mortalidade entre grupos com presença ou não de tempestade elétrica

2 – Desfecho Secundário: avaliação de arritmias ventriculares apresentadas em primeiro evento do CDI e a terapia entregue; comparação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo como fator preditivo para ocorrência de tempestade elétrica; e análise do comportamento das tempestades elétricas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Casuística, critérios de inclusão e exclusão

Para este estudo retrospectivamente elaborado, em período abrangendo desde junho de 2001 até julho de 2016, foram avaliados 111 indivíduos de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de Doença de Chagas, que foram encaminhados para implante de cardiodesfibrilador para prevenção secundária de morte súbita cardíaca e com seguimento no ambulatório de Arritmias Complexas da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

Como critério imprescindível para a inclusão, todos os pacientes possuíam 2 testes positivos específicos para DC, sendo que dentre os métodos utilizados apontam-se hemaglutinação indireta, reação de imunofluorescência indireta ou quimioluminescência.

Pacientes com cardiopatias concomitantes que pudesse contribuir para a causa da morte súbita foram excluídos (cardiopatias congênitas, miocardiopatia isquêmica associada, miocardiopatias valvares primárias associadas). Os pacientes com queixa de dor precordial ou com mais de dois fatores de risco para coronariopatia foram submetidos a testes para isquemia para exclusão de doença coronariana aterosclerótica obstrutiva.

Atendidos esses critérios de inclusão e exclusão, foi apresentado a cada paciente vivo o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme protocolo de pesquisa nº 52530116.8.0000.5440, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP.

3.2. Protocolo de avaliações

Os 111 pacientes foram então avaliados antes e após o implante do CDI e dados demográficos, clínicos, da telemetria do CDI e de óbito foram coletados, aproximadamente a cada 4 meses. Detalhadamente, incluímos os seguintes dados na coleta:

- características dos pacientes (idade, gênero)

- história clínica (sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, síncope, morte súbita abortada e comorbidades)
- indicação do CDI (morte súbita revertida, taquicardia ventricular sustentada, síncope e indução de arritmia ventricular ao estudo eletrofisiológico)
- evolução da classe funcional pela NYHA
- uso de medicamentos (amiodarona, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, diuréticos, digoxina, anticoagulantes)
- ECG de 12 derivações basal
- radiografia de tórax
- eletrocardiografia dinâmica de 24h (Holter) pré implante de CDI
- ecocardiograma transtorácico antes do implante de CDI e último exame antes de óbito ou última consulta
- telemetrias do CDI a cada 3 a 6 meses, a depender do número de eventos ventriculares apresentados
- dados de avaliação clínica e exames complementares a qualquer momento quando indicado clinicamente
- dados durante episódios de tempestade elétrica (TE)
- dados relacionados ao óbito

3.3. Aspectos éticos

A pesquisa foi conduzida segundo as normas de Boas Práticas Clínicas e de acordo com a declaração de Helsinki (1964).

O estudo obteve aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ANEXO A). O estudo foi cadastrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob a identificação número 52530116.8.0000.5440 (ANEXO B).

Foi apresentado a cada paciente vivo um TCLE. A coleta dos dados foi realizada após anuência do paciente e assinatura em documento apropriado (ANEXO C).

3.4. Indicação do CDI

Todos os pacientes incluídos, com exceção de um, apresentavam indicação classe I de acordo com as diretrizes para implante de dispositivos implantáveis para prevenção secundária de morte súbita cardíaca. Essas indicações eram:

- Morte súbita abortada
- Taquicardia ventricular sustentada, assim denominada quando a duração era superior a 30s ou havia instabilidade hemodinâmica, requerendo interrupção por cardioversão elétrica.⁹⁴
- Síncope e indução de TV ou FV em estudo eletrofisiológico.

O estudo eletrofisiológico invasivo não foi realizado como parte do protocolo do estudo, sendo indicado para investigação de síncope. O protocolo utilizado foi estimulação ventricular programada de ápice do ventrículo direito com ciclos de frequência decrescente de 600, 500 e 430 ms com aplicação de no máximo 3 estímulos extras na diástole ventricular após 8 batimentos da estimulação ventricular.

3.5 Exames complementares

3.5.1 Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações

Os registros eletrocardiográficos de repouso foram obtidos obedecendo à rotina do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Foi utilizado eletrocardiógrafo de 12 derivações (*Dixtal Biomédica Ind. e Com. LTDA*) com aquisição de imagem de forma eletrônica, com velocidade de 25mm/s e voltagem padronizada de 1 mV (10mm). Foram registradas sempre as 12 derivações habituais (DI, DII, DIII, AVR, AVL, AVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) e em cada derivação havia pelo menos 3 complexos QRS consecutivos, sem artefatos e com linha de base horizontal.

Realizou-se em todos os casos análise do ritmo cardíaco, intervalo PR, duração e morfologia do QRS, repolarização ventricular, presença de bloqueios, sobrecargas, e zonas elétricas inativas.

3.5.2 Monitorização eletrocardiográfica de 24h (Holter de 24h)

Os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica de 24 horas pré implante de CDI utilizando-se registro de três derivações simultâneas. Este registro foi analisado por observador experiente de maneira semiautomática, utilizando-se os sistemas de análises comercialmente disponíveis (*Cardios – Software Cardiosmart Professional CS540 versão 5.0 e DMS Brasil - CardioScan Holter Analysis Software versão 12.0*).

Foram avaliados: ritmo cardíaco, frequência cardíaca (FC) média, presença e contagem de número de batimentos ventriculares prematuros (BVP) nas 24 horas. Considerou-se a presença de TVNS pela detecção de três ou mais batimentos de origem ventricular com frequência cardíaca instantânea superior a 100 bpm com duração menor que 30 segundos. Foram contabilizados o número de episódios de TVNS e o número máximo de batimentos em cada um desses episódios de TVNS.

3.5.3 Radiografia de tórax

Foram realizadas radiografias de tórax em projeções posteroanterior e perfil, no setor de radiologia do HC-FMRP-USP e enviados em formato digital para o prontuário eletrônico dos pacientes. Além de excluir outras doenças concomitantes, a radiografia de tórax foi utilizada para se avaliar o índice cardiorácico (ICT). Definido como a relação entre o diâmetro transversal do coração (soma do maior segmento obtido na área cardíaca à direita do eixo central e do maior segmento obtido na área cardíaca à esquerda do eixo central) e o diâmetro transversal do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita, medidos na projeção posteroanterior. Considerou-se aumentada a relação $ICT > 0,5$.

3.5.4 Ecocardiograma transtorácico

Todos os exames ecocardiográficos foram adquiridos no Laboratório de Ecocardiografia do HC-FMRP-USP. Os exames foram adquiridos em dois sistemas de ultrassom comercialmente disponíveis: *HD11XE (Philips Medical Systems, Holanda)* e *Vivid E9 (GE Healthcare, EUA)*, equipados com transdutores setoriais com frequências de 2 a 4 MHz e de 1,5 a 4,6 MHz respectivamente. As imagens geradas pelo *HD11XE* foram analisadas utilizando-se o programa instalado no próprio equipamento após a aquisição das mesmas, enquanto os exames realizados no *Vivid*

E9 foram analisados em estação de trabalho utilizando-se o programa *EchoPAC* (GE Healthcare).

Foram realizadas mensurações de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo para se obter o volume desta câmara e a fração de ejeção (FEVE) pelo método de Simpson modificado; essas mensurações incluíram, com consideração de limites de normalidade estabelecidos na literatura, o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE - VN \leq 58mm em homens e \leq 52mm em mulheres); espessura parietal da parede posterior do ventrículo esquerdo (valor de normalidade VN \leq 10mm em homens e \leq 9mm em mulheres). Finalmente, analisou-se semiquantitativamente a mobilidade dos 17 segmentos convencionais e a presença de aneurismas.

3.6. Dados durante procedimento cirúrgico de implante do CDI

Todos os implantes foram realizados por cirurgiões experientes, em centro cirúrgico, utilizando mesa radiotransparente e intensificador de imagem com capacidade de gravação dinâmica da imagem.

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral com intubação orotraqueal. A escolha das medicações e tática anestésica ficava a critério do anestesiológico. Todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma contínuo, oximetria de pulso e pressão arterial contínua invasiva com cateter intra-arterial posicionado em uma das artérias radiais, conforme a conveniência da equipe cirúrgica.

Todos os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal e receberam pás de desfibrilação fixadas no tórax e conectadas ao equipamento desfibrilador externo.

A incisão cirúrgica foi transversa infraclavicular à esquerda preferencialmente, distando 3 cm da clavícula. Quando havia dispositivo de estimulação previamente implantado com parâmetros adequados dos eletrodos em bipolar, optava-se por posicionar o cardioversor-desfibrilador implantável no mesmo lado em mudança de sistema.

A loja do gerador era confeccionada sob a fáscia do músculo peitoral maior em posição anterior ao músculo. Optava-se por loja submuscular quando paciente apresentava tecido subcutâneo muito afilado.

Acesso venoso para introdução dos eletrodos era realizado por punção de veia subclávia pela técnica de Seldinger, preferencialmente. Como segunda opção, dissecação da veia cefálica poderia ser realizada.

Após passagem do fio-guia, o eletrodo era introduzido no sistema venoso por introdutor guiado. O eletrodo ventricular direito duplo-coil e com fixação ativa foi implantado, como rotina, em região média ou inferior do septo interventricular de forma que o *coil* distal ficasse totalmente dentro do ventrículo direito. Então o eletrodo atrial, quando seu uso estivesse indicado, foi posicionado no apêndice atrial direito.

Os testes dos parâmetros eletrofisiológicos dos eletrodos eram realizados e, então, eles eram conectados ao gerador. Após posicionamento do conjunto na loja, havia confirmação desses parâmetros e da impedância de choque.

A rotina para teste de limiar de desfibrilação foi mudando conforme a experiência da equipe e mudança dos paradigmas acerca das consequências da desfibrilação. A indução da arritmia ventricular era feita com choque de 1 Joule sobre a onda T. Caso o dispositivo CDI fosse da marca St Jude Medical, a indução era realizada com estimulação com corrente contínua. Se não houvesse a indução após duas tentativas, era realizada estimulação com 50 Hertz. Finalmente, caso não houvesse indução após as duas tentativas subsequentes, o teste era encerrado e o dispositivo era programado para liberar energia máxima nas terapias.

Nos anos iniciais, a primeira tentativa de desfibrilação era feita com 15 Joules. Caso não houvesse reversão, ocorria nova indução e tentativa de desfibrilação com 20 Joules. Se ainda não houvesse sucesso, o eletrodo era reposicionado. Sempre após a primeira tentativa sem sucesso de reversão, era utilizada a desfibrilação interna com energia máxima por duas vezes. Se a arritmia persistisse, era liberada desfibrilação externa com energia máxima.

Ainda nesse protocolo, se houvesse sucesso na primeira reversão com 15 Joules, nova indução era realizada e o limiar era testado com 10 Joules.

Com o passar dos anos, a energia máxima liberada pelos CDIs foi sendo elevada. Adicionalmente, foi convencionado que a margem de segurança entre limiar de desfibrilação e energia máxima do dispositivo de 10 Joules era considerada suficiente. Diante dessas mudanças, a rotina foi alterada para realização da primeira tentativa de desfibrilação com 20 Joules. Havendo sucesso, encerrava-se essa fase do procedimento. Não havendo sucesso, realizava-se nova tentativa com 25 Joules. Em caso de insucesso, reposicionava-se o eletrodo.

Finalizados os testes, a incisão cirúrgica era fechada em 3 planos com sutura contínua. A fascia do músculo peitoral maior e o plano subdérmico era suturado com fio polifilamentar de Poliglactina 370 2-0. Então, sutura intradérmica era realizada com Poliglactina 370 3-0 nos primeiros anos. Nos últimos 6 anos, a sutura da pele vem sendo realizada de forma semelhante com Poliglecaprone 25 4-0.

