

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

WAGNER LUIS GALI

Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica com taquicardia ventricular sustentada

BRASÍLIA
2019

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

WAGNER LUIS GALI

Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica com taquicardia ventricular sustentada

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

Orientador: Professor Doutor Luiz Fernando Junqueira Júnior

BRASÍLIA
2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA

Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica com taquicardia ventricular sustentada

WAGNER LUIS GALI

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor 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 André Schmidt
Membro Efetivo
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professor Doutor Fernando Antibas Atik
Membro Efetivo
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

Professor Doutor Daniel França Vasconcelos
Membro Efetivo
Universidade de Brasília

Professor Doutor Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares
Membro Suplente
Universidade de Brasília

Brasília-DF, _____ de _____ de 2019

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.

Aos meus pais, Cesar e Ana, que dedicaram a vida aos filhos ensinando os valores de responsabilidade, ética, dedicação e educação.

Aos meus filhos, Amanda e Lucas, que alegram minha vida diariamente.

Aos meus sogros, Rubens e Elizabeth, pelo apoio na criação e cuidado dos netos.

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

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 nos primeiros dias em Brasília. Pelo exemplo ético e profissional que demonstra diariamente e pelo incentivo e apoio constante.

RESUMO

Gali, WL. **Desfecho clínico-funcional e seus preditores em médio prazo pós-implante de cardioversor-desfibrilador em portadores de cardiopatia chagásica crônica.** Brasília, 2019. 110p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB). **Introdução:** As evidências são inconclusivas a respeito dos preditores de prognóstico e do impacto da função ventricular esquerda pré-implante em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) tratados com cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção secundária de mortalidade e taquicardia ventricular sustentada (TVS). O objetivo do estudo foi avaliar o prognóstico e os preditores de mortalidade total e transplante cardíaco nos pacientes chagásicos com TVS tratados com CDI. **Métodos:** Nós avaliamos o prognóstico de pacientes consecutivos (pts) com CCC e taquicardia ventricular sustentada (TVS) tratados com CDI em nosso centro. O desfecho primário do estudo foi mortalidade por todas as causas e transplante cardíaco e o desfecho secundário foi terapia apropriada do CDI. **Resultados:** A população se constituiu de 89 pts; 58 homens; idade, 56 ± 11 anos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE], $42 \pm 12\%$) tratados com CDI. Em um tempo médio de seguimento de 59 ± 27 meses (variando de 1-109 meses), 21 pts (23%) morreram e 2 pts foram submetidos a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca (IC) refratária. Não sobreviventes/transplantados e sobreviventes tiveram características de base semelhantes, exceto por menor FEVE ($34 \pm 11\%$ versus $45 \pm 11\%$, $P < 0.0003$), maior idade ($62 \pm 14\%$ vs $55 \pm 10\%$, $P = 0.01$) e maior diâmetro diastólico final do VE ($62 \pm 6\text{mm}$ vs. $56 \pm 7\text{mm}$ $P=0.0009$). A análise da curva ROC mostrou que um valor de corte de 36% para FEVE tinha melhor acurácia para prever todas as causas de mortalidade e transplante cardíaco (desfecho primário). Usando uma regressão multivariada de Cox, FEVE $< 35\%$ e idade ≥ 65 anos foram os únicos preditores de desfecho primário (hazard ratio [HR], 4.64; 95% intervalo de confiança [IC] 2.00–10.80, $P = 0.0004$) and (HR 3.19, 95% IC 1.39–7.30, $P = 0.0061$) respectivamente. Comparando os pacientes com os 2 preditores independentes de mortalidade (classificados como alto risco), esses apresentaram maior chance de desfecho primário em relação aos pacientes de baixo risco (nenhum dos preditores na análise multivariada) (hazard ratio [HR], 16.87; 95% confidence interval [IC] 3.97–71.61, $P = 0.0001$). Os pacientes com apenas 1 dos preditores de risco (idade ≥ 65 anos ou FEVE $< 35\%$) considerados de risco intermediário apresentaram maior chance de desfecho primário em relação aos pacientes de baixo risco (nenhum dos preditores na análise multivariada) (hazard ratio [HR], 7.40; 95% confidence interval [IC] 2.13–25.66, $P = 0.0016$) Terapia apropriada do CDI ocorreu em 80% dos pacientes (16% ao ano). A frequência de terapias apropriadas do CDI foi similar entre os pacientes com FEVE $< 35\%$ e FEVE $\geq 35\%$. **Conclusão:** Em pacientes chagásicos com taquicardia ventricular sustentada tratados com CDI a FEVE de 36% apresentou melhor acurácia em prever mortalidade total e transplante cardíaco (desfecho primário). Os preditores independentes do desfecho primário foram FEVE $< 35\%$ e idade ≥ 65 anos. Apesar da terapia antiarrítmica, muitos pacientes apresentaram terapias apropriadas independente da função sistólica do ventrículo esquerdo e essas terapias não impactaram na mortalidade.

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

SUMMARY

Gali, WL. **Predictors of Mortality and heart transplant in Patients with Chagas'**

Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia Treated with Implantable Cardioverter-Defibrillators Brasília, 2019. 110p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB). **Background:** Evidence is inconclusive concerning the predictors of prognosis and the impact of left ventricular function in outcomes in patients (pts) with Chagas' heart disease (ChHD) treated with implantable cardioverter defibrillators (ICDs) for secondary prevention of mortality. The aim of this study was to assess outcomes and predictors of all-cause mortality and heart transplant in ChHD pts presenting with sustained VT treated with ICD. **Methods and results:** We assessed the outcome of 89 patients with Chagas' cardiomyopathy ([58 men]; mean age of 56 years; mean left ventricular ejection fraction [LVEF] 42%) presenting with either sustained ventricular tachycardia (VT), treated with implantable cardioverter-defibrillator at our center. Over a mean follow-up of 59±27 months (range, 1–109 months), 21 patients (23%) died and 2 underwent heart transplant for refractory heart failure. Nonsurvivors and survivors had comparable baseline characteristics, except for a lower LVEF ($34 \pm 11\%$ vs $45 \pm 11\%$, $P < 0.0003$), a higher age ($62 \pm 14\%$ vs $55 \pm 10\%$, $P = 0.01$) and bigger LVED diameter ($62 \pm 6\text{mm}$ vs. $56 \pm 7\text{mm}$ $P=0.0009$). Receiveroperator characteristic curve analysis showed that an LVEF cutoff value of 36% had the best accuracy for predicting all-cause mortality and heart transplantation (primary endpoint). Using the multivariate Cox regression analysis, LVEF $< 35\%$ and age >65 years were the only predictor of all-cause mortality and heart transplantation (hazard ratio [HR], 4.64; 95% confidence interval [CI] 2.00–10.80, $P = 0.0004$) and (HR 3.19, 95% CI 1.39–7.30, $P = 0.0061$). Appropriate ICD therapies occurred in 80% of patients and the rates of interventions were similar across patients with LVEF, $< 35\%$ and $\geq 35\%$. **Conclusion:** LVEF of 36% had the best accuracy for predicting all-cause mortality and heart transplant in ChHD patients treated with ICD. Independent predictors of composite end-point (all-cause mortality and heart transplant) were left ventricular function and higher age. The majority of ICD-treated patients received appropriate therapies regardless of the LV systolic function. ICD interventions did not impact on the primary outcome.

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. NID (número de intervalos para diagnóstico), ATP (sobrestimulação).24
- Figura 2 - Curva ROC para FEVE. Um valor de corte da FEVE de 36% tem uma sensibilidade de 75,6% e especificidade de 69,6% para prever desfecho primário (Área sobre a curva: AUC, 0.753; P<0,0001).30
- Figura 3 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para população total (Kaplan-Meier).....33
- Figura 4 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para FEVE < 35% e ≥ 35% (Kaplan-Meier).34
- Figura 5 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para idade < 65 anos e ≥ 65 anos (Kaplan-Meier).....35
- Figura 6 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI classificados por grupo de risco (Kaplan-Meier).....36
- Figura 7 – Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes tratados com CDI.37
- Figura 8 – Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes com CDI com FEVE ≥ 35% e para pacientes tratados com CDI com FEVE < 35%.38
- Figura 9 – Classificação das terapias quanto à faixa de ciclo em TV lenta, TV rápida e FV.....39
- Figura 10 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a presença (TE+) ou ausência (TE-) de tempestade elétrica (Kaplan-Meier).41
- Figura 11 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com tempestade elétrica tratados com ablação (ABL) ou modificação das doses de amiodarona e/ou beta-bloqueador (Kaplan-Meier).41
- Figura 12 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a estimulação do VD > 40% e ≤ 40% (Kaplan-Meier).....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada.	27
Tabela 2 – Comparação das características demográficas entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes/transplantados.....	29
Tabela 3 - Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS tratados com CDI: análise univariável (modelos de Cox).....	32
Tabela 4 – Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS tratados com CDI: análise multivariável (modelo de Cox).....	33
Tabela 5 – Comparação entre os grupos de alto, intermediário e baixo risco: análise multivariável (modelo de Cox).....	36

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	cardiopatia chagásica crônica
CDI	cardiodesfibrilador implantável
DCIV	distúrbio da condução intraventricular
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
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 de estudo	20
2.2.2 Exames complementares	20
2.2.3 Data de entrada, estratégia terapêutica e desfechos clínicos.....	22
2.3 Análise estatística	24
3.1 Características demográficas da população total.....	26
3.2 DESFECHO CLÍNICO E COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SOBREVIVENTES VERSUS NÃO SOBREVIVENTES/TRANSPLANTADOS.	28
3.3 DEFINIÇÃO DE UM PONTO DE CORTE PARA FEVE COM MELHOR ACURÁCIA PARA PREDIZER DESFECHO PRIMÁRIO.	30
3.4 Preditores de mortalidade nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e Taquicardia ventricular sustentada tratados com cdi (análise univariável) e preditores independentes de mortalidade (análise multivariável)	31
3.5 Curva atuarial de sobrevivência para a população total e estratificada para as variáveis preditoras de prognóstico.....	33
3.6 definição de grupos de risco	35
3.7 primeira terapia apropriada do CDI	37
3.8 Características das terapias apropriadas e inapropriadas apresentadas pelo população e distribuição temporal dos eventos	38
3.9 incidência de tempestade elétrica e tratamento	40
3.10 CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR	42
3.11 INDUÇÃO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV) NO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO (EEF)	43
3.12 REAVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA AO ECOCARDIOGRAMA	43
4 DISCUSSÃO	43
4.1 ACHADOS PRINCIPAIS	43

4.2 COMPARAÇÃO COM ESTUDOS PRÉVIOS.....	44
4.3 DEFINIÇÃO DE PONTO DE CORTE PARA FRAÇÃO DE EJEÇÃO.....	46
4.4 CAUSA DE ÓBITO.....	48
4.5 IDADE COMO PREDITOR DE MORTALIDADE.....	49
4.6 TERAPIA DO CDI.....	49
4.7 DEFINIÇÃO DE GRUPOS DE RISCO.....	51
4.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	53
5 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	62
ANEXO A – Carta de aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	62
APÊNDICE.....	63
APÊNDICE A – Características clínicas, fração de ejeção e eletrocardiograma dos pacientes.....	63
APÊNDICE B – Desfecho clínico de óbito e tempo de seguimento.....	68
APÊNDICE C – Registro das arritmias pelo CDI.....	72
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	75
APÊNDICE E – Artigo submetido e publicado em revista com Qualis Capes na Área de Medicina 1 (EUROPACE).....	80

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 autolimitada. 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 (MARIN-NETO, MARZULLO E SOUSA, 1988; GARZON, 1979; MOREIRA et. al, 2017). 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 prever mortalidade por todas as causas sendo a mortalidade anual de 10,3% (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). Na mesma linha, a idade, presença de disfunção ventricular esquerda e gênero feminino foram identificados como preditores de

mortalidade no mais recente coorte publicado e não foi evidenciado aumento de mortalidade com as terapias do CDI (PAVÃO et al., 2018).

Mais recentemente, a porcentagem de estimulação do ventrículo direito surgiu como novo preditor de mortalidade para essa população acrescentando pior prognóstico junto a FEVE e a classe funcional do paciente (MARTINELLI et al., 2012).

Para acrescentar, recente trabalho de nosso grupo comparou o tratamento com CDI versus tratamento exclusivo com amiodarona na população com CCC e TVS evidenciando superioridade do CDI quanto a redução de mortalidade total (72%) e com maior benefício na população com FEVE < 40% (GALI et. al, 2014).

Assim, fatores clínico-funcionais de risco prévios ao implante do CDI ou evolutivamente associados a este, entre os quais se incluem a fração de ejeção, as funções sistólica e diastólica, a morfo-dinâmica ventricular, porcentagem de estimulação ventricular pelo CDI, recorrência da arritmia e terapias do CDI, entre outros, também podem ser determinantes de desfecho desfavorável em prazo variável. Portanto, a avaliação do desfecho clínico-funcional em pacientes chagásicos submetidos ao implante de CDI é um campo ainda muito pouco explorado e amplamente aberto à investigação.

Assim, a hipótese a ser testada é a de que o implante do aparelho, bem como fatores clínicos-funcionais prévios ao implante, influenciam o desfecho clínico-funcional desses pacientes em médio prazo e por fim, identificar variáveis que predizem mortalidade nessa população.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

1. Avaliar o desfecho clínico-funcional pós-implante, representado por algumas variáveis de desfecho (mortalidade, transplante cardíaco ou sobrevivência, estado clínico, eventos arrítmicos) em período de 5 anos.

1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Identificar os possíveis preditores ou fatores de risco cardiovasculares de desfecho primário (morte por todas as causas e transplante cardíaco) pós-implante, representados por variáveis preditoras pré-implante (idade, sexo, fração de ejeção ventricular esquerda, função diastólica, dimensões ventriculares, estado clínico, insuficiência cardíaca, eventos arrítmicos, manifestações ECG, entre outros) e variáveis relacionadas ao cardiodesfibrilador como choque para reversão das taquiarritmias e porcentagem de estimulação do ventrículo direito.

2. Definir um valor de corte da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com maior sensibilidade e especificidade em prever o desfecho primário.

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

4. Definir a influência das terapias do CDI no desfecho primário.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

O estudo foi de natureza retrospectiva e prospectiva e para tanto foram recrutados cerca de 89 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica em seguimento clínico no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF/FUC), previamente submetidos ao implante de cardio-desfibrilador visando a prevenção secundária de taquiarritmias malignas ou morte cardíaca súbita.

Todos os pacientes foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e deram sua livre concordância em participar do estudo após esclarecimento detalhado dos procedimentos a serem executados, assinando termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com as normas da Comissão de Ética do ICDF/FUC para pesquisa em seres humanos. Para os 89 pacientes 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;
- (iii) presença de marca-passo prévio ao CDI ou implante de terapia de ressincronização cardíaca associada ao desfibrilador.

