

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

WAGNER LUIS GALI

Tratamento de taquicardia ventricular sustentada por meio de Cardiodesfibrilador implantável em combinação com amiodarona comparado ao tratamento exclusivo com amiodarona para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica

BRASÍLIA

2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

WAGNER LUIS GALI

Tratamento de taquicardia ventricular sustentada por meio de Cardiodesfibrilador implantável em combinação com amiodarona comparado ao tratamento exclusivo com amiodarona para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Professor Doutor Luiz Fernando Junqueira Júnior

BRASÍLIA
2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA

Tratamento de taquicardia ventricular sustentada por meio de Cardiodesfibrilador implantável em combinação com amiodarona comparado ao tratamento exclusivo com amiodarona para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica

WAGNER LUIS GALI

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Luiz Fernando Junqueira Júnior
Presidente da Banca
Universidade de Brasília

Professor Doutor José Antônio Marin Neto
Membro Efetivo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo

Professor Doutor Álvaro Valentim Lima Sarabanda
Membro Efetivo
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

Professor Doutor Daniel França Vasconcelos
Membro Suplente
Universidade de Brasília

Brasília-DF, _____ de _____ de 2013

Dedico este trabalho:

A minha esposa Renata, que com amor permanece ao meu lado sempre me apoiando.

Aos meus pais César e Ana e aos avós Josefa e João que me ensinaram os corretos valores da vida.

Ao meu irmão e amigo, Luís Gustavo Gali, pelos anos de convívio enriquecedor durante nossa vida estudantil.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Renata, que sempre me apoiou nos momentos difíceis e nas decisões importantes da vida.

A minha filha, Amanda, que há 8 anos alegria minha vida diariamente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Fernando Junqueira Júnior, pela confiança e oportunidade dadas e pelo exemplo de seriedade durante estes anos de convivência.

Ao membro da banca, Prof. Dr. José Antônio Marin Neto, que me direcionou nos primeiros passos da cardiologia ainda nos tempos de estudante e foi grande exemplo de professor e médico durante meus anos em Ribeirão Preto.

A Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto que me ensinou os valores científicos e éticos da profissão médica e a busca pelo conhecimento.

Aos amigos médicos da unidade de arritmias do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, pelo convívio diário tornando o trabalho ameno e enriquecedor.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao amigo e chefe, Dr. Álvaro Valentim Lima Sarabanda, que me acolheu como amigo e filho nos primeiros dias em Brasília. Pelo exemplo ético e profissional que demonstra diariamente e pelo incentivo constante para me tornar sempre melhor médico, pessoa e pesquisador.

RESUMO

Gali, WL. **Tratamento de taquicardia ventricular sustentada por meio de Cardiodesfibrilador implantável em combinação com amiodarona comparado ao tratamento exclusivo com amiodarona para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica.** Brasília, 2013. 103p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB). **Introdução:** As evidências são inconclusivas a respeito da função do cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção secundária de mortalidade em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) e taquicardia ventricular sustentada (TVS). O objetivo do estudo foi avaliar se a terapia com CDI aumentaria a sobrevida em pacientes chagásicos com TVS quando comparado com terapia exclusiva com amiodarona. **Métodos:** Nós comparamos o prognóstico de pacientes consecutivos (pts) com CCC e taquicardia ventricular sustentada (TVS) tratados com CDI em combinação com amiodarona (grupo CDI) versus um controle histórico de pacientes com CCC e TVS que foram tratados exclusivamente com amiodarona. O desfecho primário do estudo foi mortalidade por todas as causas e o desfecho secundário foi mortalidade por causa específica e terapia apropriada do CDI. **Resultados:** O grupo CDI (76 pts; 48 homens; idade, 57 ± 11 anos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE], $39 \pm 12\%$) e grupo controle (28 pts; 18 homens; idade, 54 ± 10 anos; FEVE, $41 \pm 10\%$) tiveram características de base semelhantes, exceto por maior frequência de terapia com beta bloqueadores (90% versus 17%, $P < 0.0001$) no grupo CDI. Durante tempo médio de seguimento de 33 meses para o grupo CDI e 35 meses para o grupo controle; $P = 0.22$), houve 10 óbitos (4.7% ao ano) no grupo CDI e 9 óbitos (11% ao ano) no grupo controle. A terapia com CDI foi associada com diminuição do risco de morte por todas as causas de 72% (hazard ratio [HR], 0.28; 95% intervalo de confiança [IC], 0.11 a 0.72; $P = 0.007$). Houve 7 (25%) mortes cardíacas súbitas (MCS) no grupo controle e somente uma (1.3%) no grupo CDI, resultando em redução de risco de MCS de 95% (HR, 0.05; 95% IC, 0.01 a 0.045; $P=0.006$) para os pts tratados com CDI. O benefício da terapia com CDI foi relevante entre os pts com FEVE $< 40\%$ (HR, 0.23 95% IC, 0.07 a 0.72; $P = 0.01$) e não foi significativa naqueles com FEVE $\geq 40\%$ (HR, 0.19; 95% IC, 0.02 a 1.88; $P = 0.15$). Terapia apropriada do CDI ocorreu em 72% dos pacientes (26% ao ano). A frequência de terapias apropriadas do CDI foi similar entre os pacientes com FEVE $< 40\%$ e FEVE $\geq 40\%$. **Conclusão:** Comparado com terapia exclusiva com amiodarona, implante de CDI foi associado com redução significativa do risco de mortalidade por todas as causas e morte súbita em pacientes chagásicos com taquicardia ventricular sustentada. Pacientes com FEVE $< 40\%$ apresentaram maior benefício na sobrevida significativo com a terapia com CDI do que os pacientes com FEVE $\geq 40\%$. Apesar da terapia concomitante com amiodarona, muitos pacientes tratados com CDI apresentaram terapias apropriadas independente da função sistólica do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave: Cardiopatia chagásica crônica; Taquicardia ventricular sustentada; Cardiodesfibrilador; Amiodarona.

SUMMARY

Gali, WL. **Implantable Cardioverter Defibrillators for Treatment of Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients with Chagas' Heart Disease: Comparison with a Control Group Treated with Amiodarone Alone.** Brasília, 2013. 102p. Tese (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB). **Background:** Evidence is inconclusive concerning the benefit of implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) for secondary prevention of mortality in patients with Chagas' heart disease (ChHD). The aim of this study was to evaluate whether ICD therapy would prolong survival in patients with ChHD presenting with sustained ventricular arrhythmias, as compared with amiodarone therapy alone. **Methods:** The study population consists of patients with ChHD presenting with sustained ventricular arrhythmias. We compared the outcomes of a contemporary group of chagasic patients who underwent an ICD implantation with those of an historical control group treated with amiodarone alone. The primary endpoint of the study was all-cause mortality; the secondary endpoints were cause-specific mortality and appropriate ICD therapy. **Results:** The ICD group (76 patients; 48 men; age, 57 ± 11 years; left ventricular ejection fraction [LVEF], $39 \pm 12\%$) and the control group (28 patients; 18 men; age, 54 ± 10 years; LVEF, $41 \pm 10\%$) had comparable baseline characteristics, even though ICD-treated patients were more frequently treated with β -blockers (90% versus 17%; $P < 0.0001$). There were 10 deaths (4.7% per year) in the ICD group and 9 deaths (11% per year) in the control group. Therapy with an ICD resulted in a decreased risk of all-cause mortality of 72% (HR, 0.28; 95% CI, 0.11 to 0.72; $P = 0.007$) and a reduced risk of sudden death of 95% (HR, 0.05; 95% CI, 0.01 to 0.045; $P = 0.006$) compared with amiodarone-only therapy. The survival benefit of ICD was greatest in patients with LVEF $< 40\%$ (HR, 0.23 95% CI, 0.07 to 0.72; $P = 0.01$) and was not significant in those with LVEF $\geq 40\%$ (HR, 0.19; 95% CI, 0.02 to 1.88; $P = 0.15$). Appropriate ICD therapy occurred in 72% of the patients (26% per year). Rates of appropriate ICD therapies were similar across patients with LVEF $< 40\%$ and LVEF $\geq 40\%$. **Conclusions:** Compared with amiodarone-only therapy, ICD implantation was associated with a significant reduced risk of all-cause mortality and sudden death in chagasic patients with sustained ventricular arrhythmias. Patients with LVEF $< 40\%$ derived significantly more survival benefit from ICD therapy than patients with LVEF $\geq 40\%$. Despite concomitant amiodarone therapy, most ICD-treated patients received appropriate ICD therapies regardless of the LV systolic function.

Keywords: Chagas' heart disease; Ventricular tachycardia; Implantable cardioverter defibrillator; Amiodarone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Faixas de programação do cardiodesfibrilador para diagnóstico e tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.....	23
Figura 2. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para morte por todas as causas (Kaplan-Meier).....	33
Figura 3. Causas de mortalidade no grupo CDI e controle.....	36
Figura 4. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para morte súbita (Kaplan-Meier).....	36
Figura 5. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para FEVE < 40% (Kaplan-Meier).....	37
Figura 6. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para FEVE ≥ 40% (Kaplan-Meier).....	38
Figura 7. Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes com CDI com FEVE ≥ 40% e para pacientes tratados com CDI com FEVE < 40%.....	39
Figura 8. Perfil das terapias apropriadas e inapropriadas apresentadas por 72 pacientes no grupo CDI.....	40
Figura 9. Classificação das terapias quanto à faixa de ciclo em TV lenta, TV rápida e FV.....	41
Figura 10. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a presença ou ausência de tempestade elétrica (Kaplan-Meier).....	42
Figura 11. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo o tipo de terapia para TVS (ATP ou Choque) e sem terapia (Kaplan-Meier).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valor mínimo, máximo, média e desvio-padrão da variável idade (em anos), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	25
Tabela 2. Distribuição da variável gênero em pacientes com CDI (grupo I) e Controle (grupo II).....	26
Tabela 3. Distribuição da variável síncope (S), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	26
Tabela 4. Distribuição da variável classe funcional (NYHA), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	27
Tabela 5. Distribuição da variável bloqueio intraventricular em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	27
Tabela 6. Distribuição das variáveis estimulação ventricular artificial no VD, ritmo sinusal e fibrilação atrial (FA), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	28
Tabela 7. Valor da média e desvio-padrão da fração de ejeção do VE, avaliada pela ecocardiografia transtorácica e a divisão segundo os estratos (FEVE<30%, 30-39%, 40-49% e >50%), em pacientes com CDI (Grupo I) e controle (grupo II).....	29
Tabela 8. Porcentagem de pacientes em uso de IECA/BRA, beta bloqueador (BB), espironolactona, amiodarona e dose média da amiodarona em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	30
Tabela 9. Valor mínimo, máximo, média e desvio-padrão do tempo de seguimento (em meses), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	30
Tabela 10. Características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e tempo de seguimento em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II).....	32
Tabela 11. Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS: análise univariável (modelos de Cox).....	34
Tabela 12. Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS: análise multivariável (modelo de Cox).....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	<i>Anti-tachicardia pacing</i> , sobrestimulação
BB	beta bloqueador
BDASE	bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
BRD	bloqueio de ramo direito
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CCC	cardiopatía chagásica crônica
CDI	cardiodesfibrilador implantável
DCIV	distúrbio da condução intraventricular
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	fibrilação ventricular
MCS	morte cardíaca súbita
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
TVS	taquicardia ventricular sustentada
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
1 OBJETIVOS.....	18
1.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS.....	18
1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	18
2 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
2.1 CASUÍSTICA.....	19
2.2 MÉTODOS.....	20
2.2.1 Protocolo do estudo.....	20
2.2.2 Exames complementares.....	21
2.2.3 Data de entrada, estratégia terapêutica e desfechos clínicos.....	21
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3. RESULTADOS.....	25
3.1 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DE AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR ENTRE OS PACIENTES COM CDI (GRUPO I) E CONTROLE (GRUPO II).....	25
3.1.1 Idade.....	25
3.1.2 Gênero.....	26
3.1.3 Síncope.....	26
3.1.4 Classe funcional.....	27
3.1.5 Bloqueio intraventricular.....	27
3.1.6 Ritmo sinusal, fibrilação atrial e estimulação do VD.....	28
3.1.7 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (em %) por ecocardiografia transtorácica.....	28
3.1.8 Uso de medicações para tratamento de insuficiência cardíaca e antiarrítmico.....	29
3.1.9 Tempo de seguimento.....	30
3.1.10 Complicações pós implante de CDI e troca durante seguimento...	31
3.1.11 Comparação geral entre os grupos.....	31
3.2 MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS E CURVA ATUARIAL DE SOBREVIVÊNCIA.....	32
3.3 PREDITORES DE MORTALIDADE NOS PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA E TAQUICARDIA VENTRICULAR SUSTENTADA (ANÁLISE UNIVARIÁVEL) E PREDITORES INDEPENDENTES DE MORTALIDADE (ANÁLISE MULTIVARIÁVEL).....	33
3.4 CAUSAS DE ÓBITO E CURVA DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE SÚBITA).....	35
3.5 ESTRATIFICAÇÃO PARA FEVE.....	37
3.6 PRIMEIRA TERAPIA APROPRIADA DO CDI.....	38
3.7 CARACTERÍSTICAS DAS TERAPIAS APROPRIADAS E INAPROPRIADAS APRESENTADAS PELO GRUPO CDI.....	39
3.8 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA PARA TEMPESTADE ARRÍTMICA E PARA TIPO DE TERAPIA (ATP OU CHOQUE).....	41
3.9 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TAQUICARDIA VENTRICULAR.....	43

3.10 INDUÇÃO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV) NO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO (EEF).....	44
4 DISCUSSÃO.....	45
4.1 ACHADOS PRINCIPAIS.....	45
4.2 REDUÇÃO NO RISCO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS E MORTE SÚBITA.....	45
4.3 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS, ELETROCARDIOGRÁFICAS E DE FUNÇÃO VENTRICULAR NOS PACIENTES CHAGÁSICOS COM CDI E CONTROLE.....	47
4.4 CAUSAS DE MORTALIDADE.....	49
4.5 COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS.....	50
4.6 EFEITOS DO CDI ESTRATIFICADOS PARA FEVE ($\geq 40\%$ E $< 40\%$).....	52
4.7 TERAPIAS DO CDI.....	53
4.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	55
4.9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	56
5 CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXOS.....	64
APÊNDICE.....	65
APÊNDICE A – Características clínicas, fração de ejeção e eletrocardiograma dos pacientes do grupo I.....	65
APÊNDICE B – Características clínicas, fração de ejeção e eletrocardiograma dos pacientes do grupo II.....	69
APÊNDICE C – Desfecho clínico de óbito e recorrência da taquicardia ventricular para o grupo I.....	71
APÊNDICE D – Desfecho clínico de óbito e recorrência da taquicardia ventricular para o grupo II.....	74
APÊNDICE E – Registro das arritmias no grupo I pelo CDI.....	75
APÊNDICE F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	79
APÊNDICE G – Artigo submetido à revista com Qualis Capes na Área de Medicina 1.....	84

INTRODUÇÃO

Após um século de sua descrição, a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública na América Latina, inclusive no Brasil. Dados da Organização Panamericana de Saúde estimavam que em 2005 haviam 7,7 milhões de indivíduos infectados (1,9 milhões só no Brasil) e 20% da população da América latina estavam em risco (109 milhões) (AGUILAR et al., 1999; OPAS, 2006). E mais ainda, devido às migrações populacionais, a doença de Chagas tem se tornado problema de saúde pública nos EUA, Canadá e Europa onde tem se verificado aumento do número de infectados (SCHMUNIS, 2007; BERN E MONTGOMERY, 2009; GASCON, BERN E PINAZO, 2009; GUERRI-GUTTENBERG et al., 2008).

Na história natural da Doença de Chagas destacam-se três fases: aguda, indeterminada e crônica. A forma aguda em geral é assintomática ou manifesta-se como doença febril auto limitada. Após sua resolução, inicia-se a forma indeterminada, caracterizada pela sorologia e/ou exames parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, mas sem manifestação de sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas (cardíacas e extra cardíacas) ao ECG, radiografia de tórax e em outros estudos radiológicos (esôfago e cólon) (BARRETTO, 1995; DIAS, 1989). A forma indeterminada permanece em 60 a 70% dos indivíduos infectados sendo que o restante desenvolve a forma crônica da doença caracterizada pelo comprometimento cardíaco e/ou digestivo geralmente 10 a 30 anos após a infecção inicial (DIAS, 1995).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica de maior relevância. Seu espectro clínico inclui a insuficiência cardíaca com predomínio sistêmico associado à miocardiopatia dilatada e com acometimento do ventrículo direito (VD) o que tem sido identificado como aspecto marcante dessa enfermidade (ACQUATELLA E SCHILLER, 1988; MARIN-NETO, MARZULLO E SOUSA, 1988; GARZON, 1979). Compõe ainda o quadro clínico a presença de fenômenos tromboembólicos pulmonares ou sistêmicos relacionados à presença de trombos intracavitários em áreas de aneurismas e disfunção autonômica (JUNQUEIRA et al., 1985). Destaca-se por último a morte súbita e os distúrbios do ritmo cardíaco divididos nas bradiarritmias (doença do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares) e nas taquiarritmias tanto de

origem supraventricular como as de origem ventricular (taquicardia ventricular não sustentada e taquicardia ventricular sustentada).

Acredita-se que a morte súbita represente 55 a 65% das mortes nessa doença e tem papel relevante desde as primeiras descrições por Carlos Chagas. Há substancial evidência que a taquicardia ventricular sustentada (TVS) degenerando para fibrilação ventricular (FV) represente o principal mecanismo (MARIN NETO, SIMOES E SARABANDA, 1999; RASSI JR, RASSI E MARIN NETO, 2010; RASSI JR, RASSI E MARIN NETO, 2009; RASSI et al., 1995). Entre os fatores que predizem mortalidade nesta população destacam-se a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), TVS e a disfunção ventricular esquerda.

Embora frequentemente assintomática, evidências clínicas apontam que TVNS documentada em Holter 24h correlaciona-se com mortalidade significativamente maior na cardiopatia chagásica crônica (CARRASCO et al., 1994; SANTANA, 1987). Escore de risco recentemente publicado para cardiopatia chagásica (RASSI et al., 2006) apoiam as evidências do pior prognóstico relacionado à presença de TVNS. Em avaliação prospectiva de 424 pacientes com CCC em busca de preditores de mortalidade excluindo-se idade maior que 70 anos, TVS e marcapasso definitivo prévio foi evidenciado que a presença de TVNS foi preditor independente de maior mortalidade na análise multivariada de Cox na comparação com o grupo sem arritmia. Também, evidências apontam que a presença de TVNS tenha mesmo prognóstico ominoso que a presença de TVS. Em recente avaliação de 56 pacientes com CCC sendo 28 com TVNS e 28 com TVS evidenciou-se mortalidade comparável entre os 2 grupos (SARABANDA e MARIN-NETO, 2011).

Para acrescentar, a presença de TVS é um importante indicador de prognóstico dessa enfermidade, principalmente quando relacionado à disfunção ventricular (RASSI et al., 1995; LORGA et al., 1991; SCANAVACCA et al., 1990). Em estudo prévio, no seguimento de 42 pacientes com TVS monomórfica sem tratamento ou em tratamento com drogas antiarrítmicas da classe I relatou-se mortalidade de 75% em 2 anos e de quase 100% em 8 anos (RASSI et al., 1995). Em outro estudo com 35 pacientes com TVS em tratamento com amiodarona verificou-se naqueles com CF I e II ausência de óbito e taxa de recorrência de 30% em 1 ano (SCANAVACCA et al., 1990). Todavia, os pacientes em CF III e IV apresentaram mortalidade de 40% e recorrência de 100% no mesmo período (SCANAVACCA, et al., 1990).

Por fim, comparativamente a cardiopatia isquêmica e dilatada, a presença de disfunção ventricular esquerda tem papel importante em prever mortalidade total na CCC. Recente estudo acima citado que incluiu 56 pacientes chagásicos sendo 28 com TVS e 28 com TVNS mostrou que um limite de corte de 40% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) apresentava acurácia para prever morte súbita e um valor de 38% da FEVE para prever mortalidade por todas as causas (SARABANDA e MARIN-NETO, 2011). Citando novamente o escore de risco apresentado (RASSI et al., 2006), a presença de disfunção ventricular esquerda foi importante fator prognóstico independente para prever mortalidade em grupo de 424 pacientes com CCC excluindo-se a presença de TVS.

Entretanto, vale recordar que os eventos de morte súbita também ocorrem em pacientes com corações pouco comprometidos e função ventricular preservada (STERNICK et al., 2006).

A morte súbita não é exclusiva da CCC sendo frequente e de grande relevância na prática clínica nas cardiopatias isquêmica e dilatada. Nas miocardiopatias de outras etiologias, em especial as de origem isquêmica, as arritmias ventriculares são as responsáveis pela maior parte dos casos de morte súbita (HUIKURI, CASTELLANOS, MYERBURG, 2001). Em 1980, foi implantado o primeiro cardiodesfibrilador implantável (CDI) em uma mulher jovem com fibrilação ventricular recorrente fornecendo nova abordagem nos casos de morte súbita cardíaca abortada (MIROWSKI et al., 1980). Nos anos subsequentes o perfil de indicações do implante de CDI se expandiu. Visando a prevenção primária e secundária de morte súbita, o cardiodesfibrilador implantável tem sua eficácia comprovada amplamente em vários estudos randomizados com milhares de pacientes principalmente para as cardiopatias isquêmicas e dilatadas idiopáticas sendo constatada sua efetividade em reduzir morte súbita e mortalidade por todas as causas (DIMARCO, 2003; REIFFEL, 2005). Mais especificamente para prevenção secundária de morte súbita, metanálise dos estudos randomizados AVID, CIDS e CASH, os quais embasam a indicação de implante de CDI para pacientes com taquicardia ventricular sustentada comprovaram redução de mortalidade por todas as causas na utilização do CDI em comparação ao tratamento antiarrítmico convencional ou padrão, ressaltando que a CCC não foi contemplada nesses estudos (CONNOLLY et al., 2000^b).

Poucos estudos tem avaliado o prognóstico dos pacientes submetidos a implante de CDI portadores CCC. Um dos primeiros estudos, comparou 20 pacientes

com CCC a 35 pacientes com cardiopatia isquêmica portadores de CDI demonstrando que em 6 meses pós implante 85% dos pacientes com CCC apresentavam choque apropriado versus 51% dos pacientes com cardiopatia isquêmica (RABINOVICH et al., 1999). Nessa linha, outro estudo avaliando a frequência de eventos arrítmicos nos pacientes com CCC submetidos a implante de CDI, em 46 pacientes houve alta taxa de terapias no período de seguimento de 587+/- 439 dias (CARDINALLI NETO, GRECO E BESTETTI, 2006). Trinta e um pacientes receberam choque apropriado do dispositivo e *Anti-tachicardia pacing* (ATP), 5 pacientes receberam apenas ATP e 1 paciente apenas choque totalizando 80% de pacientes recebendo terapia apropriada.

Quanto aos preditores de mortalidade nos pacientes com CCC tratados com CDI, destaca-se artigo de 2007 que em análise de 90 pacientes consecutivos com CCC submetidos a implante do CDI estando todos em uso de amiodarona e com FEVE média de 47%; no seguimento de 756+/- 581 dias o único preditor de mortalidade na análise multivariada foi o número de choques do CDI nos 30 dias pós implante constatando a tendência de alta prevalência de terapias apropriadas verificada previamente (71% apresentaram terapia apropriada) (CARDINALLI-NETO et al., 2007). Entretanto, nesse estudo foi verificada alta taxa de mortalidade anual (16%) quando da comparação de pacientes com CDI e cardiopatias de outras etiologias e mais, quando da comparação indireta com pacientes com CCC tratados exclusivamente com droga antiarrítmica (SARABANDA E MARIN-NETO, 2011; RASSI JR, RASSI S E RASSI, 2001; SCANAVACCA, et al., 1990). Assim, concluiu-se que os dados não comprovam a superioridade do CDI em relação à droga antiarrítmica ressaltando a necessidade de ensaios randomizados na CCC com TVS (RASSI, 2007).