3.7 Programação de critérios de detecção e terapia do CDI

Os critérios para detecção de arritmia ventricular e para realização de terapia pelo CDI foram escolhidos pela equipe médica da instituição (exemplo de programação em figura 6) Em geral, a conduta priorizou a terapia por estimulação antitaquicardia por sobrestimulação (*antitachycardia therapy with pacing, ATP*) e choques eram programados após insucesso de ATP ou como primeira escolha em zona de frequência para fibrilação ventricular.

Os critérios de detecção dos episódios de arritmias ventriculares seguiam os seguintes parâmetros, com algumas individualizações a depende da equipe e do paciente e do período (anos mais iniciais possuíam uma programação com menos priorização de ATP):

- zona de TV1- zona de detecção entre 110 ou 120 bpm e 150 bpm (critério de contagem de 60 batimentos);
- zona de TV2- entre 150 e 199 bpm (critério de contagem de 40 batimentos);
- zona de FV- >200 bpm (critério de contagem de 24 em 30 batimentos).

O padrão da terapia aplicada pelo CDI para a maioria dos pacientes foi:

- Zona TV1 (2 opções de programação)
 - 2 ATP com 6 burst cada, seguidos por liberação de 1 choque de 20J, seguido por 1 choque de 30J e sequencialmente 6 choques de 40J
 - Zona de monitorização para pacientes sabidamente com TV bem toleradas e auto limitadas.
- Zona TV2
 - 1 ATP com 4 burst seguidos de choques de 30 J, 40J e 6 choques de 40J
- Zona de FV

- Primeiro choque de 40J, segundo choque de 40J e se mantiver a FV, 6 choques de 40J.

A tabela 5 reúne as informações de programação base de detecção e terapia aplicadas pelo CDI.

Tabela 5. Critérios de detecção e de terapia aplicada pelo CDI

	Zona de TV1	Zona de TV2	Zona de FV
Frequência de detecção (bpm)	110/120-150	150-199	≥200
Contador de detecção (número de batimentos)	60	40	24 de 30
Sequencia de terapia	2 ATP	1 ATP	40 J
Choques em Joules (J)	(6 BURST) 20 J 30 J 6 de 40 J	(4 BURST) 30 J 40J 6 de 40 J	40 J 6 de 40 J

ATP= *anti-tachycardia therapy with pacing* (terapia por estimulação antitaquicardia por sobrestimulação); FV= fibrilação ventricular; TV= taquicardia ventricular

Figura 6. Exemplo de programação de CDI em paciente com cardiopatia crônica pela doença de Chagas

Detecção ventricular	TV1	TV2	FV
Frequência [bpm]	120	150	194
Contador de detecção	26	16	8 de 12
Contador de redetecção	20	14	
Detecção SMART	ON	ON	
Onset [%]	20	20	
Estabilidade [%]	12	12	
TV sustentada [min]			
Terminação forçada [min]	1		

Terapia TV/FV	1º choque	2º choque	3º-nºchoque
TV1 [J]	OFF		
TV2 [J]	40	40	6*40 J
FV [J]	20	40	6*40 J

ATPs	TV1 1º ATP	TV1 2º ATP	TV2 1º ATP	TV2 2º ATP
Tentativas	4	5	1	1
Tipo de ATP	Burst	Burst	Burst	Burst
Número S1	5	5	5	5
Adic. S1	ON	ON	ON	ON
Intervalo R-S1 [%]	80	80	80	80
Decremento S1 [ms]				
Decr. explorat. [ms]	OFF	OFF	OFF	OFF

Terapia FV: ATP	
Tipo de ATP	Burst
Número S1	8
Intervalo R-S1 [%]	85
Decremento S1 [ms]	

3.8 Dados coletados das telemetrias do CDI

Os dados coletados durante as telemetrias do CDI incluíram tempo para primeiro evento ventricular, tipo de arritmia detectada, tipo de terapia realizada, porcentagem cumulativa de estimulação de ventrículo direito, ocorrências de terapias apropriadas e inapropriadas durante seguimento, ocorrência de tempestades elétricas (detalhes a seguir).

Definiu-se como terapia apropriada como arritmia ventricular em janela de FV ou TV sustentadas em que o CDI aplicou a terapia conforme a programação estipulada.

Terapia com choque foi considerada inapropriada quando a terapia do CDI foi aplicada a taquicardia supraventricular, ruído e dupla contagem de onda R.

3.9 Desfechos clínicos

A data de entrada do paciente foi considerada a data de implante do CDI.

Dados relativos à sobrevida, bem como ao mecanismo de óbito foram colhidos até julho de 2016 (data da última avaliação), por meio de visitas clínicas, contatos telefônicos ou atestados de óbitos.

Os óbitos foram categorizados de acordo com a classificação modificada de HinkleThaler em: morte cardíaca (MSC ou morte por IC) ou morte não cardíaca.⁹⁵ Morte súbita foi definida como toda morte testemunhada ocorrendo até uma hora após o início dos sintomas, ou morte não-testemunhada em pacientes sabidamente vivos e sem sintomas até 24 horas antes do óbito, ou ainda morte durante o sono, sem piora recente dos sintomas. Já morte por IC foi aquela precedida de sinais e/ou sintomas de descompensação cardíaca, inclusive choque cardiogênico.

3.10 Análise de tempestades elétricas

A definição de TE utilizada foi a presença de 3 ou mais arritmias ventriculares sustentadas em um período de 24 horas, que não necessariamente requereram uma terapia específica entregue pelo CDI.⁹⁶ Optamos por essa definição pois nossos pacientes apresentaram 39% das TV com reversão espontânea, o que aparentemente é uma importante característica das arritmias ventriculares em pacientes com CDCC.

Nos episódios de tempestade elétrica, coletamos dados sobre número de eventos ventriculares ocorridos, tipo de terapia do CDI aplicada, número de hospitalizações e possíveis causas precipitantes.

3.11. Análise estatística

Estatística descritiva incluiu média e desvio-padrão se distribuídas como uma normal, ou como mediana caso não sejam normalmente distribuídas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar se as variáveis apresentavam distribuição normal. Variáveis categóricas foram descritas como número total e porcentagem da população.

Para testes de comparação, utilizados valores absolutos e percentuais em testes de qui-quadrado e testes exatos de Fisher.

Análise univariada de sobrevida foi apresentada utilizando-se o método de Kaplan-Meier e comparações com teste de long rank.

Em análise multivariada, utilizados modelos proporcionais de Cox para análise, censurando observações até óbito ou até 5 anos de seguimento. Também utilizados modelos “*step-forward*” começando com modelo simples que incluiu apenas FEVE dicotomizado como acima de 45% ou igual ou abaixo de 45%, como exposição. Após, foram adicionados idade, gênero e entrega de terapias de CDI progressivamente, como possíveis confundidores. Optado por censurar as observações com até 5 anos de seguimento após o implante do CDI tendo em vista que após esse período a mortalidade por IC pode mascarar o impacto do CDI, como observado nos resultados do DANISH trial.⁹⁷

Calculado a RR da ocorrência de óbito em pacientes com e sem tempestade elétrica utilizando-se análise de sobrevida, sendo a variável tempo para o óbito considerada como desfecho.

A escolha da FE 45% foi arbitrariamente escolhida tendo em vista que abaixo deste valor temos definitivamente uma disfunção de VE. Além disso, decidimos dicotomizar a FEVE pois na análise univariada, esta variável não apresentou distribuição normal e poderíamos ter uma análise equivocada, tendo em vista o tamanho da amostra.

O nível de significância escolhido foi de 5% para todas as análises estatísticas, que foram realizadas utilizando-se o programa Stata 10 (StataCorp, College Station, TX, USA).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas e demográficas

No período de junho de 2001 até julho de 2016, 111 indivíduos com CCDC portadores de CDI para prevenção de morte súbita foram incluídos neste trabalho, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão apontados acima.

Três pacientes tiveram seu implante realizado em outra instituição, portanto não possuem as características basais descritas abaixo e 1 paciente perdeu seguimento logo após o implante do dispositivo.

O tempo médio de seguimento foi de 1948 ± 1275 dias (22 a 5118 dias). A indicação do CDI foi:

- TVS espontânea em 71 pacientes (64%)
- MSC abortada em 21 pacientes (18,9%)
- Síncope com documentação de TV ou FV durante estudo eletrofisiológico em 15 pacientes (13,5%)
- Síncope em 1 paciente
- Sem documentação da indicação em 3 pacientes (implantes fora da instituição)

A idade média dos participantes foi de $60,4 \pm 12,3$ anos (25–86 anos), sendo 75 (67,6%) do sexo masculino. A maioria dos pacientes encontrava-se, antes do implante do CDI em classe funcional pela NYHA I ou II (85 pacientes, 78,7%). Dezoito pacientes (16,7%) em CF III e 2 pacientes em CF IV. Dentre as comorbidades presentes, a mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica, em 42,6% da população, seguida de dislipidemia em 19,4%. Disfunção renal presente em 16,7%, acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório em 15,7%, *diabetes mellitus* e tabagismo em 7,4%.

Com relação ao uso de medicações, logo após implante de CDI, 93,5% dos pacientes estavam utilizando amiodarona, 64% beta bloqueadores, 62% inibidores da enzima conversora da angiotensina, 63% diuréticos, 16,7% bloqueadores dos receptores da angiotensina, 17,6 % digitálicos e 20,4% varfarina.

A tabela 6 demonstra as características basais dos pacientes, inclusive já divididos entre FEVE preservada ou deprimida.

Tabela 6. Características (imediatamente após implante do CDI) demográficas, clínicas e subsidiárias para todos os pacientes e de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda.

Características (n=108)	Total	FEVE≤45% (n=73)	FEVE>45% (n=35)	p
Sexo masculino	73 (67,6%)	51 (69,8%)	22 (62,8%)	0,44
Idade (anos)	60,4 ± 12,3	60,6±13,1	60,1±9,9	0,84
Classe funcional NYHA				0,54
NYHA I	54 (50,0%)	35 (47,9%)	19 (54,3%)	
NYHA II	31 (28,7%)	22 (30,1%)	9 (25,7%)	
NYHA III	18 (16,7%)	13 (17,8%)	5 (14,3%)	
NYHA IV	2 (1,9%)	2 (2,7%)	0	
Desconhecida	3 (2,8%)	1 (1,4%)	2 (5,7%)	
Comorbidades				
HAS	46 (42,6%)	27 (37,0%)	19 (54,3%)	0,10
AVC ou AIT prévios	17 (15,7%)	11 (15,1%)	6 (17,1%)	0,78
Disfunção renal	18 (16,7%)	14 (19,2%)	4 (11,4%)	0,41
Diabetes mellitus	8 (7,4%)	5 (6,8%)	3 (8,6%)	0,71
Dislipidemia	21 (19,4%)	16 (21,9%)	5 (14,3%)	0,44
Tabagismo	8 (7,4%)	8 (11,0%)	0	0,12
Indicação do CDI				0,67
TVS	71 (64,0%)	39 (63,9%)	22 (61%)	
MSC	21 (18,9%)	13 (21,3%)	7 (19,4%)	
Síncope e TV/FV induzida	15 (13,5%)	6 (9,8%)	6 (16,7%)	
Síncope	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0	
Medicações				
Amiodarona	101(93,5%)	66 (90,4%)	35(100,0%)	0,09
Betabloqueadores	69(63,9%)	49 (67,1%)	20 (57,1%)	0,39
Inibidores ECA	67(62%)	49 (67,1%)	18 (51,4%)	0,14
BRAs	18(16,7%)	10 (13,7%)	8 (22,9%)	0,27
Diuréticos	68(63,0%)	51 (69,9%)	17 (48,6%)	0,04
Digoxina	19(17,6%)	15 (20,5%)	4 (11,4%)	0,29
Varfarina	22(20,4%)	15 (20,5%)	7 (20,0%)	1,00
Estatina	25(23,1%)	14 (19,2%)	11 (31,4%)	0,22
Exames subsidiários				
ECG				
Marcapasso	28(25,9%)	19 (26%)	9 (25,7%)	
BRD e BDASE	29(26,9%)	20 (27,4%)	9 (25,7%)	
BRD	9(8,3%)	6 (8,2%)	3 (8,6%)	

BDASE	5(4,6%)	2 (2,7%)	3 (8,6%)
BRE	12(11,1%)	12 (16,4%)	0
Sem ACIV	23(21,3%)	12 (16,4%)	11 (31,4%)
Ecocardiograma			<0,001
FEVE (%)	41 ±14,7	32,1±8,2	58,0±7,9

ECA= enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; ECG= eletrocardiograma; CDI= cardio desfibrilador implantável; ACIV= anormalidade de condução intraventricular; BDASE= bloqueio da divisão antero superior do ramo esquerdo; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA= New York Heart Association; BRD = bloqueio de ramo direito; MSC= morte súbita cardíaca; TVS= taquicardia ventricular sustentada; AIT= acidente isquêmico transitório; TV= taquicardia ventricular; FV= fibrilação ventricular; HAS= hipertensão arterial sistêmica.