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.

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 estímulos extras 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.

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 2016 (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.

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.

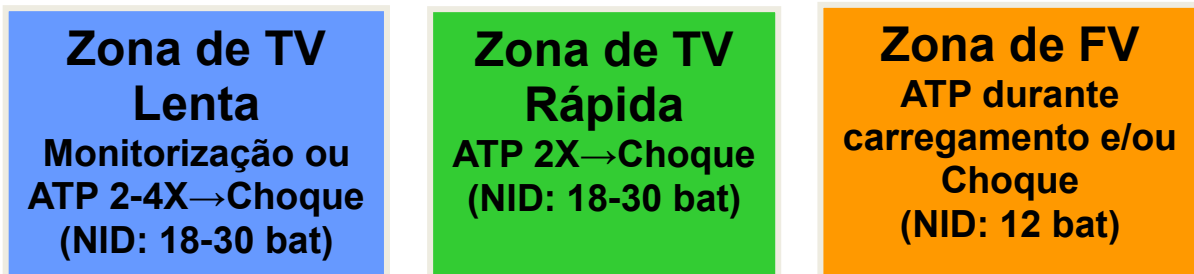


Figura 1 – Faixas de programação do cardiodesfibrilador para diagnóstico e tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. NID (número de intervalos para diagnóstico), ATP (sobrestimulação).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram estatisticamente analisados por meio de análises convencionais de desfechos clínico-funcionais desfavoráveis ou não e suas variáveis preditoras durante determinado período de tempo pré-estabelecido. Diferentes variáveis preditoras ou fatores de risco pré-implantes do CDI (idade, sexo, fração de ejeção ventricular esquerda, função diastólica, dimensões ventriculares, estado clínico, eventos arrítmicos, manifestações ECG, entre outros) foram quantitativamente estimados em termos probabilísticos quanto aos seus efeitos independentes sobre determinadas variáveis de desfecho pós-implante do aparelho (mortalidade ou sobrevivência, estado clínico, eventos arrítmicos).

Previamente às análises, as variáveis preditoras contínuas foram testadas quanto à normalidade ou não da sua distribuição amostral por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição normal serão expressas sob forma descritiva amostral em termos de média \pm dp e então analisadas estatisticamente aplicando-se testes paramétricos quando proceder. As variáveis com distribuição não-normal serão descritivamente expressas em termos de mediana, faixa interquartil e extremos, e então analisadas diretamente por meio de testes não-paramétricos, ou parametricamente após transformação logarítmica.

As relações univariadas entre variáveis preditoras contínuas foram testadas por meio das análises de regressão-correlação de Pearson ou de Spearman, respectivamente, segundo a normalidade ou não da distribuição amostral das

variáveis, para identificação de possíveis efeitos confundidores de uma variável sobre outra. As variáveis que se mostrarem correlacionadas pela análise univariada serão testadas como determinantes independentes ou não das variáveis de desfecho por meio da análise multivariada de regressão logística.

Proporções de variáveis categóricas, bem como proporções de indivíduos que mostraram desfecho clínico-funcional em relação à determinada variável preditora serão analisadas pelo teste do qui-quadrado. As proporções das variáveis de desfecho determinadas pelas variáveis predictoras independentes, evolutivamente ao longo do tempo, serão estimadas e comparadas entre grupos de indivíduos pelo método analítico de Kaplan-Meier (curvas de desfecho). 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. A sensibilidade e especificidade com que uma variável preditora prediz uma variável de desfecho serão estimadas pela curva ROC.

As diferenças, probabilidades ou proporções encontradas foram consideradas estatisticamente significantes para valores de $p \leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) e com tendência a significância para valores de p entre 5% e 10% ($0,05 > p \leq 0,10$). Os pacotes estatísticos Stata Intercooled ver. 8.0, SigmaStat ver. 3.11/SigmaPlot ver. 9.01 (Systat Software, Chicago, IL, USA) e Prism ver. 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) serão utilizados para processamento, análise e design gráfico dos dados.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO TOTAL

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

A população estudada foi composta por 89 pacientes sendo 58 (65,16%), pacientes do sexo masculino, com idade média de $56,8 \pm 11,7$ anos (variando de 30 a 80 anos) e CF NYHA \leq II foi presente em 98,8% dos pacientes. Quanto as características eletrocardiográficas 4 (4%) pacientes apresentavam bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e 40 (44%) bloqueio de ramo direito (BRD). A estimulação do ventrículo direito em mais que 40% do tempo ocorreu em 25 (28%) e 69 (77%) pacientes tiveram recorrência de arritmia ventricular tratada pela intervenção do CDI. Quanto ao uso de medicações 75 (84%) dos pacientes eram tratados com IECA ou BRA, 80 (89%) com betabloqueador e 82 (92%) com amiodarona como antiarrítmico com dose média de 256 ± 133 mg (variando entre 100-600mg). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média foi de $42 \pm 12\%$ sendo que 27 (30%) apresentavam $FEVE < 35\%$ ao ecocardiograma transtorácico. O tempo de seguimento foi de 59 ± 27 meses (variação, 1-109 meses). A indicação do implante de CDI foi fibrilação ventricular em 7 pacientes (7,9%), taquicardia ventricular sustentada sintomática em 74 (83,2%) e taquicardia ventricular induzida no estudo eletrofisiológico como protocolo de investigação de síncope em 8 pacientes (8,9%). Um CDI unicameral foi implantado em 10 pacientes (11,2%) e dupla câmara em 79 (88,8%). As características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas da coorte são listadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas da população estudada.

	População total (n=89)
Idade, anos	56±11
Idade ≥ 65 anos	19(21%)
Sexo masculino, n(%)	58(65%)
Síncope, n(%)	44(49%)
NYHA classe funcional	
NYHA I/ II, n(%)	88(98%)
DDVE (mm)	57±7
FEVE	
FEVE < 35%, n(%)	27(30%)
Média FEVE, %	42±12
Distúrbio de condução ao ECG	
Média QRS (ms)	122±26
BRD, n(%)	40(44%)
BRE, n(%)	4(4%)
Média da porcentagem de estimulação do VD, n(%)	27±36
Estimulação do VD>40%	25(28%)
Medicações	
IECA/BRA, n(%)	75(84%)
Beta-bloqueador, n(%)	80(89%)
Espironolactona, n(%)	51(57%)
Amiodarone, n(%)	82(92%)
Dose média (mg)	256±133
Terapia apreropriada CDI, n(%)	69(77%)
Tempestade elétrica, n(%)	39(43%)
Indicação do CDI	
FV recuperada	7(7,9%)
TVS sintomática	74(83,2%)
TVS induzida	8(8,9%)
Tipo do CDI	
Unicamecal	10(11,2%)
Bicameral	79 (88,8%)

Dados são expressados como média ± desvio padrão ou número (%) de pacientes. IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mg = miligramas; CF NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

3.2 DESFECHO CLÍNICO E COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SOBREVIVENTES VERSUS NÃO SOBREVIVENTES/TRANSPLANTADOS.

Num tempo médio de seguimento de 59 ± 27 meses ocorreram 21 óbitos (23,6%) e 2 transplantes cardíacos (2,2%) por insuficiência cardíaca refratária. A causa de óbito relatada foi cardíaca em 13 pacientes (1 morte súbita e 12 óbitos por insuficiência cardíaca progressiva). Seis óbitos foram atribuídos a causas não cardíacas: 3 devido a pneumonia, 1 por complicação de sepse abdominal, 1 por acidente vascular hemorrágico e 1 por insuficiência renal. A causa do óbito foi indeterminada em 2 pacientes.

Os pacientes do estudo foram subsequentemente divididos em sobreviventes e não sobreviventes/transplantados e as características demográficas dos 2 grupos foram comparadas. As características demográficas dos dois grupos foram comparáveis exceto para os seguintes fatores: os não sobreviventes apresentavam disfunção ventricular esquerda mais avançada evidenciada por menor FEVE média ($34\pm 11\%$ vs. $45\pm 11\%$ $P=0,0003$), maior número de pacientes com FEVE $< 35\%$ (60% vs. 19% $P=0,0002$) e maior DDVE ($62\pm 6\text{mm}$ vs. $56\pm 7\text{mm}$ $P=0,0009$). Eles também foram mais idosos com maior idade média (62 ± 14 vs. 55 ± 10 years $P=0,01$) e maior proporção de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos (43% vs. 13% $P=0,006$). Quanto a medicação, diferiram entre o uso de espirolactona (78% vs. 50% $P=0,01$) e a dose média de amiodarona usada em mg (339 ± 164 vs. 227 ± 107 $P=0,001$) entretanto, a porcentagem de pacientes usando amiodarona entre os grupos foi igual (95% vs. 90% $P=0,67$).

A tabela 2 mostra a comparação entre as características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre os pacientes sobreviventes e os que atingiram o desfecho primário (óbito por todas as causas e transplante cardíaco).

Tabela 2 – Comparação das características demográficas entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes/transplantados

	Sobreviventes (n=66)	Não sobreviventes/ transplantados (n=23)	P Valor
Idade, anos	55±10	62±14	0.01
Idade ≥ 65 anos	9(13%)	10(43%)	0.006
Sexo masculino, n(%)	43(65%)	15(65%)	0.99
Síncope, n(%)	33(50%)	11(47%)	0.85
NYHA classe funcional			
NYHA I/ II, n(%)	66(100%)	22(95%)	0.25
DDVE (mm)	56±7	62±6	0.000
FEVE			0.000
FEVE < 35%, n(%)	13(19%)	14(60%)	
Média FEVE, %	45±11	34±11	0.000
Distúrbio de condução ao ECG			
Média QRS (ms)	120±26	127±26	0.32
BRD, n(%)	31(46%)	9(39%)	0.51
BRE, n(%)	2(3%)	2(8%)	0.27
Média da porcentagem de estimulação do VD, n(%)	27±36	28±35	0.98
Porcentagem de estimulação do VD>40%	17(25%)	8(34%)	0.40
Medicações			
IECA/BRA, n(%)	55(83 %)	20(86%)	1.00
Beta-bloqueador, n(%)	58(87%)	22(95%)	0.43
Espironolactona, n(%)	33(50%)	18(78%)	0.01
Amiodarone, n(%)	60(90%)	22(95%)	0.67
Dose média (mg)	227±107	339±164	0.001
Terapia apropriada CDI, n(%)	51(77%)	18(78%)	0.92
Tempestade elétrica, n(%)	27(40%)	12(52%)	0.34

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; VD = ventrículo direito; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mg = miligramas; CF NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

3.3 DEFINIÇÃO DE UM PONTO DE CORTE PARA FEVE COM MELHOR ACURÁCIA PARA PREDIZER DESFECHO PRIMÁRIO.

Para definir um ponto de corte para FEVE com melhor acurácia em prever desfecho primário (morte por todas as causas e transplante cardíaco) uma análise com a curva ROC foi realizada. Um valor de corte de 36% (área sobre a curva, 0,753; $P < 0,0001$) alcançou uma sensibilidade de 75,8% e especificidade de 69% em prever desfecho primário (figura 2).

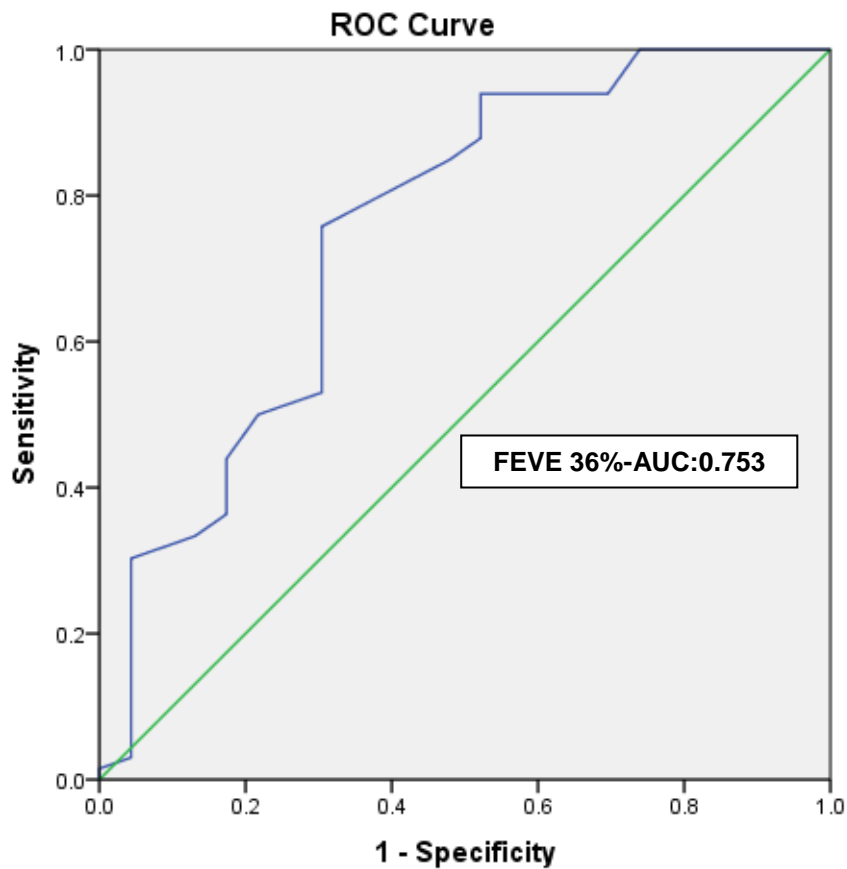


Figura 2 - Curva ROC para FEVE. Um valor de corte da FEVE de 36% tem uma sensibilidade de 75,6% e especificidade de 69,6% para prever desfecho primário (Área sobre a curva: AUC, 0.753; $P < 0,0001$).

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

Baseado nos achados acima, doze variáveis dicotômicas com potencial de prever o prognóstico de pacientes com CCC e taquicardia ventricular sustentada tratados com CDI 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 maior ou igual a 65 anos; 2) variáveis clínicas: classe funcional III da NYHA; 3) variáveis ecocardiográficas: fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35% e diâmetro diastólico final do VE (mm); 4) uso de medicações: inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina, beta bloqueador, espironolactona e amiodarona; 5) variáveis da avaliação do CDI: porcentagem de estimulação do ventrículo direito > 40%, terapia apropriada do CDI e tempestade elétrica. Os resultados, expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p, estão listados na tabela 3.

Na análise univariável, as variáveis que estiveram associadas a maior risco de óbito foram: idade \geq 65 anos (HR = 2,97; p = 0,0095), FEVE < 35% (HR = 4,43; p = 0,0005), DDVE em mm (HR = 1,10; p = 0,0012), Classe funcional da NYHA 3 (HR = 11,69; p = 0,0215) e uso de espironolactona (HR = 2,91; p = 0,0354). Todas as demais variáveis não se correlacionaram com o evento de interesse.