Recente trabalho proveniente de registro latino americano de CDI avaliou 148 pacientes chagásicos (CCC) submetidos a implante do dispositivo verificando na análise multivariada que a FEVE menor que 30% e idade maior que 65 anos foram preditores independentes de mortalidade colocando a função ventricular esquerda em papel relevante para predizer mortalidade por todas as causas (TORO et al., 2011). Esses dados divergiram de resultados prévios na literatura onde a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não prediz mortalidade (CARDINALLI-NETO et al., 2007).

Vale lembrar que evidências apontam para que tempestade elétrica tratada com choques do CDI levem a um paradoxal aumento de mortalidade por falência ventricular levando a quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva tanto nos

estudos onde a indicação do dispositivo foi para prevenção primária ou secundária (EXNER et al., 2001; HENRY et al., 2007). A tempestade arritmica pode refletir doença miocárdica mais avançada, entretanto os pacientes que recebem choques têm elevações de troponina detectáveis consistente com possível injúria miocárdica (HURST et al., 1999; JOGLAR et al., 1999). Em avaliação de 457 pacientes que receberam o CDI no estudo AVID verificou-se que 274 pacientes (60%) receberam 1 ou mais terapias apropriadas durante seguimento (EXNER et al., 2001). Desses, 90 pacientes (20%) apresentaram tempestade elétrica que foi fator de risco significativo para morte independente da fração de ejeção e outras variáveis prognósticas. Em subestudo do MADIT II, no seguimento de 719 pacientes com cardiopatia isquêmica e FEVE < 30% submetidos a implante de CDI para prevenção primária, tempestade arritmica ocorreu em 4% e 20% apresentaram pelo menos 1 episódio de TVS ou fibrilação ventricular (FV) tratados pelo CDI (HENRY et al., 2007). Na análise multivariada, tanto a presença de tempestade arritmica quanto a presença de FV/TVS foram preditores independentes de maior mortalidade.

Posto acima, associando a elevada frequência de choques nos pacientes com CCC tratados com CDI e a evidência que a o choque pode estar relacionado como preditor independente de mortalidade nessa população por falência ventricular em comparação com os pacientes com CDI que não recebem choque, dúvidas surgiram quanto ao real benefício deste dispositivo para a cardiopatia chagásica. A ausência de estudos tanto observacionais quanto randomizados comparando CDI versus drogas antiarrítmicas nessa população reforçam ainda mais esses questionamentos. E ainda, estão por se determinar quais variáveis predizem mortalidade no grupo tratado com CDI tendo em vista as divergências dos estudos prévios.

Assim, o objetivo primordial do estudo foi comparar a mortalidade por todas as causas entre um grupo de pacientes com CCC e TVS tratados exclusivamente com amiodarona antes que o desfibrilador estivesse disponível, a um grupo com CCC e TVS tratado com amiodarona e CDI. E por fim, identificar variáveis que predizem mortalidade nessa população.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

1. Comparar a mortalidade por todas as causas de pacientes com cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada tratados com cardiodesfibrilador implantável (CDI) e amiodarona (Grupo CDI) em relação aos pacientes tratados exclusivamente com a droga antiarrítmica amiodarona (Grupo controle) em período de 5 anos.

1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Identificar variáveis clínicas, eletrocardiográficas e de função ventricular que predizem mortalidade por todas as causas nos pacientes chagásicos com taquicardia ventricular sustentada submetidos a tratamento com cardiodesfibrilador implantável e/ou tratamento exclusivo com amiodarona.

2. Comparar a mortalidade dos dois grupos (CDI e controle) estratificados pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 40%.

3. Comparar o perfil de mortalidade entre os dois grupos pela causa de óbito (morte súbita, morte por insuficiência cardíaca e morte não cardíaca).

4. Apresentar de forma descritiva o perfil das arritmias e das terapias apropriadas e inapropriadas observadas no grupo tratado com CDI.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

Com o objetivo de análise comparativa o estudo se constituiu de 2 grupos. O **grupo I** (CDI), os pacientes foram recrutados no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010 portadores de cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada acompanhados no ambulatório de arritmia do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF-FUC) submetidos a implante de cardiodesfibrilador para prevenção secundária de morte súbita. No **grupo II** (controle) os pacientes foram recrutados no período de maio de 1996 a agosto de 1999, portadores de cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada, acompanhados no Ambulatório de Arritmias ou internados na Enfermaria de Cardiologia do Hospital das Clínicas da FMRP, Ribeirão Preto. Nesse período o cardiodesfibrilador implantável (CDI) ainda não era terapia disponível neste hospital e os pacientes foram tratados exclusivamente com amiodarona. Em 76 pacientes (**grupo I**) e em 28 pacientes (**grupo II**) foram preenchidos os seguintes critérios de inclusão:

- (i) documentação eletrocardiográfica de TVS espontânea ou que apresentaram TVS durante estudo eletrofisiológico como parte de investigação de síncope,
- (ii) idade superior a 18 anos;

e de exclusão:

- (i) coronariopatia associada (qualquer lesão $\geq 50\%$ na cinecoronariografia);
- (ii) concomitância de outra cardiopatia, como valvopatia, cardiopatia hipertensiva ou outras cardiomiopatias.

O diagnóstico de CCC foi definido pela positividade de dois testes sorológicos diferentes (reação de imunofluorescência e hemaglutinação) associados à disfunção ventricular esquerda segmentar ou global avaliada pelo ecocardiograma com padrão compatível com essa cardiopatia e/ou distúrbio de condução intraventricular do estímulo elétrico cardíaco ao eletrocardiograma.

Denominou-se taquicardia ventricular sustentada (TVS) quando a duração era superior a 30s ou havia instabilidade hemodinâmica, requerendo interrupção por cardioversão elétrica. No estudo eletrofisiológico definiu-se TVNS como a indução de 5 ou mais batimentos ventriculares repetitivos e duração inferior a 30 segundos (JOSEPHSON ME, 1993).

Os pacientes com queixa de dor precordial ou com mais de dois fatores de risco para coronariopatia foram submetidos à cinecoronariografia para exclusão de doença coronariana aterosclerótica.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF-FUC). Todos os pacientes foram informados da natureza do estudo e dos métodos utilizados e assinaram termo de consentimento pós-informação.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Protocolo de estudo

Todos os pacientes foram prospectivamente submetidos à avaliação clínica inicial que incluiu o eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico (ECO) e cineangiocoronariografia para exclusão de coronariopatia nos casos indicados. O estudo eletrofisiológico invasivo não foi realizado como parte do protocolo do estudo, sendo indicado para investigação de síncope ou para mapeamento e ablação do substrato arritmogênico por indicação do corpo clínico da instituição. Quando empregada, a estimulação ventricular programada utilizou estimulação de ápice do ventrículo direito com ciclos de frequência decrescente de 600, 500 e 430 ms com aplicação de no máximo 3 extra estímulos na diástole ventricular após 8 batimentos da estimulação ventricular. A avaliação clínica enfatizou os sintomas relacionados à arritmia (síncope e pré-síncope), a determinação da classe funcional, segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA) e a investigação de enfermidades concomitantes.

2.2.2 Exames complementares

Em todos os pacientes foram considerados para análise os seguintes exames complementares:

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma basal (ECG) foi registrado nas 12 derivações padronizadas. No ECG considerou-se para análise: a presença de bloqueios intraventriculares (BRD, BRE, BDAS e BDPI), isolados ou associados, áreas eletricamente inativas (AEI); alterações da repolarização ventricular (ARV); bloqueios atrioventriculares (BAV) e ritmo de marcapasso (MP).

Avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma foi utilizado como critério de inclusão no estudo, sendo que todos os pacientes tinham sido submetidos à ecocardiograma bidimensional transtorácico por diferentes observadores nos últimos doze meses. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi avaliada através do método de Simpson. Os diâmetros das cavidades cardíacas e a mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo foram avaliados em todos os pacientes.

Cineventriculografia esquerda e cinecoronariografia

Em pacientes com dor torácica ou acima de 2 fatores de risco para coronariopatia realizou-se a cinecoronariografia pela técnica de Judkins.

2.2.3 Data de entrada, estratégia terapêutica e desfechos clínicos

A data de entrada dos pacientes no estudo foi definida como sendo a data do implante do cardiodesfibrilador para o **grupo I** (CDI) e a data da consulta em que foi definido o diagnóstico de TVS para o **grupo II** (controle).

De modo geral, o tratamento padrão para os pacientes com disfunção ventricular foi adotado incluindo digital, diurético, beta bloqueador, inibidor da

enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em doses máximas toleradas conforme diretriz para tratamento de insuficiência cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia; amiodarona foi o fármaco de escolha no tratamento de arritmias ventriculares complexas; antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes foram utilizados na prevenção de fenômenos tromboembólicos. Os medicamentos utilizados no início da investigação e ao término da mesma foram satisfatoriamente anotados para cada paciente.

Quanto à periodicidade das revisões clínicas, estas ocorreram em períodos trimestrais. Dados relativos à sobrevivência, bem como ao mecanismo de óbito foram colhidos em 2012 para o **grupo I** e em 2001 para o **grupo II** (data da última avaliação), por meio de visitas clínicas ou contatos telefônicos.

Os óbitos foram classificados baseados nas categorias de HinkleThaler como sendo de causas cardíacas (morte súbita ou morte cardíaca não súbita) ou de causas não-cardiovasculares (HINKLE E THALER, 1982). 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.

Para o **grupo I** (CDI), nas visitas trimestrais realizava-se interrogação do dispositivo contabilizando os eventos arrítmicos registrados. Os eventos arrítmicos foram divididos entre terapia apropriada ou inapropriada. Como terapia apropriada definiu-se: 1) Fibrilação ventricular (FV): arritmia ventricular com comprimento de ciclo ≤ 240 ms (≥ 250 bpm); 2) Taquicardia ventricular (TV): arritmia ventricular regular (monomórfica) ou irregular (polimórfica) com comprimento de ciclo > 240 ms (< 250 bpm). Taquicardia ventricular rápida foi definida como TV com comprimento de ciclo ≤ 320 ms (≥ 188 bpm) e > 240 ms (< 250 bpm). TV lenta foi definida como TV com comprimento de ciclo ≤ 500 ms (≥ 120 bpm) and > 320 ms (< 188 bpm). Tempestade elétrica foi definida como a ocorrência de TV ou FV resultando em intervenção do dispositivo (estimulação antitaquicardia e/ou choque) 3 ou mais vezes em um período de 24h (EXNER et al., 2001). Terapia com choque foi considerada inapropriada quando a terapia do CDI foi aplicada a taquicardia supraventricular, ruído e dupla contagem de onda R. A programação do dispositivo

foi realizada de acordo com as necessidades individuais tendo programação básica para diagnóstico e tratamento da taquicardia.

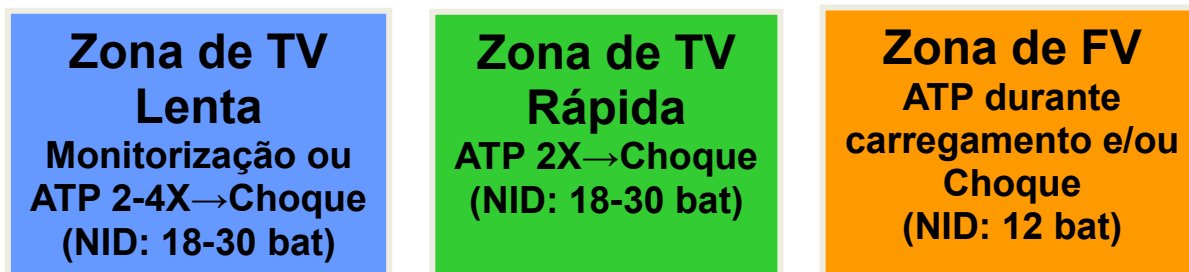


Figura 1 – Faixas de programação do cardiodesfibrilador para diagnóstico e tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. NID (número de intervalos para diagnóstico), ATP (sobrestimulação).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, a análise foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis classificatórias calculou-se as frequências absolutas e relativas.

Para se comparar as diversas medidas entre dois grupos foi empregado, para variáveis contínuas, o teste t student no caso em que as variáveis apresentavam distribuição gaussiana, nos dois grupos. Nos casos, em que não se observou a normalidade nos dois grupos foi empregado o teste não paramétrico de Mann Whitney. Para variáveis categorizadas foi empregado o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, quando as frequências esperadas eram menores do que 5. Para efeito de análise empregou-se um nível de significância de 5%. O programa SAS 9.2 foi utilizado.

As funções de sobrevivência para pacientes divididos em dois grupos (CDI e controle) foram estimadas por Kaplan-Meier e estratificadas pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE < 40%, FEVE ≥ 40%). As funções de sobrevivência foram comparadas através do teste de log-rank. A probabilidade de ocorrência de uma variável de desfecho por efeito independente de uma variável preditora ou fator de risco será estimada pelo método de regressão proporcional de Cox.

3 RESULTADOS

3.1 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DE AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR ENTRE OS PACIENTES COM CDI (GRUPO I) E CONTROLE (GRUPO II).

Os resultados das variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e desfecho clínico nos pacientes chagásicos com TVS tratados com CDI e tratados exclusivamente com amiodarona estão discriminados nos anexos A, B, C, D e E. A comparação dos seus resultados é descrita a seguir:

3.1.1 Idade

A média e o desvio-padrão das idades dos pacientes que compõem a casuística deste estudo foram de $57,2 \pm 11,1$ anos para os pacientes com CDI e de $54 \pm 10,7$ anos para os pacientes controle. Os valores mínimo, máximo, média e desvio-padrão dos dois grupos estão descritos na tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,19$).

Tabela 1 – Valor mínimo, máximo, média e desvio-padrão da variável idade (em anos), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
I	30	78	57,2	11,7
II	30	74	54	10,7
Total	30	78	56,3	11,1

Teste t de Student ($p = 0,19$)

3.1.2 Gênero

A distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo a variável gênero está descrita na tabela 2. No grupo I, 48 pacientes (63,1%) eram do gênero masculino e 28 do feminino e no grupo II, 18 pacientes (64,3%) eram do gênero masculino e 10 do feminino. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,91$).

Tabela 2 – Distribuição da variável gênero em pacientes com CDI (grupo I) e Controle (grupo II)

Grupos	Gênero		Total	% Gênero masculino
	Masculino	Feminino		
I	48	28	76	63,1
II	18	10	28	64,3
Total	66	38	104	63,4

Teste do Qui-quadrado ($p = 0,91$)

3.1.3 Síncope

A tabela 3 mostra a distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo a presença de síncope (S). No grupo I, episódios de síncope ocorreram em 45 pacientes e no grupo II episódios de síncope ocorreram em 12 pacientes. A comparação entre os grupos não demonstrou diferença significativa entre eles ($p = 0,13$).

Tabela 3 – Distribuição da variável síncope (S), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	Síncope		Total	% S
	Presente	Ausente		
I	45	31	76	59
II	12	16	28	42
Total	57	47	104	55

Teste do Qui-quadrado ($p = 0,13$)

3.1.4 Classe funcional

A tabela 4 mostra a distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo a variável classe funcional para insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA). No grupo I, 70 pacientes (92,1%) estavam em classe I/II, 6 (7,9%) em classe III. No grupo II, os 28 pacientes (100%) estavam em classe I/II. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,18$).

Tabela 4 – Distribuição da variável classe funcional (NYHA), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	I/II n (%)	III n (%)	Total
I	70 (92,1)	6 (7,9)	76
II	28 (100)	0 (0)	28
Total	98 (94,2)	6 (5,3)	104

Teste Exato de Fisher ($p = 0,13$)

3.1.5 Bloqueio intraventricular

A tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo a presença de bloqueio intraventricular. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,25$).

Tabela 5 – Distribuição da variável bloqueio intraventricular em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	Bloqueio intraventricular (BIV)				Total n (%)
	BRD + BDAS n (%)	BRD n (%)	BRE n (%)	DCIV inespecífico n (%)	
I	17(22,3)	9 (11,8)	7 (9,2)	17(22,4)	50 (65,8)
II	8 (28,5)	0	7 (25)	0	15 (53,6)
Total	25 (24)	9(8,6)	14 (13,5)	17 (16,3)	65 (58,9)

Teste do Qui-quadrado ($p = 0,25$)

3.1.6 Ritmo sinusal, fibrilação atrial e estimulação do VD

A tabela 6 mostra a distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo a presença de estimulação ventricular artificial do VD, ritmo sinusal e fibrilação atrial. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,81$ e $0,61$) para as variáveis estimulação do VD e ritmo sinusal e houve diferença para a variável fibrilação atrial ($p = 0,04$).

Tabela 6 – Distribuição das variáveis estimulação ventricular artificial no VD, ritmo sinusal e fibrilação atrial (FA), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	Est. VD n (%)	Ritmo sinusal n (%)	FA n (%)
I	7 (9,2)	65 (85,5)	10(13,1)
II	3 (7,1)	25 (89,3)	0(0,0)
Valor de p	0,81	0,61	0,04

Teste do Qui-quadrado

3.1.7 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (em %) por ecocardiografia transtorácica

A média e o desvio-padrão da fração de ejeção do VE, avaliada por ecocardiografia transtorácica, nos pacientes que compõem a casuística deste estudo foi $39,2 \pm 12,8$ % nos pacientes com CDI (grupo I) e de $41,7 \pm 10,5$ % nos pacientes controle (grupo II). A porcentagem de pacientes estratificados pelos valores da fração de ejeção do VE, nos grupos I e II, estão descritos na tabela 7. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,17$).

Tabela 7 - Valor da média e desvio-padrão da fração de ejeção do VE, avaliada pela ecocardiografia transtorácica e a divisão segundo os estratos (FEVE<30%, 30-39%, 40-49% e >50%), em pacientes com CDI (Grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	FEVE (%)				Média ± Desvio padrão
	< 30	30 - 39	40 - 49	> 50	
I	19 (25%)	23 (30%)	19 (25%)	15 (20%)	39,2 ± 12,8
II	3 (11%)	6 (21%)	14 (50%)	5 (18%)	41,7 ± 10,5
Total	22 (21%)	29 (28%)	33 (32%)	20 (19%)	39,88 ± 12,3

Teste t de Student para as médias da fração de ejeção (p = 0,17)

Adicionalmente a comparação das médias da fração de ejeção do VE obtidas pela ecocardiografia transtorácica, foi feita a comparação segundo os estratos de FEVE < 30%, FEVE 30 - 39%, FEVE 40 - 49% e FEVE > 50% e não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo I (CDI) em relação ao grupo II (p = 0,08). Entretanto, verifica-se tendência a maior proporção de pacientes com FEVE < 40% no grupo tratado com CDI (55%), versus o grupo controle (32%).

3.1.8 Uso de medicações para tratamento de insuficiência cardíaca e antiarrítmico

Quanto ao uso de medicações, foi comparada a porcentagem de pacientes em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueador (BB), espironolactona, amiodarona, dose média do uso da amiodarona entre os pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a IECA/BRA (p = 0,72), espironolactona (p = 0,10) e amiodarona (p = 0,18). Houve diferença estatística em relação ao uso de beta bloqueador (p < 0,0001) e a dose média de amiodarona em miligramas (p = 0,002). Dados apresentados na tabela 8.

Quanto aos efeitos colaterais do uso de amiodarona, verificou-se que no grupo CDI 20 pacientes (26%) desenvolveram hipotireoidismo em consequência do uso da droga sem suspensão da mesma, 2 (2%) pacientes desenvolveram retinopatia com 1 suspensão da medicação e 7 apresentaram pigmentação da pele (9%) sem necessidade de parar seu uso. Quanto à toxicidade pulmonar, esta se

desenvolveu em 3 (4%) pacientes havendo necessidade de suspensão da mesma e tratamento com prednisona. Para o grupo controle, 5 pacientes desenvolveram hipotireoidismo (17,8%) e 1 caso de hipertireoidismo, 1 paciente desenvolveu toxicidade pulmonar, 2 apresentaram pigmentação da pele sem necessidade de parar seu uso e 3 desenvolveram bradicardia sintomática.

Tabela 8 – Porcentagem de pacientes em uso de IECA/BRA, beta bloqueador (BB), espironolactona, amiodarona e dose média da amiodarona em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	IECA/BRA n (%)	BB n (%)	Espironolactona n (%)	Amiodarona n (%)	Dose amiodarona (mg)
I	67 (88)	69 (91)	35 (46)	69 (91)	259 ± 14
II	26 (93)	5 (18)	8 (28)	28 (100)	332 ± 61
p	0,72	< 0001	0,11	0,18	0,002

3.1.9 Tempo de seguimento

Os 76 pacientes do grupo I (CDI) tiveram seguimento médio de 32,9 ± 16,8 meses com variação entre 1 mês e 76 meses e os pacientes do grupo II (controle) tiveram seguimento médio de 35,5 ± 17,7 meses com variação entre 1 mês e 74 meses. Seguimento completo foi obtido em 94% (72/76) nos pacientes do grupo I e 100% (28/28) nos pacientes do grupo II. No grupo I (CDI) três pacientes foram submetidos a transplante cardíaco sendo um por arritmia refratária 1 mês após o implante e 2 por progressão de insuficiência cardíaca com 32 e 42 meses após o implante. Os valores mínimo, máximo, média e desvio-padrão dos dois grupos estão descritos na tabela 9. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,22$).

Tabela 9 – Valor mínimo, máximo, média e desvio-padrão do tempo de seguimento (em meses), em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

Grupos	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
I	1	76	32,9	16,8
II	1	74	35,5	17,7

Teste t de Student ($p = 0,22$)

3.1.10 Complicações pós implante de CDI e troca durante seguimento

Ocorreram quatro complicações relacionadas ao implante do dispositivo. Um paciente apresentou pneumotórax que necessitou de drenagem torácica e três pacientes necessitaram de reposicionamentos do eletrodo ventricular. Um paciente por aumento de limiar de comando ventricular no primeiro pós operatório, o segundo paciente devido à baixa sensibilidade ventricular também no primeiro pós operatório e o terceiro por perfuração do ventrículo direito identificada no quarto pós operatório que necessitou de duas abordagens para posicionamento definitivo do eletrodo. Não ocorreram óbitos ou infecções relacionadas ao implante do CDI.

Durante seguimento, três pacientes submeteram-se a troca do gerador sendo 2 casos por indicação de troca eletiva (ERI) e 1 caso onde se optou por trocar CDI bicameral para CDI associado à terapia de ressincronização cardíaca após 4 anos do implante.

3.1.11 Comparação geral entre os grupos

A tabela 10 exibe a distribuição dos pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II), segundo as características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e tempo de seguimento e a comparação estatística entre os grupos. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ou número (%) de pacientes.

Tabela 10 – Características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e tempo de seguimento em pacientes com CDI (grupo I) e controle (grupo II)

	Grupo CDI	Grupo controle (não CDI)	Valor P
N	76	28	
Idade, anos	57 ± 11	54 ± 10	0.19
Gênero masculino, n (%)	48 (63%)	18 (64%)	0.91
Síncope, n (%)	45 (59%)	12 (42%)	0.13
Classe funcional NYHA			0.18
NYHA I/ II, n (%)	70 (92%)	28 (100%)	
NYHA III, n (%)	6 (8%)	0	
Distribuição da fração ejeção VE			0.08
FEVE ≥ 50%, n (%)	15 (20%)	5 (18%)	
FEVE 40-49%, n (%)	19 (25%)	14 (50%)	
FEVE 30-39%, n (%)	23 (30%)	6 (21%)	
FEVE < 30%, n (%)	19 (25%)	3 (11%)	
Fração ejeção VE, %	39 ± 12	41 ± 10	0.17
ECG			
Ritmo sinusal, n (%)	65 (85%)	25 (89%)	0.61
Bloqueio de ramo, n (%)	50 (65%)	15 (53%)	0.25
Medicações			
IECA/BRA, n (%)	67 (88%)	26 (92%)	0.72
Beta-bloq, n (%)	69 (90%)	5 (17%)	< 0.0001
Espironolactona, n (%)	35 (46%)	8 (28%)	0.10
Amiodarona, n (%)	69 (90%)	28 (100%)	0.18
Dose amiodarona, mg	259 ± 139	332 ± 61	0.002
Seguimento (meses)	33 ± 16	35 ± 17	0.22

Dados são expressados como média ± desvio padrão ou número (%) de pacientes. Teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t de student para variáveis contínuas. IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mg = miligramas; CF NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

3.2 MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS E CURVA ATUARIAL DE SOBREVIVÊNCIA

Quanto ao objetivo primário, mortalidade por todas as causas, ocorreram 10 óbitos (13%) nos pacientes chagásicos com CDI (grupo I) e 9 óbitos (32%) no grupo controle (grupo II). Vale ressaltar que a taxa anual de mortalidade foi de 4,7% para o grupo tratado com CDI e de 11% para o grupo controle. A curva de sobrevivência

livre de eventos para morte por todas as causas e expressa pelo método de Kaplan-Meier e os resultados da regressão de Cox sob a forma de *Hazard Ratio* (HR), intervalo de confiança de 95% e valor de p estão expressos na figura 2. Ressalta-se ainda a convergência das curvas para o tempo de seguimento de 5 anos com semelhantes taxas de sobrevida (71% grupo CDI e 67% grupo controle).