4.2. Exames subsidiários basais

4.2.1 Eletrocardiograma de 12 derivações

Com relação ao ritmo apresentado no ECG pré implante, observamos 75 (67,5%) pacientes em ritmo sinusal, 4 (3,6%) pacientes em fibrilação atrial e 28 (25,2%) pacientes em ritmo de marcapasso artificial.

A média da duração do QRS foi de $125,27 \pm 36,45$ ms e apenas 23 pacientes apresentavam QRS de baixa voltagem.

Com relação aos distúrbios de condução intraventriculares, observamos:

- 26,9% dos pacientes com bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional antero superior esquerdo

- 11,1% com bloqueio de ramo esquerdo

- 8,3% com bloqueio de ramo direito

- 4,6% com bloqueio divisional antero superior esquerdo

- 21,3% sem distúrbios de condução intraventriculares.

Três pacientes não dispunham de ECG pré implante para análise e 25,2% dos pacientes possuíam marcapasso com comando ventricular, não sendo possível a análise de distúrbios basais.

4.2.2 Holter de 24h

O Holter de 24h foi realizado em 72 pacientes pré implante de CDI. Destes pacientes, 41 (57%) apresentaram TVNS e 64 (89%) tinham alta densidade de batimentos ventriculares ectópicos.

A densidade de batimentos ventriculares ectópicos teve sua mediana em 1252, variando entre 1 e 82987, no período de 24 horas.

Os episódios de TVNS apresentados por 57% dos pacientes variaram entre 1 e 998 episódios, com sua mediana em 1. O número de batimentos das TVNS variou entre 1 e 29, com média de 7,84 batimentos e desvio padrão em 6,17.

4.2.3 Radiografia de Tórax

Dos 111 pacientes, 88 possuíam radiografia de tórax disponível para análise e destes, 64 pacientes apresentaram cardiomegalia.

4.2.4 Ecocardiograma transtorácico

Análise ecocardiográfica pré implante foi realizada em 108 pacientes. Com média de $41 \pm 14,7\%$, de 15% a 80%, a FEVE estava deprimida na maioria dos pacientes (73) e 35 a apresentavam preservada. O DDFVE médio foi de $60,3 \pm 9,3$ mm, com variação entre 36 mm e 87mm. O diâmetro do átrio esquerdo (AE) foi de $47,4 \pm 9$ mm, com variação entre 21 e 76 mm.

Características bastante evidentes nesse grupo são as alterações de mobilidade segmentar, presentes em 78% (87) dos participantes, acometendo mais frequentemente os segmentos inferolateral basal (65,7%), inferior lateral médio (58,5%), inferior basal (58,5%), inferior médio (48,6%), anterior médio (41,4%) e anterior basal (41,4%).

4.3 Características dos dispositivos implantados

A maioria dos pacientes (84%) recebeu CDI bicameral, 8% unicameral e 9 pacientes receberam CDI associado a ressincronizador. O teste de limiar de

desfibrilação intraoperatório foi realizado em 89 pacientes, com energia média de $18,7 \pm 3,5$ J (10–30 J), sem complicações durante os testes.

4.4 Eventos no seguimento de longo prazo do grupo completo

Durante seguimento, 93 (83,7%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma arritmia ventricular sustentada que demandaria uma terapia pelo CDI, mas somente 80 (72%) a receberam, tendo em vista que 13 pacientes apresentaram reversão espontânea antes da entrega da terapia.

Três pacientes (2,7%) receberam terapia inapropriada do CDI (oversensing de onda T, interferência elétrica e fratura de eletrodo ventricular).

O tempo médio entre o implante e o primeiro evento foi de $464 \pm 639,2$ (0–3229) dias.

4.4.1 Documentação do primeiro evento

O detalhamento dos eventos e suas terapias foi feito baseado no primeiro evento do paciente.

O primeiro evento registrado pelo CDI foi:

- TV em 71 pacientes (76,4%)
- FV em 22 pacientes (23,6%)

A terapia entregue pelo dispositivo foi exclusivamente ATP em 36 pacientes (35 TV e 1 FV durante carga para choque); ATP e choque em 18 pacientes (14 TV e 4 FV) e 1 choque em 26 pacientes (9 TV, 17 FV). Como já mencionado, 13 pacientes com TV sustentada tiveram reversão espontânea antes da terapia do CDI. As terapias aplicadas foram efetivas em todos os casos (tabela 7).

Tabela 7. Tipo de arritmia ventricular e terapia aplicada no primeiro evento dos 93 pacientes que apresentaram pelo menos um evento

Arritmia do primeiro evento	Terapia aplicada
Taquicardia ventricular (n = 71/ 76,3%)	ATP (n= 35/ 32,4%)

	ATP + choque (n= 14/ 12,6%)
	Choque (n= 9/ 8,1%)
	Reversão espontânea (n= 13/ 11,7%)
Fibrilação ventricular (n= 22/ 23,6%)	ATP (n= 1/ 0,9%)
	ATP + choque (n= 4/ 3,6%)
	Choque (n= 17/ 15,3%)

ATP = Anti-tachycardia therapy with pacing (terapia por estimulação antitaquicardia por sobrestimulação)

4.5 Análise de sobrevida da coorte

Durante todo o período de seguimento, ocorreram 50 (45%) de óbitos, o que corresponde a uma taxa de mortalidade anual de 8,4%, sendo esta taxa 13,5% para pacientes com FEVE \leq 45% e 4,5% para pacientes com FEVE $>$ 45% (p 0,003). Vinte e uma mortes foram em decorrência de choque cardiogênico ou choque misto (cardiogênico e séptico); 5 por MSC; 14 por choque séptico; 9 mortes por causas não cardíacas e 1 paciente com causa desconhecida (tabela 8).

A causa de óbito mais frequente nos pacientes com FEVE \leq 45% foi choque cardiogênico (50%) ou choque misto (37%), enquanto que dentre os pacientes com FEVE $>$ 45%, 75% dos óbitos foram por causas não cardíacas, maioria por choque séptico.

Entre os 50 pacientes que foram a óbito, 17 (34%) apresentaram piora de CF pela classificação de NYHA, perfazendo um total de 28 pacientes em CF III ou IV.

Tabela 8. Causas de óbito de acordo com os atestados de óbito

Causas	Todos	FEVE	FEVE
	(n)	\leq 45%	$>$ 45%

Cardíaca			
Insuficiência cardíaca	21	19	2
Morte súbita cardíaca	5	5	0
Não cardíaca	23	14	9
Desconhecida*	1	0	1
Total	50	38	12

*Sem atestado de óbito disponível. FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo

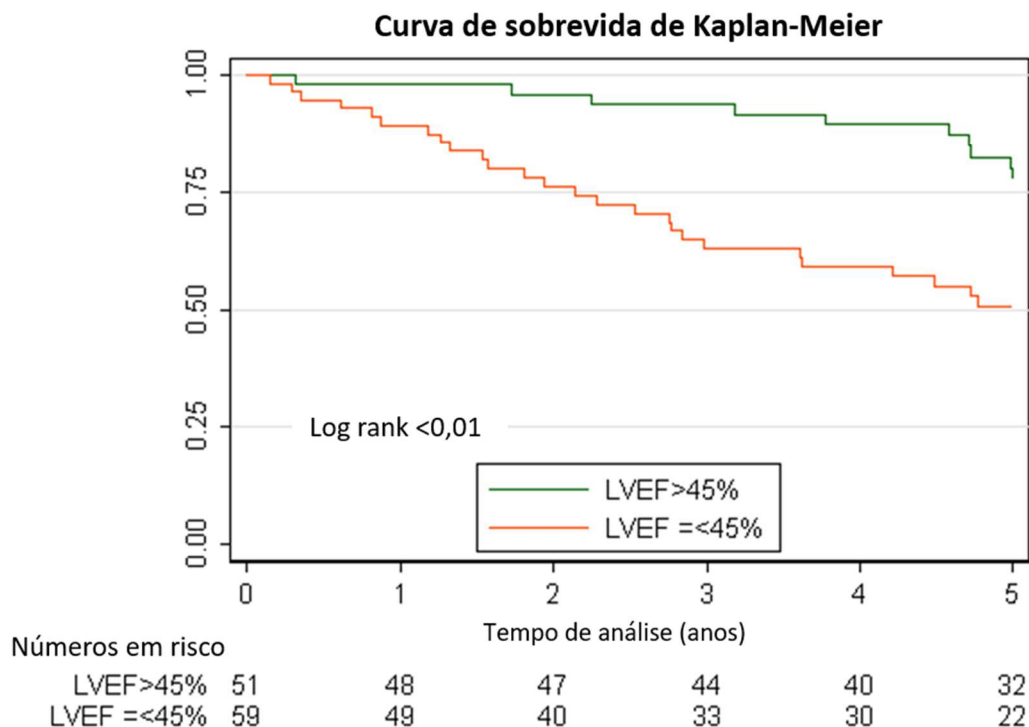
4.5.1 Análise de sobrevida censurada por 5 anos de seguimento

Considerando especificamente os primeiros 5 anos de seguimento após o implante do CDI, encontramos que a FEVE média foi mais baixa em 36 (32,4%) dos pacientes que morreram neste período ($36 \pm 12,8\%$ vs $43,1 \pm 14,8\%$; $P < 0.001$).

A análise univariada de sobrevida foi significativamente diferente entre pacientes com FEVE $\leq 45\%$ (26 óbitos), 50,5% (95% IC: 36,2%–63,2%) quando comparados a pacientes com FEVE $> 45\%$ (10 óbitos), 77,6% (95%IC: 62,3%–87,3%, $P < 0.01$), conforme demonstra figura 7.

Após ajuste de confundidores, em análise multivariada, FEVE reduzida (RR: 5,2, 95% IC: 2,3–11,6), idade (RR: 1,04, 95% IC: 1,01–1,07) e gênero feminino (RR: 3,97, 95% IC: 1,85–8,54), foram fatores preditivos independentes para mortalidade, enquanto que terapias entregues pelo CDI não o foi (RR: 1,13, 95% IC: 0,54–2,32).

Figura 7. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos 110 pacientes em seguimento de acordo com categorias de FEVE (acima de 45% vs igual ou abaixo de 45%), no ecocardiograma basal do paciente, pré implante de CDI



4.6 Análise de tempestade elétrica

Realizamos uma análise mais detalhada dos episódios de TE, tendo em vista que a maioria dos pacientes apresentou pelo menos 1 episódio de TE durante o acompanhamento. Dividimos o mesmo grupo, com 110 pacientes, em com ou sem presença de TE e fizemos análises comparativas de fatores preditivos e análise de sobrevida.

Durante seguimento, TE foi observada em 57 pacientes, mas a taxa de mortalidade não diferiu entre pacientes com ou sem essa complicação. (RR: 1,2; 95% IC: 0,79–1,85; P = 0,44). Cinco pacientes com múltiplas terapias pelo CDI (4 durante TE) foram submetidos a ablação por radiofrequência, com abordagens endocárdica e epicárdica, sendo 3 com sucesso.