Tabela 3 - Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS tratados com CDI: análise univariável (modelos de Cox)

Variável	HR (95% IC)	Valor P
Análise univariada		
Idade (≥ 65 vs < 65 anos)	2.97 (1.30 – 6.78)	0.009
Sexo (F vs M)	1.07 (0.45 – 2.57)	0.876
NYHA (classe 3 vs 1, 2)	11.69 (1.44 – 95.00)	0.021
DDVE (mm)	1.10 (1.04 – 1.17)	0.001
FE VE ($< 35\%$ vs $\geq 35\%$)	4.43 (1.91 – 10.28)	0.0005
Estimulação do VD $> 40\%$ (sim vs não)	1.15 (0.48 – 2.74)	0.756
Terapia apropriada do CDI (sim vs não)	1.26 (0.46 – 3.46)	0.651
Tempestade elétrica (sim vs não)	1.16 (0.51 – 2.67)	0.717
IECA ou BRA (sim vs não)	1.38 (0.41 – 4.66)	0.601
Beta-bloq (sim vs não)	2.26 (0.30 – 16.83)	0.425
Espironolactona (sim vs não)	2.91 (1.08 – 7.87)	0.035
Amiodarona (sim vs não)	2.64 (0.34 – 20.20)	0.350

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; DDVE = diâmetro diastólico final do VE; VD = ventrículo direito.

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.

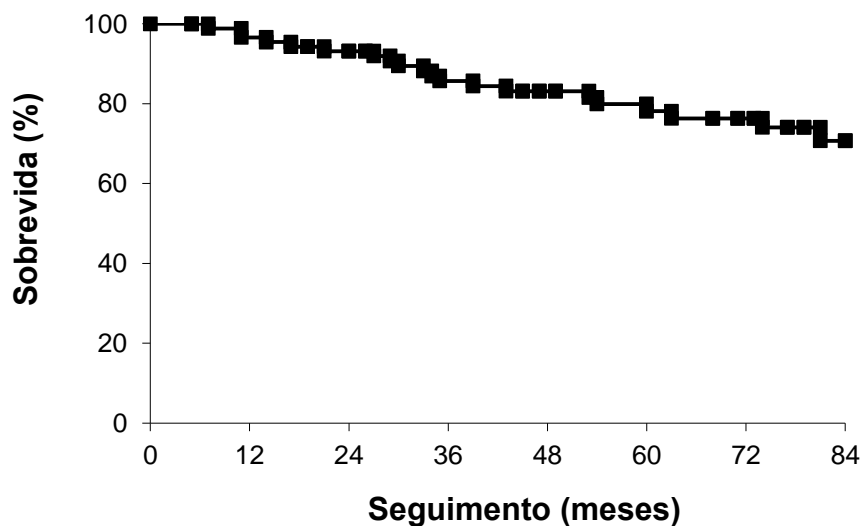
Na análise multivariável, duas variáveis provaram serem fatores prognósticos independentes de desfecho primário: FEVE $< 35\%$ na ecocardiografia (HR = 4,65; p = 0,0004 e a idade ≥ 65 anos (HR = 3,19; p = 0,0061). Os resultados para a análise multivariada, expressos sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p, estão listados na tabela 4.

Tabela 4 – Preditores de óbito na cardiopatia chagásica crônica com TVS tratados com CDI: análise multivariável (modelo de Cox)

Variável	HR (95% CI)	Valor P
Análise multivariada		
Idade (≥ 65 anos vs < 65 anos)	3.19 (1.39 – 7.30)	0.0061
FE VE ($< 35\%$ vs $\geq 35\%$)	4.65 (2.00 – 10.80)	0.0004

3.5 CURVA ATUARIAL DE SOBREVIVÊNCIA PARA A POPULAÇÃO TOTAL E ESTRATIFICADA PARA AS VARIÁVEIS PREDITORAS DE PROGNÓSTICO.

Como anteriormente mencionado, num tempo médio de seguimento de 59 ± 27 meses ocorreram 21 óbitos (23,6%) e 2 transplantes cardíacos (2,2%) por insuficiência cardíaca refratária conferindo uma taxa de desfecho primário (mortalidade total e transplante) de 5,2%. A figura 3 mostra a curva de Kaplan-Meier para a população total sendo a sobrevida em 1, 3 e 5 anos respectivamente de 96%, 85% e 78%.



No. em risco
 CDI 89 (100) 85 (0.96) 80 (0.93) 67 (0.85) 58 (0.83) 43 (0.78) 34 (0.76) 17 (0.70)

Figura 3 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para população total (Kaplan-Meier).

Na análise multivariável, duas variáveis provaram ser fatores prognósticos independentes de desfecho primário: FEVE < 35% na ecocardiografia (HR = 4,65; p = 0,0004 e a idade ≥ 65 anos (HR = 3,19; p = 0,0061). Assim, as curvas de sobrevivência livre de eventos para desfecho primário, pelo método de Kaplan-Meier e os resultados sob a forma de HR, intervalo de confiança de 95% e valor de p são mostrados na figura 4 (FEVE) e figura 5 (idade).

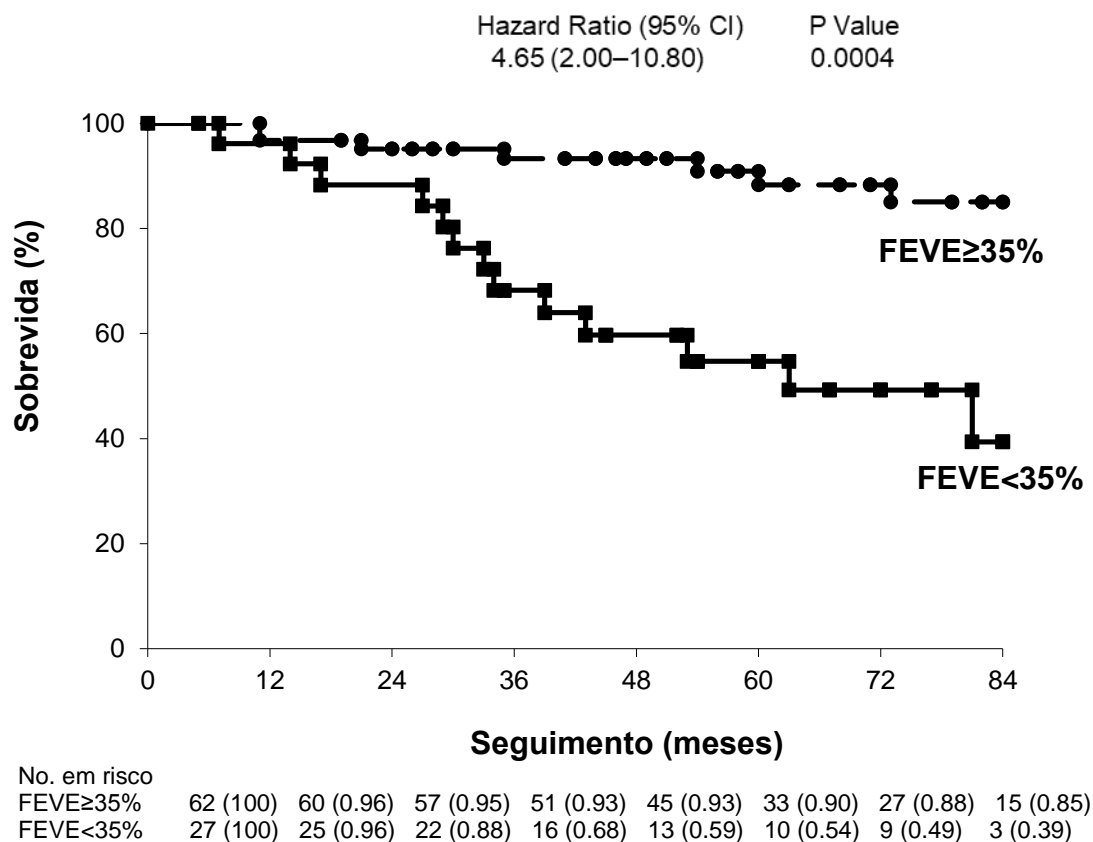
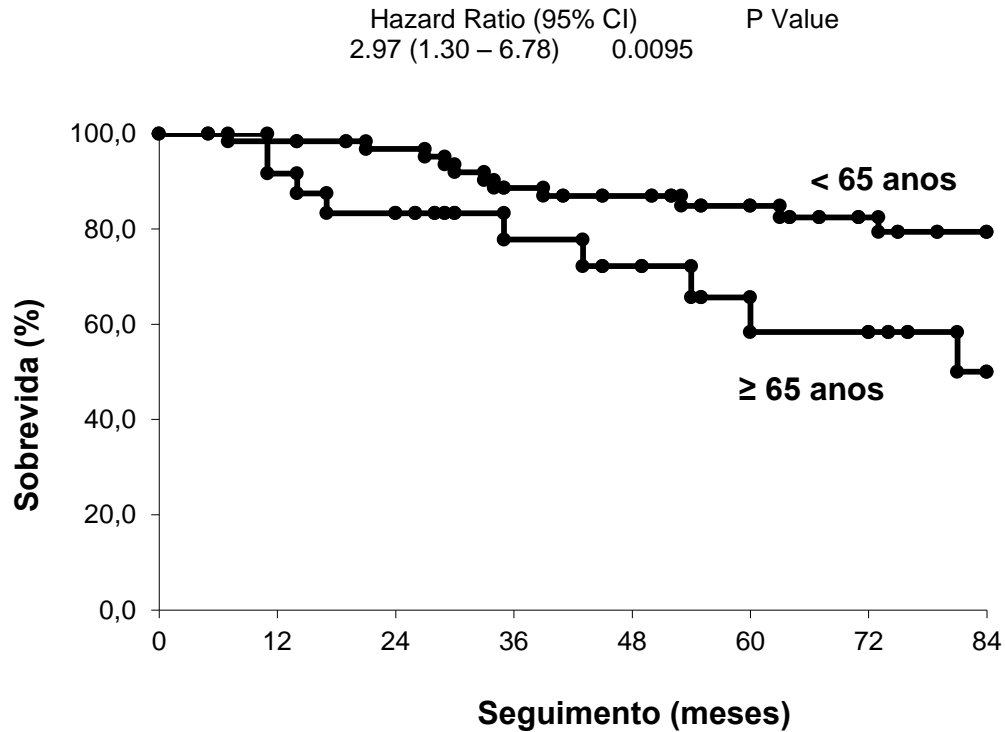


Figura 4 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para FEVE < 35% e ≥ 35% (Kaplan-Meier).



No. em risco

Idade <65 anos	65 (100)	63 (0.98)	60 (0.96)	53 (0.88)	46 (0.86)	35 (0.84)	26 (0.82)	13 (0.79)
Idade ≥65 anos	24 (100)	22 (0.91)	19 (0.83)	14 (0.77)	12 (0.72)	8 (0.58)	7 (0.58)	5 (0.50)

Figura 5 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI para idade < 65 anos e ≥ 65 anos (Kaplan-Meier).

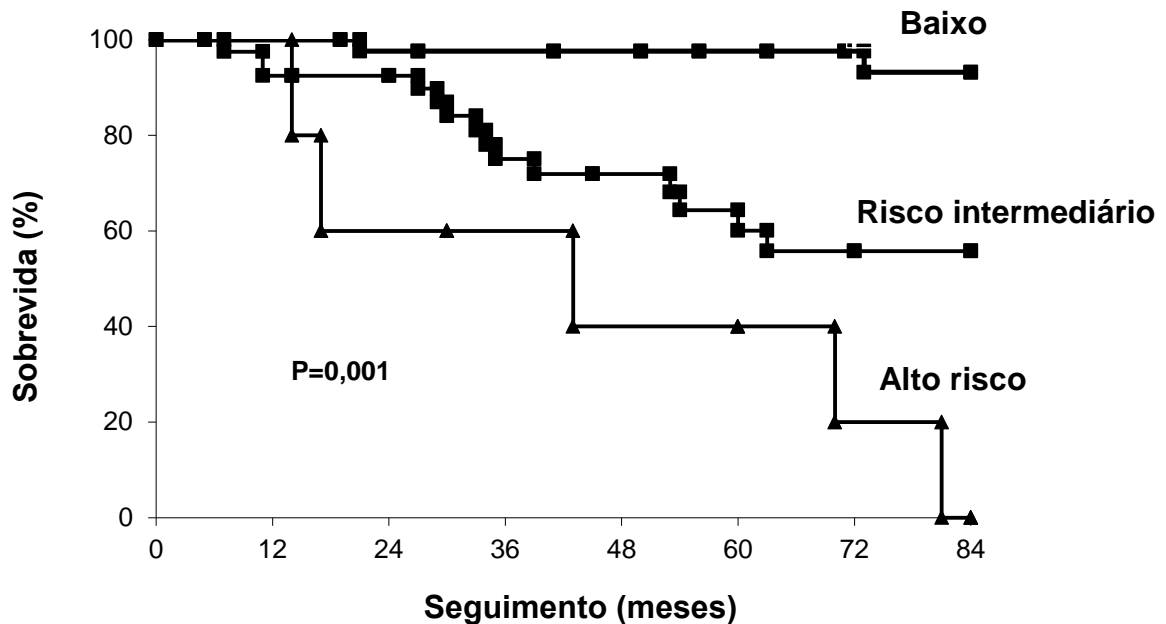
3.6 DEFINIÇÃO DE GRUPOS DE RISCO

Com o objetivo de classificar a população em grupos de risco pela presença ou ausência das variáveis dicotômicas que provaram ser fator prognóstico independente de desfecho primário (FEVE < 35% e idade ≥ 65 anos) dividimos a população em alto risco (2 variáveis-FEVE < 35% e idade ≥ 65 anos), risco intermediário (1 variável-FEVE < 35% ou idade ≥ 65 anos) e baixo risco (nenhuma das variáveis). Em pacientes sem qualquer fator de risco 6,9% atingiram o desfecho primário (3 de 43), em pacientes com 1 fator de risco 36,5% (15 de 41) morreram ou foram transplantados e entre os pacientes com os 2 fatores de risco 100% (5 de 5) morreram durante o seguimento. Assim, comparamos o grupo de alto risco com o de baixo risco (HR = 16,87, IC e o grupo de risco intermediário com o de baixo risco

(HR = 7,40, IC 2,13-25,66; p = 0,0016) e as curvas de sobrevivência livre de eventos, pelo método de Kaplan-Meier mostradas abaixo (Tabela 5 e figura 6).