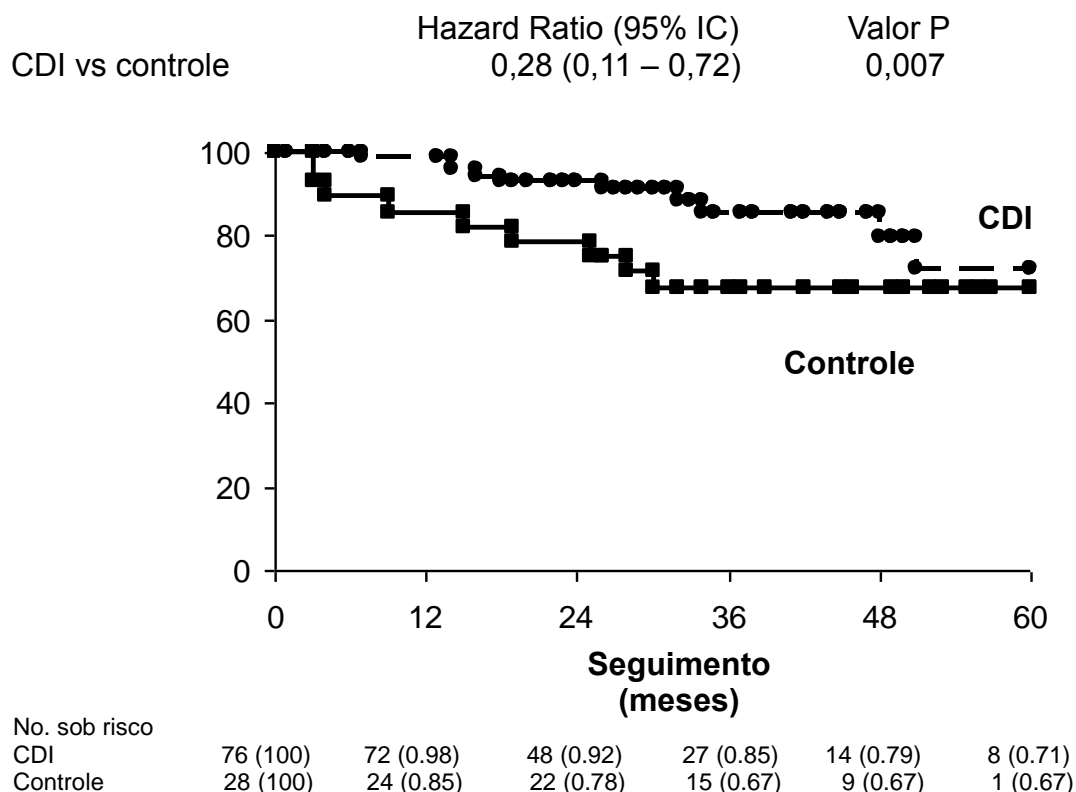


Figura 2. Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle (Kaplan-Meier)

3.3 PREDITORES DE MORTALIDADE NOS PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA E TAQUICARDIA VENTRICULAR SUSTENTADA (ANÁLISE UNIVARIÁVEL) E PREDITORES INDEPENDENTES DE MORTALIDADE (ANÁLISE MULTIVARIÁVEL)

Treze variáveis dicotômicas com potencial de predizer o prognóstico de pacientes com CCC e taquicardia ventricular sustentada foram inicialmente avaliadas pelo modelo de Cox, com o objetivo de se calcular o risco proporcional de óbito relacionado a cada uma das variáveis, separadamente (análise univariável). As

variáveis estudadas, categorizadas em sim ou presente “versus” não ou ausente, foram as seguintes: 1) variáveis demográficas: gênero feminino e idade superior a 70 anos; 2) variáveis clínicas: síncope e classe funcional III/IV da NYHA; 3) variáveis eletrocardiográficas: ritmo sinusal e bloqueio completo de ramo esquerdo e direito classificados como bloqueio de ramo; 4) variáveis ecocardiográficas: fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40%; 5) uso de medicações: inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina, beta bloqueador e espirolactona; 6) presença do cardiodesfibrilador implantável para tratamento da taquicardia ventricular. Os resultados, expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p, estão listados na tabela 11.

Tabela 11 – Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS: análise univariável (modelos de Cox)

Variável	HR (95% IC)	Valor P
Análise univariada		
Terapia CDI vs não CDI	0.46 (0.18 – 1.13)	0.091
Idade (> 70 vs ≤ 70 anos)	2.21 (0.73 – 6.73)	0.162
Sexo (F vs M)	2.59 (1.04 – 6.43)	0.041
Síncope (sim vs não)	0.77 (0.31 – 1.89)	0.565
NYHA (classe 3 vs 1, 2)	1.09 (0.14 – 8.20)	0.936
FE VE (< 40% vs ≥ 40%)	4.71 (1.56 – 14.23)	0.006
Ritmo sinusal (sim vs não)	1.66 (0.48 – 5.71)	0.419
Bloqueio de ramo (sim vs não)	0.59 (0.24 – 1.46)	0.255
IECA ou BRA (sim vs não)	2.11 (0.28 – 15.96)	0.467
Beta-bloq (sim vs não)	0.64 (0.26 – 1.60)	0.341
Espironolactona (sim vs não)	2.40 (0.94 – 6.10)	0.066
Amiodarona (sim vs não)	1.00 (1.00 – 1.01)	0.108

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CF NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

Na análise univariável, as variáveis que estiveram associadas a maior risco de óbito foram: gênero feminino (HR = 2,59; p = 0,04) e FEVE < 40% (HR = 4,71; p = 0,006). Por outro lado, presença do CDI (HR = 0,46; p = 0,09) mostrou tendência estatística à redução do risco de mortalidade. Todas as demais variáveis não se correlacionaram com o evento de interesse.

As variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas com significância estatística na análise univariável foram, a seguir, submetidas à análise ajustada, por

meio do modelo multivariável de regressão de Cox. Utilizou-se a abordagem passo a passo (sequencial) de construção do modelo, com entrada de variáveis em ordem decrescente de importância estatística, isto é, iniciando pelas variáveis que se mostraram mais fortemente associadas com mortalidade no método univariável.

Na análise multivariável, uma variável provou ser fatores prognósticos independentes de mortalidade (tabela 12): FEVE < 40% na ecocardiografia (HR = 6,63; p = 0,0011). Por outro lado, a presença do cardiodesfibrilador (CDI) para tratamento da taquicardia ventricular sustentada (HR = 0,28; p = 0,0077) associou-se à redução do risco de mortalidade. Os resultados para a análise multivariada, expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p, estão listados na tabela 12.

Tabela 12 – Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS: análise multivariável (modelo de Cox)

Variável	HR (95% CI)	Valor P
Análise multivariada		
Terapia CDI vs não CDI	0.28 (0.11 – 0.72)	0.0077
FE VE (< 40% vs ≥ 40%)	6.63 (2.12 – 20.71)	0.0011

3.4 CAUSAS DE MORTALIDADE E CURVA DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE SÚBITA)

Ocorreram 10 óbitos (13%) nos pacientes chagásicos com CDI (grupo I) e 9 óbitos (32%) no grupo controle (grupo II) durante o seguimento. No grupo I, 60% dos óbitos (6/10) decorreram de progressão de insuficiência cardíaca, 30% (3/10) de causas não cardíacas e 10% (1/10) de morte súbita (figura 3). Em contra partida, a morte súbita foi responsável por 77,8% (7/9) dos óbitos no grupo controle, constituindo a principal causa de mortalidade e a progressão de insuficiência cardíaca foi responsável por 22,2% dos óbitos (2/9).

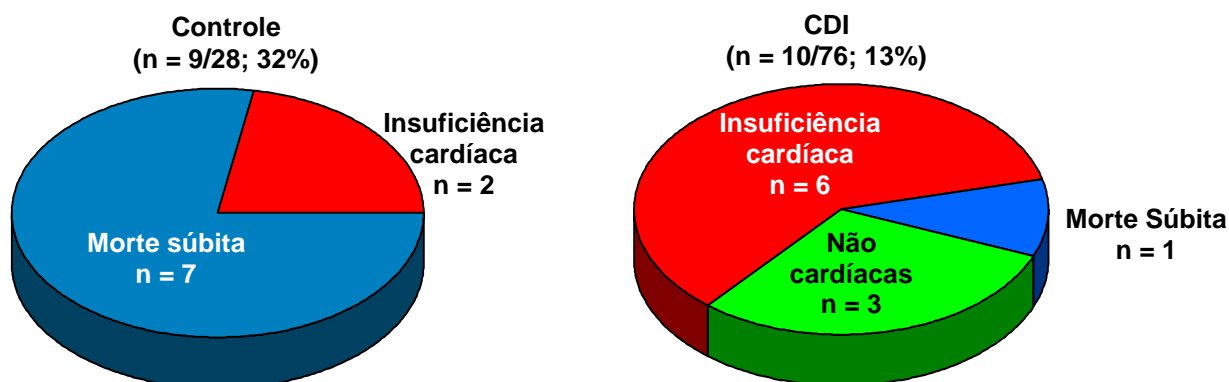


Figura 3. Causas de mortalidade no grupo CDI e controle

A redução de óbitos no grupo I ocorreu predominantemente pela redução de morte súbita (1,3%, 1/76) em comparação ao grupo controle (25%, 7/28). A curva de sobrevivência livre de eventos para morte súbita e expressa pelo método de Kaplan-Meier e os resultados da regressão de Cox sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p estão expressos na figura 4.

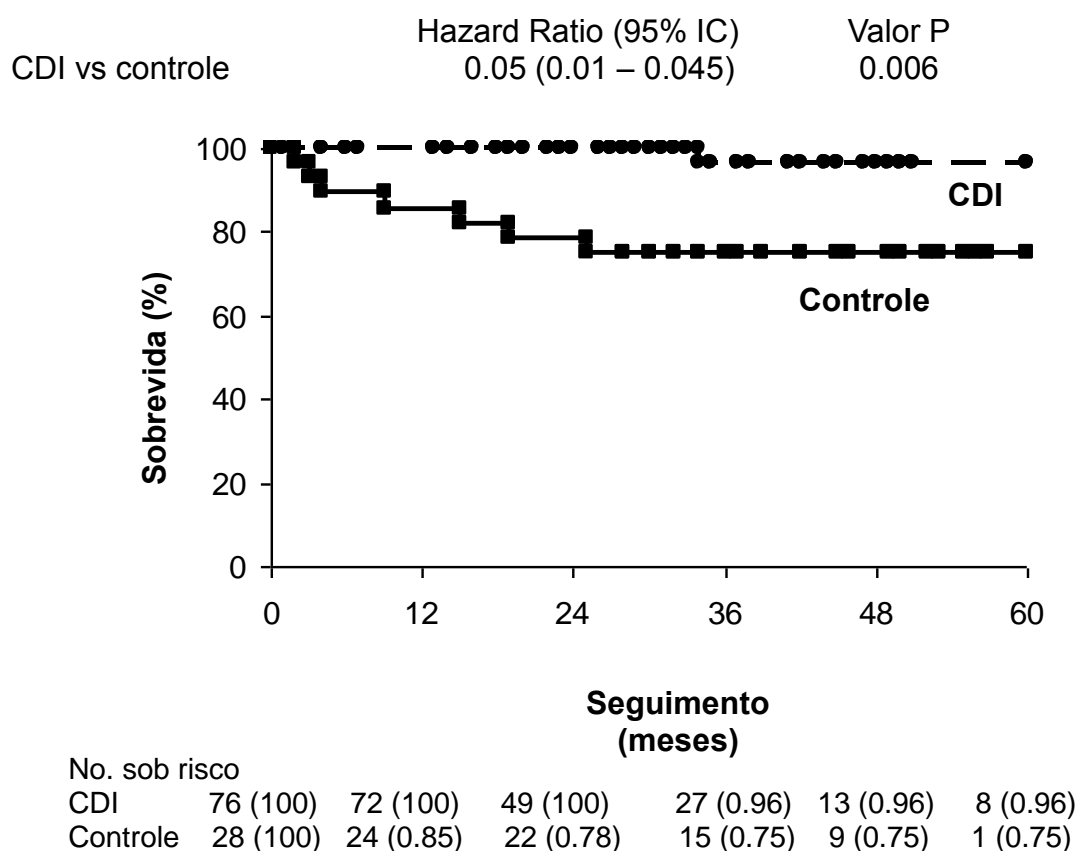


Figura 4 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para morte súbita (Kaplan-Meier)

3.5 ESTRATIFICAÇÃO PARA FEVE

Na análise multivariável pela regressão de Cox, uma variável dicotômica provou ser fator prognóstico independente de mortalidade (tabela 12): FEVE < 40% na ecocardiografia (HR = 6,63; p = 0,0011). Assim, dicotomizamos para a FEVE (< 40% ou \geq 40%) as curvas de sobrevivência livre de eventos para mortalidade total, pelo método de Kaplan-Meier e os resultados são expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p. Para os pacientes com FE < 40% o implante de CDI reduziu em 77% a mortalidade por todas as causas (HR = 0,23; p = 0,01).

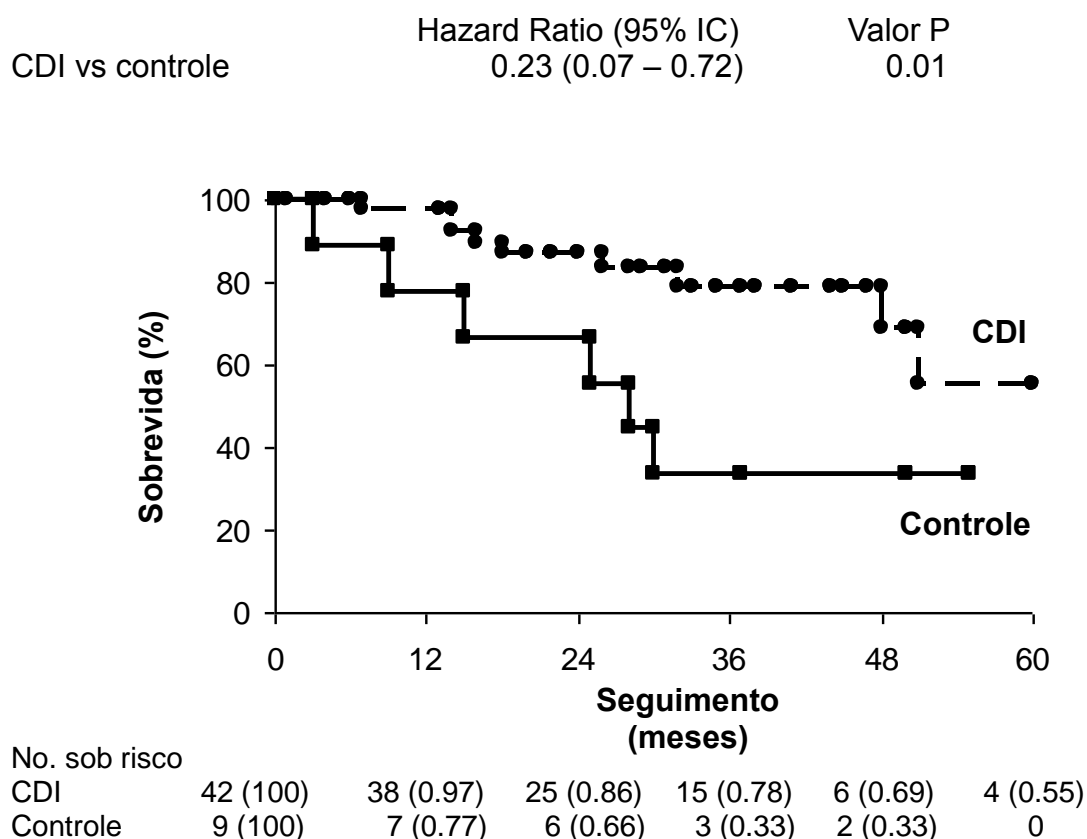
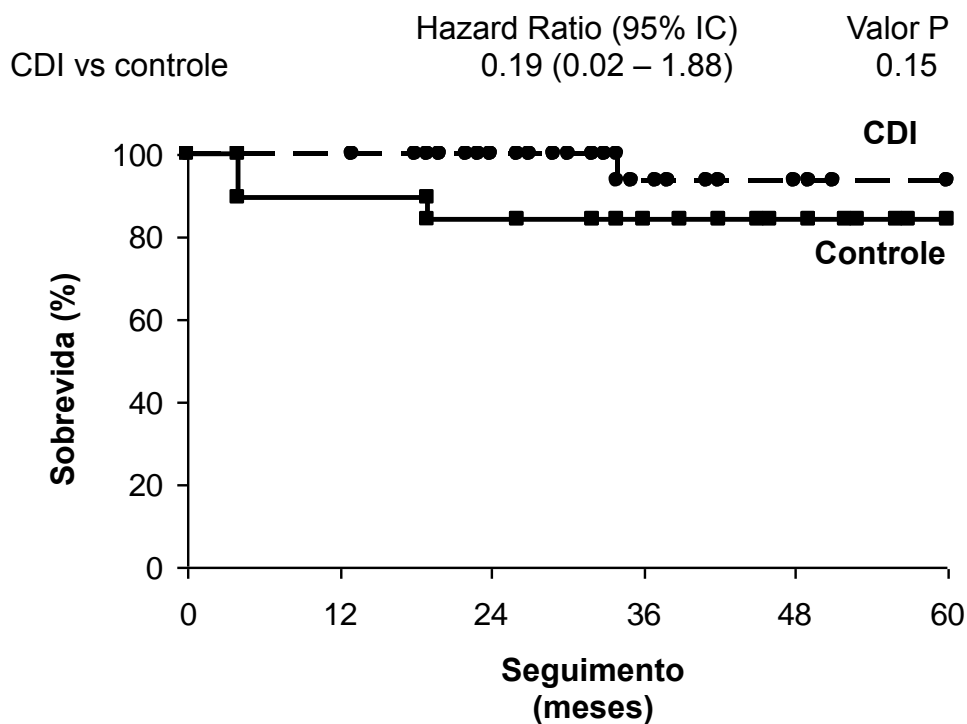


Figura 5 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para FEVE < 40% (Kaplan-Meier)

Todavia, para os pacientes com FEVE \geq 40% não houve diferença no risco de morte entre os pacientes tratados com CDI e aqueles exclusivamente tratados com amiodarona (HR = 0,19; p = 0,15). As curvas de sobrevivência livre de eventos para mortalidade por todas as causas, pelo método de Kaplan-Meier e os resultados são

expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p para os pacientes com FE \geq 40% são expressos na figura 6.



No. sob risco						
CDI	34 (100)	34 (100)	23 (100)	12 (0.93)	6 (0.93)	4 (0.93)
Controle	19 (100)	17 (0.89)	16 (0.84)	12 (0.84)	7 (0.84)	1 (0.84)

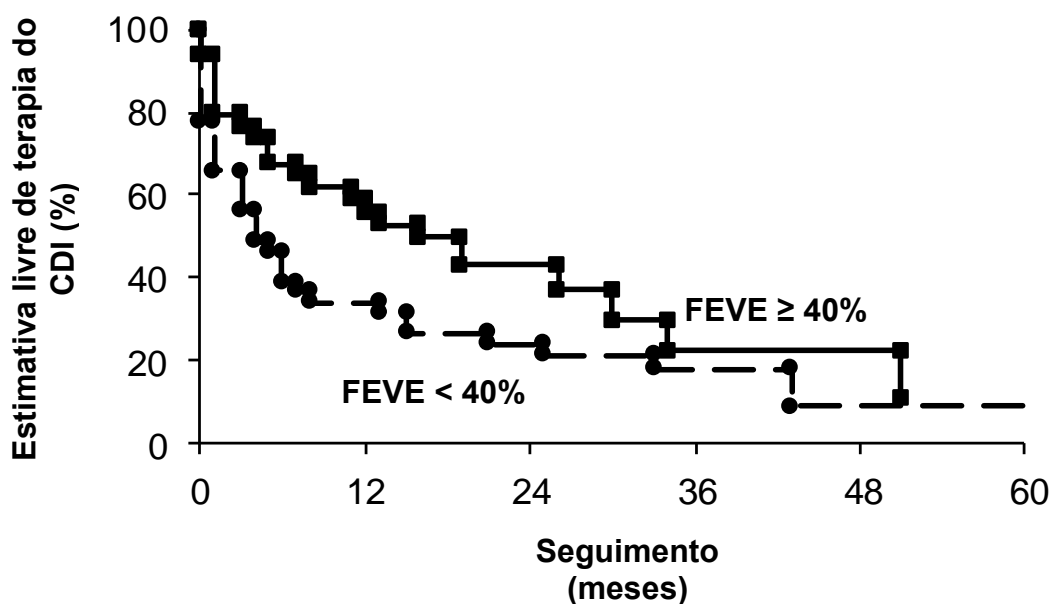
Figura 6 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI e controle para FEVE \geq 40% (Kaplan-Meier)

3.6 PRIMEIRA TERAPIA APROPRIADA DO CDI

Para o grupo CDI avaliou-se desfecho de recorrência da taquicardia ventricular representada pela primeira terapia apropriada do cardiodesfibrilador estratificando os dados para FEVE $<$ 40% ou FEVE \geq 40%.

A sobrevida cumulativa livre de eventos para primeira terapia apropriada do CDI foi em 1, 2, 3 e 5 anos de seguimento foi de 55%, 43%, 22%, e 11%, para os pacientes com FEVE \geq 40% e de 34%, 24%, 17%, e 8% para pacientes com FEVE $<$ 40% (figura 7). Não houve diferença estatística de recorrência da taquicardia ventricular representada pela primeira terapia do CDI para os estratos de fração de

ejeção do ventrículo esquerdo (log rank $p = 0,07$), entretanto, houve tendência a maior recorrência da taquicardia nos pacientes com FEVE $< 40\%$.



No. sob risco						
FEVE $\geq 40\%$	35 (100)	20 (0.55)	8 (0.43)	2 (0.22)	2 (0.22)	1 (0.11)
FEVE $< 40\%$	41 (100)	14 (0.34)	9 (0.24)	3 (0.17)	1 (0.08)	1 (0.08)

Figura 7 – Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes com CDI com FEVE $\geq 40\%$ e para pacientes tratados com CDI com FEVE $< 40\%$

3.7 CARACTERÍSTICAS DAS TERAPIAS APROPRIADAS E INAPROPRIADAS APRESENTADAS PELO GRUPO CDI

Entre os 76 pacientes do grupo CDI, 62 pacientes (82%) receberam CDI bicameral, 7 pacientes (9%) CDI unicameral e 7 pacientes (9%) CDI multissítio. Durante o seguimento conseguiu-se obter interrogação do dispositivo em 72/76 pacientes (94,7%).

Vinte pacientes (28%) não receberam nenhuma terapia do CDI no seguimento e 52 pacientes (72%) receberam ao menos 1 terapia apropriada. Entre as terapias apropriadas para reversão de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular 14% receberam somente ATP, 14% somente choque e 44% receberam ATP e choques. Assim, 58% receberam ao menos 1 choque para tratamento da arritmia. A

frequência de choques inapropriados foi de 11% (8 pacientes) sendo 2 por interferência eletromagnética e 6 por fibrilação/flutter atrial de alta resposta ventricular. Tempestade elétrica ocorreu em 35% dos pacientes no grupo CDI figura 8.