4.6.1. Características clínicas e demográficas

O grupo presença de TE apresentou 57 pacientes, com idade média de 62 anos e o grupo ausência de TE com 53 pacientes, idade média de 57 anos. Ambos apresentaram parâmetros clínicos e demográficos similares, conforme tabela 9.

Tabela 9. Características demográficas, clínicas e exames subsidiários basais dos pacientes de acordo com presença ou ausência de tempestade elétrica (TE).

Características	Total (n=110)	Com TE (n=57)	Sem TE (n=53)	P
Sexo masculino	74	42	32	
Idade (anos)	59,9±12,3	62,1 ±10,1	57,5 ±14,0	0,05
Escore de Rassi (mediana)	8 (2-20)	8 (2-20)	8 (3-17)	0,7
Classe funcional pela NYHA				0,91
NYHA I	55	30	25	
NYHA II	31	14	17	
NYHA III	19	10	9	
NYHA IV	2	1	1	
Comorbidades				
HAS	46	23	23	0,74
AVC/ AIT prévios	17	7	10	0,34
Disfunção renal	18	9	9	0,86
Diabetes mellitus	8	4	4	0,91
Dislipidemia	21	12	9	0,58
Tabagismo	8	3	5	0,36
Indicação de CDI				
TVS	70	39	31	
MSC	21	10	11	
Síncope e TV/FV induzidas	15	8	7	
Síncope	1	0	1	
Desconhecido	3	0	3	
Medicações				
Amiodarona	103	53	50	0,77
Betabloqueadores	70	36	34	0,91
Inibidores ECA	70	36	34	0,91
BRAs	17	10	7	0,53
Diuréticos	69	35	34	0,76
Digoxina	21	8	13	0,16
Aspirina	37	19	18	0,94
Varfarina	23	12	11	0,96
Estatina	25	16	9	0,16
Exames subsidiários				
ECG				

Duração QRS (ms)	121,5± 37,3	110,2± 35	134±36,1	0,0027
Holter				
TVNS (n)	1 (0-998)	0,5 (0-998)	1 (0-577)	0,8
EV (n)	1252 (0-82987)	1325 (0-22061)	1165 (0-82987)	0,6
Ecocardiograma				
FEVE (%)	40,8±14,8	44,2±14,4	37,48±14,5	0,02
DDFVE (mm)	60,4±9,26	59,5±9,9	61,2±8,6	0,3

ECA = enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueadores do receptor de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; TE= tempestade elétrica; CDI = cardiodesfibrilador implantável; FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; TVNS= taquicardia ventricular não sustentada; NYHA = New York Heart Association; EV= extrassístole ventricular; MSC = morte súbita cardíaca; TVS = taquicardia ventricular sustentada; AIT = ataque isquêmico transitório; TV = taquicardia ventricular; FV = fibrilação ventricular; HAS= Hipertensão arterial sistêmica.

Parâmetros clínicos como CF pela NYHA (p 0,91), uso de amiodarona (p 0,77) e de betabloqueadores (p 0,91) também foram similares entre os dois grupos. Assim como escore de Rassi, com mediana de 8 em ambos os grupos.

A média da FEVE no grupo presença de TE foi de 44,2%, com desvio padrão de $\pm 14,4\%$, sendo que no grupo ausência de TE a média foi de $37,4\% \pm 14,5\%$, com p de 0,02, ou seja, inesperadamente mais alta no grupo presença de TE.

A duração do QRS foi, em média, de $110,2 \pm 35$ ms no grupo presença de TE e de $134 \pm 36,1$ ms no grupo ausência de TE, com p 0.0027, também inesperadamente mais estreito no grupo com TE.

4.6.2 Características dos eventos de TE

Foram identificados 116 TE, com uma média de $2,03 \pm 1,47$ por paciente, variando entre 1 a 6. O tempo entre o implante de CDI e a primeira TE foi de 1078 ± 1106 (5 a 4164) dias.

Foram registrados um total de 4713 episódios de TV e 96 episódios de FV. Entre estes eventos de arritmia ventricular, 2953 (61%) necessitaram de terapia pelo CDI, a saber:

- 64,5% recebeu somente ATP

- 20.5% ATP e choque
- 15% somente choque

Um total de 1837 episódios de TV estavam em zona de monitorização e foram revertidas espontaneamente.

Dezenove eventos sustentados com uma frequência ventricular baixa (<110 bpm) necessitaram de reversão externa, sendo em 15 pacientes realizada cardioversão química com amiodarona intravenosa e em 4 cardioversão elétrica. Devido à baixa FC, esses eventos estavam abaixo da frequência de detecção do CDI. A tabela 10 resume os eventos durante TE.

Tabela 10: Eventos ventriculares durante tempestade elétrica e terapia aplicada

Eventos ventriculares	Terapia
Total: 4713 TV e 96 FV	
2953 eventos ventriculares (TV e FV)	1905 (64,5)% ATP 607 (20,5%) ATP e choque 441 (15%) choque
1837 TV	Zona de monitorização- reversão espontânea
19 TV	Amiodarona intravenosa (15) Reversão externa (4)

ATP: *Antitachycardia therapy with pacing* (terapia por estimulação antitaquicardia por sobrestimulação) ; FV: fibrilação ventricular; TV: taquicardia ventricular

4.6.3 Hospitalizações e gatilhos

Setenta por cento dos episódios de TE requereram hospitalização e apenas 26,7% tinham um fator precipitante identificável. Dentre os gatilhos identificados, a má aderência medicamentosa foi o principal (42% dos episódios com fator precipitante), seguido por infecções (19,3%), IC descompensada (16,1%), diarreia com distúrbios hidroeletrólíticos (9,6%), hipotireoidismo (6,4%), exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (3,3%) e hipocalcemia (3,3%), conforme tabela 11.

Tabela 11: Potenciais fatores desencadeantes de tempestades elétricas

Gatilhos	Números de TE (n=31)
Má aderência a medicações	13 (42%)

Infecções	6 (19,3%)
IC descompensada	5 (16,1%)
Diarreia	3 (9,6%)
Hipotireoidismo	2 (6,4%)
Hipocalcemia	1 (3,3%)
DPOC exacerbado	1 (3,3%)

DPOC: doença pulmonary obstrutiva crônica; TE: tempestade elétrica; IC: insuficiência cardíaca

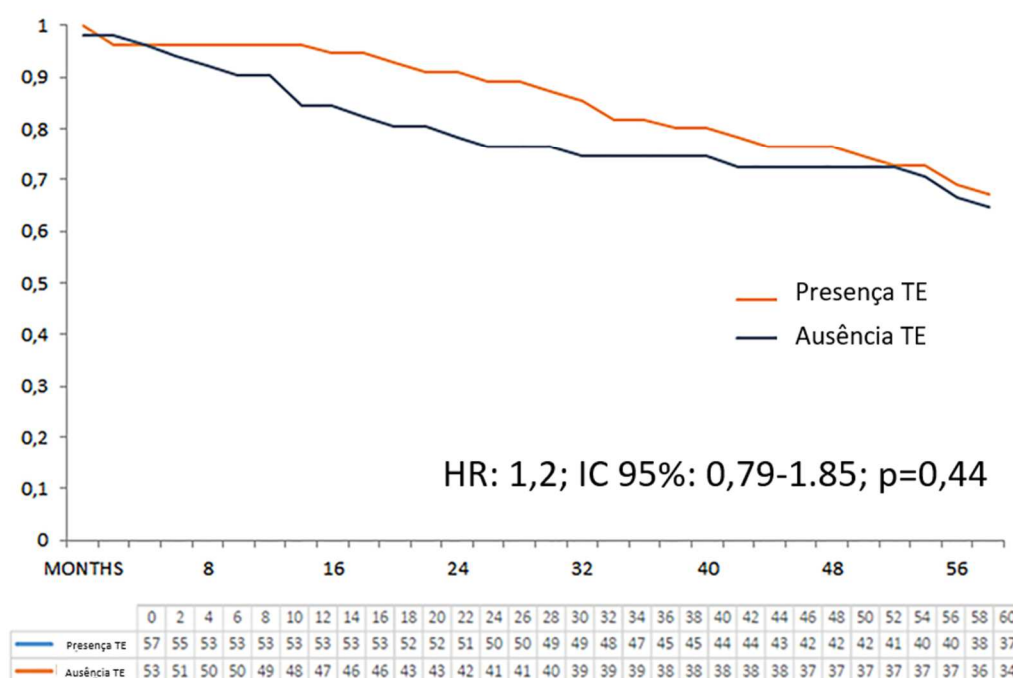
Quatro pacientes com múltiplas terapias pelo CDI foram submetidos a ablação por radiofrequência, que teve sucesso em 3 pacientes.

4.6.4 Mortalidade: comparação entre os grupos

Durante o seguimento, conforme descrito acima, houve 50 óbitos, sendo 28 no grupo presença de TE e 22 no grupo ausência de TE. Nenhuma morte ocorreu diretamente relacionada a TE, mas algumas foram associadas a complicações clínicas durante uma hospitalização por TE (8 casos).

A presença de TE *per se* não aumentou o risco de morte (RR: 1,2; 95% IC: 0,79 a 1,85, p 0,44), como demonstrado na análise de sobrevida da figura 8.

Figura 8: Curva de sobrevida de Kaplan–Meier survival dos 110 pacientes em seguimento de acordo com presença ou ausência de tempestade elétrica.



5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Um dos maiores estudos observacionais de pacientes com CCDC tratados com CDI e amiodarona para prevenção de morte súbita, esta pesquisa consolidou os dados de FEVE \leq 45%, idade e sexo feminino como fatores preditivos de pior sobrevida nesta população.

Adicionalmente, o presente estudo também avaliou, de forma inédita e original, as informações sobre tempestade elétrica no grupo de pacientes estudados e demonstrou ser um evento extremamente comum nesta população, porém não relacionado a pior mortalidade.

5.1 Mortalidade anual

No que tange à mortalidade anual da população estudada, obteve-se uma taxa de 8,4%, sendo que essa taxa aumenta para 13,5% para pacientes com FEVE \leq 45%, ao passo que se mantém em 4,5% para pacientes com FEVE $>$ 45%, com $p=0,003$.

Apesar da maioria dos pacientes (83,7%) ter apresentado pelo menos um evento ventricular durante seguimento, ainda se identifica uma mortalidade anual alta, predominantemente relacionada à progressão da IC ou por causas não cardíacas.

Demais estudos observacionais sobre o tema demonstram taxas de mortalidade bastante heterogêneas. Em estudos prévios analisados, a taxa anual de mortalidade total variou entre 4,7% e 16,6%. Gali e colegas encontraram uma taxa anual de mortalidade de 4,7% em um grupo de 76 pacientes com CCDC com CDI para prevenção secundária de MSC.⁹¹ Em outro estudo, realizado por Martinelli e colegas, 116 pacientes com CCDC e CDI para prevenção secundária foram avaliados, sendo reportada uma mortalidade anual de 7,1%.⁹⁰ Já em um registro de 89 pacientes, Muratore e colegas observaram a taxa de 6,7%, porém 8 pacientes receberam dispositivos para prevenção primária.⁹²

Em contraste com os resultados supradescritos alinhados aos nossos achados, uma mortalidade bem mais alta, de 16,6% ao ano, foi descrita por Cardinalli-Neto e colegas, em registro de 90 pacientes. Os autores concluíram que o número de choques durante o primeiro mês após implante foi o maior preditor de mortalidade nesta população.⁹³ Digno de atenção, os parâmetros para detecção de arritmia incluíram um período curto de 14 intervalos RR, o que pode ter levado a aumento

desnecessário de terapias. Como já foi demonstrado, choques de CDI aumentam níveis de troponina e causam dano miocárdico, piorando prognóstico.⁹⁸ Barbosa e colegas também descreveram uma taxa de mortalidade anual alta, de 12,3%, em estudo com 65 pacientes com CCDC com CDI para prevenção secundária, durante seguimento de apenas 9 meses. Durante este seguimento, houve uma alta frequência de terapias apropriadas pelo CDI, mediana de 4 choques por paciente.⁹⁹

Os resultados discrepantes apresentados podem ser, ao menos parcialmente, explicados, pelo contexto clínico variável de cada estudo, incluindo diferentes durações de seguimento, diferentes estratégias de programação de terapia e diferentes porcentagens de uso de amiodarona e beta bloqueadores.