Tabela 5 – Comparação entre os grupos de alto, intermediário e baixo risco: análise multivariável (modelo de Cox)

Variável	HR (95% CI)	Valor P
Análise multivariada		
Alto risco vs baixo risco	16.87 (3.97 – 71.61)	0.0001
Risco Intermediário vs baixo	7.40 (2.13 – 25.66)	0.0016



No. em risco	0	12	24	36	48	60	72	84
Baixo risco	43 (100)	43 (100)	41 (0.97)	40 (0.97)	35 (0.97)	27 (0.97)	22 (0.97)	11 (0.93)
Risco intermediário	41 (100)	37 (0.92)	35 (0.92)	24 (0.75)	21 (0.71)	14 (0.60)	10 (0.55)	6 (0.55)
Alto risco	5 (100)	5 (100)	3 (0.60)	3 (0.60)	2 (0.40)	2 (0.40)	2 (0.40)	1 (0.20)

Figura 6 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI classificados por grupo de risco (Kaplan-Meier).

3.7 PRIMEIRA TERAPIA APROPRIADA DO CDI

Para a população, avaliou-se desfecho de recorrência da taquicardia ventricular representada pela primeira terapia apropriada do cardiodesfibrilador estratificando os dados para FEVE < 35% ou FEVE ≥ 35%.

A sobrevida cumulativa livre de eventos para primeira terapia apropriada do CDI foi em 1, 3 e 5 anos de seguimento foi de 55%, 26% e 23% (figura 7). Para os pacientes com FEVE ≥ 35% foi em 1, 3 e 5 anos de 61%, 27% e 25% e para aqueles com FEVE < 35% de 40%, 21% e 14% (figura 8). 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 $p = 0,23$), entretanto, houve tendência a maior recorrência da taquicardia nos pacientes com FEVE < 35%.

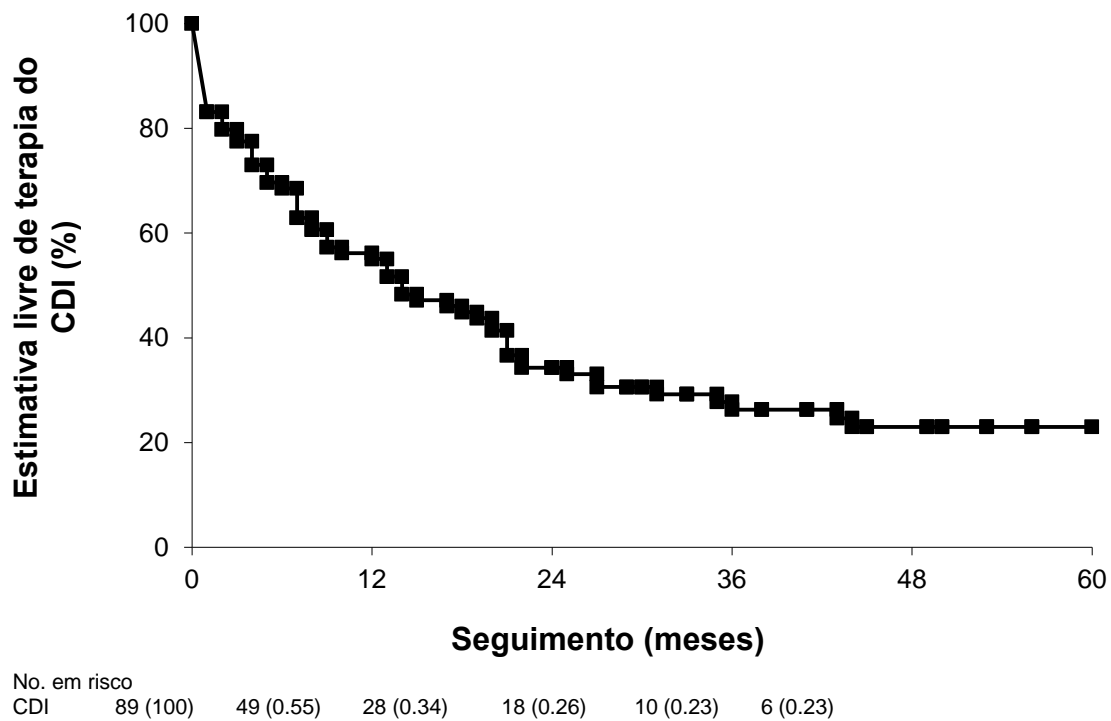


Figura 7 – Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes tratados com CDI.

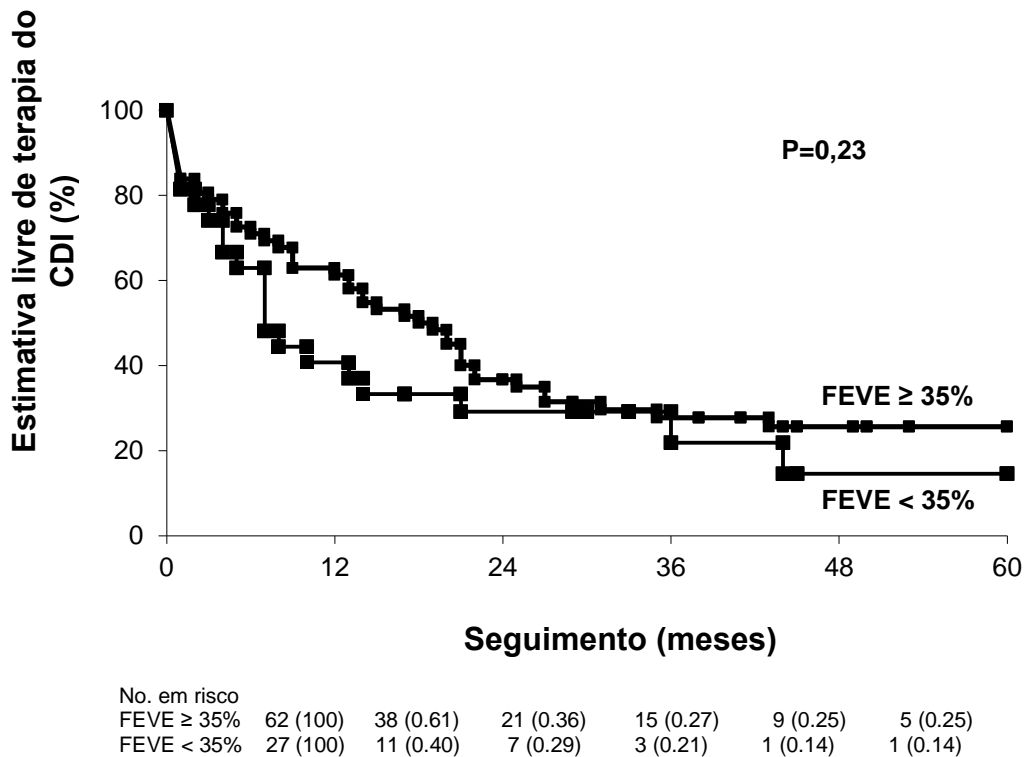


Figura 8 – Sobrevida cumulativa livre de primeira terapia apropriada do CDI para pacientes com CDI com FEVE ≥ 35% e para pacientes tratados com CDI com FEVE < 35%.

3.8 CARACTERÍSTICAS DAS TERAPIAS APROPRIADAS E INAPROPRIADAS APRESENTADAS PELO POPULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DOS EVENTOS

Entre os 89 pacientes, 86 tiveram os eletrogramas e registros dos eventos de taquiarritmia durante seguimento. Sessenta e nove pacientes (80%) receberam terapias apropriadas do CDI (16% ao ano), com 65% dos pacientes requerendo ao menos 1 choque para término de um episódio de arritmia ventricular sustentada (13% ao ano). Taquicardia ventricular sustentada foi observada em 64 pacientes (74%) e Fibrilação ventricular em 6 pacientes (7%). A média do comprimento de ciclo das arritmias ventriculares foi 396 ± 70 ms (variação 155–580 ms). Dos 2470 episódios de arritmia ventricular sustentada detectados pelo CDI, taquicardia ventricular lenta compreendeu 2317 episódios (93.8%), TV rápida for 140 (5.6%), e 13 episódios (0.6%) foram classificados como FV (fibrilação ventricular). Oitenta e

quatro por cento das arritmias ventriculares sustentadas foram terminados por ATP, 11.4% por choque após falha do ATP, 1% por choque primário e 3,6% terminados espontaneamente após detecção pelo CDI mas antes da terapia ser aplicada. O período médio entre o implante de CDI e a primeira terapia apropriada foi 424 dias (variação 1–1686 dias). A figura 8 mostra a classificação dos eventos de taquiarritmia ventricular divididos em TV lenta, TV rápida e FV e o tipo de terapia aplicado. A figura 9 mostra a distribuição temporal dos eventos de terapia apropriados pelo CDI nos primeiros 7 anos após implante.

Choques inapropriados ocorreram em 8 pacientes (8.9%), em sete devido a fibrilação atrial e em 1 devido a inapropriado sensing do CDI.

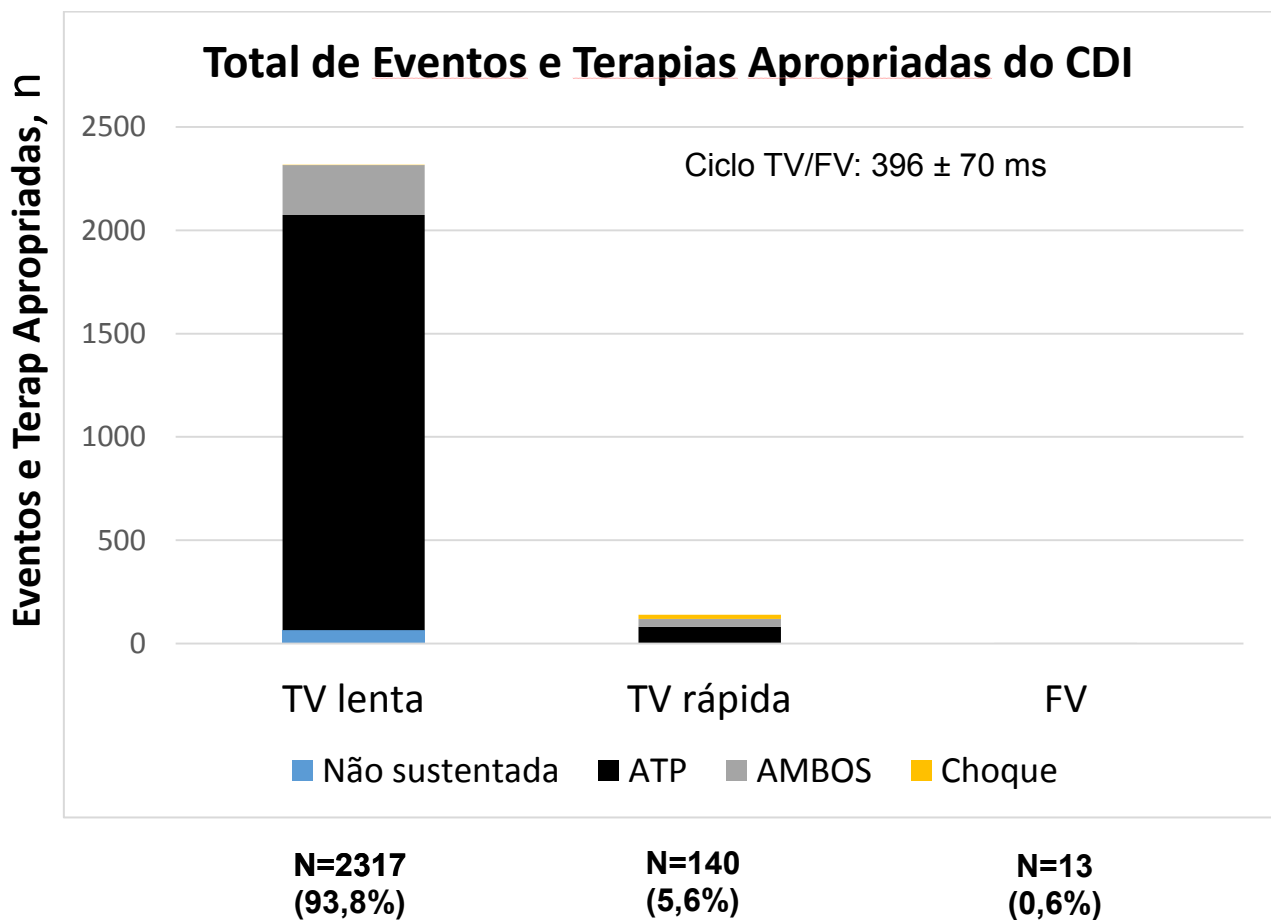


Figura 9 – Classificação das terapias quanto à faixa de ciclo em TV lenta, TV rápida e FV

3.9 INCIDÊNCIA DE TEMPESTADE ELÉTRICA E TRATAMENTO

Tempestade elétrica foi observada em 39 pacientes (43.8%), e não havia diferenças entre pacientes com ou sem tempestade elétrica com respeito as características de base como idade (56 ± 11 vs. 56 ± 12 anos; $P=0.97$), sexo, FEVE (41 ± 14 vs. $43\pm 11\%$; $P=0.19$) e uso de medicações para insuficiência cardíaca exceto que pacientes com tempestade elétrica foram tratados com maior dose de amiodarona (312 ± 154 vs 212 ± 93 mg; $P<0.01$). As taxas de desfecho primário não diferiram entre pacientes com e sem tempestade (HR, 1.16; 95% IC, 0.51–2.67; $P=0.72$).

Da mesma forma, foi comparado as curvas de sobrevivência quanto a presença ou ausência de tempestade elétrica. A probabilidade de sobrevida foi semelhante entre os três grupos. As curvas de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco), pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank estão expressas na figura 10.

Recorrentes terapias do CDI ou tempestade elétrica foram manejadas em 34 pacientes com modificação das doses de amiodarone e/ou beta-bloqueadores e reprogramação do CDI e em 2 pacientes o tratamento clínico foi associado com denervação simpática cardíaca esquerda. Seis pacientes submeteram-se a ablação endo/epicárdica da taquicardia ventricular sendo alcançado sucesso em 5 pacientes. Especificamente, quanto ao tratamento dos episódios de tempestade elétrica, não havia nenhuma diferença significativa entre pacientes que submeteram-se a ablação e aqueles tratados por modificação das dose de amiodarone e/ou beta-bloqueadores com respeito as características de base como idade (56 ± 3 vs. 56 ± 11 anos; $P=0.71$), sexo, FEVE (44 ± 18 vs. $40\pm 13\%$; $P=0.81$), e uso de medicações para insuficiência cardíaca. O desfecho primário não foi diferente entre os pacientes que se submeteram a ablação com sucesso da TV e aqueles tratados e aqueles com aumento das doses de amiodarone e/ou beta-bloqueadores (log-rank $P=0.51$). As curvas de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco), pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank estão expressas na Figura 10 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a presença (TE+) ou ausência (TE-) de tempestade elétrica (Kaplan-Meier). Figura 10.