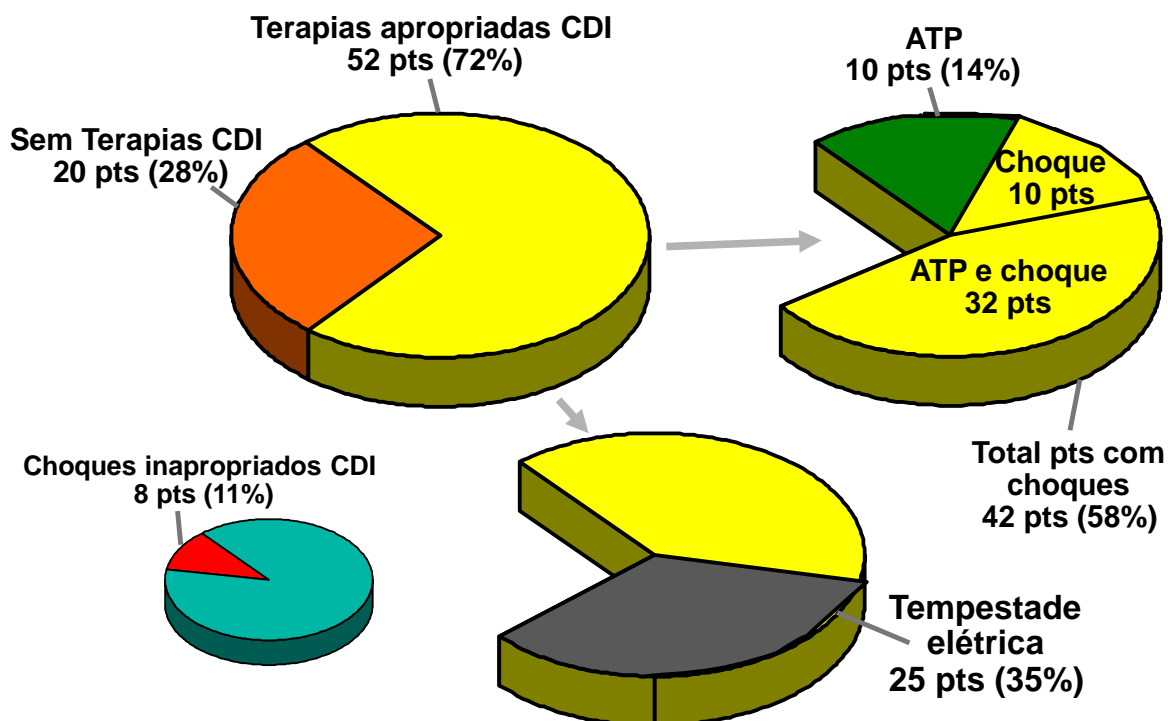


Figura 8 – Perfil das terapias apropriadas e inapropriadas apresentadas por 72 pacientes no grupo CDI

Ocorreram 1670 episódios de taquiarritmias em 52 pacientes (32 episódios/paciente) durante seguimento com comprimento de ciclo médio de 370 ± 54 ms. A maioria dos episódios de taquiarritmias foi classificado como TV lenta (92,5%), uma pequena parcela como TV rápida (7%) e uma minoria como FV (0,5%). Os episódios de TV lenta e de TV rápida foram revertidos na maioria dos casos com ATP (87% e 57%, respectivamente) e em proporção menor de casos com choques (8% e 43%, respectivamente) figura 9.

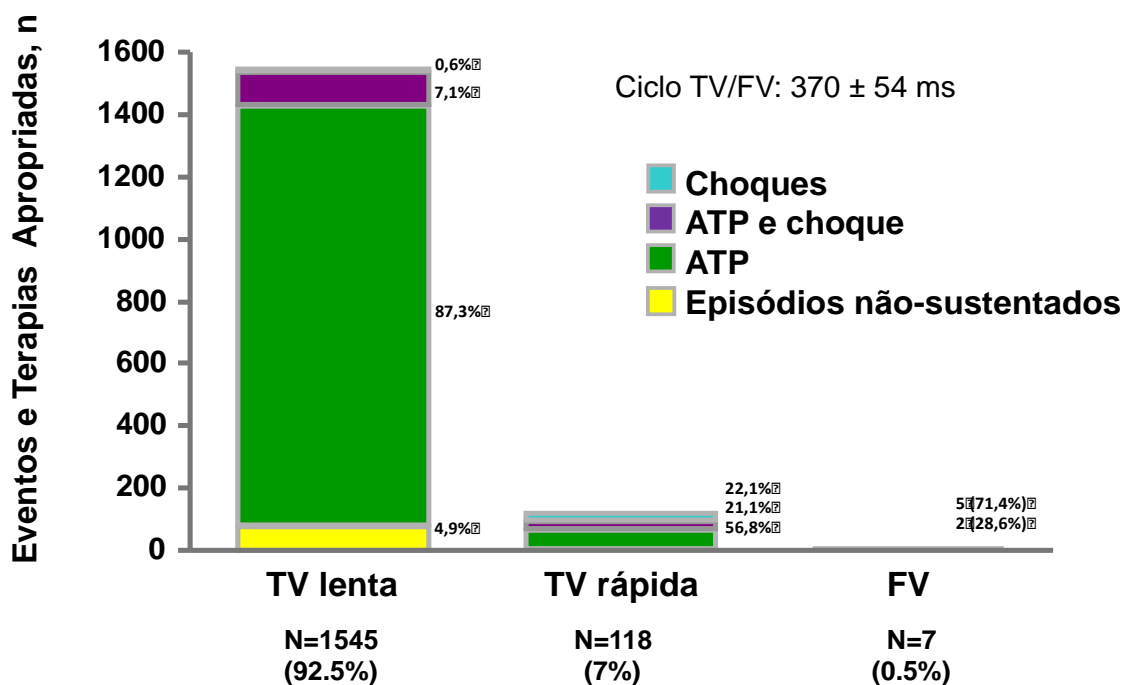
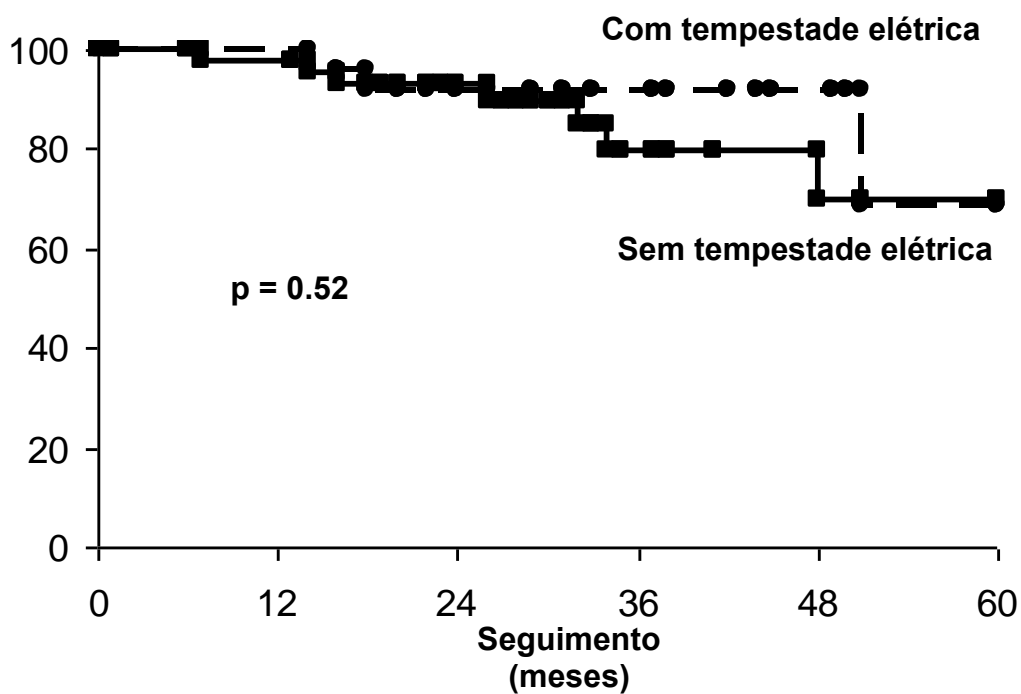


Figura 9 – Classificação das terapias quanto à faixa de ciclo em TV lenta, TV rápida e FV

3.8 CURVAS DE SOBREVIDA PARA TEMPESTADE ARRÍTMICA E PARA TIPO DE TERAPIA (ATP OU CHOQUE)

Vinte e cinco pacientes (35%) apresentaram tempestade elétrica durante seguimento clínico. A presença ou ausência de tempestade elétrica não divergiu o grupo CDI quanto à mortalidade total. A curva de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas), pelo método de Kaplan-Meier e teste de log-rank está expressa na figura 10.



No. sob risco						
Sem tempestade	47 (100)	44 (0.97)	27 (0.93)	12 (0.79)	5 (0.69)	4 (0.69)
Com tempestade	25 (100)	25 (100)	19 (0.91)	13 (0.91)	6 (0.91)	3 (0.68)

Figura 10 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a presença ou ausência de tempestade elétrica (Kaplan-Meier)

Da mesma forma, foi comparado as curvas de sobrevivência quanto ao tipo de terapia ATP, choque ou ausência de terapia. A probabilidade de sobrevida foi semelhante entre os três grupos. As curvas de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas), pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank estão expressas na figura 11.

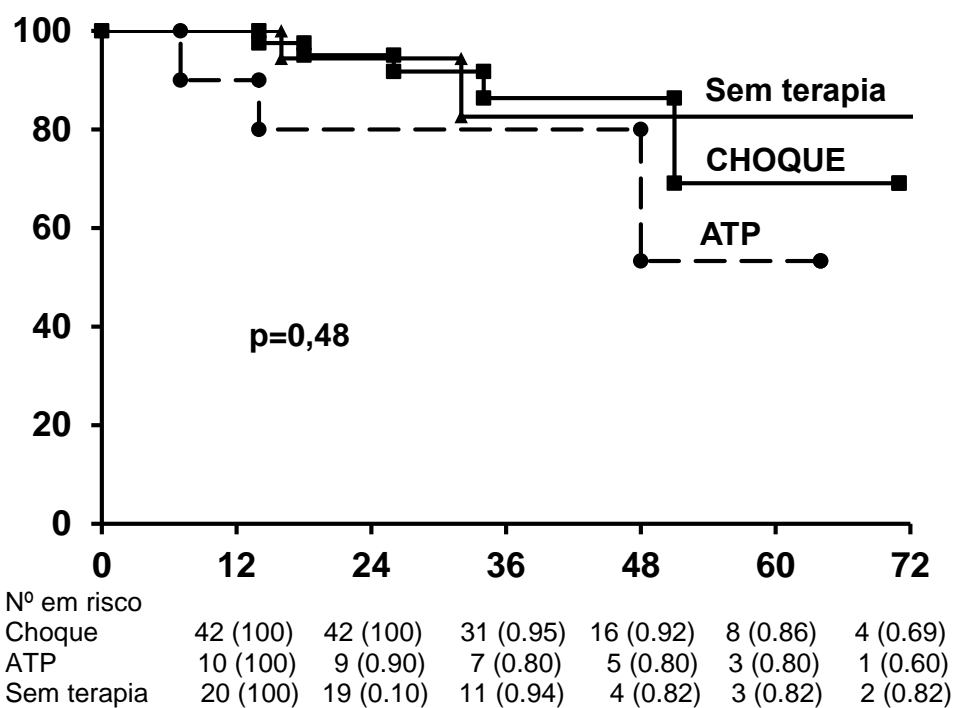


Figura 11 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo o tipo de terapia para TVS (ATP ou Choque) e sem terapia (Kaplan-Meier)

3.9 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TAQUICARDIA VENTRICULAR

No grupo submetido ao implante de CDI, dos 76 pacientes, 3 apresentaram como manifestação clínica da TV parada cardíaca abortada (4%), 54 TVS com instabilidade hemodinâmica (71%), 2 pacientes TVS estável hemodinamicamente (2,6%) e síncope com indução de TVS no estudo eletrofisiológico (EEF) foi a manifestação em 17 pacientes (22,4%). Para o grupo controle, dos 28 pacientes, 24 (85,7%) apresentaram TVS com instabilidade hemodinâmica e 4 (14,3%) TVS estável hemodinamicamente.

3.10 INDUÇÃO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV) NO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO (EEF)

No grupo I, 63 pacientes (82,9%) submeteram-se ao estudo eletrofisiológico sendo que a taquicardia ventricular foi indutível em 45 pacientes (71,4%). No grupo II, 28 pacientes (100%) submeteram-se ao EEF sendo a TV indutível em 25 pacientes (89,3%). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,06$) havendo tendência a maior indutibilidade no grupo controle.

4 DISCUSSÃO

4.1 ACHADOS PRINCIPAIS

Os resultados do presente estudo demonstram que nos pacientes chagásicos com episódios de TVS, o tratamento com o cardiodesfibrilador associado ao tratamento antiarrítmico com amiodarona apresentou redução de mortalidade comparativamente aos pacientes tratados exclusivamente com amiodarona. Esse benefício foi predominante nos pacientes com disfunção moderada a acentuada do ventrículo esquerdo (FEVE < 40%). Adicionalmente, as terapias do CDI foram frequentes em todos os pacientes independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a presença de terapias não traduziram aumento do risco de mortalidade por todas as causas (independente do tipo de terapia, Choque ou ATP).

4.2 REDUÇÃO NO RISCO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS E MORTE SÚBITA

Há substancial evidência de que o implante do cardiodesfibrilador é benéfico e eficaz em reduzir mortalidade por todas as causas para os pacientes com cardiopatia estrutural acometidos por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada (AVID INVESTIGATORS, 1997; CONNOLLY et al., 2000^a; KUCK et al., 2000) quando comparados ao tratamento antiarrítmico exclusivo. No primeiro estudo, os pacientes submetidos ao implante de CDI apresentaram redução de 38% na mortalidade na análise multivariada em comparação aos pacientes tratados com droga antiarrítmica (97% em uso de amiodarona) e ressaltando que 81% dos pacientes apresentavam doença arterial coronariana (AVID INVESTIGATORS, 1997). Para acrescentar, em estudo acima citado que predominou a cardiopatia isquêmica como principal cardiopatia estrutural, houve redução de 23% na mortalidade (não significativa estatisticamente) no grupo CDI em comparação ao

grupo antiarrítmico (amiodarona ou metoprolol) as custas de redução preponderante de morte súbita (KUCK et al., 2000). Ressalta-se a ausência da cardiopatia chagásica em todos estudos randomizados de prevenção secundária de morte súbita.

É fato que a morte súbita é uma das principais causas de morte em cardiopatas chagásicos perfazendo por cerca de 55 a 65% dos óbitos na doença de chagas e a taquicardia ventricular sustentada (TVS) degenerando para fibrilação ventricular (FV) represente o principal mecanismo:

Entretanto, até a presente data nenhum estudo foi realizado para avaliar a eficácia do uso de drogas antiarrítmicas comparada ao implante de CDI para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica associada à taquicardia ventricular sustentada.

No presente estudo, o tratamento combinado do implante de CDI associado à amiodarona em comparação com amiodarona exclusiva reduziu efetivamente a mortalidade em 72% ($p = 0,007$) na análise multivariada. O grupo CDI apresentou mortalidade total de 13% (taxa de mortalidade anual de 4,7%) e o grupo controle mortalidade total de 32% (taxa de mortalidade anual de 11%). Não há estudos na população chagásica para comparar a magnitude desses resultados. Utilizando para comparação os trabalhos de prevenção secundária de morte súbita randomizados, essa redução foi mais significativa. O estudo CASH apresentou redução não significativa de mortalidade por todas as causas de 23% (KUCK et al., 2000). Fato que pode ser explicado por alguns fatores como taxa de mortalidade perioperatória nos primeiros 15 pacientes submetidos a implante endocárdico não observada na nossa população chagásica onde não houve óbito no perioperatório. Além disso, como o estudo comportou 3 braços (CDI/amiodarona/metoprolol) o grupo CDI não recebeu beta bloqueador na alta hospitalar mesmo sendo a doença arterial coronária a principal etiologia da cardiopatia (73%).

A redução de morte súbita no presente trabalho foi muito maior, representando redução de 95% de mortalidade súbita do grupo CDI em comparação ao grupo controle ($p = 0,006$). Assim, a redução de morte arrítmica pela intervenção do dispositivo foi a base para redução da mortalidade por todas as causas. Resultados esse, em concordância com os trabalhos da literatura para prevenção secundária de morte súbita (CONNOLLY et al., 2000^a; KUCK et al., 2000). Assim, a redução de mortalidade por todas as causas foi 23% e a redução de mortalidade

súbita 61% no primeiro estudo e houve redução de todas as causas mortalidade em 19,7% e de 33% de redução relativa de morte arritmica no segundo estudo.

Também, nossos dados mostram que a frequência de eventos fatais no grupo amiodarona, principalmente devido à arritmia ventricular levando a morte súbita, foi maior no período inicial de seguimento e gradualmente diminuiu com o tempo. Por outro lado, no grupo CDI, apesar da alta frequência de arritmias, a frequência de eventos fatais foi mais baixa no período inicial de seguimento, indicando que a redução de morte arritmica derivada da intervenção do CDI não foi apagada por eventos prematuros de morte não arritmica. Entretanto, nos pacientes tratados com CDI, principalmente naqueles com disfunção sistólica moderada a severa do ventrículo esquerdo, a mortalidade por insuficiência cardíaca ou causas não cardíacas aumentou no período de 5 anos de seguimento e as curvas de sobrevida do grupo controle e CDI convergiram (Figure 2). Estes achados estão em concordância com outras cardiomiopatias, na qual a relative contribuição de causas não arritmicas de morte pode aumentar com o tempo, potencialmente atenuando os benefícios da terapia com CDI (CONNOLLY et al., 2000^b).

4.3 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS, ELETROCARDIOGRÁFICAS E DE FUNÇÃO VENTRICULAR NOS PACIENTES CHAGÁSICOS COM CDI E CONTROLE

A amostra de pacientes chagásicos com taquicardia ventricular incluídos nesta investigação foi composta de dois grupos. O grupo controle foi constituído por indivíduos consecutivamente atendidos no Ambulatório de arritmias ou internados na Enfermaria de Cardiologia do Hospital das clínicas da FMRP e o grupo CDI constituído por indivíduos consecutivamente atendidos no Ambulatório de arritmias ou internados na Enfermaria de Arritmias do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, sendo, portanto, representativa de uma população chagásica selecionada e acompanhada em hospitais de referência terciários.

No presente estudo, não foi observado diferença significativa entre os dois grupos de pacientes em relação às variáveis clínicas: idade, gênero, classe funcional e presença de síncope.

Da mesma forma, não foi observado diferença significativa entre os dois grupos de pacientes em relação à prevalência do uso das classes de medicações inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e bloqueador do receptor de aldosterona (espironolactona) com impacto de redução da mortalidade em cardiopatia estrutural (BOCCHI et al., 2009). Também, não houve diferença na prevalência do uso de amiodarona como medicação antiarrítmica de escolha.

Contudo, a prevalência de uso de beta bloqueador no grupo CDI foi estatisticamente maior que no grupo controle, resultado compatível com as observações de outros estudos para a prevenção secundária com CDI nos quais se verificou menor prevalência para uso de beta bloqueador no grupo sem CDI (AVID Investigators, 1997; CONNOLLY et al., 2000; KUCK et al., 2000). Os beta bloqueadores são tratamento efetivo em reduzir mortalidade por todas as causas para pacientes com insuficiência cardíaca e reduzir ocorrência de arritmias ventriculares pelo bloqueio simpático (BOCCHI et al., 2009; VASEGHI E SHIVKUMAR, 2008) Recente estudo corrobora o benefício do uso de beta bloqueador em reduzir mortalidade por todas as causas em cardiopatas chagásicos com insuficiência cardíaca (ISSA et al., 2010). Entretanto, a alta prevalência dos distúrbios de condução na cardiopatia chagásica dificultou a associação dos beta bloqueadores a amiodarona no grupo controle, fato este não observado para o grupo CDI onde a capacidade de estimulação cardíaca do dispositivo permitiu a alta prevalência do uso do beta bloqueador associado à amiodarona (RASSI JR., RASSI, MARIN-NETO; 2010).

Nossos resultados demonstraram elevada frequência de bloqueios intraventriculares e a predominância de ritmo sinusal para ambos os grupos não havendo diferença estatística entre eles.

Neste estudo, utilizamos a ecocardiografia transtorácica como método propedêutico na análise da função sistólica ventricular esquerda. A comparação das médias da fração de ejeção do VE obtidas por este método não demonstrou diferença significativa nos dois grupos. Adicionalmente, comparou-se os grupos segundo estratos de FEVE (> 50%, 40 - 49%, 30 - 39% e < 30%) não havendo diferença entre os grupos. Observou-se, contudo, tendência a maior proporção de pacientes do grupo CDI com disfunção ventricular esquerda moderada a acentuada sendo assim 55% dos pacientes tinham FEVE < 40% em oposição ao grupo

controle com 32% nessa faixa de FEVE, assim atribuindo ao grupo CDI maior gravidade clínica.

4.4 CAUSAS DE MORTALIDADE

A morte súbita representa a principal causa de morte nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica perfazendo por 2/3 dos óbitos, seguidos por insuficiência cardíaca (25-30%) e tromboembolismo (10-15%) (RASSI JR, RASSI S E RASSI A, 2001).

Em trabalho prévio, envolvendo 424 pacientes ambulatoriais sem taquicardia ventricular sustentada e 130 óbitos, a morte súbita foi responsável por 62,3% dos óbitos resultado este corroborando vários estudos prévios que definem a morte súbita como a principal causa de óbito nesta população (RASSI et al., 2006). Como há substancial evidência que a taquicardia ventricular sustentada (TVS) degenerando para fibrilação ventricular (FV) represente o principal mecanismo para morte súbita, o implante de CDI, pela sua eficácia em tratar TVS e FV, influenciaria diretamente na mudança do perfil de mortes.

Assim, no presente trabalho, analisando comparativamente as causas de mortalidade entre os 2 grupos evidencia-se mudança no perfil de mortes para o grupo CDI e controle. Para o grupo controle houve 9 óbitos sendo 7 (77,8%) resultado de morte súbita e 2 (22,2%) por progressão de insuficiência cardíaca seguindo o perfil epidemiológico constatado em estudos prévios. O grupo CDI apresentou 10 óbitos sendo 60% por progressão de insuficiência cardíaca, 30% por morte não cardíaca e 10% por morte súbita.

Esses dados, para o grupo CDI, estão em consonância com a recente literatura para pacientes com cardiopatia chagásica e TVS submetidos a implante de CDI. Série publicada em 2007 de 90 pacientes chagásicos com TVS em uso de amiodarona e submetidos a tratamento com CDI apresentou óbito em 26 pacientes com 7% das mortes de causa súbita e 93% por insuficiência cardíaca progressiva (CARDINALLI-NETO et al., 2007). Na mesma linha, em estudo envolvendo 116 pacientes chagásicos tratados com CDI para prevenção secundária, houve predominância de morte por progressão de insuficiência cardíaca (45%) e morte

não cardíaca (45%), não havendo nenhum caso de morte súbita na população com CDI sendo que 8% das mortes não puderam ser determinadas (MARTINELLI et al., 2012).

4.5 COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS

Não existem, estudos prévios comparando o implante de CDI versus droga antiarrítmica na prevenção secundária na cardiopatia chagásica crônica.

Os três estudos prévios randomizados de prevenção secundária de morte súbita apresentavam como cardiopatia predominante a etiologia isquêmica como causa (aproximadamente 80%) havendo redução de mortalidade por todas as causas respectivamente de 29%, 19,7% e 23% em tempo médio de seguimento de 3 anos (AVID Investigators, 1997; CONNOLLY et al., 2000; KUCK et al., 2000). Nosso estudo observacional, mostrou 72% de redução de mortalidade por todas as causas em seguimento médio de 33 meses e diferentemente daqueles que envolveram cardiopatia isquêmica a média da FEVE no grupo CDI e controle foi mais alta (39% e 41%) em comparação com primeiro estudo (32% e 31%) e o segundo estudo citados (34 e 33%) (AVID Investigators, 1997; CONNOLLY et al., 2000).