5.2 Fatores preditivos para mortalidade

Um dos objetivos principais do estudo foi determinar fatores preditivos para mortalidade. Na análise multivariada, encontraram-se 3 fatores: FEVE reduzida ($\leq 45\%$), idade e sexo feminino, enquanto que terapias entregues pelo CDI não apresentaram associação com desfecho de óbito.

Particularmente a FEVE reduzida como fator preditivo de mortalidade está em concordância com os resultados de Martinelli e colegas⁹⁰, Gali e colegas⁹¹ e Pereira e colegas¹⁰⁰. Esse importante dado não foi verificado por Cardinali-Neto e colegas⁹³, que apresentou como resultado óbitos logo após o implante do CDI e pacientes com FEVE reduzida leve.

5.3 Uso concomitante de antiarrítmicos

O uso concomitante de amiodarona foi de 93,5% e o de betabloqueadores de 63,9% na presente série. Demais amostras encontramos, para amiodarona, uso em 100%, 77,6%, 90% e 50% e para betabloqueadores, 40%, 32,8%, 90% e 54%, respectivamente reportados por Cardinali Neto e colegas⁹³, Martinelli e colegas⁹⁰, Gali e colegas⁹¹ e Barbosa e colegas⁹⁹. Em parte, tais diferenças certamente contribuíram para os resultados por nós apresentados no que tange a ocorrência de eventos e possivelmente mortalidade.

5.4 Causas de óbito - MSC

Em nossa pesquisa, morte súbita ocorreu em 4,5% dos pacientes, o que representa 16,7% dos óbitos por causas cardiovasculares. Em comparação com estudos de pacientes sem implante de CDI, nosso dado representa uma baixa incidência e muito provavelmente sugere uma eficácia do CDI em prevenir MSC. Exemplificando, em estudo de Rassi e colegas, em uma amostra ambulatorial de pacientes com doença de Chagas seguidos por uma média de 7,9 anos, foi documentada a ocorrência de 67% de MSC em 111 óbitos relacionados à DC.²¹

Considerando pacientes com implante de CDI, nossos resultados se equiparam com dados de Gali e colegas, que comparou o grupo tratado com CDI e amiodarona com um grupo controle histórico tratado apenas com amiodarona, ambos os grupos para prevenção secundária. Os dados mostraram 72% de redução de risco relativo em mortalidade de todas as causas e 95% de redução de risco relativo em morte súbita no grupo CDI e amiodarona.⁹¹

5.5 Tipos de eventos e terapias

A análise de eventos sustentados ventriculares foi baseada no primeiro evento gravado pelo dispositivo. A maioria dos pacientes apresentou um evento ventricular durante o seguimento e a maioria destes eventos foi classificada como TV (76,3%).

A terapia de ATP foi bem-sucedida em um número expressivo de casos (49% das TV), o que evitou a terapia com choque. Além disso, 13,9% dos eventos de TV foram revertidos espontaneamente, provavelmente pela programação de detecção com maior número de intervalos RR para definir terapia.

A priorização de ATP em detrimento de choques foi avaliada no ensaio clínico prospectivo e randomizado PAinFREE RX II, que envolveu pacientes de outras etiologias que não chagásica. Este ensaio demonstrou que ATP é segura e efetiva em comparação exclusivamente a terapia com choques em eventos em zona de TV com frequência ventricular de até 250 bpm. A mortalidade no grupo ATP foi de 10% e no grupo choque de 7%, em um seguimento médio de 11 meses, com $p=0,22$. A proporção de episódios com sintomas foi de 38% no grupo ATP e 66% no grupo choque ($p<0,01$). Além disso, escalas de qualidade de vida foram, em sua maioria, significativamente melhores no grupo ATP.⁸⁴

Nossos resultados são intermediários entre aqueles descritos por Martinelli e colegas, com apenas 3,4% de terapia com ATP⁹⁰ e entre aqueles descritos por Gali e colegas, que documentos 85% de arritmias ventriculares tratadas com ATP⁹¹. Cardinali Neto e colegas descreveu FV como primeira manifestação em 28% dos 46 pacientes estudados⁹³, muito próximo ao nosso resultado de 23,6% de FV como primeira manifestação.

5.6 Tempestade elétrica

Os dados disponíveis na literatura sobre TE em CCDC são escassos e pouco esclarecedores. A presente análise de TE em CCDC tem grande importância, pois tenta fornecer informações mais consistentes sobre mortalidade, fatores preditivos e comportamento das arritmias durante o episódio de TE.

A primeira informação detectada de nosso registro é de que a incidência de TE é alta e ocorreu em 52% dos pacientes. Apesar de muito frequentes, não foi observado diferença em mortalidade na comparação entre os grupos presença e ausência de TE. Ademais, FEVE deprimida não foi associada à presença de TE e características como CF pela NYHA, uso de betabloqueador, uso de amiodarona e presença de TVNS foram semelhantes entre os grupos. Esses dados demonstram a dificuldade em encontrar fatores preditivos para a ocorrência de TE nesta população.

Com relação a taxas de mortalidade em pacientes com CDI e com TE, em sua maioria de etiologias não chagásicas, observamos resultados heterogêneos. Em 2014, Guerra e colegas concluíram, em uma metanálise com 5912 pacientes (857 com TE), em sua maioria com doença arterial coronariana, que o grupo TE apresentou 3,15 vezes maior risco de óbito se comparado com o grupo que não apresentou TE.¹⁰¹ Uma subanálise do estudo AVID (Antiarrítmicos versus CDI), que focou em pacientes com TE, descreveu a presença de TE como um fator de risco independente para óbitos (risco relativo : 2,4; IC 95%: 1,3 a 4,2; $p < 0,003$).¹⁰² Outra subanálise, que acompanhou pacientes pós infarto agudo do miocárdio e que receberam um CDI para prevenção primária de MSC, reportou um risco 7,4 vezes maior de óbito (IC 95%: 3,8 a 14,4; $p < 0.01$) quando comparados pacientes com ou sem TE (todos os pacientes possuíam FEVE deprimido grave). Importante mencionar que esta subanálise extraiu dados do ensaio clínico MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) e utilizou os mesmos critérios de definição de TE que nossa análise¹⁰³.

Especificamente sobre TE em pacientes com CCDC, encontramos 1 estudo específico sobre o tema, observacional, com 21 pacientes portadores de CCDC e CDI, porém sem dados descritos sobre mortalidade⁸⁹. Gali e colegas, em análise de sua coorte, mencionaram a presença de TE em 35% dos pacientes, sem diferença de mortalidade entre pacientes com ou sem (12% vs. 15%; $p < 0,70$)⁹¹. Muratore e colegas, no registro latino americano de CDI, descreveram uma incidência de TE em 15,7% dos pacientes e sem diferença em taxas de mortalidade⁹².

Na análise comparativa, a FEVE reduzida não foi associada a presença de TE (44,2% no grupo presença TE e 37,4% no grupo ausência TE, $p = 0,02$). Na CCDC, o único dado que envolve este aspecto é a amostra de 21 pacientes analisada por Flores-Ocampo, que encontrou o inverso: o grupo presença de TE possui uma FEVE significativamente mais reduzida que o grupo ausência de TE (50% vs. 89%, $p = 0,01$)⁸⁹.

Nosso grupo com presença de TE apresentou melhor FEVE e QRS com menor duração. Esses dados podem sugerir miocárdico com menos fibrose e um relativo melhor preservado sistema de condução. Estudos recentes demonstraram a fibrose como fator preditor importante para óbitos e arritmias ventriculares, correlacionando-se também com redução de FEVE⁵⁸. Assim, não ficou esclarecido se a presença de TE é um real contribuidor para mortalidade ou apenas um *bystander*.

Sobre a incidência de TE nesta população, encontramos uma incidência comparativamente alta (52%) em relação a outros estudos observacionais, que demonstraram incidência entre 12,7% e 43%. Como esta tese teve um tempo de seguimento médio de 1949 dias, enquanto que os supracitados estudos seguiram os pacientes, em média, por 861 dias, essa disparidade poderia explicar nossa alta incidência de TE^{89; 91; 92; 104}.

Com relação ao tipo de arritmias e terapias entregues pelo CDI, 98% dos eventos foram TV, sendo que 39% apresentou reversão espontânea. Dos eventos ventriculares que necessitaram de intervenção, 64,5% foram revertidos com ATP. Esses dados refletem nossa prática clínica, com eventos que revertem sem necessidade de intervenção ou apenas ATP e também estão em concordância com ensaios clínicos que priorizam o tratamento com ATP, por ser seguro e efetivo.⁸⁴ Na população com CCDC, Flores-Ocampo e colegas registraram as terapias entregues durante TE em 13,3% dos eventos tratados com ATP e 86,6% com ATP e choque.⁸⁹

5.7. Limitações do estudo

Indubitavelmente, este estudo possui diversas limitações. Primeiramente, esta tese consiste em um estudo observacional, retrospectivo em um centro único. Estas características podem apresentar-se com fatores confundidores não identificados.

Ademais, nossa escolha em definir o valor de corte para FEVE reduzida em $\leq 45\%$ foi arbitrário, porém notamos uma falta de consenso na literatura sobre o tema. Adicionalmente, a FEVE foi ajustada para poucas variáveis na análise multivariada.

Ainda como limitação deste estudo, carece-se de informações sobre doses dos medicamentos utilizados no tratamento farmacológico, tendo em vista que a conduta dependeu da análise do médico assistente do paciente. Da mesma forma, a programação de CDI possui uma regra geral, mas um protocolo específico não estava estabelecido. Como atenuante a este ponto, o longo período de seguimento naturalmente implicou em modificações por conta da incorporação de novos conhecimentos ao longo do tempo.

Finalmente, como um estudo de coorte em pacientes portadores de CDI, não dispomos de uma comparação de um grupo de pacientes não portadores do dispositivo. Assim sendo, nossos resultados não podem ser interpretados como uma prova definitiva de que pacientes com CCDC e FEVE preservada possuam um melhor prognóstico quando tratados com implante de CDI.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A FEVE reduzida está independentemente associada ao aumento de mortalidade em pacientes com CCDC portadores de CDI para prevenção secundária de morte súbita. A maioria dos óbitos não foi relacionada a eventos arrítmicos, o que indica que a terapia de CDI foi efetiva em reversão das arritmias, tanto por ATP ou por choques.

Um número substancial de eventos foi espontaneamente revertido, sem necessidade de intervenção do dispositivo. Este dado nos remete à descrição original por Chagas do sintoma popular de “avexame”, como um mal-estar súbito, seguido de lipotimia, síncope ou sintomas vertiginosos transitórios²².

Episódios de TE são frequentes nesta população, mas não remetem a um prognóstico desfavorável. Ademais, a presença de TE não se associou com FEVE mais gravemente deprimido ou QRS de maior duração.