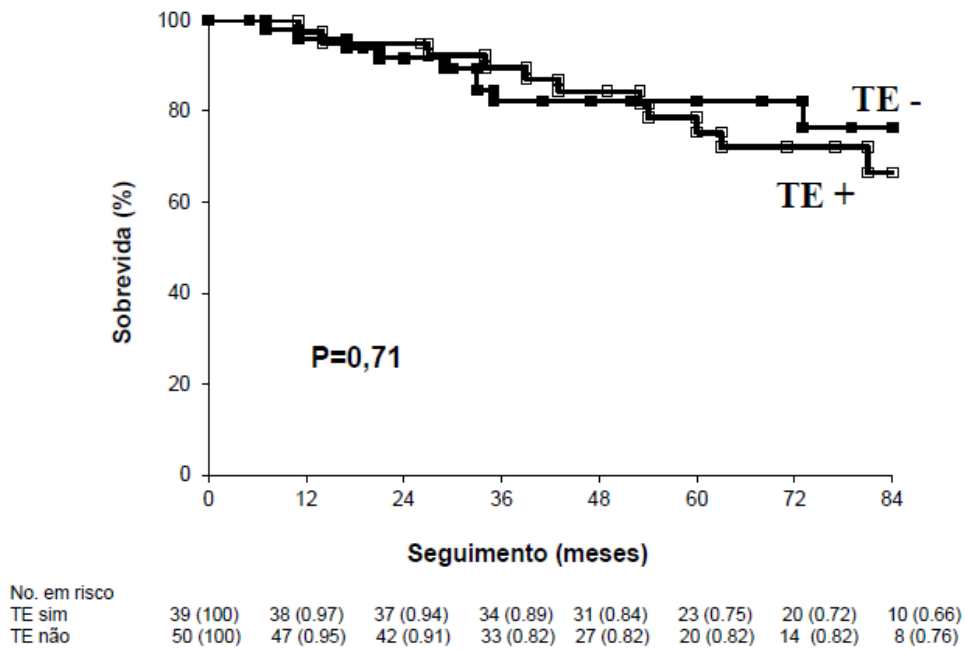


Figura 10 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a presença (TE+) ou ausência (TE-) de tempestade elétrica (Kaplan-Meier).

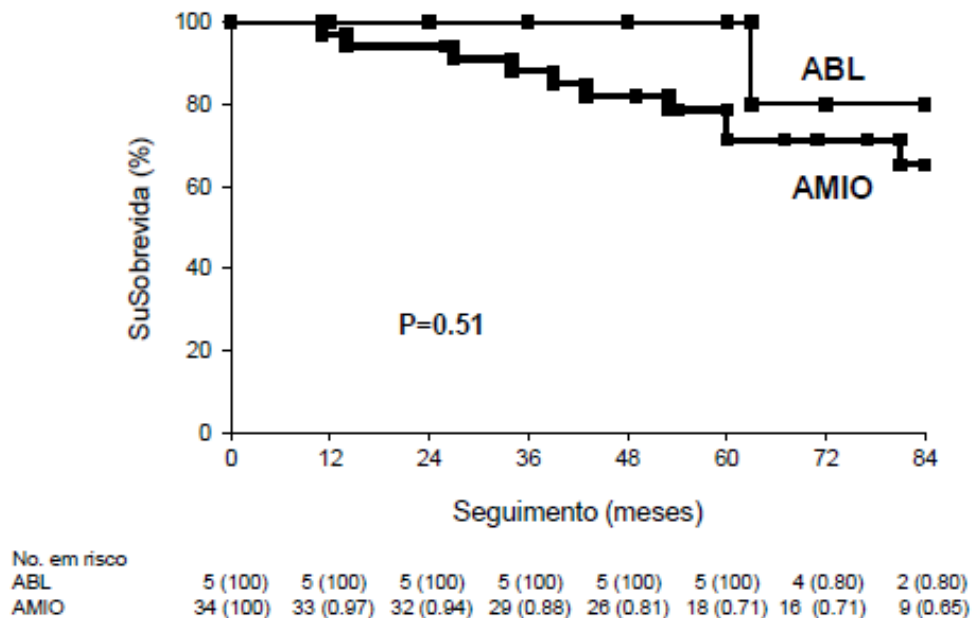


Figura 11 – Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com tempestade elétrica tratados com ablação (ABL) ou modificação das doses de amiodarona e/ou beta-bloqueador (Kaplan-Meier).

3.10 CURVA DE SOBREVIDA PARA ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR

Com o objetivo de avaliar o impacto da estimulação do VD no prognóstico dos pacientes foi avaliada o percentual de pacientes na população com estimulação do VD > 40% do tempo que foi de 25 pacientes (28%) com uma média de estimulação de $27\pm 36\%$. Comparando-se o grupo de sobreviventes e não sobreviventes temos pacientes com estimulação do VD > 40% (25% vs 34% com $P=0,40$) e média de estimulação de $27\pm 36\%$ vs $28\pm 35\%$ com $P=0,98$. As curvas de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas e transplante cardíaco), pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank estão expressas na figura 12.

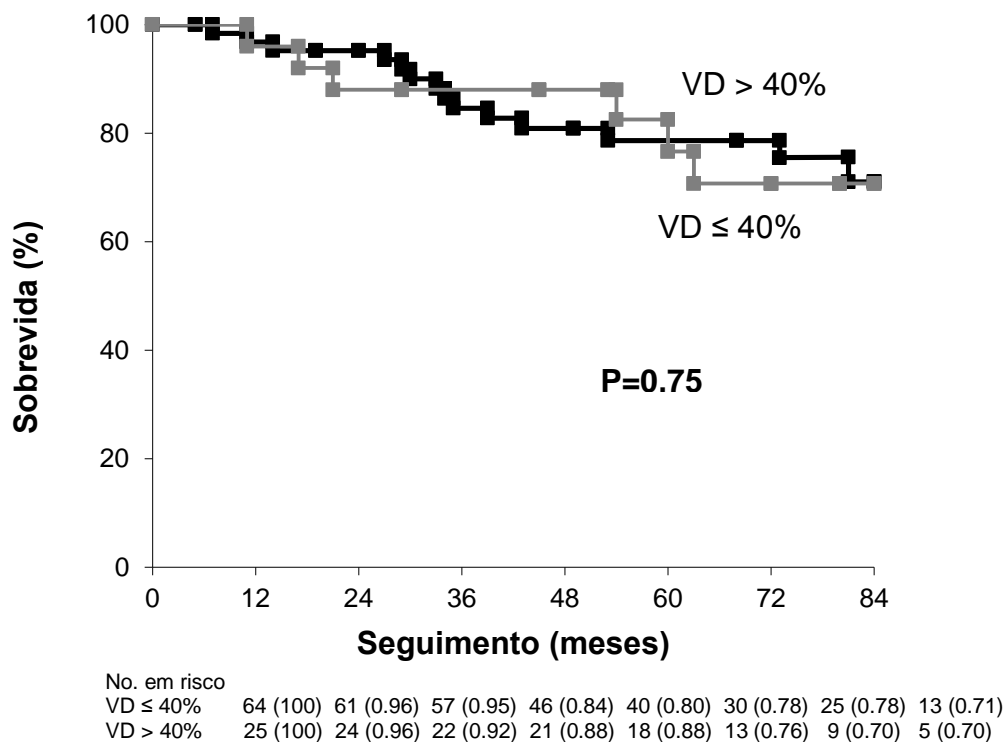


Figura 12 - Curvas de sobrevivência em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e TVS tratados com CDI segundo a estimulação do VD > 40% e ≤ 40% (Kaplan-Meier).

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

Dos 89 pacientes seguidos, 75 pacientes (84,2%) submeteram-se ao estudo eletrofisiológico. Não havia diferenças significantes entre os pacientes com TVS induzida (n=53) e aqueles sem TVS induzida (n=22) com respeito as características de base e o prognóstico primário (P=0.37).

3.12 REAVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA AO ECOCARDIOGRAMA

Durante o seguimento, 53 de 89 pacientes (59,5%) tiveram a FEVE reavaliada pelo menos 1 vez dentro de 1 a 2 anos do implante do CDI. Entretanto, os pacientes que morreram durante o período de seguimento podem ter perdido a oportunidade de ter sua FEVE reavaliada durante o período. Mudanças na FEVE mostraram que 15 pacientes (28,3%) tiveram uma piora > 5% da FEVE, 31 (58,5%) tiveram uma FEVE estável (mudança até 5% em cada direção) e 7 (13,2%) tiveram uma melhora da FEVE > 5% nos primeiros 2 anos de seguimento.

4 DISCUSSÃO

4.1 ACHADOS PRINCIPAIS

Os resultados do presente estudo demonstram que nos pacientes chagásicos com episódios de TVS tratados com o cardiodesfibrilador um ponto de corte de FEVE de 35% apresentou melhor acurácia em predizer desfecho combinado de mortalidade ou transplante. Os preditores independentes de mortalidade foram a FEVE<35% e a idade≥65 anos. 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. Os pacientes com os 2 preditores independentes de desfecho apresentaram mal prognóstico com 60% de mortalidade em 5 anos, por outro lado, a ausência desses preditores identifica um grupo de baixo risco com 3% de mortalidade no mesmo período.

4.2 COMPARAÇÃO COM ESTUDOS PRÉVIOS.

Prévios estudos observacionais têm descrito resultados divergentes quanto ao benefício da sobrevida com o CDI na população Chagásica e na identificação de preditores de mortalidade. Muratore e cols reportaram mortalidade anual de 6,7% entre 89 pacientes Chagásicos que receberam CDI preferencialmente para prevenção secundária e em uma extensão deste coorte identificaram a FEVE < 30% e a idade >65 anos como preditores independentes de mortalidade mas a média de seguimento foi de apenas 12±7 meses (TORO et al., 2011). Martinelli e cols observaram uma mortalidade anual de 7,1% em uma série de 116 pacientes chagásicos que receberam CDI para prevenção secundária e identificaram a classe funcional III da NYHA e a FEVE como preditores independentes de pior prognóstico e um novo preditor, a baixa taxa de estimulação ventricular direita definindo melhor sobrevida (MARTINELLI et al., 2012). No mais recente coorte publicado, Pavão e cols mostraram que baixa fração de ejeção (< 45%), idade e gênero feminino foram associados com o prognóstico e observaram mortalidade anual de 8,4% (PAVÃO et al., 2018). Cardinali-Neto e cols reportaram uma alta taxa de mortalidade (16,5% ao ano) entre 90 pts com CCC que receberam CDI para prevenção secundária (CARDINALI-NETO et al., 2007). Também, em um mais recente artigo, Barbosa e cols apresentaram dados de 135 pts que receberam CDI para prevenção secundária, incluindo 65 com CCC. Neste último grupo, 8 pts morreram (12,3%) durante média de seguimento de 9 meses (BARBOSA et al., 2013).

Em nosso estudo, depois de um seguimento médio de 59±27 meses, o desfecho primário ocorreu em 23 pacientes (5.3% ao ano), incluindo morte em 21 pacientes (4.8% ao ano), principalmente devido a insuficiência cardíaca progressiva e não cardíaca e transplante cardíaco em 2 pacientes. Esses achados foram

consistentes com nossa série publicada previamente onde foi reportado mortalidade anual de 4.8% entre pacientes com CCC tratados com CDI e amiodarona (GALI et al., 2014). Estes resultados se destacam devido a mortalidade anual ser significativamente mais baixa daquelas reportadas previamente para pacientes com CCC tratados com CDI que variou de 7,1% a 16,5% (CARDINALLI-NETO et al., 2007; BARBOSA et al., 2013; TORO et al., 2011; MARTINELLI et al., 2012; PAVÃO et al., 2018). As razões para essas discrepâncias nas taxas de mortalidade entre o presente estudo, nosso estudo prévio (GALI et al., 2014) e as outras séries permanece conjectural e pode estar relacionada a diferenças na população estudada, tempo de seguimento, características da programação do CDI ou concomitante uso de amiodarona e terapias para tratamento de insuficiência cardíaca.

A esse respeito, é interessante notar que a sobrevida reportada em todas as series acima citadas equiparam-se com o concomitante uso de medicações para insuficiência cardíaca e para controle das arritmias ventriculares como amiodarona e beta-bloqueadores. Assim, nas sete séries de pacientes com CCC tratados com CDI, incluindo nossa própria aqui reportada, amiodarona foi usada em 100%, 92%, 63%, 78%, 94%, 90%, e 92% dos pacientes, beta-bloqueadores foram usados em 40%, 54%, 49%, 33%, 64%, 90.0%, e 89%, e a mortalidade anual foi de 16.5%, 12.3%, 10.3%, 7.1%, 8.4%, 4.8%, and 4.8%, respectivamente, reportado (CARDINALLI-NETO et al., 2007; BARBOSA et al., 2013; TORO et al., 2011; MARTINELLI et al., 2012; PAVÃO et al., 2018; GALI et al., 2014) e nossa presente série. Estas observações são clinicamente importantes porque elas podem explicar algumas das discrepâncias na mortalidade entre os prévios estudos com CDI e nosso aqui reportado.

Também, análise multivariada mostrou que idade (≥ 65 anos) e disfunção do VE (FEVE $<35\%$) significativamente predizem pior prognóstico e foram associados com aumento das taxas de morte ou transplante cardíaco enquanto as terapias com CDI não foram associadas com desfecho primário. Como mencionado acima, o pior prognóstico dos pacientes com CCC com disfunção do VE tratados com CDI foi reportado previamente (TORO et al., 2011; MARTINELLI et al., 2012; PAVÃO et al., 2018; GALI et al., 2014). No entanto, esses resultados contrastam com o estudo de Cardinalli-Neto onde muitos pacientes que morreram após o implante do CDI tinham FEVE preservada, embora esses achados podem estar relacionados a inadequado

comportamento do CDI com o número de choques no primeiro mês predizendo mortalidade (CARDINALLI-NETO et al., 2007).

O prognóstico depois do implante do CDI pode ser influenciado pela ocorrência de choques e também pelo subtipo da arritmia tratada pelo choque do CDI. Além disso, foi reportado que as arritmias ventriculares terminadas por choque do CDI aumentariam o risco de morte, ao invés, aquelas terminadas apenas por ATP foram associadas com menor risco (SWEENEY et al., 2010). Cardinali-Neto foi o primeiro a apontar que o número de choques do CDI durante o primeiro mês do implante foi um preditor independente de mortalidade e nenhuma influência da função ventricular pré-implante foi vista no prognóstico suscitando dúvidas quanto a eficácia do CDI na Doença de Chagas (CARDINALLI-NETO et al., 2007). No entanto, nosso grupo, em recente estudo comparando um grupo controle com TVS sem CDI contra um grupo tratado com CDI mostrou benefício de 72% na redução de mortalidade por todas as causas para o grupo CDI sugerindo efeito similar como em outras cardiomiopatias nos estudos de prevenção secundária (GALI et al., 2014).