Entretanto, para a cardiopatia chagásica as mortalidades anuais para o grupo controle e CDI podem ser comparadas com controles históricos de tratamento da cardiopatia chagásica e taquicardia ventricular na era pré CDI e com os recentes estudos avaliando preditores de mortalidade nos pacientes chagásicos com CDI. Nosso grupo controle, formado por uma coorte histórica apresentou 11% de mortalidade anual semelhante a outras três coortes históricas na literatura (11%, 8,8% e 11,9%) (LORGA FILHO, 2002; LEITE ET AL., 2001; LEITE ET AL. 2003; RASSI JR, RASSI S E RASSI A, 2001).

Dúvidas surgiram quanto ao real benefício do implante do CDI na cardiopatia chagásica quando estudo de 2007 publicou série consecutiva de 90 pacientes chagásicos tratados para prevenção secundária com CDI com taxas de mortalidade anual de 16,4% maior que os controles históricos sem CDI (CARDINALLI-NETO et al., 2007). Também, em estudo mais recente, (BARBOSA et al., 2013) apresentou

dados de 135 pacientes que receberam CDI para prevenção secundária, incluindo 65 pacientes com CCC. Nestes pacientes, 8 morreram (12.3%) durante media de seguimento ne 9 meses.

Entretanto, nosso estudo evidenciou dados discordantes com baixa taxa de mortalidade anual (4,7%) para o grupo com CDI. Nossos dados de mortalidade são condizentes com publicação recente que evidenciou taxa de mortalidade anual de 7,1% em 116 pacientes chagásicos com CDI com idade média de 54 anos e FEVE médio de 42% com seguimento de 45 meses e com o Registro Latino americano de CDI em chagas com 6,7% de mortalidade anual salientando o curto tempo de seguimento (média de 1 ano) com período mínimo de 1 mês, pontos críticos deste trabalho (MARTINELLI et al., 2012; TORO et al., 2011).

As razões para discrepância nas taxas de mortalidade de pacientes tratados com CDI entre nosso estudo e estudos prévio de 2007 e 2013 acima citados permanece não esclarecida (CARDINALLI-NETO et al., 2007, BARBOSA et al., 2013). Uma possível explicação pode ser relacionada à diferenças nas características de base e seleção da população de estudo. Assim, Cardinalli-Neto et al. reportou que 21% dos pacientes apresentaram FV durante seguimento, como oposto a somente 4% em nosso estudo. Barbosa et al. também reportou episódios de FV durante seguimento de 13% como oposto a somente 4% em nosso estudo. Este resultado também pode ser explicado pela observação que 91% dos pacientes de Cardinalli-Neto tinham parade cardíaca abortada antes da inclusão no estudo, como oposto a nosso estudo sendo apenas 4% sobreviventes de parade cardíaca. Paralelo a esses achados, observamos que 70% das arritmias ventriculares terminaram por ATP e 30% por choques na série de Cardinalli-Neto, sendo que em nosso estudo 86% das arritmias ventriculares foram terminadas por ATP e somente 10.5 % por choques. Mais importante, no estudo de Cardinalli-Neto a taxa de mortalidade para pacientes que receberam mais do que 4 choques no primeiro mês pós implante foi extremamante alta (81% em 60 dias), constutando com baixas taxas de mortalidade nos pacientes que receberam até 4 choques durante o primeiro mês (11% em 360 dias). Como resultado, o número de choques do CDI no primeiro mês foi o principal preditor de mortalidade naquele estudo. Em contraste, o número de terapias do CDI e a ocorrência de tempestade elétrica não foi associada com a ocorrência de aumento de mortalidade no nosso estudo. Assim, um impacto

deletério da intervenção do CDI pode justificar as diferenças nas taxas de mortalidade do estudo de Cardinali-Neto e em nossa série.

4.6 EFEITOS DO CDI ESTRATIFICADOS PARA FEVE ($\geq 40\%$ e $< 40\%$)

Ao analisar os preditores de risco individual de morte súbita identificou-se que os pacientes com fração de ejeção menor que 35% e os sobreviventes de parada cardíaca prévia apresentavam maior risco de eventos (HUIKURI, CASTELLANOS, MYERBURG, 2001). Os ensaios clínicos randomizados para avaliar o benefício do CDI comparado ao tratamento com drogas antiarrítmicas na prevenção secundária de morte súbita estabeleceram os pacientes sobreviventes de parada cardíaca prévia como critério de inclusão (AVID Investigators, 1997; CONNOLLY et al., 2000^a; KUCK et al., 2000). Nas meta análises dos estudos randomizados de prevenção secundária de morte súbita havia benefício estatisticamente significativo do implante de CDI em reduzir mortalidade por todas as causas apenas para o subgrupo com FEVE $\leq 35\%$ (CONNOLLY et al., 2000^b).

A presença de disfunção ventricular esquerda também tem papel importante em prever mortalidade total na CCC. Estudo com 56 pacientes chagásicos sendo 28 com TVS e 28 com TVNS mostrou que um limite de corte de 40% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) apresentava acurácia para prever morte súbita e um valor de 38% da FEVE para prever mortalidade total (SARABANDA e MARIN-NETO, 2011). Em trabalho publicado em 2006 determinando um escore de risco para mortalidade na cardiopatia chagásica a presença de disfunção ventricular esquerda foi importante fator prognóstico independente para prever mortalidade em grupo de 424 pacientes com CCC excluindo-se a presença de TVS (RASSI et al., 2006).

Baseado nas evidências acima, optamos por comparar o grupo CDI ao grupo controle dicotomizando para FEVE $< 40\%$ ou $\geq 40\%$. Para FEVE $< 40\%$ obtemos o maior benefício em termos de redução de mortalidade para o grupo CDI com redução de 77% de mortalidade por todas as causas. Para FEVE $\geq 40\%$ não houve redução significativa de mortalidade entre o grupo CDI e controle.

Entretanto, ressalvas quanto aos pacientes com FEVE $\geq 40\%$ devem ser destacadas. Primeiro, mesmo não tendo redução de mortalidade estatisticamente

significativa, os pacientes com CDI apresentaram menor mortalidade em relação ao controle. Segundo, essa população apresentou alta frequência de recorrência da taquicardia ventricular representada por intervenção do CDI sendo que em 2 anos 60% já havia apresentado terapia apropriada do dispositivo e outra característica peculiar desta doença é que os eventos de morte súbita não ocorrem somente naqueles indivíduos com grave disfunção ventricular esquerda, mas também acomete pacientes com corações pouco comprometidos estruturalmente e com função ventricular esquerda preservada (STERNICK et al., 2006).

Por fim, a alta e maior taxa de mortalidade anual evidenciada por estudo prévio (16,6%) em população chagásica com taquicardia ventricular submetidos a implante de CDI (CARDINALLI-NETO et al., 2007) em comparação aos controles históricos tratados apenas com antiarrítmicos suscitou dúvidas se a alta frequência de choques na população chagásica levaria a evolução rápida da insuficiência cardíaca e morte por Insuficiência cardíaca refratária (RASSI, 2007). Entretanto, como citado acima nesta população com FEVE \geq 40% o grupo submetido ao implante do CDI não apresentou aumento de mortalidade em relação ao controle apesar da frequência elevada de terapias do CDI.

4.7 TERAPIAS DO CDI

No presente estudo, obteve-se a interrogação completa do cardiodesfibrilador em 72 dos 76 pacientes do grupo CDI. Verificou-se que 72% dos pacientes apresentaram pelo menos 1 terapia apropriada do CDI (ATP ou choque) sendo que 58% dos pacientes apresentaram pelo menos 1 episódio de choque durante o seguimento médio de 32 meses e 14% tratamento somente com ATP. Esses dados estão em concordância com trabalhos prévios onde coorte de pacientes chagásicos com TVS que foram submetidos a implante de CDI apresentam elevada incidência de terapias apropriadas do dispositivo. Verificou que numa população de 90 pacientes chagásicos em prevenção secundária, durante seguimento médio de 756 dias, que 64% receberam pelo menos 1 choque apropriado (CARDINALLI-NETO et al., 2007). Em outro estudo envolvendo pacientes chagásicos com CDI para prevenção secundária de morte súbita verificou-se que 50% apresentaram terapia apropriada do

CDI no seguimento médio de 45 meses (MARTINELLI et al., 2012). Quanto à tempestade elétrica, 35% da nossa casuística apresentou pelo menos 1 episódio de tempestade elétrica no seguimento. Nosso trabalho verificou também que 28% não apresentaram qualquer tipo de arritmia.

Constatamos 11% de choques inapropriados em 32 meses de seguimento médio, dado que se assemelha a casuística acima citada com 15,5% de choques inapropriados em 45 meses (MARTINELLI et al., 2012).

Estratificamos a primeira terapia apropriada do CDI (ATP ou choque) para o corte da fração de ejeção do VE pois como mencionado acima os pacientes com maior benefício do implante quanto à redução de mortalidade total foram aqueles com FEVE < 40%. Em 12 e 36 meses a probabilidade de apresentar recorrência da arritmia foi respectivamente 65% e 82% para o grupo com FEVE < 40% e 41 e 77% para os pacientes com FEVE ≥ 40% não havendo diferença estatística na recorrência da arritmia para ambos os grupos ($p = 0,07$) mas com tendência ao grupo de fração de ejeção deprimida apresentar maior recorrência da arritmia.

É fato, desde os primeiros relatos da doença de chagas, a ocorrência de morte súbita nas regiões endêmicas mesmo na ausência de sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca sugerindo nessa patologia grande importância da morte súbita mesmo nos pacientes com FEVE preservada. Assim, consideramos que mesmo o benefício da mortalidade por todas as causas não ser evidente para FEVE ≥ 40%, este grupo tem elevada recorrência de arritmia e devemos também considerar o implante de CDI para essa população na prevenção secundária de morte súbita.

Outra análise a ser feita foi referente ao tipo de terapia utilizada pelo dispositivo para reversão de taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular. Apesar de 58% da população receber pelo menos 1 choque, verificou-se no presente trabalho que a principal taquiarritmia tratada é a taquicardia ventricular lenta (92,5%) e em 87% das vezes ela foi tratada com ATP apenas, não necessitando de choque. Comparativamente a população isquêmica, descreveu-se que 58% dos eventos eram de TV lenta mas em consonância com nossos dados 87% desses eventos eram tratados apenas com ATP (SWEENEY et al, 2010). Nesse mesmo trabalho, evidenciou-se pior evolução clínica comparando os pacientes que receberam choque daqueles onde a arritmia foi tratada apenas com ATP ou mesmo aqueles que não tiveram terapia do CDI refletindo, talvez, injúria miocárdica pelo choque levando a evolução para falência ventricular.

Não só o tipo de terapia mas a tempestade elétrica poderia levar a uma pior evolução clínica. Em subestudo do AVID *trial*, 457 pacientes que receberam o CDI no verificou-se que 274 pacientes (60%) receberam 1 ou mais terapias apropriadas durante seguimento (EXNER et al., 2001). Desses, 90 pacientes (20%) apresentaram tempestade elétrica que foi fator de risco significativo para morte independente da fração de ejeção e outras variáveis prognósticas.

No presente trabalho, evidenciamos comportamento clínico diferente daquele observado para a miocardiopatia isquêmica. Não evidenciamos maior risco de mortalidade relacionada a qualquer tipo de terapia do CDI (ATP ou choque) e nem quanto à presença de tempestade elétrica.

Dúvidas persistem se o choque levaria a aumento de risco de morte por insuficiência cardíaca devido à lesão miocárdica ou a arritmia ventricular representa apenas marcador para deterioração clínica. Em análise posterior do estudo randomizado SCD-Heft *trial* que avaliou prevenção primária com CDI em comparação com amiodarona para insuficiência cardíaca, a presença de choque apropriado no grupo CDI aumentou o risco de morte nessa população mais de 5 vezes entretanto esse risco foi 3 vezes maior na comparação dos pacientes isquêmicos com os não isquêmicos (BARDY et al., 2005; POOLE et al., 2008). Para acrescentar, em outro subestudo de ensaio clínico randomizado para prevenção primária avaliando implante de CDI em pacientes com infarto agudo do miocárdio e FEVE < 30%, o subgrupo que evidenciou eventos isquêmicos apresentou maior risco para tempestade elétrica ou terapia do dispositivo duas semanas antes ou após a síndrome coronariana aguda (MOSS et al. 2002; DAUBERT et al., 2008). A presença de terapia apropriada do dispositivo aumentou a mortalidade mas a tempestade elétrica poderia estar relacionado a isquemia e não exclusivamente a arritmia e a intervenção para tratamento de isquemia poderia prevenir a tempestade elétrica. Assim, o aumento de mortalidade do choque do CDI não estaria relacionado à lesão miocárdica pelo choque e sim a isquemia miocárdica pela aterosclerose.

4.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A comparação de sobrevida entre pacientes chagásicos com TVS tratados com CDI e amiodarona versus aqueles tratados exclusivamente com amiodarona ocupou papel de destaque neste estudo. Algumas limitações desse estudo devem ser destacadas. Primeiro, este foi um estudo observacional, retrospectivo em dois centros que comparou uma coorte histórica de pacientes tratados apenas com amiodarona a uma coorte submetida a implante de CDI. Assim, fatores confundidores e não mensurados podem estar presentes. Segundo, havia menor uso de betabloqueadores no grupo controle, que pode ser explicado pelo risco de exacerbação de bradiarritmias com o concomitante uso com amiodarona em pacientes chagásicos sem marcapasso implantado. Terceiro, o uso de amiodarona em quase todos os pacientes tratados com CDI pode ter mudado sua história natural, impedindo a quantificação do benefício da sobrevida exclusivamente pelo CDI. Finalmente, devido ao tamanho da amostra e ao baixo número de eventos, a nossa capacidade de realizar análise de subgrupos pela fração de ejeção no estrato com FEVE \geq 40% pode estar limitada.

Assim, essa comparação, idealmente, partiria de estudos randomizados e prospectivos aos moldes dos trabalhos que envolveram as outras cardiopatias que avaliaram a eficácia do dispositivo em comparação ao tratamento antiarrítmico para prevenção secundária de morte súbita. Entretanto, devido à impossibilidade nos dias atuais de realizar tal estudo de forma randomizada por questões éticas, lançou-se mão de desenho retrospectivo comparando coorte histórica quando o CDI ainda não estava disponível em nosso serviço com coorte atual tratada com o dispositivo para avaliar a eficácia do mesmo na população chagásica.

4.9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Previamente a este, não há estudos que tenham comparado a eficácia do CDI e da amiodarona na prevenção secundária de mortalidade em pacientes chagásicos com taquicardia ventricular sustentada sendo que as indicações de

implante de CDI para essa população se pautam apenas na opinião de especialistas (nível de evidência C) nas Diretrizes Latino Americanas para tratamento dessa cardiopatia suscitando divergências quanto a real eficácia do dispositivo (ANDRADE et al., 2011).

O presente estudo confirmou a redução de mortalidade por todas as causas nos pacientes chagásicos com taquicardia ventricular sustentada quando tratados com o cardiodesfibrilador em comparação ao tratamento antiarrítmico isolado. O impacto na redução da mortalidade foi maior para o grupo com disfunção moderada a acentuada representando uma população com maior benefício dessa terapêutica. Adicionalmente, os resultados deste trabalho confirmam as observações de investigações prévias da alta frequência de terapia apropriada do CDI (ATP ou choque) nessa população independente da função ventricular esquerda.

Assim, na ausência de estudos randomizados, informações derivadas de nosso estudo observacional podem ser úteis para orientar as recomendações de implante de CDI nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada.

5 CONCLUSÃO

1. Pacientes chagásicos com TVS apresentam significativa redução do risco de mortalidade quando submetidos ao implante do CDI, em comparação aos pacientes tratados exclusivamente com amiodarona.
2. A redução do risco de morte súbita no grupo CDI se mostrou mais significativa, sendo a base para a redução de mortalidade.
3. Pacientes chagásicos com TVS e disfunção moderada ou acentuada do VE (FEVE < 40%) são os que apresentam o maior benefício clínico do tratamento com CDI comparado aos pacientes tratados exclusivamente com amiodarona.
4. Os pacientes chagásicos com TVS e FE VE \geq 40 apresentem elevada incidência de terapias apropriadas do CDI, embora não tenham redução do risco de mortalidade quando comparado aos tratados exclusivamente com amiodarona.
5. Tempestade elétrica ocorreu em 1/3 dos pacientes no grupo I (CDI), todavia não se relacionou com maior risco de mortalidade.
6. A presença de terapia do CDI (ATP ou choque) nos pacientes chagásicos com TVS submetidos a implante de CDI (grupo I) não se correlacionou com maior risco de mortalidade.

REFERÊNCIAS

- ACQUATELLA N, SCHILLER NB. Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis. **J Am Soc Echocardiogr** 1: 60-68, 1988.
- AGUILAR VHM, ABAD-FRANCH F, RACINES VJ, PAUCAR CA. Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1999; 94 (suppl 1): 387-93.
- ANDRADE J.A., MARIN-NETO J.A., PAOLA A.A.V., VILAS-BOAS F., OLIVEIRA G.M.M., BACAL F., BOCCHI E.A, ALMEIDA D.R., FRAGATA FILHO A.A., MOREIRA M.C.V., XAVIER S.S., OLIVEIRA JUNIOR W. A., DIAS J.C.P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol** 2011; 97(2 supl.3): 1-47.
- BARBOSA MPT, ROCHA MOC, OLIVEIRA AB, LOMBARDI F, RIBEIRO ALP: Efficacy and safety of implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas disease. **Europace** 2013; 15:957-962.
- BARDY GH, LEE KL, MARK DB, POOLE JE, PACKER DL, BOINEAU R, DOMANSKI M, TROUTMAN C, ANDERSON J, JOHNSON G, MCNULTY SE, CLAPP- CHANNING N, DAVIDSON-RAY LD, FRAULO ES, FISHBEIN DP, LUCERI RM, IP JH, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. **N Engl J Med**. 2005;352:225-237.
- BARRETTO AC, IANNI BM. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. **Sao Paulo Med J**. 1995;113(2):797-801.
- BERN C, MONTGOMERY SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clin Infect Dis** 2009; 49: e52-54.
- BOCCHI EA, MARCONDES-BRAGA FG, AYUB-FERREIRA SM, ROHDE LE, OLIVEIRA WA, ALMEIDA DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol** 2009;93(1 supl.1):1-71
- CARDINALLI-NETO, A.; BESTETTI, R.; CORDEIRO, J.; RODRIGUES, V. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J Cardiovasc Electrophysiol** v.18, p.1236-1240, 2007.
- CARDINALLI-NETO, A.; GRECO, OT.; BESTETTI, R.B. Automatic implantable cardioverter defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. **PACE** v.29, p.467-470, 2006.
- CARRASCO HA, PARADA H, GUERRERO L, DUQUE M, DURÁN D, MOLINA C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. **Int J Cardiol** 43: 27-38, 1994.

CONNOLLY SJ, GENT M, ROBERTS RS, DORIAN P, ROY D, SHELDON RS, MITCHELL LB, GREEN MS, KLEIN GJ, O'BRIEN B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. **Circulation** 2000;101:1297–302.

CONNOLLY SJ, HALLSTROM AP, CAPPATO R, SCHRON EB, KUCK KH, ZIPES DP, GREENE HL, BOCZOR S, DOMANSKI M, FOLLMANN D, GENT M, ROBERTS RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics Vs. Implantable Defibrillator study, Cardiac Arrest Study Hamburg, Canadian Implantable Defibrillator Study. **Eur Heart J** 2000;21: 2071– 8.

DAUBERT JP, ZAREBA W, CANNOM DS, MCNITT S, ROSERO SZ, WANG P, SCHUGER C, STEINBERG JS, HIGGINS SL, WILBER DJ, KLEIN H, ANDREWS ML, HALL WJ, MOSS AJ; MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. **J Am Coll Cardiol** 2008;51:1357–1365.

DIAS JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Rev Soc Bras Med Trop.** 1989;22(3):147-56.

DIAS JCP. Natural history of Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol** 1995; 65: 359–66 (in Portuguese).

DIMARCO JP. Implantable cardioverter-defibrillators. **N Engl J Med.** 2003; 349:1836 –1847.

EXNER DV, PINSKI SL, WYSE DG, RENFROE EG, FOLLMANN D, GOLD M, BECKMAN KJ, COROMILAS J, LANCASTER S, HALLSTROM AP. Electrical storm presages nonsudden death: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. **Circulation** 2001;103:2066 –2071.

GARZON SAC, LORGA AM, JACOB JLB, GRECO OT, NICOLAU JC, BELLINI AJ, RIBEIRO RA, MOREIRA L, BRAILE DM. BILAQUI. A cineangiografia do ventrículo direito na doença de Chagas crônica. Correlação clínica - cineangiográfica em 67 indivíduos. In: **Anais do Congresso Internacional sobre Doença de Chagas.** Rio de Janeiro, p. 108, 1979.

GASCON J, BERN C, PINAZO MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. **Acta Trop** 2009; published online July 29. DOI:10.1016/j.actatropica.2009.07.019.

GUERRI-GUTTENBERG RA, GRANA DR, AMBROSIO G, MILEI J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! **Eur Heart J** 2008; 29: 2587–91.

HENRY W. SESSELBERG, ARTHUR J. MOSS, SCOTT MCNITT, WOJCIECH ZAREBA, JAMES P. DAUBERT, MARK L. ANDREWS, W. JACKSON HALL, BENJAMIN MCCLINIC, DAVID T. HUANG. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. **Heart Rhythm** 2007, Vol 4, No 1: 1395-1402.

HINKLE LE, THALER HT. Clinical classification of cardiac deaths. **Circulation** 1982; 65:457–464.

HUIKURI HV, CASTELLANOS A, MYERBURG RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. **N Engl J Med** 2001; 345(20):1473-1482.

HURST TM, HINRICHS M, BREIDENBACH C, KATZ N, WALDECKER B. Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverterdefibrillators. **J Am Coll Cardiol** 1999;34:402– 408.

ISSA VS, AMARAL AF, CRUZ FD, FERREIRA SMA, GUIMARÃES GV, CHIZZOLA PR, SOUZA GEC, BACAL F, BOCCHI EDIMAR. **Circ Heart Failure**. 2010;3:82-88.

JOGLAR JA, KESSLER DJ, WELCH PJ, KEFFER JH, JESSEN ME, HAMDAN MH, PAGE RL. Effects of repeated electrical defibrillations on cardiac troponin I levels. **Am J Cardiol** 1999;98:270 –272.

JOSEPHSON ME. Recurrent ventricular tachycardia. In: **Josephson ME, Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations**. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, p. 417-615, 1993.

JUNQUEIRA JR LF, GALLO L JR, MANÇO JC, MARIN-NETO JA, AMORIM DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 1985;18:171-178.

KUCK KH, CAPPATO R, SIEBELS J, RUPPEL R. Randomized comparison of antiarrhythmia drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). **Circulation** 2000; 102:748 – 54.

LEITE LR, FENELON G, PAES AT, DE PAOLA AA: The impact of syncope during clinical presentation of sustained ventricular tachycardia on total and cardiac mortality in patients with chronic Chagasic heart disease. **Arq Bras Cardiol** 2001; 77:439-452.

LEITE LR, FENELON G, SIMOES A JR, SILVA GG, FRIEDMAN PA, DE PAOLA AA: Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. **J Cardiovasc Electrophysiol** 2003;14:574-577.

LORGA AM, GARZON SAC, NOGUEIRA PR et al. Sobrevida na taquicardia ventricular chagásica em relação à função do ventrículo esquerdo. **Arq Bras Cardiol** 56: 423, 1991.

LORGA FILHO AM: The influence of sustained ventricular tachycardia on the long term survival of clinically treated chagasic patients: A case- control study – São Paulo [in Portuguese], 2002, 98, **Thesis, University of São Paulo**.