Estudos adicionais e multicêntricos se fazem necessários para investigar a indicação definitiva de CDI para prevenção secundária de MSC na população com CCDC. Apesar do CDI conseguir terminar arritmias ventriculares ameaçadores à vida, mortalidade total em seguimento longo ainda é alta, particularmente em pacientes com FEVE $\leq 45\%$.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

- 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. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 159-218, 1909. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761909000200008&nrm=iso >.
- 2 SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1-2, p. 14-21, 2010. ISSN 0001-706X. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003> >.
- 3 RASSI JR, A.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, Apr 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399979> >.
- 4 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 90, n. 0049-8114 (Print), p. 33-43, 2015. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <http://www.who.int/wer> >.
- 5 CARLOS PINTO DIAS, J. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 21, p. 1-10, 2016. ISSN 1679-4974. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000500002> >.
- 6 MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, S. D. V. E. S. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Brasil, v. 46, n. 21, p. 1-9, 07/01/2018 2015. ISSN 2358-9450. Disponível em: < <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas/publicacoes> >.
- 7 LEIBY, D. A. Emerging infectious agents. **Developments in biologicals**, v. 120, p. 11-15, 2005 2005. ISSN 1424-6074. Disponível em: < <http://europepmc.org/abstract/MED/16050150> >.
- 8 LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 342-8, Apr 2013. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395248> >.
- 9 MARTINS-MELO, F. R. et al. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, p. e0006559, 06 2018. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864133> >.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

- 10 NUNES, M. C. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 9, p. 767-76, Aug 2013. ISSN 1558-3597. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770163> >.
- 11 RASSI, A.; MARCONDES DE REZENDE, J. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infect Dis Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 275-91, Jun 2012. ISSN 1557-9824. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632639> >.
- 12 RASSI, A.; RASSI JR, A.; G.G., R. Fase aguda. In: BRENER Z., A. Z., BARRAL-NETTO M. (Ed.). **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2 nd. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.231-45. (Fase aguda).
- 13 WENDELL, S. Doença de Chagas transfusional. In: DIAS, J. C. P. e COURA, J. R. (Ed.). **Clínica e terapêutica da Doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997. p.411-27.
- 14 PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 2018. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4) >.
- 15 ALMEIDA, E. A. D. et al. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980 - 2010). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 762-770, 2011. ISSN 0037-8682. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822011000600021> >.
- 16 VAIDIAN, A. K.; WEISS, L. M.; TANOWITZ, H. B. Chagas' disease and AIDS. **Kinetoplastid Biol, Dis**, v. 13, n. 1475-9292 (Print), p. 2, 2004. Disponível em: < <http://www.kinetoplastids.com/content/3/1/2> >.
- 17 PINAZO, M.-J. et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. **Transplantation Reviews**, v. 25, n. 3, p. 91-101, 2011. ISSN 0955-470X. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2010.12.002> >.
- 18 MALIK, L. H.; SINGH, G. D.; AMSTERDAM, E. A. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. **Clinical Cardiology**, v. 38, n. 9, p. 565-569, 2015. ISSN 0160-9289. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22421> >.
- 19 CARDOSO, R. N. et al. Chagas Cardiomyopathy is Associated With Higher Incidence of Stroke: A Meta-analysis of Observational Studies. v. 20, n. 12, p. 931-938, 2014. ISSN 1071-9164. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003> >.
- 20 MARIN-NETO, J. A. et al. Chagas heart disease. In: YUSUF, S.;CAIRNS, J. A., et al (Ed.). **Evidence-based cardiology**. . 3 nd. New York: Wiley Blackwell, 2010. p.823-41.
- 21 RASSI, A.; RASSI, S. G. Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 1, p. 75-96, Jan 2001. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175486> >.

- 22 CHAGAS, C.; VILLELA, E. Forma cardíaca da Trypanosomíase americana. . **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 14, p. 5-61, 1922.
- 23 DIAS, J. C.; KLOETZEL, K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 10, n. 0036-4665 (Print), 1968.
- 24 PRATA, A.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E. Characteristics of unexpected sudden death in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 19, n. 0037-8682 (Print), 1986.
- 25 MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 2007. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339569> >.
- 26 KRANSDORF, E. P. et al. Pathology of Chronic Chagas Cardiomyopathy in the United States. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 146, n. 2, p. 191-198, 2016. ISSN 0002-9173. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqw098> >.
- 27 BENCK, L.; KRANSDORF, E.; PATEL, J. Diagnosis and Management of Chagas Cardiomyopathy in the United States. **Current Cardiology Reports**, v. 20, n. 12, 2018. ISSN 1523-3782. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-018-1077-5> >.
- 28 RIBEIRO DOS, S.; HUDSON, L. Denervation and the immune response in mice infected with Trypanosoma cruzi. **Clinical and experimental immunology**, v. 44, n. 2, p. 349-354, 1981. ISSN 0009-9104
1365-2249. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6796312> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1537330/> >.
- 29 AMORIM, D. D.; MARIN NETO, J. A. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, v. 113, n. 2, p. 772-84, 1995 Mar-Apr 1995. ISSN 1516-3180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650476> >.
- 30 RIBEIRO, A. L. P. et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **American Heart Journal**, v. 141, n. 2, p. 260-265, 2001/02/01/ 2001. ISSN 0002-8703. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000287030163552X> >.
- 31 BAROLDI, G.; OLIVEIRA, S. J. M.; SILVER, M. D. Sudden and unexpected death in clinically `silent' Chagas' disease. A hypothesis. **International Journal of Cardiology**, v. 58, n. 3, p. 263-268, 1997/02/01/ 1997. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527396028781> >.
- 32 ROSSI, M. A.; GONCALVES, S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. Experimental Trypanosoma cruzi cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. n. 0002-9440 (Print), 1984.
- 33 ROSSI, M. A.; CAROBREZ, S. G. Experimental Trypanosoma cruzi cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium.

- British journal of experimental pathology**, v. 66, n. 2, p. 155-160, 1985. ISSN 0007-1021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2041037/> >.
- 34 SIMÕES, M. V. et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 86, n. 9, p. 975-81, Nov 2000. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053710> >.
- 35 NUNES, M. C. P. et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 138, n. 12, 2018. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599> >.
- 36 VIEIRA SAMBIASE, N.; LOURDES HIGUCHI, M.; BENVENUTI, L. A. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic chagasic patients is associated with ischemic lesions of segmental thinnings of ventricles. **Investigación Clínica**, v. 51, p. 531-539, 2010. ISSN 0535-5133.
- 37 GOMES, J. A. S. et al. Evidence that Development of Severe Cardiomyopathy in Human Chagas' Disease Is Due to a Th1-Specific Immune Response. **Infection and Immunity**, v. 71, n. 3, p. 1185-1193, 2003. ISSN 0019-9567. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1128/iai.71.3.1185-1193.2003> >.
- 38 ABEL, L. C. J. et al. Chronic Chagas' Disease Cardiomyopathy Patients Display an Increased IFN- γ Response to *Trypanosoma cruzi* Infection. **Journal of Autoimmunity**, v. 17, n. 1, p. 99-107, 2001. ISSN 0896-8411. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1006/jaut.2001.0523> >.
- 39 IWAI, L. K. et al. T-cell molecular mimicry in Chagas disease: identification and partial structural analysis of multiple cross-reactive epitopes between *Trypanosoma cruzi* B13 and cardiac myosin heavy chain. **Journal of Autoimmunity**, v. 24, n. 2, p. 111-117, 2005. ISSN 0896-8411. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2005.01.006> >.
- 40 FERRARI, I. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human beta 1- adrenergic receptor. **Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n. 1, p. 59-65, 1995. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1084/jem.182.1.59> >.
- 41 GOIN, J. C. et al. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. **The FASEB Journal**, v. 11, n. 1, p. 77-83, 1997/01/01 1997. ISSN 0892-6638. Disponível em: < <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.1.9034169> >. Acesso em: 2019/11/16.
- 42 ANDRADE, L. O.; ANDREWS, N. W. The *Trypanosoma cruzi*-host-cell interplay: location, invasion, retention. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 10, p. 819-823, 2005. ISSN 1740-1526. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1249> >.

- 43 RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 152-8, 07 2009. ISSN 1678-8060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753470> >.
- 44 RIBEIRO, A. L. P. et al. Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambui Cohort Study of Aging. v. 3, n. 1, p. e000632-e000632, 2014. ISSN 2047-9980. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.113.000632> >.
- 45 RASSI JR, A. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 8, p. 799-808, Aug 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928995> >.
- 46 ROSENBAUM, M. B.; ALVAREZ, A. J. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. v. 50, n. 4, p. 492-527, 1955. ISSN 0002-8703. Disponível em: < [https://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(55\)90296-9](https://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(55)90296-9) >.
- 47 FILHO, M. M. et al. Clinical and Electrophysiologic Features of Syncope in Chronic Chagasic Heart Disease. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 5, n. 7, p. 563-570, 1994/07/01 1994. ISSN 1045-3873. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01297.x> >. Acesso em: 2020/01/07.
- 48 PAZIN-FILHO, A. et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, n. 4, p. 483-487, 2006. ISSN 0100-879X.
- 49 NUNES, M. D. C. P. et al. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 94, n. 1, p. 79-85, 2004. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.05.003> >.
- 50 ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. v. 115, n. 9, p. 1124-1131, 2007. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.627323> >.
- 51 BARROS, M. V. et al. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. **Echocardiography**, v. 18, n. 2, p. 131-6, Feb 2001. ISSN 0742-2822. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262536> >.
- 52 VIOTTI, R. J. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. **Heart**, v. 90, n. 6, p. 655-660, 2004. ISSN 0007-0769. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2003.018960> >.
- 53 HEALY, C. et al. Arrhythmias in Chagasic Cardiomyopathy. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, v. 7, n. 2, p. 251-268, 2015/06/01/ 2015. ISSN 1877-9182. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877918215000453> >.

- 54 NUNES, M. D. C. P. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. v. 127, n. 3, p. 372-379, 2008. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.06.012> >.
- 55 SOUSA, A. S. D. et al. Estratégias de prevenção do acidente vascular encefálico cardioembólico na doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. 306-310, 2008. ISSN 0066-782X.
- 56 MENDES, F. D. S. N. S. et al. Discussing the Score of Cardioembolic Ischemic Stroke in Chagas Disease. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 82, 2020. ISSN 2414-6366. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed5020082> >.
- 57 SENRA, T. et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 21, p. 2577-2587, 2018/11/27/ 2018. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718386558> >.
- 58 VOLPE, G. J. et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 21, p. 2567-2576, 2018/11/27/ 2018. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718386571> >.
- 59 ASSUNÇÃO, A. N. et al. Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 18, n. 1, p. 88, 2016/11/28 2016. ISSN 1532-429X. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0307-5> >.
- 60 LEE-FELKER, S. A. et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. **Clinical Radiology**, v. 71, n. 6, p. 618.e1-618.e7, 2016/06/01/ 2016. ISSN 0009-9260. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000992601600091X> >.
- 61 REGUEIRO, A. et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. **International Journal of Cardiology**, v. 165, n. 1, p. 107-112, 2013/04/30/ 2013. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527311007935> >.
- 62 DURAN-CRANE, A. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Chagas' disease: a parallel with electrophysiologic studies. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 36, n. 11, p. 2209-2219, 2020/11/01 2020. ISSN 1573-0743. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01925-2> >.
- 63 ROSSI, M. A. et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 8, p. e674, 2010. ISSN 1935-2735 1935-2727. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824217> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930857/> >.

- 64 SARABANDA, A. V. et al. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. **Int J Cardiol**, v. 102, n. 1, p. 9-19, Jun 2005. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939094> >.
- 65 PISANI, C. F. et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: A randomized controlled study. **Heart Rhythm**, v. 17, n. 9, p. 1510-1518, 2020/09/01/ 2020. ISSN 1547-5271. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527120301119> >.
- 66 GADIOLI, L. P. et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. **J Nucl Cardiol**, v. 25, n. 1, p. 75-83, Feb 2018. ISSN 1532-6551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381340> >.
- 67 DÍAZ, J. O. et al. Heart rate dynamics before the spontaneous onset of ventricular tachyarrhythmias in Chagas' heart disease. n. 0002-9149 (Print),
- 68 MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v. 52, n. 4, p. 504-10, Apr 2011. ISSN 1535-5667. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441532> >.
- 69 MILEI, J. et al. Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. **International Journal of Cardiology**, v. 32, n. 1, p. 65-73, 1991/07/01/ 1991. ISSN 0167-5273. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016752739190045Q> >.
- 70 MARIN-NETO, J. A. et al. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 319-24, Jul 2009. ISSN 1678-8060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753491> >.
- 71 MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, v. 373, n. 14, p. 1295-306, 10 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323937> >.
- 72 RASSI JR, A.; MARIN NETO, J. A.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 224-235, 2017. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000300224&nrm=iso >.