Assim, dois relevantes aspectos podem ser apontados entre nosso estudo e Cardinalli-Neto e Barbosa. Primeiro, episódios de FV foram reportados durante o seguimento em 21% e 13% naquelas populações estudadas como oposto a somente 7% em nossa investigação. Segundo, observamos que em nossa série 84% das arritmias ventriculares foram terminadas por ATP e somente 12,4% por choque do CDI como oposto a série de Cardinalli-Neto na qual 30% das arritmias ventriculares foram terminadas por choque do CDI. Importaneamente, apesar da alta ocorrência de terapias apropriadas do CDI (16% ao ano), nossos dados não confirmam a preocupação que terapias recorrentes do CDI (principalmente arritmias ventriculares terminadas por ATP) aumentaria o risco de mortalidade nos pacientes com CCC.

4.3 DEFINIÇÃO DE PONTO DE CORTE PARA FRAÇÃO DE EJEÇÃO

Apesar de populações heterogenias, o principal preditor independente de mortalidade identificado na maioria dos estudos é a disfunção ventricular esquerda na doença de Chagas (BOCCHI et al., 2017). Prévios estudos reportaram que a

mortalidade em pacientes com Cardiomiopatia chagásica e taquicardia ventricular é fortemente associado com a severidade da disfunção ventricular esquerda e/ou insuficiência cardíaca quando não tratados com CDI. O pior prognóstico de pacientes com CCC e alto risco de arritmias ventriculares com reduzida FEVE foi avaliado por Sarabanda e Marin Neto que estudando uma coorte com 56 pacientes tratados com amiodarona exclusivamente (28 pts com TVS e 28 pts com TVNS) identificou um valor de coorte para FEVE de 38% que alcançou uma sensibilidade de 81% e especificidade de 80% em prever mortalidade total e FEVE <40% foi o único preditor de mortalidade com HR de 12,22 (SARABANDA e MARIN-NETO, 2011).

Para pacientes com CDI, Toro et al. identificou a FEVE < 30% como preditor de mortalidade mas o tempo de seguimento médio na coorte foi de apenas 12±7 meses (TORO et al., 2011). Martinelli e cols. em uma série de casos com 116 pacientes com CCC que receberam CDI para prevenção secundária identificou a CF III da NYHA e a FEVE como preditores independentes de pior prognóstico (MARTINELLI et al., 2012). Em uma série de 65 pacientes recebendo CDI, incluindo 21.5% para prevenção primária, definiu na análise multivariada de COX a FEVE<30% como um preditor independente de mortalidade (PEREIRA et al., 2014) e por fim, em mais recente coorte, comparando os pacientes tratados com CDI para prevenção secundária com FEVE>45% vs <45% mostrou-se maior mortalidade neste último grupo (PAVÃO et al., 2018). No entanto, apesar dos trabalhos evidenciarem a importância da disfunção ventricular esquerda em prever mortalidade, não foram capazes de estabelecer um ponto de corte para FEVE que apresentasse maior sensibilidade e especificidade para o desfecho.

Esses resultados estão em concordância com os nossos dados, na qual a presença de disfunção ventricular foi a mais importante variável preditora prognóstica. Mais ainda, usando a Curva ROC nós fomos capazes de definir um valor de corte da FEVE (36%) que alcançou uma sensibilidade de 75,8% e especificidade de 69% em prever todas as causas de mortalidade e transplante cardíaco e baseado nesse valor definir um ponto de corte para análise multivariada (FEVE<35%) que apresentou HR de 4,65 para desfecho primário do estudo.

4.4 CAUSA DE ÓBITO

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 as causas de mortalidade no grupo evidencia-se mudança no perfil de mortes sendo que houve 21 óbitos sendo 1 (4%) resultado de morte súbita e 12 (57%) por progressão de insuficiência cardíaca seguindo o perfil epidemiológico constatado em estudos prévios.

Esses dados 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). Na mais recente coorte, a morte súbita ocorreu em 10% dos casos e choque cardiogênico foi responsável por 42% dos óbitos (PAVÃO et al., 2018).

4.5 IDADE COMO PREDITOR DE MORTALIDADE

Outro independente preditor de mortalidade visto em nosso estudo foi idade ≥ 65 anos com risco 3,19 vezes maior. Nosso dado é similar a Toro e cols que mostraram a idade maior que 65 anos como preditor independente de mortalidade e todos os pacientes com os dois preditores de mortalidade identificados (FEVE $<30\%$ e idade >65 anos) morreram durante o seguimento. A influência da idade no implante do CDI tem sido estudada devido aos pacientes de maior idade terem maior risco de óbito em comparação com os mais jovens baseado em causas não cardíacas de morte e comorbidades. Estudando a base de dados ALTITUDE, comparou-se os pacientes mais jovens (idade <50 anos) com um grupo mais velho (≥ 80 anos) com CDI uni e bicameral demonstrando aumento de 6,8 vezes e 5,9 vezes, respectivamente, na mortalidade no grupo de maior idade (SABA et al., 2017). O recente trial Danish não encontrou benefício na mortalidade em implante profilático de CDI para miocardiopatia não isquêmica, no entanto, dados da análise de subgrupos podem sugerir uma importante interação da idade (KOBBER et al., 2016). Pacientes mais jovens (idade <59 anos) tinham maior probabilidade de benefício da terapia do CDI em comparação aos de maior idade. Pacientes mais jovens são mais propensos a morte cardíaca comparando com pacientes mais frágeis devido ao risco de morte não súbita que pode explicar esses resultados. Em nosso estudo, 4 de 11 (36,6%) pacientes com idade maior ou igual a 65 anos morreram de causas não cardíacas. Assim, benefício da terapia com o CDI prevenindo morte súbita pode ser atenuada com o avançar da idade mas um número de corte para a idade nunca foi determinada acima do qual o efeito benéfico do CDI seria nulo.

4.6 TERAPIA DO CDI

A incidência de terapias apropriadas do CDI foi alta em nossa série apesar do uso concomitante de amiodarone. Nossos dados mostram que 80% dos pacientes tratados com CDI receberam terapias apropriadas (16% por ano), com 65% requerendo pelo menos 1 choque para terminar um episódio de arritmia ventricular

sustentada (13% por ano). Esta frequência de arritmias é comparável a frequência de terapias apropriadas reportada em prévios estudos de prevenção secundária na cardiopatia chagásica e reflete uma das principais características da cardiopatia chagásica que é sua marcante natureza arritmogênica (RASSI JR., RASSI, MARIN- NETO, 2010; BOCCHI et al., 2017) resultando na presença de cicatriz ventricular levando a taquiarritmias reentrantes (SOSA et al., 1998; SARABANDA et al., 2005) e também possivelmente relacionada a anormalidades do controle autonômico cardíaco (JUNQUEIRA et al., 1985). Importantemente, apesar da substancial quantidade de terapias apropriadas do CDI e episódios de tempestade elétrica em nossa coorte, essas intervenções não impactaram no desfecho primário, em contraste com a série de Cardinalli-Neto (CARDINALLI-NETO et al., 2007), no qual o número de choques durante o primeiro mês foi o principal preditor de mortalidade. Em concordância com nossos resultados, intervenções do CDI em pacientes com cardiopatia chagásica não foram associados com aumento de mortalidade em outras séries (TORO et al., 2011; MARTINELLI et al., 2012; PAVÃO et al., 2018; BARBOSA et al., 2013).

Deve ser apontado que a terapia do CDI não pode ser considerada um tratamento uniforme e o prognóstico depois do implante pode ser influenciado pela ocorrência de choques (POOLE et al., 2008). Para acrescentar, a associação entre intervenções do CDI e mortalidade pode ser mais ainda influenciada por uso agressivo do ATP terminando arritmias ventriculares e cuidadosa programação de de zonas de terapia (MOSS et al., 2012).

No presente estudo, recorrência de terapias apropriadas do CDI ou tempestade elétrica foram tratadas principalmente por modificação de doses de amiodarona e/ou beta-bloqueadores e reprogramação do CDI. Importantemente, ablação endo e epicárdica da taquicardia ventricular foi usada em somente 6 pacientes e 2 foram submetidos a denervação simpática cardíaca. Nós reconhecemos que a ablação por cateter das arritmias ventriculares foi sub-utilizado e um mais difundido uso desta terapia adjuvante deveria ser tentado nesses pacientes para reduzir substancialmente a quantidade de arritmias ventriculares, muito embora não há dados comparando diretamente a ablação por cateter com amiodarona e/ou beta-bloqueador para manejo de arritmias ventriculares em pacientes com cardiopatia chagásica.

4.7 DEFINIÇÃO DE GRUPOS DE RISCO

Na presente análise, duas variáveis preditoras independentes chamadas fatores de risco foram identificadas (FEVE < 35% ou idade \geq 65 anos). A presença ou ausência das variáveis preditoras permitiu identificar grupos de alto (2 fatores de risco), intermediário (1 fator de risco) e baixo risco (0 fatores de risco) para o desfecho primário do estudo com mortalidade anual de 1,4%, 7,4% and 20,4% respectivamente.

Assim, em nossa série, todos os 5 pacientes com os 2 fatores de risco (idade \geq 65 anos e FEVE <35%) morreram durante o seguimento, 4 de IC progressiva e 1 de sepse abdominal. Se a presença desses dois fatores de risco impediria o benefício do CDI merece ser investigado. Nosso estudo não permite avaliar a evolução dos pacientes acima de 65 anos com FEVE<35% mas sem CDIs. É esperado que o CDI exerça seu benefício reduzindo a mortalidade especificamente por prevenir a morte súbita e assim, durante o seguimento, muitos dos pacientes tratados com CDI, em especial aqueles com disfunção ventricular e com comorbidades associadas, morressem de insuficiência cardíaca ou causas não cardíacas.

Embora pacientes com CCC com disfunção ventricular esquerda carreguem maior risco de morte cardíaca e morte súbita, alguns deles, até com FEVE preservada estão em risco de apresentar taquicardia ventricular sustentada e morte súbita como mostrado em recente série de 5 pacientes consecutivos com função ventricular esquerda preservada que desenvolveram taquicardia ventricular sustentada rápida ou fibrilação ventricular (STERNICK et al., 2006). Ainda, morte súbita é a principal causa de morte nos pacientes com CCC sendo responsável por 62,3% na coorte de desenvolvimento do escore de Rassi e pode ocorrer em pacientes sem severa disfunção ventricular esquerda e em indivíduos previamente assintomáticos. Entretanto, não há evidência que o implante de CDI traduziria em melhor prognóstico nesses pacientes. Nosso estudo mostra que pacientes com melhor função do VE (FEVE \geq 35%) experimentam taxas de intervenção do CDI similar aqueles com pior função do VE (FEVE <35%), que suporta o conceito que pacientes com FEVE \geq 35% estão também em risco aumentado para morte súbita e podem se beneficiar do implante do CDI. Notavelmente, em nossa série, somente 3 de 43 pacientes considerados de baixo risco (idade < 65 anos and FEVE \geq 35%) morreram

durante seguimento (1.4% ao ano), muito embora 29 (67%) receberam terapias apropriadas do CDI.

4.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A análise de preditores de mortalidade em pacientes chagásicos com TVS tratados com CDI ocupou papel de destaque neste estudo. Como limitações destacamos: primeiro, este é um estudo observacional de um único centro e é sujeito a todas limitações inerentes desse tipo de análise. Segundo, com o intuito de avaliar a estimulação ventricular direita como preditor nós excluimos os pacientes recebendo terapia de ressincronização cardíaca associada ao desfibrilador o qual pode afetar o prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca comparando com CDI sem estimulação biventricular. Terceiro, apesar de 80% dos pacientes receberem terapia apropriada do CDI, somente seis foram submetidos a ablação por radiofrecência e todos após apresentarem tempestade elétrica. Assim, o tratamento precoce com ablação poderia influenciar na recorrência de choques e nas taxas de mortalidade. Quarto, mais investigações são necessárias para validar se o corte de FEVE < 35% é o melhor preditor de mortalidade e transplante cardíaco em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada tratados com CDI. Nosso desenho do estudo não permite estabelecer conclusões definitivas a respeito dos preditores de mortalidade e transplante na terapia com CDI para prevenção secundária na CCC.

5 CONCLUSÃO

1. Nossos resultados mostram que um valor de corte da FEVE de 35% tinha a melhor acurácia para predizer mortalidade total e transplante cardíaco em pacientes com CCC e TV sustentada tratados com CDI.
2. A FEVE < 35% e a idade ≥ 65 anos foram os preditores independentes de desfecho primário (mortalidade total e transplante cardíaco).
3. Agregando os preditores de prognóstico (FEVE < 35% e a idade ≥ 65 anos) podemos identificar pacientes de alto, intermediário e baixo risco para desfecho primário.
4. Apesar de concomitante terapia com amiodarona e beta bloqueador na maioria dos pacientes, muitos deles receberam terapia apropriada do CDI independente da função sistólica do VE.
5. Tempestade elétrica ocorreu em 44% dos pacientes, 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 não se correlacionou com maior risco de mortalidade.

REFERÊNCIAS

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.

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, BESTETTI RB, SCANAVACCA MI, CUNHA NETO E, ISSA VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. **J Am Coll Cardiol.** 2017 Sep 19;70(12):1510-1524.

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, 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.

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.

GALI WL, SARABANDA AV, BAGGIO JM, FERREIRA LG, GOMES GG, MARINETO JA et al. Implantable cardioverter defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. **Europace** 2014;16:674–80.

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.

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.

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.

KOBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC, HAARBO J, VIDEBAEK L, KORUP E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(13):1221-30.

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.

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.

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. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. **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, FISHELL RE, WEISFELDT ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. **N Engl J Med**. 1980;303: 322–324.

MOREIRA HT, VOLPE GJ, MARIN-NETO JA, AMBALE-VENKATESH B, NWABUO CC, TRAD HS, ROMANO MM, PAZIN-FILHO A, MACIEL BC, LIMA JA, SCHMIDT A. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2017 Mar;10(3).

MOSS AJ, SCHUGER C, BECK CA, BROWN MW, CANNOM DS, DAUBERT JP et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. **N Engl J Med** 2012;367:2275–83.

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.

PAVÃO MLRC, ARFELLI E, SCORZONI-FILHO A, RASSI A JR, PAZIN-FILHO A, PAVÃO RB, MARIN-NETO JA, SCHMIDT A. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention. **Pacing Clin Electrophysiol** 2018;41:583–8.

PEREIRA FT, ROCHA EA, MONTEIRO M DE P, ROCHA NETO AC, DAHER EF, RODRIGUES SOBRINHO CR, PIRES NETO RJ. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverterdefibrillator. **Pacing Clin Electrophysiol** 2014;37:751–6.