MARIN NETO JA, SIMOES MV, SARABANDA AV. Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol** 1999; 72(3):247-280.

MARIN-NETO JA, MARZULLO P, SOUSA ACS et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. **Can J Cardiol** 4: 231-236, 1988.

MARTINELLI M, SIQUEIRA SF, STERNICK EB, RASSI JR A, COSTA R, RAMIREZ JAF, KALIL FILHO R. **Am J Cardiol**. 2012 Oct 1;110(7):1040-5.

MIROWSKI M, REID PR, MOWER MM, WATKINS L, GOTT VL, SCHAUBLE JF, LANGER A, HEILMAN MS, KOLENIK SA, FISCHHELL RE, WEISFELDT ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. **N Engl J Med**. 1980;303: 322–324.

MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, KLEIN H, WILBER DJ, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, BROWN MW, ANDREWS ML, B.B.S for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. **N Engl J Med**. 2002;346:877–883.

MURATORE CA, BATISTA SA LA, CHIALE PA, ELOY R, TENTORI MC, ESCUDERO J, LIMA AM, MEDINA LE, GARILLO R, MALONEY J. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD registry Latin America. **Europace** 2009; 11:164-168.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Estimacion cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. **Montevideo, Uruguay, Organizacion Panamericana de la Salud**, p. 28, 2006.

POOLE JE, JOHNSON GW, HELLKAMP AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. **N Engl J Med** 2008;359:1009–1017.

PRIMEIRA REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS. Validade do conceito de forma indeterminada. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1985;18:46.

RABINOVICH R, MURATORE C, IGLESIAS R, GONZALEZ M, DAR'U V, VALENTINO M, LIPRANDI AS, LUCERI R: Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. **PACE**1999;22:202-205.

RASSI A JR, RASSI A, LITTLE WC, XAVIER SS, RASSI SG, RASSI AG, RASSI GG, HASSLOCHER-MORENO A, SOUSA AS, SCANAVACCA MI. Development and validation of a risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**. 2006;355:799–808.

RASSI A JR, RASSI SG, RASSI A: Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol** 2001;76:75-96.

RASSI A, JR. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas heart disease: misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. **J Cardiovasc Electrophysiol** 2007; 18(12):1241-1243.

RASSI A, JR., RASSI A, MARIN-NETO JA. Chagas disease. **Lancet** 2010; 375(9723):1388-1402

RASSI JA, GABRIEL RA, GABRIEL RS, RASSI JL, RASSI A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features. **Arq Bras Cardiol** 1995; 65(4):377-387.

RASSI JA, RASSI A, MARIN-NETO JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2009; 104 Suppl 1:152-158.

RASSI JR A, RASSI AG, RASSI SG, RASSI JR L, RASSI A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Arq Bras Cardiol** 65: 377-387, 1995.

REIFFEL JA. Drug and drug-device therapy in heart failure patients in the post-COMET and SCD-HeFT era. **J Cardiovasc Pharmacol Ther.** 2005; 10(Suppl 1):S45–S58.

SANTANA O. Arritmia ventricular e evolução clínica de pacientes na fase crônica da doença de Chagas. **Tese de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia**, Salvador, 50 p, 1987.

SARABANDA, A.V.L.; MARIN-NETO, J.A. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. **PACE** v. 34, p. 54-62, 2011.

SCANAVACCA MI, SOSA EA, LEE JH, BELLOTTI G, PILEGGI F: Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia [article in Portuguese]. **Arq Bras Cardiol** 1990;54:367-371.

SCHMUNIS, G.A. Epidemiology of Chagas' disease in non-endemic countries: The role of international migration. **Mem Inst Oswaldo Cruz** V.102(Suppl. I): P.75–85, 2007.

STERNICK EB, MARTINELLI M, SAMPAIO R, GERKEN LM, TEIXEIRA RA, SCARPELLI R et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **J Cardiovasc Electrophysiol** 2006; 17(1):113-116.

SWEENEY MO, SHERFESEE L, DEGROOT P, WATHEN M, WILKOFF BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in ICD patients. **Heart Rhythm** 2010;7:353–360.

TORO DD, MURATORE C, AGUINAGA L, BATISTA L, MALAN A, GRECO O, BENCHETRIT C, DUQUE M, BARANCHUKAND A, MALONEY J. Predictors of All-Cause 1-Year Mortality in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **PACE** 2011; 34:1063–1069.

THE ANTIARRHYTHMICS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATOR (AVID) INVESTIGATORS. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. **N Engl J Med** 1997; 337:1576 – 83.

VASEGHI M, SHIVKUMAR K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:404–419.

ANEXOS

ANEXO A – Carta de aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Brasília, 17 de maio de 2011.

Ilma. Dr.

Wagner Luis Gali

Ref.: “Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica”

Prezada Doutor,

Sirvo-me da presente para informá-la que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP IC-DF) analisou e **APROVOU** o Projeto de Pesquisa “Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica.

Conclusão do Parecer do CEP IC-DF:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa supracitado em nossa Instituição.

Atenciosamente,

Dr. Alvaro Valentim Lima Sarabanda

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal IC/DF

APÊNDICE

APÊNDICE A – Características clínicas, fração de ejeção e eletrocardiograma dos pacientes do grupo I

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Sintomas	CF NYHA	FE VE (%)	ECG	Comorbidade	Amiodarona
1. FPO	58	M	S	1	60	BDAS	HAS,DIABETES	200
2. GVG	78	F	N	2	35	DCIV	HAS,DIABETES	400
3. AAC	47	M	S	2	32	DCIV	HAS,DIABETES	0
4. MJRS	56	F	N	1	71	DLN	HAS	400
5. ICM	65	F	S	1	59	DLN	HAS	200
6. IGS	65	M	N	1	57	BDAS	HAS	400
7. RRS	58	F	N	1	49	Ritmo MP	HAS	200
8. GAS	65	F	S	2	37	Ritmo MP	HAS	400
9. CVMG	49	F	N	2	28	BRD+BDAS	HAS	400
10. MGO	67	F	S	1	28	BDAS	AVC	200
11. JFO	56	M	S	2	34	BRD	AVC	200
12. AOS	62	M	N	2	25	DCIV	AVC	400
13. MAS	63	M	N	2	46	DCIV	AVC	200
14. EAC	59	F	N	2	42	BRD+BDAS	AVC	200
15. AAC	39	M	S	1	44	BRD+BDAS	AVC	0
16. MRV	78	F	S	2	34	BRD+BDAS	AVC	200
17. JRA	53	M	N	1	49	DLN	N	300
18. NPS	54	F	N	1	67	DLN	N	300

19. FBS	59	F	N	1	48	DLN	N	400
20. CFS	57	M	S	2	32	DLN	N	200
21. JRA	57	F	S	1	37	DLN	N	400
22. ASR	59	M	N	1	30	BDAS	N	600
23. SEM	54	M	N	2	45	BDAS	N	400
24. FPC	73	M	N	2	42	BDAS	N	200
25. AJN	58	F	N	2	29	BDAS	N	200
26. MLFV	53	F	N	1	56	BDAS	N	200
27. IPM	63	M	S	1	45	BDAS	N	400
28. ERB	44	M	S	1	40	BDAS	N	200
29. DFO	65	M	S	2	35	BDAS	N	400
30. LCA	70	M	S	1	46	BDAS	N	0
31. LAM	54	M	N	1	22	BRE	N	200
32. IDCS	42	M	S	3	19	BRE	N	400
33. PDAS	49	M	S	1	47	BRE	N	200
34. SPS	60	M	S	3	18	BRE	N	200
35. ORP	46	M	S	3	22	BRE	N	200
36. OTS	60	M	S	2	33	BRE	N	200
37. JFG	66	M	S	3	25	BRE	N	200
38. ACR	54	M	N	2	28	BRD	N	400
39. EPS	65	M	N	2	35	BRD	N	600
40. IRA	67	M	N	2	27	BRD	N	400
41. FAP	47	M	N	1	31	BRD	N	400

42. LFS	53	M	S	1	42	BRD	N	400
43. PPS	69	M	S	1	44	BRD	N	0
44. OFS	76	F	S	2	20	BRD	N	600
45. GGG	64	F	S	1	60	BRD	N	0
46. AXC	62	M	N	1	37	DCIV	N	200
47. VDP	51	M	N	2	40	DCIV	N	200
48. TMP	75	F	N	2	49	DCIV	N	400
49. IMS	34	F	N	1	58	DCIV	N	200
50. DHG	70	F	N	1	50	DCIV	N	100
51. AFD	55	M	S	1	30	DCIV	N	0
52. SAS	78	M	S	2	28	DCIV	N	400
53. GFF	67	M	S	2	26	DCIV	N	400
54. ARS	67	M	S	1	44	DCIV	N	400
55. DMC	41	M	S	2	52	DCIV	N	200
56. TLRS	59	F	S	1	67	DCIV	N	0
57. MLCJ	52	F	S	3	25	DCIV	N	200
58. MBSM	53	F	S	2	33	DCIV	N	200
59. MLO	72	M	S	2	28	Ritmo MP	N	100
60. ACM	56	M	S	2	30	Ritmo MP	N	400
61. MMPS	55	F	S	3	23	Ritmo MP	N	300
62. MJFI	55	F	S	2	32	Ritmo MP	N	200
63. MLCO	65	F	S	1	50	Ritmo MP	N	200
64. AIO	56	M	N	1	51	BRD+BDAS	N	200

65. FLSS	47	M	N	1	40	BRD+BDAS	N	200
66. BRS	55	M	N	1	39	BRD+BDAS	N	200
67. CRSS	36	M	N	1	35	BRD+BDAS	N	200
68. MLD	76	F	N	2	33	BRD+BDAS	N	200
69. VNS	32	M	S	2	29	BRD+BDAS	N	200
70. GJD	69	M	S	2	20	BRD+BDAS	N	200
71. FPS	52	M	S	1	33	BRD+BDAS	N	200
72. MRR	41	M	S	1	35	BRD+BDAS	N	400
73. VSP	30	M	S	1	44	BRD+BDAS	N	200
74. NDS	43	M	S	2	34	BRD+BDAS	N	400
75. CRS	45	F	S	1	62	BRD+BDAS	N	200
76. MFSO	43	F	S	1	67	BRD+BDAS	N	200

Abreviaturas: **S:** síncope; **PS:** pré-síncope; **PA:** palpitações; **DPC:** dor precordial; **Assint:** assintomático; **DPN esf:** dispnéia aos esforços; **CF (NYHA):** classe funcional segundo a New York Heart Association; **FE VD:** fração de ejeção do ventrículo direito; **FE VE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **ECG:** eletrocardiograma; **RS:** ritmo sinusal; **BRD:** bloqueio de ramo direito; **BRE:** bloqueio de ramo esquerdo; **BDAS:** bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; **ARV:** alteração da repolarização ventricular; **ADRV:** alteração difusa da repolarização ventricular; **AEI:** área eletricamente inativa; **BAV:** bloqueio atrio-ventricular; **Ritmo MP:** ritmo de marcapasso; **DLN:** dentro dos limites da normalidade; **DCIV:** distúrbio de condução intra ventricular; **Enferm concomit:** enfermidades concomitantes; **N:** não; **HAS:** hipertensão arterial sistêmica; **Hipotir:** hipotireoidismo; **AVC:** acidente vascular cerebral; ; **Megacólon oper:** megacólon operado; **Megaesof oper:** megaesôfago operado; **Propran:** propranolol; **Amio:** amiodarona.

APÊNDICE B – Características clínicas, fração de ejeção e eletrocardiograma dos pacientes do grupo II

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Sintomas	CF NYHA	FE VE (%)	ECG	Comorbidade	Amiodarona
1. AS	70	M	S, PA	I	35	RS, BRE	HAS	300
2. JER	62	M	PA	I	58	DLN	Megacólon	300
3. NCC	74	M	PA	I	28	RS, BRE + BAV 1º grau	HAS	300
4. SAA	46	F	PA	II	33	RS, BRD + BDAS	N	300
5. JL	65	M	S, PA	II	32	RS, AEI inf e ant-lat	N	300
6. AIF	48	M	S, PA	I	35	RS, BRE	N	300
7. LLGG	30	F	S, PA	I	65	RS, BRD + BDAS	N	300
8. ACS	44	M	S	I	40	RS, BRE	N	400
9. IPR	52	F	PA	I	52	Ritmo MP	HAS	300
10. SAES	40	F	S, PA	II	39	RS, BRD + BDAS	N	200
11. AAS	47	M	PA	I	33	RS, BRD + BDAS	N	300
12. JPS	60	M	PA	I	46	DLN	N	400
13. VS	53	M	PA	I	46	RS, BRE	HAS	400
14. MGB	59	F	PA	II	22	Ritmo MP	AVC	400
15. BS	53	M	PS, PA	II	32	DLN	N	300
16. MAS	61	F	S, PA	I	39	Ritmo MP	HAS	200
17. SGD	34	F	PA	II	24	RS, BRE + BAV 1º grau	N	300
18. PR	52	M	S	I	55	DLN	N	400
19. JPS	58	M	S, PA	I	38	RS, BRD + BDAS	AVC, HAS	400
20. FMM	57	F	S	I	58	DLN	N	300

21. BMF	62	M	PS, PA	I	33	RS, ARV lat	N	300
22. NMJ	69	F	PA	I	51	RS, BRE	HAS	300
23. VA	41	M	PA	I	43	DLN	HAS	400
24. ES	60	M	S, DPC	I	47	RS, ARV lat	Megaesof oper	400
25. JFS	42	M	PA	I	33	RS, AEI ant	N	300
26. CDS	58	M	PA	I	48	RS, AEI ant	N	400
27. JGA	53	M	S, PA	I	47	RS, BRD + BDAS	N	400
28. BCS	62	F	PA	II	57	RS, ARV lat	HAS, Megacólon	400

Abreviaturas: **S:** síncope; **PS:** pré-síncope; **PA:** palpitações; **CF (NYHA):** classe funcional segundo a New York Heart Association; **FE VD:** fração de ejeção do ventrículo direito; **FE VE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **ECG:** eletrocardiograma; **RS:** ritmo sinusal; **BRD:** bloqueio de ramo direito; **BRE:** bloqueio de ramo esquerdo; **BDAS:** bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; **ARV:** alteração da repolarização ventricular; **AEI:** área eletricamente inativa; **BAV:** bloqueio atrio-ventricular; **Ritmo MP:** ritmo de marcapasso; **DLN:** dentro dos limites da normalidade; **Enferm concomit:** enfermidades concomitantes; **N:** não; **HAS:** hipertensão arterial sistêmica; **AVC:** acidente vascular cerebral; **Megaesof oper:** megaesôfago operado; **Amio:** amiodarona; **Mexilet:** mexiletina; **Propaf:** propafenona.

APÊNDICE C – Desfecho clínico de óbito e tempo de seguimento no grupo I

Paciente	Data início seguimento	Data final seguimento	Evento final
1. FPO	03/07/2008	03/09/2009	Óbito
2. GVG	12/12/2006	12/12/2010	Óbito
3. AAC	01/03/2006	30/05/2008	Óbito
4. MJRS	17/12/2007	17/10/2010	Óbito
5. ICM	27/03/2008	03/12/2010	Óbito
6. IGS	08/03/2006	07/06/2007	Óbito
7. RRS	01/03/2006	17/07/2007	Óbito
8. GAS	15/03/2006	25/10/2006	Óbito
9. CVMG	13/02/2009	06/09/2010	Óbito
10. MGO	04/09/2007	27/12/2011	Óbito
11. JFO	19/12/2006	02/02/2012	Última consulta
12. AOS	26/10/2006	20/03/2012	Última consulta
13. MAS	07/05/2009	14/12/2011	Última consulta
14. EAC	05/11/2009	15/03/2012	Última consulta
15. AAC	22/09/2008	14/12/2011	Última consulta
16. MRV	24/01/2008	20/03/2012	Última consulta
17. JRA	10/04/2010	07/12/2011	Última consulta
18. NPS	17/06/2010	06/03/2012	Última consulta
19. FBS	12/02/2011	20/03/2012	Última consulta
20. CFS	24/03/2009	28/12/2011	Última consulta
21. JRA	29/01/2009	16/03/2012	Última consulta
22. ASR	04/09/2009	07/12/2011	Última consulta
23. SEM	04/02/2009	27/01/2012	Última consulta
24. FPC	21/07/2006	22/03/2012	Última consulta
25. AJN	30/12/2008	01/02/2012	Última consulta
26. MLFV	08/01/2010	07/12/2011	Última consulta
27. IPM	17/07/2009	20/03/2012	Última consulta
28. ERB	11/09/2009	17/02/2012	Última consulta
29. DFO	23/04/2009	20/03/2012	Última consulta
30. LCA	07/11/2007	16/11/2011	Última consulta
31. LAM	28/06/2010	06/03/2012	Última consulta
32. IDCS	07/05/2010	21/03/2012	Última consulta
33. PDAS	11/11/2009	23/11/2011	Última consulta
34. SPS	30/04/2010	22/03/2012	Última consulta

35. ORP	28/08/2009	22/03/2012	Última consulta
36. OTS	24/03/2008	06/01/2012	Última consulta
37. JFG	16/05/2008	06/02/2012	Última consulta
38. ACR	08/11/2010	15/03/2012	Última consulta
39. EPS	09/11/2007	26/01/2011	Perda seguimiento
40. IRA	30/05/2009	14/03/2012	Última consulta
41. FAP	16/09/2010	20/03/2012	Última consulta
42. LFS	22/01/2010	22/03/2012	Última consulta
43. PPS	09/05/2007	13/06/2007	Transplante
44. OFS	09/10/2008	11/05/2010	Perda seguimiento
45. GGG	19/10/2009	22/03/2012	Última consulta
46. AXC	23/07/2008	18/01/2012	Última consulta
47. VDP	10/07/2008	20/03/2012	Última consulta
48. TMP	08/02/2010	15/02/2012	Última consulta
49. IMS	24/05/2010	17/02/2012	Última consulta
50. DHG	13/03/2008	15/03/2012	Última consulta
51. AFD	14/04/2008	22/03/2012	Última consulta
52. SAS	18/03/2010	22/03/2012	Última consulta
53. GFF	28/06/2010	08/02/2012	Última consulta
54. ARS	01/04/2009	14/03/2012	Última consulta
55. DMC	31/08/2009	16/03/2012	Última consulta
56. TLRS	14/12/2009	24/02/2012	Última consulta
57. MLCJ	20/08/2009	22/03/2012	Última consulta
58. MBSM	23/08/2010	20/03/2012	Última consulta
59. MLO	02/07/2010	15/03/2012	Última consulta
60. ACM	12/09/2010	22/03/2012	Última consulta
61. MMPS	30/04/2008	17/02/2011	Transplante
62. MJFI	06/02/2010	20/01/2012	Última consulta
63. MLCO	10/03/2006	23/12/2011	Última consulta
64. AIO	06/12/2007	22/03/2012	Última consulta
65. FLSS	12/05/2008	23/11/2011	Última consulta
66. BRS	17/06/2006	15/03/2012	Última consulta
67. CRSS	31/10/2005	22/03/2012	Última consulta
68. MLD	03/01/2008	15/03/2012	Última consulta
69. VNS	24/04/2007	16/10/2010	Transplante
70. GJD	19/07/2010	14/02/2011	Perda seguimiento

71. FPS	30/09/2009	15/03/2012	Última consulta
72. MRR	19/05/2008	08/10/2008	Perda seguimiento
73. VSP	08/09/2008	22/03/2012	Última consulta
74. NDS	24/08/2007	16/10/2008	Perda seguimiento
75. CRS	04/04/2006	15/03/2012	Última consulta
76. MFSO	28/08/2006	29/02/2012	Última consulta

APÊNDICE D – Desfecho clínico de óbito tempo de seguimento para o grupo II

Paciente	Data início seguimento	Data final seguimento	Evento final
1. AS	08/05/1996	27/01/2001	Última consulta
2. JER	12/06/1996	17/11/2000	Última consulta
3. NCC	13/06/1996	26/07/2001	Última consulta
4. SAA	14/08/1996	17/05//2001	Última consulta
5. JL	25/10/1996	07/06/2001	Última consulta
6. AIF	24/10/1996	28/10/1999	Última consulta
7. LLGG	18/12/1996	07/06/2001	Última consulta
8. ACS	10/04/1997	31/05/2001	Última consulta
9. IPR	30/04/1997	12/07/2001	Última consulta
10. SAES	17/07/1997	07/06/2001	Última consulta
11. AAS	25/07/1997	22/05/2001	Última consulta
12. JPS	20/11/1997	10/01/2001	Última consulta
13. VS	04/12/1997	13/06/2001	Última consulta
14. MGB	31/03/1998	19/07/2001	Última consulta
15. BS	22/04/1998	09/08/2001	Última consulta
16. MAS	31/10/1996	16/03/2001	Última consulta
17. SGD	18/08/1998	21/06/2001	Última consulta
18. PR	26/11/1998	10/08/2001	Última consulta
19. JPS	16/12/1998	15/03/2001	Última consulta
20. FMM	14/08/1996	09/12/1997	Óbito
21. BMF	11/12/1996	28/09/1997	Óbito
22. NMJ	06/11/1997	15/05/2000	Óbito
23. VA	27/08/1997	15/01/2000	Óbito
24. ES	17/06/1998	21/09/1998	Óbito
25. JFS	13/08/1998	23/09/2000	Óbito
26. CDS	17/12/1998	22/07/2000	Óbito
27. JGA	08/06/1999	05/07/1999	Óbito
28. BCS	11/08/1999	20/12/1999	Óbito

APÊNDICE E – Registro das arritmias no grupo I pelo CDI

PACIENTE	EVENTO	DT EVENTO	NÚMERO TOTAL DE EVENTOS TRATADOS					TEMPESTADE ELÉTRICA
			IN	SVT	FVT	VF	TVE	
1. FPO	TV LENTA	07/11/2008	0	33	4	0	0	SIM
2. GVG	TV LENTA	06/02/2007	0	2	0	0	0	NÃO
3. AAC	TV LENTA	01/06/2007	0	7	9	0	0	NÃO
4. MJRS	TV LENTA	04/05/2009	0	2	0	0	0	NÃO
5. ICM			0	0	0	0	0	NÃO
6. IGS	TV LENTA	28/03/2006	0	1	0	0	0	NÃO
7. RRS			0	0	0	0	0	NÃO
8. GAS	TV LENTA	27/09/2006	0	3	0	0	0	NÃO
9. CVMG	TV RÁPIDA	15/03/2009	0	61	5	0	0	SIM
10. MGO	TV RÁPIDA	22/01/2008	0	11	11	0	0	SIM
11. JFO	TV LENTA	09/02/2007	0	181	3	0	0	SIM
12. AOS	TV RÁPIDA	09/06/2010	0	0	1	0	0	NÃO
13. MAS	TV LENTA	22/05/2009	0	50	1	0	0	SIM
14. EAC	TV RÁPIDA	29/11/2009	0	2	1	0	0	NÃO
15. AAC	FV	12/11/2009	0	0	15	3	0	SIM
16. MRV	TV RÁPIDA	30/03/2010	0	22	2	0	0	SIM
17. JRA			0	0	0	0	0	NÃO
18. NPS	TV RÁPIDA	20/06/2010	0	66	1	0	0	SIM
19. FBS			0	0	0	0	0	NÃO
20. CFS	TV RÁPIDA	30/03/2009	0	10	10	0	0	SIM