- 73 MARTINELLI FILHO, M. et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. **EP Europace**, v. 20, n. 11, p. 1813-1818, 2018. ISSN 1099-5129. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/europace/eux375> >. Acesso em: 3/22/2021.
- 74 ISSA, V. S. et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. **Circ Heart Fail**, v. 3, n. 1, p. 82-8, Jan 2010. ISSN 1941-3297 (Electronic) 1941-3289 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933408> >.
- 75 AL-GOBARI, M. et al. beta-Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 13, p. 52, Jul 13 2013. ISSN 1471-2261 (Electronic) 1471-2261 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848972> >.Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716800/pdf/1471-2261-13-52.pdf> >.
- 76 SHEN, L. et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. **N Engl J Med**, v. 377, n. 1, p. 41-51, Jul 6 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679089> >.
- 77 RASSI JUNIOR, A. et al. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 4, p. 377-87, Oct 1995. ISSN 0066-782X (Print) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8728815> >.
- 78 SCANAVACCA, M. I. et al. [Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia]. **Arq Bras Cardiol**, v. 54, n. 6, p. 367-71, Jun 1990. ISSN 0066-782X (Print) 0066-782X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2288524> >.
- 79 CHIALE, P. A. et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. **American Heart Journal**, v. 107, n. 4, p. 656-665, 1984/04/01/ 1984. ISSN 0002-8703. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870384903119> >.
- 80 STEIN, C. et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 8, p. e0006742, Aug 2018. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125291> >.Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130878/pdf/pntd.0006742.pdf> >.
- 81 RASSI, A., JR.; RASSI, A. Another disappointing result with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas disease. **Europace**, v. 15, n. 9, p. 1383, Sep 2013. ISSN 1532-2092 (Electronic) 1099-5129 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585252> >.
- 82 MARTINELLI, M. et al. CHronic use of Amiodarone aGAINst Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with

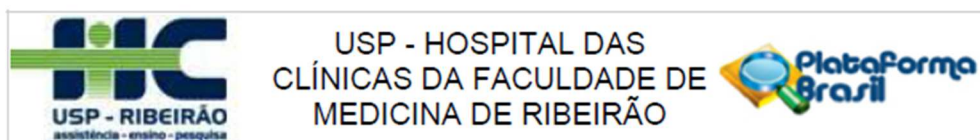
- Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. **Am Heart J**, v. 166, n. 6, p. 976-982.e4, Dec 2013. ISSN 1097-6744. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268211> >.
- 83 WATHEN, M. S. et al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, n. 7, p. 796-801, Aug 14 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502705> >.
- 84 WATHEN MARK, S. et al. Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. **Circulation**, v. 110, n. 17, p. 2591-2596, 2004/10/26 2004. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145610.64014.E4> >. Acesso em: 2021/03/22.
- 85 SOTO-BECERRA, R. et al. Ventricular Tachycardia in the Setting of Chagasic Cardiomyopathy. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 10, n. 11, p. e004950, 2017/11/01 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004950> >. Acesso em: 2021/03/22.
- 86 HENZ, B. D. et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 26, n. 3, p. 195, 2009/09/15 2009. ISSN 1572-8595. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9433-4> >.
- 87 ARMAGANIJAN, L. V. et al. 6-Month Outcomes in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Undergoing Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. **JACC Cardiovasc Interv**, v. 8, n. 7, p. 984-90, Jun 2015. ISSN 1876-7605 (Electronic) 1936-8798 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088516> >. Disponível em: < http://ac.els-cdn.com/S1936879815004823/1-s2.0-S1936879815004823-main.pdf?_tid=9175ff8c-1a01-11e6-998a-00000aab0f26&acdnat=1463250651_4271a4de6ecabf716ab29b608f15eaf9 >.
- 88 SAENZ, L. C. et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Heart Rhythm**, Mar 9 2016. ISSN 1556-3871 (Electronic) 1547-5271 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969783> >. Disponível em: < http://ac.els-cdn.com/S1547527116300157/1-s2.0-S1547527116300157-main.pdf?_tid=3fbac1f0-1a01-11e6-afc4-00000aacb360&acdnat=1463250514_ebe90020a01e88f4eb62434abd485ea8 >.
- 89 FLORES-OCAMPO, J. et al. Predictores clínicos de tormenta arrítmica en pacientes con cardiomiopatía Chagásica con un desfibrilador automático implantable. **Archivos de cardiología de México**, v. 79, p. 263-267, 2009. ISSN 1405-9940.
- 90 MARTINELLI, M. et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in chagas' heart disease. **Am J Cardiol**, v. 110, n. 7, p. 1040-

- 5, Oct 2012. ISSN 1879-1913. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727179> >.
- 91 GALI, W. L. et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. **Europace**, v. 16, n. 5, p. 674-80, May 2014. ISSN 1532-2092. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481778> >.
- 92 MURATORE, C. A. et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. **EP Europace**, v. 11, n. 2, p. 164-168, 2009. ISSN 1099-5129. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/europace/eun325> >. Acesso em: 3/22/2021.
- 93 CARDINALLI-NETO, A. et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 18, n. 12, p. 1236-40, Dec 2007. ISSN 1540-8167. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900257> >.
- 94 JOSEPHSON, M. **Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations**. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- 95 HINKLE, L. E.; THALER, H. T. Clinical classification of cardiac deaths. **Circulation**, v. 65, n. 3, p. 457-464, 1982/03/01 1982. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/01.CIR.65.3.457> >. Acesso em: 2021/03/22.
- 96 ISRAEL, C. W.; SERGE BAROLD, S. Electrical Storm in Patients with an Implanted Defibrillator: A Matter of Definition. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 12, n. 4, p. 375-382, 2007/10/01 2007. ISSN 1082-720X. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00187.x> >. Acesso em: 2021/03/22.
- 97 KØBER, L. et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 13, p. 1221-1230, 2016/09/29 2016. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029> >. Acesso em: 2020/10/27.
- 98 MIRANDA, C. H.; SCHMIDT, A.; PAZIN-FILHO, A. Prognostic evaluation of the troponin I elevation after multiple spontaneous shocks of the implantable cardioverter/defibrillator. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1085-1088, 2014/09/01/ 2014. ISSN 0735-6757. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675714003234> >.
- 99 BARBOSA, M. P. T. et al. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. **EP Europace**, v. 15, n. 7, p. 957-962, 2013. ISSN 1532-2092. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eut011> >.
- 100 PEREIRA, F. T. M. et al. Long-term follow-up of patients with chronic chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. **Pacing and clinical electrophysiology : PACE**, v. 37, n. 6, p. 751-756, 2014. ISSN 1540-8159

- 0147-8389. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467488> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285790/> >.
- ¹⁰¹ GUERRA, F. et al. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. **EP Europace**, v. 16, n. 3, p. 347-353, 2014. ISSN 1099-5129. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/europace/eut304> >. Acesso em: 1/15/2021.
- ¹⁰² EXNER DEREK, V. et al. Electrical Storm Presages Nonsudden Death. **Circulation**, v. 103, n. 16, p. 2066-2071, 2001/04/24 2001. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2066> >. Acesso em: 2021/03/22.
- ¹⁰³ SESSELBERG, H. W. et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. **Heart Rhythm**, v. 4, n. 11, p. 1395-1402, 2007. ISSN 1547-5271. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.013> >. Acesso em: 2020/04/06.
- ¹⁰⁴ NUNES, M. D. C. P. et al. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 63, n. 7, p. 788-797, 2010/01/01/ 2010. ISSN 1885-5857. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585710701638> >.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Parecer 1.850.326 (página 1).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na Cardiopatia Chagásica Crônica para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.

Pesquisador: Maria Licia Ribeiro Cury Pavao

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 52530116.8.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.850.326

Apresentação do Projeto:

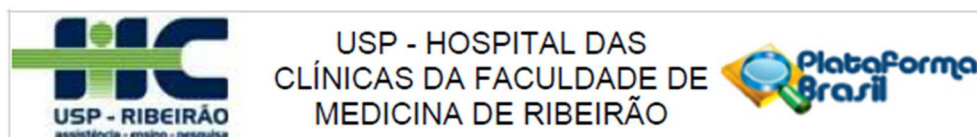
O cardiodesfibrilador implantável (CDI) é usado empiricamente para prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC), porém sua eficácia e efetividade ainda não foram demonstradas nessa população. Neste estudo, avaliaremos retrospectivamente e prospectivamente pacientes com CCC e CDI implantado para prevenção secundária que estejam sendo seguidos no ambulatório específico de avaliação de CDI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP), com análise de arritmias ventriculares apresentadas, terapias do CDI e efetividade, quanto ao desempenho do dispositivo e seu efeito sobre a mortalidade total e cardiovascular.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é a avaliação do desempenho do CDI em portadores de CCC com indicação de prevenção secundária de MSC. Em essência, será focalizada a sua efetividade em controlar as arritmias malignas dos pacientes. Para isso, serão estudados os tipos de arritmias ventriculares apresentadas, as terapias entregues (choque e estimulação antitaquicardia), visando estabelecer a melhor estratégia de programação do equipamento. Além disso, correlações com aspectos clínicos e de função ventricular esquerda e direita serão realizadas, além do efeito das

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Parecer 1.850.32 (página 2)



Continuação do Parecer: 1.850.326

medicações utilizadas na ocorrência de eventos arritmicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não se aplica

Benefícios: Avaliação observacional da população com miocardiopatia chagásica e prevenção secundaria de morte súbita cardíaca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

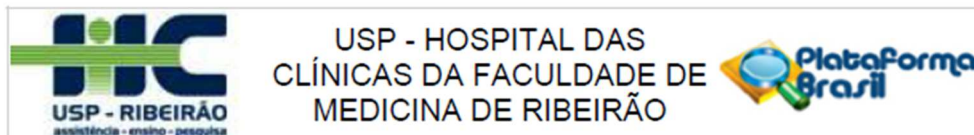
Metodologia Proposta:

Estudo submetido para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa institucional quanto aos aspectos científicos e éticos dessa exploração retrospectiva dos dados. População Estudada: Para esta análise retrospectiva dos registros hospitalares desta instituição, referentes ao implante de CDI como prevenção secundária de morte súbita, serão arrolados todos os pacientes portadores de CCC assim tratados desde 2001 até o final de 2014. Além disso, a partir de janeiro de 2015 também serão arrolados prospectivamente todos pacientes com CCC tratados com CDI nesta Instituição, e o acompanhamento de ambos os contingentes será estendido até o final de 2017. Desfechos estudados: Serão avaliadas: a ocorrência de morte (cardiovascular ou não); internações por complicações relacionadas ao CDI ou não; e a ocorrência de terapias (estimulação antitaquicardia e choques apropriados ou não). Curvas de sobrevivência e de ocorrência do primeiro evento serão elaboradas. Além disso, serão analisados os tipos de arritmias que desencadearam a utilização do CDI. Serão coletados dados demográficos, presença de comorbidades, medicações em uso, indicação do implante (MSC, taquicardia ventricular, síncope e taquicardia ventricular ao estudo eletrofisiológico), FEVE pré- e pós- implante, classe funcional pré- e pós-implante, resultados de exames complementares (eletrocardiograma, Holter, ecocardiograma). Além disso, avaliações da programação do dispositivo serão realizadas periodicamente para coleta das seguintes informações: limiar do teste de desfibrilação no intraoperatório, tempo para o primeiro evento, avaliação de arritmias e terapias recebidas, terapias inapropriadas, porcentagem de eventos de estimulação ventricular, programação de terapias. Será realizado acompanhamento seriado dos pacientes para reavaliação de classe funcional, FEVE pós-implante e avaliação de causas de óbito.