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.

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.

SABA S., ADELSTEIN E., WOLD E., STEIN K., JONES P. Influence of patients' age at implantation on mortality and defibrillator shocks. **Europace** (2017) 19, 802–807.

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;7:353–60.

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.

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.

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

Paciente	Idade (anos)	Sexo	SÍNCOPE	CF NYHA	FE VE (%)	ECG	Comorbidade	Amiodarona
OFS	76	F	S	2	20	BRD	N	600
TMP	75	F	N	2	49	DCIV	N	400
AJN	58	F	N	2	29	BDAS	N	200
MLD	76	F	N	2	33	BRD+BDAS	FA	200
VNS	32	M	S	2	29	BRD+BDAS	N	200
LAM	54	M	N	1	22	BRE	N	200
FPC	73	M	N	2	42	BDAS	N	200
AFD	55	M	S	1	30	DCIV	N	0
AOS	62	M	N	2	25	DCIV	AVC	600
PDAS	49	M	S	1	47	BRE	N	200
SAS	78	M	S	2	28	DCIV	FA, DRC	400
IRA	67	M	N	2	27	BRD	N	400
DFO	65	M	S	2	35	BDAS	FA	600
MRV	78	F	S	2	34	BRD+BDAS	AVC	200
EAC	59	F	N	2	42	BRD+BDAS	AVC	200
GVG	78	F	N	2	35	DCIV	FA, HAS, DM	400
OFC	80	M	S	1	44	BDAS	AVC, DRC	400
LPS	62	M	S	1	29	DLN	FA, HAS, DRC	400

EPC	69	M	S	1	71	BRD+BDAS	DM	400
MJS	38	M	N	4	23	DLN	N	400
MNRM	42	F	N	1	48	BRD+BDAS	DM	200
NDS	43	M	S	2	34	BRD+BDAS	DRC	400
ASR	59	M	N	1	25	BDAS	DRC	600
AAC	47	M	S	2	32	DCIV	HAS, DM	400
ACR	54	M	N	2	28	BRD	N	400
FPO	58	M	S	1	60	BDAS	HAS, DM	200
IMS	34	F	N	1	58	DCIV	N	300
IPM	63	M	S	1	45	BDAS	N	200
TLRS	59	F	S	1	67	DCIV	N	200
ICM	65	F	S	1	59	DLN	HAS	200
IGS	65	M	N	1	57	BDAS	HAS	200
NPS	54	F	N	1	67	DLN	N	300
ERB	44	M	S	1	40	BDAS	N	200
EPS	65	M	N	2	35	BRD	DRC	300
AIO	56	M	N	1	51	BRD+BDAS	N	200
JRA	57	F	S	1	37	DLN	N	400
FLSS	47	M	N	1	40	BRD+BDAS	FA	300
AXC	62	M	N	1	37	DCIV	N	200
VDP	51	M	N	2	40	DCIV	N	200
EM S	54	M	N	2	45	BDAS	N	400
JFO	56	M	S	2	34	BRD	AVC	200

FPS	52	M	S	1	33	BRD+BDAS	N	200
FAP	47	M	N	1	31	BRD	N	200
MAS	63	M	N	2	46	DCIV	AVC, FA	200
CVMG	49	F	N	2	28	BRD+BDAS	DM	400
CRS	45	F	S	1	62	BRD+BDAS	N	200
MLCO	65	F	S	1	50	BRD+BDPI	N	200
LFS	53	M	S	1	42	BRD	N	0
MRR	41	M	S	1	35	BRD+BDAS	N	400
FBS	59	F	N	1	48	DLN	N	100
MJRS	56	F	N	1	71	DLN	DM	200
BRS	55	M	N	1	39	BRD+BDAS	N	200
VSP	30	M	S	1	44	BRD+BDAS	N	300
MFSO	43	F	S	1	67	BRD+BDAS	N	200
PPS	69	M	S	1	44	BRD	N	0
GGG	64	F	S	1	60	BRD	N	200
DMC	41	M	S	2	52	DCIV	FA, DRC	400
JRA	53	M	N	1	49	DLN	N	200
CFS	57	M	S	2	32	DLN	N	200
MLFV	53	F	N	1	56	BDAS	N	200
MBSM	53	F	S	2	33	DCIV	N	200
AAC	39	M	S	1	44	BRD+BDAS	AVC	0
FGS	43	M	N	1	61	DLN	N	200
ALO	61	M	N	1	35	BRD+BDAS	N	300

AGS	68	M	N	1	65	BRD+BDAS	AVC, DRC	200
SMN	50	F	S	1	31	BDAS	N	200
NDR	44	F	N	1	42	BRD+BDAS	N	300
MJAA	74	F	N	1	60	BRE	AVC, HAS, DM	200
JCPC	72	M	N	1	62	DLN	HAS, DM	200
VAA	64	M	S	2	28	DLN	DRC	0
ESC	58	F	N	1	47	BRD+BDAS	HAS	200
CAB	70	M	N	1	47	BRD+BDAS	HAS	400
LLD	65	M	S	1	44	BRD+BDAS	FA, HAS, DRC	200
AFS	66	M	S	1	40	BRD+BDAS	HAS	600
MGP	59	M	N	2	38	DLN	AVC, FA,HAS	200
NRS	65	M	S	2	39	BRD+BDAS	FA, HAS, DRC	200
MFJ	36	F	S	1	46	BRD+BDAS	FA	200
CJLF	62	M	S	2	38	DLN	N	200
ALB	39	M	N	2	37	BRD	N	200
FSO	56	M	S	1	72	DLN	N	200
JML	64	M	S	1	34	DLN	AVC, HAS	200
JVS	77	M	N	2	38	DLN	DRC	200
APB	56	M	N	1	62	BRD+BDAS	HAS	200
MMSM	56	F	S	1	40	BRD+BDPI	HAS	0
MRB	63	F	S	1	40	BRD	FA, HAS	200
ARVO	41	F	S	2	37	DLN	N	200
NGM	46	M	N	2	34	BRE	N	200

EAV	58	F	N	1	45	DLN	HAS	200
NA	42	M	N	2	28	BRD+BDAS	DRC	400

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 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; **BDPI:** bloqueio da divisão pósterio-inferior do ramo esquerdo; **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; **DM:** diabetes melitus; **DRC:** doença renal crônica; **Amio:** amiodarona.

APÊNDICE B – DESFECHO CLÍNICO DE ÓBITO E TEMPO DE SEGUIMENTO

Paciente	Data início seguimento	Data final seguimento	Evento final
OFS	03/07/2008	03/09/2009	OBITO
TMP	17/12/2007	17/10/2010	OBITO
AJN	27/03/2008	03/12/2010	OBITO
MLD	01/03/2006	17/07/2007	OBITO
VNS	15/03/2006	25/10/2006	OBITO
LAM	04/09/2007	27/12/2011	OBITO
FPC	04/04/2006	27/10/2013	OBITO
AFD	19/12/2006	26/02/2012	ÓBITO
AOS	08/01/2010	05/04/2013	OBITO
PDAS	23/04/2009	28/04/2015	OBITO
SAS	21/07/2006	19/01/2015	OBITO
IRA	08/11/2010	27/05/2014	OBITO
DFO	10/07/2008	04/06/2013	OBITO
MRV	14/04/2008	11/12/2014	OBITO
EAC	31/10/2005	05/09/2013	OBITO
GVG	03/01/2008	15/06/2012	OBITO
OFC	06/06/2011	30/04/2012	OBITO
LPS	20/04/2012	24/09/2014	OBITO
EPC	13/07/2014	14/06/2015	OBITO
MJS	09/08/2012	06/01/2015	OBITO
MNRM	10/07/2012	22/03/2014	OBITO
NDS	30/04/2008	17/02/2011	Transplante
ASR	17/06/2010	11/09/2012	Transplante
AAC	26/10/2006	05/11/2015	UC

ACR	07/05/2009	16/09/2015	UC
FPO	22/09/2008	08/09/2015	UC
IMS	24/01/2008	12/08/2015	UC
IPM	10/04/2010	18/11/2015	UC
TLRS	12/02/2011	20/04/2016	UC
ICM	24/03/2009	02/12/2015	UC
IGS	29/01/2009	20/04/2016	UC
NPS	04/09/2009	13/04/2016	UC
ERB	04/02/2009	13/04/2016	UC
EPS	30/12/2008	15/03/2016	UC
AIO	17/07/2009	21/10/2015	UC
JRA	11/09/2009	01/06/2016	UC
FLSS	07/11/2007	12/04/2016	UC
AXC	07/05/2010	31/05/2016	UC
VDP	11/11/2009	15/06/2016	UC
EM S	28/08/2009	29/03/2016	UC
JFO	24/03/2008	18/05/2016	UC
FPS	30/05/2009	25/02/2016	UC
FAP	16/09/2010	22/03/2016	UC
MAS	09/10/2008	11/05/2010	Perda seguimento
CVMG	19/10/2009	24/02/2016	UC
CRS	23/07/2008	08/06/2016	UC
MLCO	08/02/2010	06/01/2016	UC
LFS	24/05/2010	26/03/2016	UC
MRR	13/03/2008	30/09/2015	UC
FBS	31/08/2009	09/03/2016	UC

MJRS	14/12/2009	08/06/2016	UC
BRS	23/08/2010	29/03/2016	UC
VSP	12/09/2010	06/07/2016	UC
MFSO	06/02/2010	13/04/2016	UC
PPS	10/03/2006	26/08/2016	UC
GGG	06/12/2007	03/05/2016	UC
DMC	12/05/2008	07/07/2016	UC
JRA	30/09/2009	30/03/2016	UC
CFS	19/05/2008	08/10/2008	Perda seguimento
MLFV	08/09/2008	19/05/2016	UC
MBSM	24/08/2007	16/10/2008	Perda seguimento
AAC	28/08/2006	03/06/2015	UC
FGS	08/07/2011	01/06/2016	UC
ALO	19/10/2011	09/03/2016	UC
AGS	28/09/2011	03/06/2015	UC
SMN	04/08/2012	19/04/2016	UC
NDR	21/01/2014	14/04/2016	UC
MJAA	06/02/2014	11/05/2016	UC
JCPC	06/05/2014	13/04/2016	UC
VAA	16/02/2012	08/06/2016	UC
ESC	26/10/2011	07/06/2016	UC
CAB	28/11/2011	14/06/2016	UC
LLD	28/01/2014	07/07/2016	UC
AFS	19/02/2014	19/04/2016	UC
MGP	26/10/2012	19/03/2016	UC
NRS	08/01/2012	11/01/2016	UC

MFJ	31/05/2012	02/03/2016	UC
CJLF	28/03/2012	21/06/2016	UC
ALB	01/11/2011	30/12/2015	UC
FSO	16/02/2012	06/04/2016	UC
JML	05/07/2012	13/05/2015	UC
JVS	09/01/2014	06/06/2016	UC
APB	10/05/2011	04/02/2016	UC
MMSM	20/09/2012	25/04/2016	UC
MRB	28/06/2012	23/02/2016	UC
ARVO	28/02/2012	21/06/2016	UC
NGM	29/03/2011	21/06/2016	UC
EAV	21/08/2012	21/06/2016	UC
NA	24/10/2011	12/04/2016	UC

UC-Última Consulta

APÊNDICE C – REGISTRO DAS ARRITMIAS PELO CDI

PACIENTE	1º EVENTO	DATA 1ºEVENTO	TEMPESTADE ELÉTRICA
OFS	TV	07/11/2008	SIM
TMP	TV	04/05/2009	NÃO
AJN	OBITO	03/12/2010	NÃO
MLD	OBITO	17/07/2007	NÃO
VNS	TV	27/09/2006	NÃO
LAM	TV	22/01/2008	SIM
FPC	TV	04/05/2006	SIM
AFD	TV	09/02/2007	SIM
AOS	TV	02/08/2010	SIM
PDAS	OBITO	28/04/2015	NÃO
SAS	OBITO	19/01/2015	NÃO
IRA	TV	09/11/2010	SIM
DFO	TV	14/04/2010	SIM
MRV	TV	01/11/2008	SIM
EAC	OBITO	05/09/2013	NÃO
GVG	TV	18/01/2008	SIM
OFC	TV	24/02/2012	NÃO
LPS	OBITO	24/09/2014	NÃO
EPC	TV	14/10/2014	SIM
MJS	OBITO	06/01/2015	NÃO
MNRM	TV	31/01/2014	NÃO
NDS	TV	07/01/2009	SIM
ASR	TV	20/06/2010	SIM
AAC	TV	09/06/2010	SIM
ACR	TV	22/05/2009	SIM
FPO	TV	12/11/2009	SIM
IMS	TV	30/03/2010	SIM
IPM	TV	07/01/2012	NÃO
TLRS	TV	01/12/2012	NÃO
ICM	TV	30/03/2009	SIM
IGS	TV	22/05/2009	NÃO
NPS	TV	21/09/2010	SIM

ERB	TV	13/09/2010	NÃO
EPS	TV	17/02/2009	SIM
AIO	TV	26/08/2009	NÃO
JRA	TV	29/09/2009	SIM
FLSS	TV	06/10/2010	NÃO
AXC	TV	02/07/2010	SIM
VDP	TV	24/04/2010	SIM
EM S	TV	09/08/2010	NÃO
JFO	TV	26/06/2008	SIM
FPS	TV	13/05/2012	NÃO
FAP	TV	26/04/2011	SIM
MAS	UC	11/05/2010	NÃO
CVMG	TV	11/11/2009	SIM
CRS	TV	10/03/2010	SIM
MLCO	UC	06/01/2016	NÃO
LFS	TV	08/12/2013	SIM
MRR	TV	28/06/2008	SIM
FBS	TV	25/04/2010	NÃO
MJRS	TV	20/05/2010	SIM
BRS	TV	28/11/2011	NÃO
VSP	TV	25/09/2012	NÃO
MFSO	UC	13/04/2016	NÃO
PPS	TV	17/04/2006	NÃO
GGG	UC	03/05/2016	NÃO
DMC	TV	02/02/2009	SIM
JRA	TV	03/11/2009	SIM
CFS	TV	02/09/2008	NÃO
MLFV	TV	26/09/2008	SIM
MBSM	TV	08/10/2008	NÃO
AAC	TV	04/03/2009	NÃO
FGS	TV	11/09/2012	NÃO
ALO	TV	27/10/2011	SIM
AGS	UC	03/06/2015	NÃO
SMN	UC	19/04/2016	NÃO
NDR	TV	09/08/2014	NÃO
MJAA	TV	13/03/2015	NÃO

JCPC	UC	13/04/2016	NÃO
VAA	TV	01/11/2013	NÃO
ESC	UC	07/06/2016	NÃO
CAB	TV	16/12/2011	SIM
LLD	TV	13/07/2015	NÃO
AFS	TV	17/11/2015	SIM
MGP	UC	19/03/2016	NÃO
NRS	UC	11/01/2016	SIM
MFJ	TV	17/11/2012	SIM
CJLF	TV	16/01/2014	NÃO
ALB	UC	30/12/2015	NÃO
FSO	UC	06/04/2016	NÃO
JML	TV	03/08/2013	NÃO
JVS	UC	06/06/2016	NÃO
APB	TV	09/02/2012	SIM
MMSM	UC	25/04/2016	NÃO
MRB	UC	23/02/2016	NÃO
ARVO	UC	21/06/2016	NÃO
NGM	TV	25/01/2012	NÃO
EAV	TV	30/10/2014	NÃO
NA	TV	21/11/2011	SIM

UC=última consultat; TV=Taquicardia Ventricular Sustenatda

APÊNDICE D – 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 Nº
.....APTO:

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

(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
pesquisador

assinatura do

(carimbo ou nome Legível)

APÊNDICE E – ARTIGO SUBMETIDO E PUBLICADO EM REVISTA COM QUALIS CAPES NA ÁREA DE MEDICINA 1 (EUROPACE)

Predictors of Mortality and Heart Transplantation in Patients with Chagas' Cardiomyopathy and Ventricular Tachycardia Treated with Implantable Cardioverter-Defibrillators

Wagner L. Gali, MD^{1,2}; Alvaro V. Sarabanda, MD, PhD¹; José M. Baggio Jr., MD¹; Eduardo F. Silva, PhD³; Gustavo G. Gomes, MD¹; Luiz F. Junqueira Jr., MD, PhD²

¹Clinical Arrhythmia and Pacemaker Unit, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF), Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), Brasília, Brazil;

²Clinical Medicine Area, Cardiology/Cardiovascular Laboratory, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasília, Brazil;

³Department of Statistics, University of Brasilia, Brasília, Brazil.