21. JRA	TV LENTA	22/05/2009	0	7	0	0	0	NÃO
22. ASR	TV LENTA	21/09/2010	0	4	0	0	0	NÃO
23. SEM	TV RÁPIDA	13/09/2010	0	0	1	0	0	NÃO
24. FPC			3	0	0	0	0	NÃO
25. AJN	TV LENTA	17/02/2009	0	340	0	0	0	SIM
26. MLFV	TV LENTA	02/08/2010	3	1	0	0	0	NÃO
27. IPM	TV LENTA	26/08/2009	0	2	0	0	0	NÃO
28. ERB	TV RÁPIDA	29/09/2009	0	2	1	0	0	NÃO
29. DFO			3	0	0	0	0	NÃO
30. LCA	TV LENTA	06/10/2010	0	1	0	0	0	NÃO
31. LAM	TV LENTA	18/10/2010	0	1	0	0	0	NÃO
32. IDCS	TV LENTA	02/07/2010	0	44	0	0	0	SIM
33. PDAS	TV LENTA	24/04/2010	0	75	2	0	0	SIM
34. SPS	TV RÁPIDA	24/06/2010	2	1	1	0	0	NÃO
35. ORP	TV RÁPIDA	09/08/2010	0	6	1	0	0	NÃO
36. OTS	TV LENTA	26/06/2008	0	43	0	0	0	SIM
37. JFG	TV LENTA	22/06/2010	0	80	0	0	0	SIM
38. ACR	TV LENTA	09/11/2010	0	13	4	0	0	SIM
39. EPS			0	0	0	0	0	NÃO
40. IRA			0	1	0	0	0	NÃO
41. FAP	FV	26/04/2011	0	0	0	3	0	NÃO
42. LFS			0	0	0	0	0	NÃO
43. PPS	TV LENTA	10/05/2007	0	9	0	0	0	NÃO

44. OFS			0	0	0	0	0	NÃO
45. GGG	TV LENTA	11/11/2009	0	36	0	0	0	SIM
46. AXC	TV LENTA	10/03/2010	0	23	0	0	0	NÃO
47. VDP	TV LENTA	14/04/2010	0	42	0	0	0	SIM
48. TMP			0	0	0	0	0	NÃO
49. IMS			6	0	0	0	0	NÃO
50. DHG	TV LENTA	28/06/2008	3	2	0	0	0	NÃO
51. AFD	TV LENTA	02/08/2010	0	9	1	0	0	NÃO
52. SAS			0	0	0	0	0	NÃO
53. GFF			0	0	0	0	0	NÃO
54. ARS	TV LENTA	25/04/2010	0	8	5	0	0	NÃO
55. DMC	TV RÁPIDA	20/05/2010	0	55	3	0	0	SIM
56. TLRS			0	0	0	0	0	NÃO
57. MLCJ	TV RÁPIDA	28/11/2011	0	0	1	0	0	NÃO
58. MBSM	TV RÁPIDA	16/11/2010	0	2	2	0	0	NÃO
59. MLO			0	0	0	0	0	NÃO
60. ACM	TV LENTA	07/01/2009	0	24	23	1	0	SIM
61. MMPS			0	0	0	0	0	NÃO
62. MJFI			0	0	0	0	0	NÃO
63. MLCO	TV LENTA	02/02/2009	0	20	0	0	0	SIM
64. AIO	TV RÁPIDA	17/04/2006	0	19	3	0	0	SIM
65. FLSS			1	0	0	0	0	NÃO
66. BRS	TV LENTA	10/04/2011	1	27	0	0	0	SIM

67. CRSS	TV RÁPIDA	05/02/2010	0	4	4	0	0	NÃO
68. MLD			0	0	0	0	0	NÃO
69. VNS	TV RÁPIDA	03/11/2009	0	17	3	0	0	SIM
70. GJD	TV LENTA	26/09/2008	0	108	0	0	0	SIM
71. FPS	TV LENTA	04/05/2006	0	60	0	0	0	SIM
72. MRR	TV LENTA	04/03/2009	0	8	0	0	0	NÃO

APÊNDICE F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO CARDIOLOGIA - DF

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M Ž F Ž

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO NºAPTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M Ž F Ž

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Tratamento de taquicardia ventricular sustentada por meio de Cardiodesfibrilador implantável em combinação com amiodarona comparado ao tratamento exclusivo com amiodarona para prevenção secundária de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica

PESQUISADOR: Wagner Luís Gali

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE
MEDICINA Nº 15611

UNIDADE DO IC/DF Unidade Clínica de Arritmias, estimulação cardíaca artificial e eletrofisiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO (x)	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de um estudo que pretende avaliar a evolução clínica dos pacientes com Doença de Chagas e cardiodesfibrilador e os fatores que levam a mortalidade.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária (de sua escolha); portanto, é importante que você leia e entenda todas as informações deste documento de consentimento.

Objetivos do estudo

O objetivo deste estudo é coletar informações a respeito do tratamento da arritmia cardíaca com doença como a sua, Doença de Chagas submetidos a implante de cardioversor desfibrilador. Especificamente, este estudo pretende esclarecer a evolução clínica de pacientes com doença de chagas e cardioversor desfibrilador. As informações a serem obtidas neste estudo são muito importantes, pois permitirão saber se pacientes acometidos de Doença de Chagas podem se beneficiar de novas formas de tratamento, como o implante de cardioversor desfibrilador.

Procedimentos do estudo

Caso você concorde em participar deste estudo, coletaremos os dados contidos em seu prontuário (consultas médicas, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ultrassom do coração, cateterismo cardíaco e estudo eletrofisiológico). Informações sobre o seu tratamento atual também serão obtidas diretamente com o senhor (a) ou por consulta em seu prontuário médico. Como este é um estudo de coleta de dados, não haverá nenhuma modificação em relação ao tratamento que estará recebendo.

Desconfortos e riscos ao paciente

Na coleta de sangue (punção de uma veia no braço) há o risco habitual de dor local leve e passageira ou formação de manchas roxas que desaparecem espontaneamente.

A realização do eletrocardiograma e ecodopplercardiograma e a análise da variabilidade da frequência cardíaca são procedimentos simples, rápidos e não-invasivos, não implicando em qualquer risco esperado.

O estudo eletrofisiológico e o cateterismo cardíaco, bem como o implante do cardioversor-desfibrilador são procedimentos rotineiramente e habitualmente realizados com fins diagnósticos e terapêuticos, com muito baixa probabilidade de riscos relacionados a incomuns eventos vasculares e cardíacos. Deve ser referido que os pacientes recrutados somente serão submetidos a estes procedimentos se tiverem clara indicação para o implante do aparelho, com base em critérios universalmente estabelecidos.

Custo e pagamento ao paciente

Não haverá nenhum custo a você por sua participação neste estudo, e também não haverá nenhuma forma de pagamento por sua participação.

Benefícios potenciais

Os dados a serem coletados neste estudo permitirão uma melhor compreensão das alterações cardíacas provocadas pela Doença de Chagas, possibilitando saber se os pacientes acometidos por essa doença podem se beneficiar de novas formas de tratamento, como o implante de um desfibrilador cardioversor.

Participação voluntária e consentimento

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Caso você se recuse a participar do estudo, sua decisão não irá alterar de nenhum modo o seu tratamento, seu médico continuará cuidando de você do mesmo modo.

Se você aceitar o convite para participar deste estudo, é importante que você tenha lido e entendido este termo de consentimento, e que todas as suas dúvidas tenham sido esclarecidas.

Se você mudar de ideia e quiser retirar sua autorização a qualquer momento, sem que haja necessidade de qualquer justificativa para tal, esta sua decisão não afetará de nenhum modo o seu tratamento.

Confidencialidade

Se você concordar em participar deste estudo, estará autorizando que as informações de seu prontuário e exames complementares e informações sobre o seu diagnóstico e tratamento atual sejam registradas e analisadas por uma comissão de especialistas.

Todas as informações obtidas serão mantidas de forma absolutamente confidencial, o que significa que seu nome não estará presente, seja por ocasião das análises, ou por ocasião de eventuais publicações dos resultados.

Tratamento médico e indenização

Caso você apresente qualquer reação adversa (efeito colateral) decorrente dos exames realizados, você deve contatar imediatamente o médico Dr. Wagner do Instituto de cardiologia do Distrito Federal (ICDF) no telefone (61) 3403-5404.

Solicitação de informações adicionais

Caso você necessite de qualquer informação adicional e respeito do estudo você pode contatar o médico Dr. Wagner Luís Gali, do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), telefone (61) 3403-5443. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICDF. Caso você tenha alguma dúvida a respeito de seus direitos como sujeito participante entre em contato com este Comitê através do telefone 3403-5431.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no IC/DF, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador Responsável: Dr. Wagner Luís Gali

Endereço: Estrada Parque Contorno do Bosque s/n-HFA-Cruzeiro Novo, ICDF, CEP 70658-700

Telefones de contato: (61) 3403-5431 (61) 3403-5400

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Brasília, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

APÊNDICE G – Artigo submetido à revista com Qualis Capes na Área de Medicina

1

Implantable Cardioverter Defibrillators for Treatment of Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients with Chagas' Heart Disease: Comparison with a Control Group Treated with Amiodarone Alone

Running title: *Gali et al.; ICD and Amiodarone for Chagas' VT*

Wagner L. Gali, MD^{1,2,4}, Alvaro V. Sarabanda, MD, PhD¹; José M. Baggio Jr., MD¹; Luís G. Ferreira, MD¹; Gustavo G. Gomes, MD¹; J. Antônio Marin-Neto, MD, PhD³; Luiz F. Junqueira Jr., MD, PhD^{2,4}

¹Clinical Arrhythmia and Pacemaker Unit, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF), Brasília; ²Cardiology/Cardiovascular Laboratory, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia; ³Division of Cardiology, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil; ⁴Postgraduate Course of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil.

Address for Correspondence:

Alvaro Valentim Sarabanda, MD, PhD
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF)
AOS 02 Bloco B apto 604
70660-022 - Brasília – DF – Brazil
Phone : 55-61-3403-5506
Fax : 55-61-3403-5443
E-mail: saraband@uol.com.br

Journal Subject Codes: [5] Arrhythmias, clinical electrophysiology, drugs; [16] Myocardial cardiomyopathy disease; [22] Ablation/ICD/surgery

Abstract

Background - Evidence is inconclusive concerning the benefit of implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) for secondary prevention of mortality in patients with Chagas' heart disease (ChHD).

Methods and Results - We compared the outcomes of ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias who underwent ICD implantation with those of an historical control group treated with amiodarone alone. The primary endpoint was all-cause mortality. The ICD group (76 patients; 48 men; age, 57 ± 11 years; left ventricular ejection fraction [LVEF], $39 \pm 12\%$) and the control group (28 patients; 18 men; age, 54 ± 10 years; LVEF, $41 \pm 10\%$) had comparable baseline characteristics, except for a higher use of β -blockers in the ICD group ($P < 0.0001$). Amiodarone was also used in 90% of the ICD group. Therapy with ICD plus amiodarone resulted in a 72% reduced risk of all-cause mortality ($P = 0.007$) and a 95% reduced risk of sudden death ($P = 0.006$) compared with amiodarone-only therapy. The survival benefit of ICD was greatest in patients with LVEF $< 40\%$ ($P = 0.01$) and was not significant in those with LVEF $\geq 40\%$ ($P = 0.15$). Appropriate ICD therapies occurred in 72% of patients and rates of interventions were similar across patients with LVEF $< 40\%$ and $\geq 40\%$.

Conclusions - Compared with amiodarone-only therapy, ICD implantation plus amiodarone reduced the risk of all-cause mortality and sudden death in ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias. Patients with LVEF $< 40\%$ derived significantly more survival benefit from ICD therapy. The majority of ICD-treated patients received appropriate therapies regardless of the LV systolic function.

Key words: Chagas' disease; implantable cardioverter-defibrillator; ventricular arrhythmia

Introduction

Chagas' disease is a major cause of morbidity and mortality in Latin America¹, and has become a worldwide problem due to growing immigration from endemic areas.² Chagas' heart disease (ChHD) manifests as heart failure, segmental wall motion abnormalities (aneurysms), thromboembolic events, conduction system disturbances, autonomic dysfunction and sudden death.^{3,4}

Because of its frequent association with sudden death, sustained ventricular arrhythmias in the setting of ChHD have become an emerging indication for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy⁵, however most of the data on which these recommendations are based were derived from randomized controlled trials conducted in patients with other cardiac diseases, such as ischemic and nonischemic cardiomyopathy - but not including ChHD⁶ and whether ICD therapy would also decrease all-cause mortality in the setting of ChHD remains unproven. Further, the results of different observational studies reporting on the use of ICD in patients with ChHD have been somewhat inconsistent⁷⁻⁹; for example, there is controversy over whether ICD therapy may have a deleterious impact on patients' clinical outcome as a result of repetitive appropriate ICD shocks.^{9,10}

Therefore, the main objective of this study was to evaluate whether ICD therapy would prolong survival in ChHD patients presenting with sustained ventricular arrhythmias, as compared with amiodarone therapy alone.

Methods

Patient population

We compared the outcomes of consecutive chagasic patients with sustained ventricular arrhythmias who underwent ICD implantation with those of an historical control group of ChHD patients who were treated with amiodarone alone. The ICD-treated patients have been enrolled prospectively from a population with ChHD referred to our Institution for secondary prevention of mortality between March 2006 and December 2011. Indications for ICD implantation in patients with ChHD followed the Brazilian Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Arrhythmias⁶. The control patients have been enrolled consecutively from a population with ChHD referred to the Division of Cardiology of the Medical School of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, for treatment of sustained VT between May 1996 and July 2001, before ICD therapy was available at this tertiary reference center for ChHD in Brazil.

The clinical characteristics of the control group have been partially reported in a previous manuscript.¹¹

Study protocol

In both cohorts, before initiation of amiodarone and/or ICD implantation patients underwent a baseline clinical assessment including history, physical examination, 12-lead electrocardiography, two-dimensional echocardiography, electrophysiologic study (EPS), and general laboratory examinations. The absence of clinically significant coronary artery disease as the cause of the cardiomyopathy was confirmed by coronary angiography. The diagnosis of Chagas' disease was based on epidemiological data and at least two positive serological reactions. Informed consent for study participation and ICD implantation was obtained from all patients and the study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of each Institution.

ICD therapy

All ICD group patients received commercially available ICDs, which were implanted transvenously without thoracotomy. All devices provided either single-chamber or dual-chamber antibradycardia pacing, and were capable of storing intracardiac electrograms for further analysis of arrhythmic events and ICD therapies. In general, devices were programmed with 3 tachycardia detection zones according to the treating physician's discretion: a monitor zone, an antitachycardia pacing (ATP) shock zone, and an initial shock zone. Devices were interrogated every 3 to 6 months after implantation, and each stored arrhythmia episode was reviewed and classified as appropriate or inappropriate by two experienced electrophysiologists (WLG, AVLS). The stored electrograms were analysed according to the following definition criteria: ventricular fibrillation (VF) was defined as a ventricular arrhythmia with rate ≥ 250 beats/min, fast ventricular tachycardia (VT) was defined as VT with rate ≥ 188 and < 250 beats/min, and slow VT was defined as VT with rate < 188 beats/min. Appropriate ICD therapy was defined as an ICD shock or ATP overdrive pacing delivered in response to a ventricular tachyarrhythmia. Inappropriate ICD therapy was defined when triggered by a rapid ventricular rate due to supraventricular tachyarrhythmias or device malfunction. Electrical storm was defined as the occurrence of VT or VF, resulting in device intervention (shock and/or ATP) three or more times within a 24 h period.¹²

Medical therapy and follow-up

During follow-up, all patients were periodically reviewed with clinical and laboratory assessment. Treatment for heart failure with evidence-based medical therapies such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB) and aldosterone were optimized in all patients. Amiodarone was administered to all control patients, and to ICD-treated patients to reduce the rate of ICD therapies. After a loading dose of amiodarone of 10 g during three weeks, patients received amiodarone at a dose of 300 to 400 mg daily thereafter.

Outcomes and definitions

The primary endpoint of the study was all-cause mortality, and the secondary endpoints were cause-specific mortality and appropriate ICD therapies (shocks and/or ATP). The cause of death was ascertained by reviewing the medical records, or by telephone contact with the physician or patient's family. Causes of death were categorized according to a modified Hinkle-Taler classification into 4 groups: cardiac death, noncardiac death, sudden death, and heart failure death.¹³ A death was classified as sudden if it occurred unexpectedly without the worsening of the patient's clinical situation, was unwitnessed in a patient whose condition had been stable, or occurred during sleep, and death was due to heart failure when patients died of intractable progressive cardiac pump dysfunction.

Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean \pm standard deviation, and categorical data are presented as absolute values and percentages. The baseline characteristics of the two groups were compared with the use of two-sample t-test or Mann–Whitney exact test for continuous variables, considering the normality or not of the data distribution, and chi-square test or with the Fisher exact test for categorical variables, as appropriate. Survival and survival-free-of-events were estimated by the Kaplan-Meier method and compared by log rank. The Cox proportional-hazards model was used to adjust for covariates and to estimate the hazard ratio (HR) for death with the corresponding 95% confidence interval (CI) in the ICD group compared with the control group. Analyses were performed using SAS software, version 9.1.3 (Cary, NC). For all tests, a P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

Table 1 compares the baseline characteristics of the ICD group with the control group. The ICD group (76 patients; 48 men; age, 57 ± 11 years; LVEF $39 \pm 12\%$) and the control group (28 patients; 18 men; age, 54 ± 10 years; LVEF, $41 \pm 10\%$) had comparable baseline characteristics, however patients in the ICD group were more frequently treated with β -blockers (90% versus 17%; $P < 0.0001$). There was a trend toward a higher frequency of moderately or severely reduced LVEF in the ICD group ($P = 0.08$).

The indications for ICD implantation were aborted cardiac arrest in 3 patients (4%), sustained VT in 56 (74%), and syncope with inducible sustained VT at the EPS in 17 (22%). A single-chamber ICD was implanted in 7 patients (9%), a dual-chamber ICD in 62 (82%), and 7 patients (9%) received ICDs with cardiac resynchronization therapy. Amiodarone was used in 90% of the ICD-treated patients to reduce the rate of ICD therapies. Two patients from the ICD group and 2 patients from the control group underwent successfully radiofrequency catheter ablation of VT.

All-cause mortality and sudden death

In the ICD group, six patients were lost to follow-up and two patients underwent heart transplantation and their data were censored at the time of last follow-up. During a mean follow-up of 33 ± 16 months for the ICD group and 35 ± 17 months for the control group ($P = 0.22$), there were 10 deaths (4.7% per year) in the ICD group and 9 deaths (11% per year) in the control group, resulting in a decreased risk of all-cause mortality of 72% (HR, 0.28; 95% CI, 0.11 to 0.72; $P = 0.007$) among the ICD-treated patients (**Table 2**). The incidence of all-cause mortality at 1 and 3 years of follow-up were, respectively, 2% and 15% for the ICD group, and 15% and 33% for the control group (**Figure 1A**).

There was one sudden death in the ICD group (0.5% per year), as compared with 7 sudden deaths in the control group (8.5% per year), resulting in a decreased risk of sudden death of 95% (HR, 0.05; 95% CI, 0.01 to 0.045; $P = 0.006$) among the ICD-treated patients. The incidence of sudden death at 1 and 3 years were, respectively, 0% and 4% for the ICD group, and 15% and 25% for the control group (**Figure 1B**). There were 5 deaths due to heart failure in the ICD group and 2 in the control group. Three deaths in the ICD group were attributable to noncardiac causes: 2 due to pneumonia and one due to complications from an abdominal sepsis.

Predictors of all-cause mortality

As shown in **Table 2**, clinical characteristics associated with increased risk of all-cause mortality in univariate analysis was female gender ($P = 0.04$) and LVEF $< 40\%$ ($P = 0.006$). However, in multivariate analysis, only LVEF $< 40\%$ remained statistically significant and was associated with more than 6-fold increased risk of mortality (HR, 6.63; 95% CI, 2.12 to 20.0; $P = 0.007$). In contrast, ICD therapy was associated with a reduced risk of all-cause mortality of 72% (HR, 0.28; 95% CI, 0.11 to 0.72; $P = 0.007$).

Subgroup analysis

Based on the results of the multivariate analysis, we performed a subgroup analysis using the Cox proportional hazards model with the variable LVEF dichotomized as $\geq 40\%$ or $< 40\%$.

In the subgroup of patients with LVEF $\geq 40\%$ all deaths were sudden. During follow-up there was only one death among the 34 patients who received an ICD (1% per year) and 3 deaths among the 19 patients treated with amiodarone alone (5.7% per year), and there was no statistically significant differences in mortality between the two treatment groups (HR, 0.19; 95% CI, 0.02 to 1.88; $P = 0.15$). In this subgroup, the incidence of all-cause mortality at 1 and 3 years of follow-up were, respectively, 0% and 7% for the ICD-treated patients, and 11% and 16% for patients treated with amiodarone alone (**Figure 2A**).

In contrast, in patients with LVEF $< 40\%$ there were 9 deaths among the 42 patients who received an ICD (7.7% per year) and 6 deaths among the 9 patients who were treated with amiodarone alone (24% per year), resulting in a decreased risk of all-cause mortality of 77% (HR, 0.23; 95% CI, 0.07 to 0.72; $P = 0.01$) in the ICD-treated patients. In this subgroup, the incidence of all-cause mortality at 1 and 3 years of follow-up were, respectively, 3% and 22% for ICD-treated patients, and 23% and 67% for patients treated with amiodarone alone (**Figure 2B**).

ICD therapy

During follow-up, of the 72 patients with intracardiac electrograms available for analysis of arrhythmic events, 72% received appropriate ICD therapies (26% per year), with 58% of patients requiring at least one shock for terminating an episode of ventricular tachyarrhythmia (21% per year). Sustained VT was observed in 49 patients (68%) and VF in 3 patients (4%). The mean cycle length of the ventricular arrhythmias was 370 ± 54 ms (range 230–530 ms). Of the 1,670 episodes of

ventricular arrhythmias detected by the ICD, slow VT accounted for 1545 episodes (92.5%), fast VT for 118 (7.1%), and 7 episodes (0.4%) were classified as VF. Eighty-five percent of the ventricular arrhythmias were terminated by ATP, 8% by shock after failed ATP, 2.5% by primary shocks, and 4.5% terminated spontaneously after ICD detection but before therapy.

The mean period between ICD implantation and the first appropriate therapy was 282 days (range 1–1322 days). Survival free of appropriate ICD therapy was 44%, 20%, and 10% after 1, 3, and 5 years of follow-up, respectively (**Figure 3A**). Electrical storms were observed in 25 patients (35%), and the mortality rate in patients who had electrical storm was 12%, whereas those without electrical storm had a mortality rate of 15% ($P=0.7$). Inappropriate shocks occurred in 8 patients (11%), in 7 due to atrial fibrillation and in one due to inappropriate ICD sensing.

As shown in **Figure 3B**, when ICD interventions were analysed according to LVEF dichotomized as $\geq 40\%$ or $< 40\%$, we did not find significant differences in the time to first appropriate ICD therapy between patients with LVEF $\geq 40\%$ and those with LVEF $< 40\%$ ($P = 0.07$), as well as in the rate of appropriate ICD therapies (23% per year [EF $\geq 40\%$] versus 29% per year [EF $< 40\%$]; $P = 0.6$).

Discussion

In this observational study, we report for the first time the superiority of ICD implantation plus amiodarone in reducing all-cause mortality in patients with ChHD presenting with sustained ventricular arrhythmias, as compared with amiodarone therapy alone. Our data show that ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias can expect a 72% relative risk reduction in all-cause mortality and a 95% relative risk reduction in sudden death when treated with ICDs in combination with amiodarone. At the 3-year time point, the mortality rate was 33% in patients treated with amiodarone alone and 15% in patients who underwent an ICD implantation, resulting in an absolute risk reduction of 18% for the ICD-treated group. Therefore, an ICD would have to be implanted in 5.5 patients to save one life at 3 years.

To the best of our knowledge, there have been no reports comparing the outcomes of ICD versus non-ICD therapy in ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias. Previous observational studies reporting on the use of ICD in these patients were limited by lack of a control group and have described divergent results

on the benefit of ICD.⁷⁻⁹ Muratore et al.⁷ reported the outcomes of 89 patients with ChHD who received an ICD mostly for secondary prevention (91%). Over a mean follow-up of 12 months, 6 patients died (annual mortality, 6.7%). In a more recent study, Martinelli et al.⁸ reported a case series of 116 ChHD patients who received an ICD for secondary prevention. During a mean follow-up of 45 months, 31 patients died (7.1% per year). In contrast, Cardinalli-Neto et al.⁹ observed an unprecedented high rate of mortality among 90 chagasic patients who received an ICD for secondary prevention. During a mean follow-up of 2.1 years, 31 patients died (16.4% per year), 24 due to pump failure.