Após acompanhamento e coleta dos dados descritos, análise estatística será realizada no intuito de definir mortalidade total e cardiovascular, taxas de terapia do CDI e análise de variáveis clínicas e laboratoriais que sejam preditoras de eventos. Secundariamente, com a análise de eventos arritmicos totais e tipo de terapia recebida, será definido o padrão de programação de terapias mais adequadas para pacientes com CCC tratados com CDI.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Parecer 1.850.32 (página 3)



Continuação do Parecer: 1.850.328

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos segundo o último parecer deste CEP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 3 24/11/2016, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 24/11/2016, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

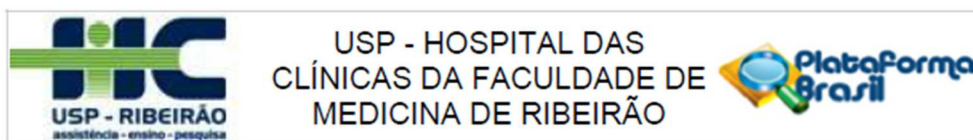
Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_628746.pdf	24/11/2016 17:17:59		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudo_da_utilizacao_de_cardiodesfibrilador_implantavel_na_Cardiopatia_Chagasica_Cronica_para_prevencao_secundaria_de_morte_subita_cardiaca_versao_3.pdf	24/11/2016 16:53:01	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Outros	CARTA_CEP_Versao_2.pdf	24/11/2016 16:26:48	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CDI_Chagasicos_Versao_2.pdf	24/11/2016 16:24:10	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE_versao2.pdf	17/04/2016 16:28:14	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Outros	CARTA_CEP.pdf	17/04/2016 16:27:24	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CDI_Chagasicos_versao_1.pdf	17/04/2016 16:27:00	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudo_da_utilizacao_de_cardiodesfibrilador_implantavel_na_Cardiopatia_Chagasica_Cronica_para_prevencao_secundaria_de_morte_subita_cardiac	17/04/2016 16:26:52	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Parecer 1.850.32 (página 4)



Continuação do Parecer: 1.850.326

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	a_versao2.pdf	17/04/2016 16:26:52	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Versao_2.pdf	17/04/2016 16:24:17	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	18/01/2016 11:31:22	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	15/01/2016 15:12:46	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	15/01/2016 15:10:42	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Outros	Fomulario_UPC.pdf	15/01/2016 14:52:38	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudo_da_utilizacao_de_cardiodesfibrilador_implantavel_na_Cardiopatia_Chagasica_Cronica_para_prevencao_secundaria_de_morte_subita_cardiaca.pdf	13/01/2016 11:17:52	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito
Folha de Rosto	doc05777520160111075329.pdf	13/01/2016 11:15:10	Maria Licia Ribeiro Cury Pavao	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 01 de Dezembro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

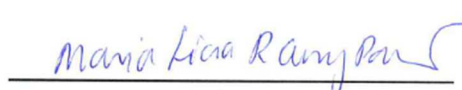
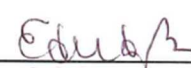
Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: oep@hcrp.usp.br

ANEXO B – Inscrição do projeto de pesquisa no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na Cardiopatia Chagásica Crônica para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.		2. Número de Participantes da Pesquisa: 130	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Maria Licia Ribeiro Cury Pavao			
6. CPF: 326.629.198-09		7. Endereço (Rua, n.º): MANOEL ACHE JARDIM IRAJA 920 ap 403 RIBEIRAO PRETO SAO PAULO 14020590	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (16) 3635-2258	10. Outro Telefone: 11. Email: cissacury@yahoo.com.br
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>21</u> / <u>12</u> / <u>15</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP		13. CNPJ: 56.023.443/0001-52	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone:		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Prof. Dr. Eduardo B. Coelho</u>		CPF: <u>058.332.438-28</u>	
Cargo/Função: <u>Coordenador Técnico Científico da Unidade de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP</u>			
Data: <u>22</u> / <u>12</u> / <u>2015</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Página 1)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **“Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia chagásica crônica para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.”**

A Doença de Chagas é uma doença crônica, de uma infecção pelo agente *T. Cruzi*, que pode comprometer órgãos como o coração, o sistema intestinal ou apenas ficar silenciosa no sangue do paciente. Os pacientes com a Doença de Chagas podem ter arritmias graves e alguns necessitam do implante do CDI (cardiodesfibrilado implantável), como é o caso do(a) Sr(a).

O objetivo do estudo é avaliar o CDI através de seu programador (o computador que avaliamos o seu aparelho) e gravar suas arritmias para analisarmos depois (o senhor já realiza essa avaliação no ambulatório de CDI, durante os retornos às sextas-feiras a tarde). Pedimos ao senhor (a) que permita o uso dessa gravação para a realização de nossa pesquisa.

As informações de seu prontuário médico, assim como os resultados de seus exames de sangue como o de Chagas, serão consultadas e utilizadas nesta pesquisa, apenas pelo grupo científico cadastrado, com garantias de sigilo profissional.

As informações deste estudo podem ajudar a entender melhor os tipos de arritmias geradas pela Doença de Chagas, e encontrar uma melhor maneira de tratá-las com o CDI.

Esclarecemos que a participação neste estudo é *voluntária* e que este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do seu atendimento médico. Garantimos a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa. Não será revelado o nome de qualquer participante. Garantimos que o Sr(a) poderá ter acesso aos resultados da pesquisa, se assim o desejar. Garantimos que o participante da pesquisa receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eventuais dúvidas poderão ser sanadas, a qualquer momento no telefone (16) 3602-2786 (sala de Arritmia) ou através de contato direto com a equipe de pesquisa (16)982571858.

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Página 2)

Caso tenha dúvidas éticas em relação à pesquisa, favor contacto o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital ds Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16) 3602-2228 das 8:00 às 17:00.

Eu, _____, RG nº _____ fui informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Nome do Participante

Assinatura do Participante

Data

Ou

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____ fui informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima.

Nome do Responsável Legal

Assinatura do Responsável Legal

Data

Dados de identificação

Título do Projeto: **Estudo da utilização de cardiodesfibrilador implantável na cardiopatia chagásica crônica para prevenção secundária de morte súbita cardíaca.**

Pesquisador Responsável: Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Telefones para contato: (16) 3602-2786/ 3602- 2599/.982571858

Endereço: **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

CAMPUS UNIVERSITÁRIO S/N, Ribeirão Preto, SP.

CEP: 14.048-900 email: cep@hcrp.fmrp.usp.br Tel: 3602-2228

Ribeirão Preto,

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data

APÊNDICES

APÊNDICE A – Link de arquivo em pdf de publicação. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention. <https://doi.org/10.1111/pace.13333>

Received: 18 May 2017 | Revised: 4 March 2018 | Accepted: 18 March 2018
DOI: 10.1111/pace.13333

DEVICES

WILEY **PACE** 

Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention

Maria Licia Ribeiro Cury Pavão MD¹ | Elerson Arfelli MD, PhD¹ |
Adilson Scorzoni-Filho MD¹ | Anis Rassi Jr MD, PhD² | Antônio Pazin-Filho MD, PhD¹ |
Rafael Brolio Pavão MD¹ | J. Antonio Marin-Neto MD, PhD¹ | André Schmidt MD, PhD¹ 

¹Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Anis Rassi Hospital, Goiânia, Goiânia, Brazil

Correspondence:
André Schmidt, MD, PhD, Cardiology Division, Internal Medicine Department, Ribeirão Preto Medical School, Av. Bandeirantes 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto-SP, Brazil 14048-900.
Email: aschmidt@fmrp.usp.br

Journal Subject Term: Sudden Cardiac Death

Disclosures: None.

Abstract

Background: Chagas heart disease (CHD) is a dilated cardiomyopathy characterized by malignant ventricular arrhythmias and increased risk of sudden cardiac death (SCD). Much controversy exists concerning the efficacy of implantable cardioverter-defibrillator (ICDs) in CHD because of mixed results observed. We report our long-term experience with ICDs for secondary prevention in CHD, with the specific aim of assessing the results in groups with preserved or depressed global left ventricular function.

Methods: 111 patients (75 males; 60 ± 12 years) were followed for 1,948 ± 1,275 days after ICD. Time to death was the primary outcome; LVEF ≤ 45% the exposure; and age, gender, and ICD therapy delivery the potential confounders. We used time-to-event methods and Cox proportional models for analysis, censoring observations at time of death or at 5-year follow-up in survivors.

Results: Seventy-two percent of the patients presented at least one sustained ventricular arrhythmia requiring appropriate therapy, and only three patients received inappropriate therapy. Death occurred in 50 (45%) patients, with an annual mortality rate of 8.4%, mostly due to refractory heart failure or noncardiac causes. Unadjusted survival rates were significantly distinct between patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 45% (26 deaths), 50.5% (95% confidence interval [CI]: 36.2%–63.2%) when compared to patients with LVEF > 45% (10 deaths), 77.6% (95% CI: 62.3%–87.3%, P < 0.01). After adjusting for confounders, low LVEF [hazard ratio (HR): 5.2, 95% CI: 2.3–11.6], age (HR: 1.04, 95% CI: 1.01–1.07), and female gender (HR: 3.97, 95% CI: 1.85–8.54) were independently associated with the outcome.

Conclusions: ICDs successfully aborted life-threatening arrhythmias in CHD patients. Impaired left ventricular function predicted higher mortality in CHD patients with an ICD for secondary prevention of SCD.

KEYWORDS

Chagas cardiomyopathy, implantable cardio-defibrillators, sudden cardiac death

APÊNDICE B – Link de arquivo em pdf de publicação. Electrical storm in Chagas Cardiomyopathy. Clinical Predictors, outcome, and arrhythmic characteristics in a prospective registry. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.028>

JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 6, NO. 10, 2020

Electrical Storm in Chagas Cardiomyopathy



Clinical Predictors, Outcome, and Arrhythmic Characteristics in a Prospective Registry

Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão, MD,^a Elerson Arfelli, MD, PhD,^a Adilson Scorzoni-Filho, MD, PhD,^b
Rafael Brolio Pavão, MD, PhD,^a Antonio Pazin-Filho, MD, PhD,^a José Antonio Marin-Neto, MD PhD,^a
André Schmidt, MD, PhD^a

ABSTRACT

OBJECTIVES This study of patients with Chagas heart disease (CHD) with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for secondary prevention of sudden cardiac death sought to compare the characteristics of those with or without electrical storm (ES) during long-term follow-up.

BACKGROUND ES is a common problem in patients with CHD harboring an ICD, but data on clinical predictors and outcomes are limited.

METHODS The authors retrospectively evaluated 110 patients with CHD with a mean follow-up of $1,949 \pm 1,271$ days. Demographic, clinical, arrhythmia characteristics, ICD treatment, and death data were collected. Descriptive statistics included mean \pm SD and Fisher exact tests used for comparisons. A p value <0.05 was considered significant.

RESULTS The ES group (n = 57; 43 men; age 62 ± 10 years) and the non-ES group (n = 53; 43 men; age 57 ± 14 years) had similar baseline demographic and clinical parameters, but left ventricular ejection fraction was higher in the ES group ($44 \pm 14\%$ vs. $37 \pm 14\%$; p = 0.02) and QRS duration was shorter (109 ± 35 ms vs. 134 ± 36 ms; p = 0.0027). Mortality rates were comparable in the 2 groups (odds ratio: 1.2; 95% confidence interval: 0.79 to 1.85; p = 0.44). The ES group presented 116 ES (2.03 ± 1.47 , 1 to 6). A total of 2,953 (61%) arrhythmic events required ICD therapy. No deaths occurred directly caused by ES, but clinical triggers were reported in 20 patients.

CONCLUSIONS ES is frequent in CHD but in itself does not carry a worse prognosis in this study population and was not associated with a more depressed left ventricular systolic function or a longer QRS.

(J Am Coll Cardiol EP 2020;6:1238-45) © 2020 by the American College of Cardiology Foundation.