The reasons for the discrepancies in the mortality rates of ICD-treated patients between Cardinalli-Neto's study⁹ and other series, including our own study, remain conjectural. One possible explanation may be related to the differences in the baseline characteristics and selection of the study populations. Accordingly, LVEF was lower in our study (39%) versus 47% in Cardinalli-Neto's series⁹, which did not explain the higher mortality rate in their study. However, Cardinalli-Neto et al.⁹ reported that 21% of patients presented VF episodes during follow-up, as opposed to only 4% of patients in our study, which may be explained by the observation that 91% of their patients has had an aborted cardiac arrest before inclusion in the study, as opposed to only 4% in our study. These findings parallel the observation that 70% of the ventricular arrhythmias were terminated by ATP and 30% by ICD shocks in Cardinalli-Neto's series⁹, as opposed to our study in which 85% of the arrhythmias were terminated by ATP and only 10.5 % by shocks. More importantly, in Cardinalli-Neto's study⁹ the mortality rate for patients who received more than 4 shocks during the first month of follow-up was extremely high (81% at 60 days), contrasting with the lower mortality rate in those who received up to 4 shocks during the first month (11% at 360 days). As a result, the number of ICD shocks per patient during the first month was a major predictor of mortality in their study. In contrast, the number of ICD therapies, as well as the occurrence of electrical storm was not associated with increased risk of mortality in our study. Therefore, a deleterious impact of ICD interventions may have accounted for the differences in the mortality rates between Cardinalli-Neto's study⁹ and our series. In this regard, it should be pointed out that ICD implantation cannot be considered a uniform treatment, and outcomes after device implantation may be influenced by occurrence of ICD shocks.¹⁴ In addition, the association between ICD shocks and mortality may be further influenced by the

subtype of ventricular arrhythmia treated by defibrillator shocks.¹⁵ For example, increased mortality risk has been described to be greatest for VF shocks, intermediate for fast VT shocks, and lowest for slow VT shocks.¹⁵ Moreover, a recent analysis reported that ICD shocks were associated with increased mortality risk, whereas this risk was lower for ATP-terminated ventricular arrhythmias.¹⁶

Our data show that, in patients treated with amiodarone alone, the rate of fatal events, mainly due to ventricular arrhythmias, was highest in the early follow-up period and gradually decreased thereafter. In contrast, in ICD-treated patients, despite a substantial burden of ventricular arrhythmias, the rate of fatal events was lower in the early follow-up period, indicating that the reduction of arrhythmic deaths was not offset by a premature increase in the rate of death from nonarrhythmic causes (Figures 1A and 1B). However, in ICD-treated patients, mainly in those with moderate or severe LV systolic dysfunction, mortality due to nonarrhythmic causes increased in the late follow-up period (Figure 1A). These findings are in agreement with those reported in a meta-analysis from secondary prevention trials, in which the relative contribution of nonarrhythmic causes of death may increase over time, potentially attenuating the benefits of ICD therapy.⁶

Randomized controlled trials have shown that ICD therapy is superior to amiodarone for secondary prevention of mortality in ischemic and nonischemic cardiomyopathy.⁶ However, there are no randomized trials comparing amiodarone and ICD for secondary prevention of mortality in patients with ChHD, and the likelihood of such a trial is currently very low, because most people may consider unethical to compare the outcomes of ICD versus amiodarone in ChHD patients with life-threatening ventricular arrhythmias. In this regard, our observational study including an historical control cohort provides the most precise estimate available concerning the benefit of the ICD over amiodarone for treatment of ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias. The 3-year mortality rate of our control group (33%) is comparable to those reported in the secondary prevention trials¹⁷ (AVID 35.9%, CIDS 27%, CASH 39%). More importantly, at 3 years the mortality rate was reduced to 15% by the ICD therapy in our study, resulting in an absolute risk reduction of 18% (NNT = 5.5). These results are superior to those reported by the secondary prevention trials, in which an 11.3% absolute risk reduction was afforded by AVID (NNT = 9), a 7.7% by CASH (NNT = 13), and a 3.7% by CIDS (NNT = 27) at the 3-year time period¹⁷, and

highlights the potential benefit of ICD therapy over amiodarone for secondary prevention of mortality in ChHD.

The incidence of appropriate ICD therapies was high in our study, despite concomitant therapy with amiodarone. Our data show that 72% of patients who were treated with ICDs received appropriate therapies (26% per year), with 58% of patients requiring a shock (21% per year) for terminating ventricular arrhythmias. This rate is comparable to the rate of appropriate therapies reported in previous observational studies of ICD therapy in ChHD⁷⁻⁹, and reflects one of the main features of the ChHD, that is, its striking arrhythmogenic nature^{7-9,18}, resulting from the ubiquitous presence of reentry circuits in areas of ventricular scars¹⁸ and also possibly related to abnormalities of the cardiac autonomic control.^{3,4} In addition, our data show that patients with relatively preserved LVEF ($\geq 40\%$) experienced rates of appropriate ICD therapy similar to those of patients with moderate to severe LVEF ($< 40\%$), which suggests that patients with LVEF $\geq 40\%$ are also at some risk for sudden death and may benefit from ICD implantation. Importantly, despite a substantial burden of ventricular arrhythmias that was seen in the ICD-treated patients, our data did not confirm the concern that recurrent ICD therapies would increase the risk of mortality in patients with ChHD.¹⁰

Although our study was not powered to evaluate differences within subgroups, we found important interactions between LVEF and ICD benefit. Patients with relatively preserved LVEF ($\geq 40\%$) appeared to obtain little or no survival benefit from the ICD, whereas those with moderate to severe LVEF ($< 40\%$) obtained a significant benefit from the ICD. These findings are consistent with the results of a meta-analysis from secondary prevention trials, in which there was a significant survival benefit from ICD only in patients with LVEF $< 35\%$.⁶

The Brazilian Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Arrhythmias⁵ do not specifically address the appropriateness of ICD implantation in the clinical setting of ChHD. Thus, current recommendations for secondary prevention of mortality in ChHD patients are based on relatively weak evidence (Level of Evidence C), indicating that clinical consensus and not clinical data form the basis for these recommendations.⁵ In the absence of controlled trials, information derived from our observational study may be helpful to steer recommendations of ICD implantation in ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias.

Some limitations of the present study must be acknowledged. First, this is an observational, nonrandomized study, and is subject to all the inherent limitations of such type of analysis. Our study design does not allow us to draw definitive conclusions regarding the impact of ICD therapy on secondary prevention of mortality in ChHD. Second, there was a lower use of beta-blockers in the control group, which can be explained by the risk of exacerbation of bradyarrhythmias with the concomitant use of amiodarone and beta-blockers in ChHD patients without an implanted cardiac pacemaker. Third, the use of amiodarone in almost all ICD-treated patients may have changed their natural history, precluding the quantification of the survival benefit of the ICD implantation itself. Finally, the small sample size and event rates limit our ability to perform subgroup analysis pertaining to specific LVEF. Although we failed to detect significant differences in mortality among patients with LVEF \geq 40% treated with ICDs or amiodarone alone, our study may have lacked adequate power to detect differences that might exist.

In conclusion, the present study shows that ICD therapy plus amiodarone significantly reduced the risk of all-cause mortality and sudden death in ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias, as compared with amiodarone-only therapy. Patients with LVEF $<$ 40% derived significantly more survival benefit from ICD therapy than patients with LVEF \geq 40%. Despite concomitant amiodarone therapy, most ICD-treated patients received appropriate ICD therapies regardless of the LV systolic function. The findings of the present analysis may be considered hypothesis generating and further studies are warranted to assess the impact of ICD therapy in this understudied patient population.

Conflict of Interest Disclosures: None

References:

1. Organizacion Panamericana de la Salud. Estimacion cuantitativa de la enfermedad de Chagas en lãs Americas. Montevideo, Uruguay: Organizacion Panamericana de la Salud; 2006, 28p.
2. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102 (Suppl.I):75-85.
3. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375:1388-1402.

4. Junqueira Jr LF, Gallo L Jr, Manço JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1985;18:171-178.
5. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. [Brazilian Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Arrhythmias]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e210-e238. (In Portuguese.)
6. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schorn EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
7. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, Lima AMC, Medina LE, Garillo R, Maloney J. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: Results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11:164–168.
8. Martinelli M, Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JAF, Kalil Filho R. Long-Term Follow-Up of Implantable Cardioverter-Defibrillator for Secondary Prevention in Chagas' Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2012;110:1040-1045.
9. Cardinalli-Neto A, Bestetti R, Cordeiro J, Rodrigues V. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1236–1240.
10. Rassi A Jr. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas heart disease: Misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1241-1243.
11. Sarabanda AVL, Marin-Neto JA. Predictors of Mortality in Patients with Chagas' Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia Not Treated with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:54–62.
12. Credner SC, Klingenhoben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1909–1915.
13. Hinkle LE and Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65:457–464.
14. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer

DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009–1017.

15. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Daubert JP, McNitt S, Andrews ML, Elkin AD. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110:3760–3765.

16. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot P, Wathen M, Wilkoff BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in ICD patients. *Heart Rhythm*. 2010;7:353–360.

17. Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, Rajappan K, Wong KCK, de Bono JP, Bashir Y. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk benefit analysis. *Europace*. 2013;15:813–819.

18. Sarabanda AV, Sosa EA, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA: Ventricular tachycardia in Chagas' heart disease: A comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or non-sustained forms. *Int J Cardiol*. 2005;102:9-19.

Table 1. Baseline patient clinical characteristics

	ICD Group (n = 76)	Control Group (n = 28)	P Value
Age, years	57 ± 11	54 ± 10	0.19
Men, n (%)	48 (63%)	18 (64%)	0.91
Syncope, n (%)	45 (59%)	12 (42%)	0.13
NYHA functional class			0.18
NYHA I/ II, n (%)	70 (92%)	28 (100%)	
NYHA III, n (%)	6 (8%)	0	
LVEF			0.08
LVEF ≥ 50%, n (%)	15 (20%)	5 (18%)	
LVEF 40-49%, n (%)	19 (25%)	14 (50%)	
LVEF 30-39%, n (%)	23 (30%)	6 (21%)	
LVEF < 30%, n (%)	19 (25%)	3 (11%)	
LV ejection fraction, %	39 ± 12	41 ± 10	0.17
Rhythm and conduction disorders			
Sinus rhythm, n (%)	65 (85%)	25 (89%)	0.61
RBBB or LBBB, n (%)	50 (65%)	15 (53%)	0.25
Medications			
ACEI/ARB, n (%)	67 (88%)	26 (92%)	0.72
Beta-blocker, n (%)	69 (90%)	5 (17%)	< 0.0001
Spironolactone, n (%)	35 (46%)	8 (28%)	0.10
Amiodarone, n (%)	69 (90%)	28 (100%)	0.18

Data are expressed as mean ± SD or number (%) of patients. χ^2 test or Fisher test

for categorial variables; *t* test or Mann Whitney test for for continuous variables.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin receptor

blockers; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch

block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association;

RBBB = right bundle branch block.

Table 2. Univariate and multivariate predictors of all-cause mortality using Cox proportional-hazards analysis

Variable	HR (95% CI)	P Value*
Univariate analysis		
ICD therapy vs control	0.46 (0.18–1.13)	0.0916
Age (> 70 vs ≤ 70 years)	2.21 (0.73–6.73)	0.162
Gender (female vs male)	2.59 (1.04–6.43)	0.0417
Syncope (yes vs no)	0.77 (0.31–1.89)	0.5656
NYHA (class 3 vs 1,2)	1.09 (0.14–8.20)	0.9364
LVEF (< 40% vs ≥ 40%)	4.71 (1.56–14.23)	0.006
Sinus rhythm (yes vs no)	1.66 (0.48–5.71)	0.4194
Bundle branch block (yes vs no)	0.59 (0.24–1.46)	0.2558
ACEI or ARB (yes vs no)	2.11 (0.28–15.96)	0.4678
Beta-blocker (yes vs no)	0.64 (0.26–1.60)	0.3413
Spironolactone (yes vs no)	2.40 (0.94–6.10)	0.0661
Multivariate analysis		
ICD therapy vs control	0.28 (0.11–0.72)	0.0077
LVEF (< 40% vs ≥ 40%)	6.63 (2.12–20.0)	0.0077

HR (95% CI) hazard ratio; CI = confidence interval; Abbreviations as in Table 1

Figure Legends:

Figure 1. Kaplan–Meier estimates of all-cause mortality (Panel A) and sudden death (Panel B) in patients who were treated with implantable cardioverter–defibrillators (ICD group) and in patients who were treated with amiodarone alone (control group). The numbers below the figures refer to patients at risk.

Figure 2. Kaplan–Meier estimates of all-cause mortality in patients who were treated with implantable cardioverter–defibrillators (ICD group) and in patients who were treated with amiodarone alone (control group), according to LVEF dichotomized to $\geq 40\%$ (Panel A) and $< 40\%$ (Panel B). The numbers below the figures refer to patients at risk.

Figure 3. Panel A, Kaplan-Meier curves depicting time to first appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy. Panel B, Time to first appropriate ICD therapy according to LVEF dichotomized to $\geq 40\%$ and $< 40\%$.

Figure 1

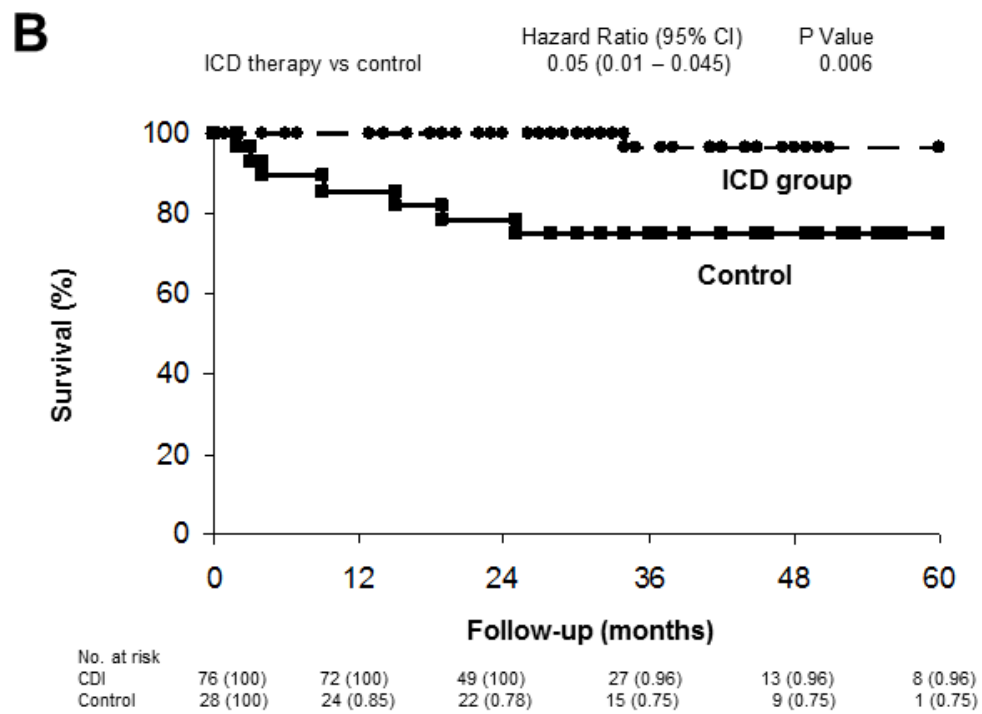
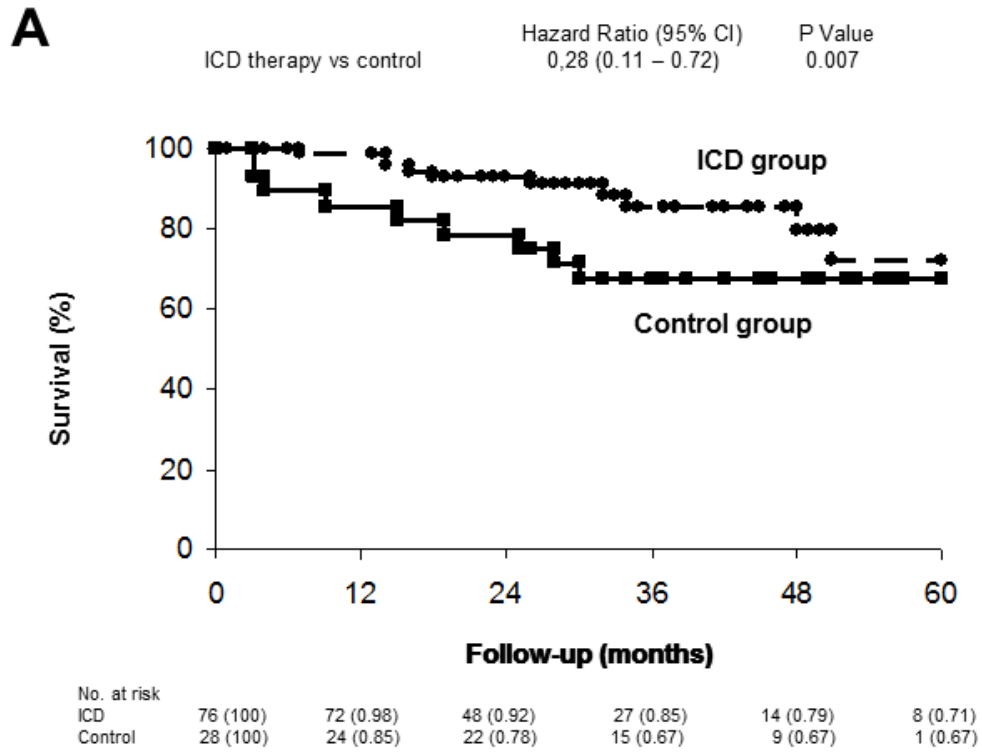


Figure 2

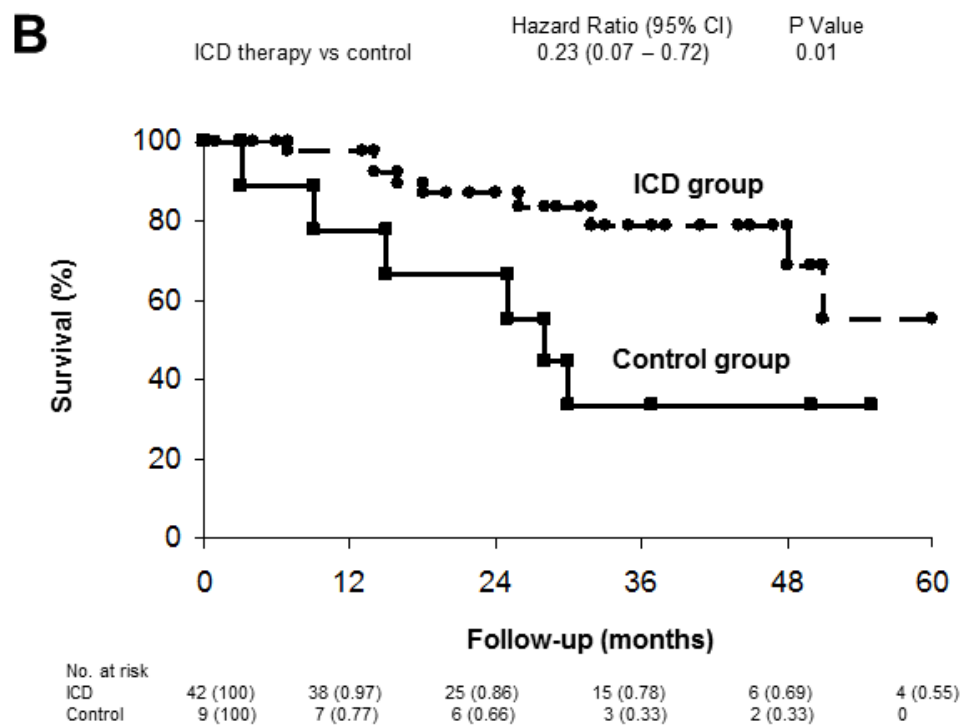
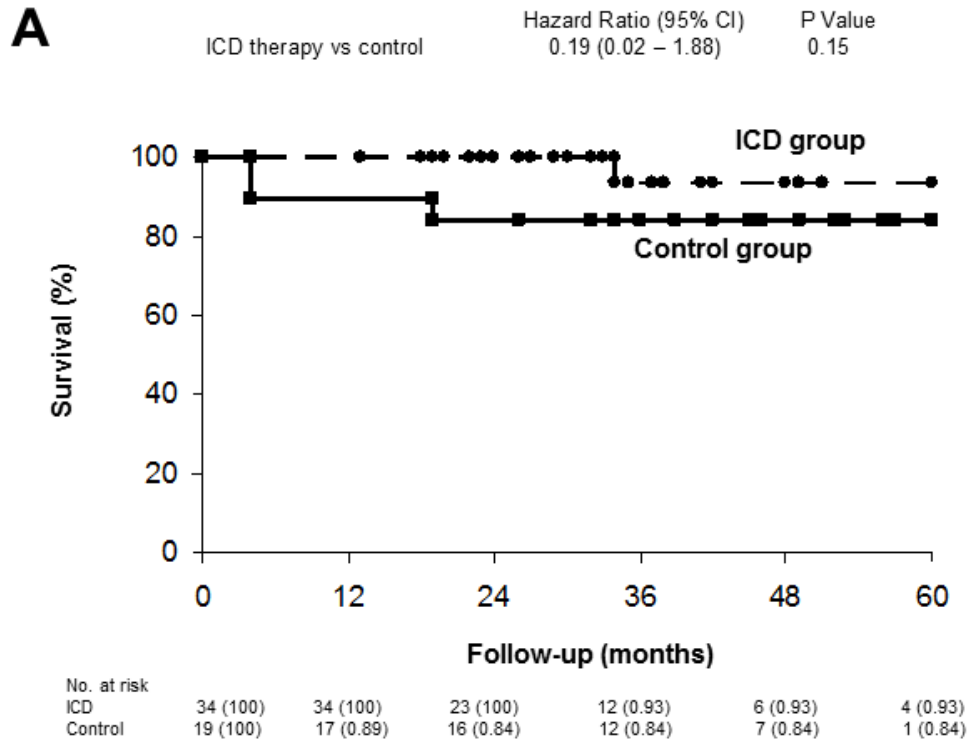
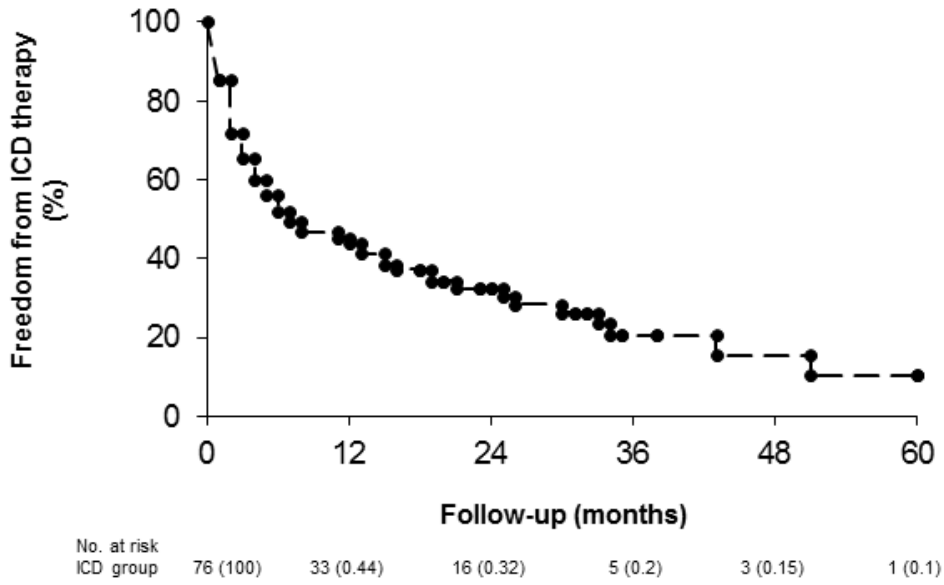


Figure 3

A



B