Corresponding Author:

Wagner Luís Gali, MD

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF)

SQSW 300 Bloco F apto 502

70673-032 - Brasília - DF - Brazil

Phone: 55-61-3403-5506

Fax: 55-61-3403-5443

Email: wagner.gali@hotmail.com

Abstract

Aims: Data on long-term follow-up of patients with Chagas' heart disease (ChHD) receiving a secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator (ICD) are limited and its benefit is controversial. The aim of this study was to evaluate the long-term outcomes of ChHD patients who received a secondary prevention ICD.

Methods and results: We assessed the outcomes of consecutive ChHD patients referred to our Institution from 2006 to 2014 for a secondary prevention ICD (89 patients; 58 men; mean age 56 ± 11 years; left ventricular ejection fraction [LVEF], $42\pm 12\%$). The primary outcome included a composite of death from any cause or heart transplantation. After a mean follow-up of 59 ± 27 months, the primary outcome occurred in 23 patients (5.3% per year). Multivariate analysis showed that LVEF $<35\%$ (hazard ratio [HR] 4.64; $P<0.01$) and age ≥ 65 years (HR 3.19; $P<0.01$) were independent predictors of the primary outcome. Using these 2 risk factors, a risk score was developed, and lower- (no risk factors), intermediate- (1 risk factor), and higher-risk (2 risk factors) groups were recognized with an annual rate of primary outcome of 1.4%, 7.4% and 20.4%, respectively. A high burden of appropriate ICD therapies (16% per year) and electrical storms were documented, however, ICD interventions did not impact on the primary outcome.

Conclusion: Among ChHD patients receiving a secondary prevention ICD, older age (≥ 65 years) and LV dysfunction (LVEF $<35\%$) portend a poor outcome and were associated with increased risk of death or heart transplantation. Most patients received appropriate ICD therapies, however, ICD interventions did not impact on the primary outcome.

Keywords: Chagas' disease; ventricular tachycardia; implantable cardioverter-defibrillator.

Condensed Abstract

In our observational study with Chagas' heart disease patients with sustained ventricular arrhythmias treated with ICDs, age ≥ 65 y and LVEF $< 35\%$ were independent predictors of the primary outcome of death or heart transplantation. However, ICD interventions did not impact on the outcome.

'What's New?'

- Our data show that older age (≥ 65 years) and LV dysfunction (LVEF $< 35\%$) were independent predictors of death or heart transplantation in ChHD patients with sustained ventricular arrhythmias treated with ICDs.
- Using these 2 risk factors, a risk score was developed, and lower- (no risk factors), intermediate- (1 risk factor), and higher-risk (2 risk factors) groups were recognized. The primary outcome occurred at an annual rate of 1.4%, 7.4% and 20.4% among patients without any risk factor, 1 risk factor and 2 risk factors, respectively.
- Despite the high burden of appropriate ICD therapies and electrical storms in our cohort, these ICD interventions did not impact on the primary outcome.

Introduction

Chagas' disease results from infection with the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and poses a substantial social and public health burden in Latin America¹ and has become a worldwide problem due to growing immigration from endemic areas.^{2,3} Chronic Chagas' heart disease (ChHD) is its most important clinical presentation, and is characterized by conduction system abnormalities, segmental wall motion abnormalities (aneurysms), thrombo-embolic events, ventricular arrhythmias (VAs) and dilated cardiomyopathy that may lead to sudden cardiac death or death due to worsening heart failure.^{4,5}

Because ChHD patients with sustained VAs are at increased risk for sudden cardiac death (SCD), secondary prevention ICD has become an emerging therapy in the contemporary clinical practice^{6,7}, however the long-term benefit of ICDs in these patients is inconclusive and may be attenuated by nonarrhythmic death.

In the present observational study, we aimed to assess (1) the long-term outcomes and predictors of death from any cause or heart transplantation in a cohort of hospital-based ChHD patients who received a secondary prevention ICD, and (2) the impact of ICD-delivered therapies on outcomes.

Methods

Patient population

We included 89 patients with ChHD, consecutively referred to our Institution from January 2006 to December 2014 for a secondary prevention ICD therapy. The exclusion criteria were age < 18 years old, previous pacemaker or cardiac resynchronization device at the time of the ICD placement (n=24 patients).

Study protocol

Before ICD implantation, patients underwent a comprehensive evaluation including clinical examination, 12-lead electrocardiography, two-dimensional echocardiography, electrophysiological study (EPS), and general laboratory exams. 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. The study complies with the Declaration of Helsinki, the research protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of our Institution, and the

informed consent for study participation was obtained from all patients. All patients received commercially available ICDs, which were implanted transvenously without thoracotomy. All devices provided back-up bradycardia pacing and were capable of storing intracardiac electrograms. In general, devices were programmed with three tachycardia detection zones [a monitor zone, an antitachycardia pacing (ATP) shock zone, and an initial shock zone) at discretion of the treating physician. Devices were interrogated every 3 to 6 months, and each stored arrhythmia episode was reviewed and classified by two experienced electrophysiologists (W.L.G., A.V.L.S.) according to the following definition criteria: ventricular fibrillation (VF) was defined as VA with rate ≥ 250 beats/min, fast ventricular tachycardia (VT) as VA with rate ≥ 188 and < 250 beats/min, and slow VT as VA with rate < 188 beats/min. Appropriate ICD therapy was defined as shocks and/or anti-tachycardia pacing (ATP) delivered in response to VA. Inappropriate ICD therapy was defined when triggered by a rapid ventricular rate due to supraventricular tachyarrhythmias or device malfunction. Electrical storm (ES) was defined as the occurrence of VT or VF, resulting in device intervention (shocks and/or ATP) three or more times within a 24h period. Recurrent appropriate ICD therapies or electrical storms were managed mainly by modification of the doses of amiodarone and/or beta-blockers and ICD reprogramming. Percutaneous endocardial and transthoracic epicardial VT ablation using a 3-dimensional (3D) mapping system (CARTO 3, BiosenseWebster, Diamond Bar, CA) and surgical left cardiac sympathetic denervation were used when available. The cumulative right ventricular (RV) pacing was calculated at each ICD interrogation, and its value at the last follow-up was considered for analysis.

Medical therapy and follow-up

Treatment for heart failure with evidence-based medical therapies such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) and aldosterone receptor antagonists were optimized in all patients. Amiodarone was administered at discretion of the treating physician to reduce ICD interventions. After a loading dose of amiodarone of 10 g during 3 weeks, patients received amiodarone at a dose of 200 to 400 mg daily thereafter.

Outcomes and definitions

The primary outcome of the study was a composite of death from any cause or heart

transplantation. The secondary outcome was any ICD-delivered therapy, including appropriate (shocks and/or ATP) and inappropriate therapies. The cause of death was ascertained by reviewing medical records and contacting patients/family members. Causes of death were categorized according to a modified Hinkle-Taler classification.⁸

Statistical analysis

Continuous data were expressed as mean \pm SD and were compared by Student's t-test or Mann-Whitney exact tests. Categorical data were presented as the number of patients and percentage of the total sample and were compared by the chi-squared analysis or with the Fisher exact test. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves were analyzed to assess the best cutoff value of left ventricular ejection fraction (LVEF) to predict the primary outcome. To identify the variables that are independently predictive of the primary outcome, a subsequent stepwise multivariate analysis using Cox's regression model was performed, including all variables that had a predictive value of $P < 0.05$ in the univariate analysis. Event-free survival rates, defined as free of death from any cause or heart transplantation, were determined by the Kaplan-Meier method and were compared by the log-rank test with adjustment for multiple comparisons. Analyses were performed using SAS software, version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). For all tests, a P value < 0.05 was considered significant.

Results

Baseline characteristics

The study population consisted of 89 patients and their baseline characteristics are shown in Table 1. Overall, 58 patients (65%) were men, mean age was 56 ± 11 years (range, 30 to 80 years). Most patients were in New York Heart Association functional class (NYHA FC) I or II (88 patients, 98%) and mean LVEF was $42 \pm 12\%$ before ICD placement. Of the 89 patients, 82 (92%) were taking amiodarone (mean dose 256 ± 133 mg; range 100 to 600 mg), 80 (89%) were taking beta-blockers, and 75 (84%) ACEIs or ARBs. The ICD indication was tachycardic arrest in 7 patients (8%), symptomatic sustained VT in 74 (83%), or syncope with inducible VT at EPS in 8 patients (9%). Seventy-five patients underwent an EPS, and sustained monomorphic VTs were induced in 53 (71%). There were no significant differences between

patients with inducible sustained VT at the EPS (n=53) and those without VT induction (n=22) with respect to baseline characteristics and to the primary outcome (P=0.37). A single-chamber ICD was implanted in 10 patients (11%), and a dual-chamber ICD in 79 (88%).

Follow-up and primary outcome

After a mean follow-up of 59±27 months (range, 1 to 109 months), the primary outcome occurred in 23 patients (5.3% per year), including death in 21 patients (4.8% per year) and heart transplantation in 2. The causes of death were determined as a cardiac death in 13 patients, resulted from SCD in one patient and from progressive heart failure in 12 (63%). Six deaths (31.5%) were attributable to noncardiac causes: 3 deaths due to pneumonia, one due to complications from an abdominal sepsis, one due to hemorrhagic stroke, and one due to complications from renal failure. The causes of death were not determined in 2 patients. The Kaplan-Meier estimates of event-free survival for the entire cohort are displayed in Figure 2A. At 1, 3 and 5 years of follow-up, event-free survival rates were 96%, 85% and 78%, respectively.

The study cohort was subsequently divided into patients who died or underwent heart transplantation during follow-up and those who survived, and the baseline characteristics of the two subgroups were compared by univariate analysis (Table 1). All baseline data were comparable between the two groups, except that patients who died or underwent heart transplantation were older (62±14 vs 55±10 years; P=0.01) and had more advanced LV dysfunction, reflected by lower LVEF (34±11% vs 45±11%; P<0.01), higher prevalence of patients with LVEF< 35% (60% vs 19%; P<0.01), and had increased left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) (62±6mm vs 56±7mm; P<0.01), and also used a higher daily dose of amiodarone (339±164mg vs 227±107mg; P<0.01).

To define the optimal cutoff value for LVEF that predicted the primary outcome of death or heart transplantation, a ROC curve analysis was performed. A cutoff value of 36% (area under the curve [AUC], 0.753; P<0.01) yielded a sensitivity of 75% and a specificity of 69% in predicting the primary outcome (Figure 1).

As shown in Table 2, clinical variables associated with increased risk of death or heart transplantation in univariate analysis were age ≥65 years (P<0.01), LVEF <35% (P<0.01), LVEDD (P<0.01), and NYHA FC >2 (P=0.02). However, in

multivariate analysis only LVEF <35% (HR, 4.65; 95% CI, 2.00 to 10.80; $P<0.01$) and age ≥ 65 years (HR 3.19; 95% CI 1.39 to 7.30; $P<0.01$) remained significantly associated with the primary outcome. Importantly, ICD-delivered therapies were not associated with the primary outcome.

Based on the results of the multivariate analysis, we performed a subgroup analysis of the study patients according to LVEF dichotomized as $\geq 35\%$ and $<35\%$, and also according to age dichotomized as ≥ 65 years and <65 years. The primary outcome occurred in 9 out of 62 patients (3% per year) with LVEF $\geq 35\%$ and in 14 out of 27 patients (10.6% per year) with LVEF $<35\%$. The Kaplan-Meier estimates of event-free survival according to LVEF classified as $\geq 35\%$ and $<35\%$ are displayed in Figure 2B. At 1, 3 and 5 years of follow-up, event-free survival rates were 96%, 93% and 90%, respectively, for patients with LVEF $\geq 35\%$, and were 96%, 68% and 54% for those with LVEF $<35\%$ (log-rank $P<0.01$). The primary outcome occurred in 11 out of 24 patients (9.3% per year) with age ≥ 65 years and in 12 out of 65 patients (3.7% per year) with age <65 years. The Kaplan-Meier estimates of event-free survival according to age classified as ≥ 65 years and <65 years are displayed in Figure 2C. At 1, 3 and 5 years of follow-up, event-free survival rates were 91%, 77% and 58%, respectively, for patients with age ≥ 65 years, and were 98%, 88% and 84% for those with age <65 years (log-rank $P<0.01$).

Risk score

All risk factors that proved to be significant during multivariate analysis (age ≥ 65 years, LVEF $<35\%$) were used to develop a risk model. Patients without any risk factors were considered as low-risk and had a primary outcome of death or heart transplantation in 3 out of 43 patients (1.4% per year), patients with 1 risk factor were considered as an intermediate-risk and had a primary outcome in 15 out of 41 patients (7.4% per year), and patients with 2 risk factors were considered a high-risk and had a primary outcome in 5 out of 5 patients (20.4% per year) during follow-up. The Kaplan-Meier estimates of event-free survival for the 3 risk groups are displayed in Figure 3. At 3, 5 and 7 years of follow-up, event-free survival rates were 97%, 97% and 93% for the low-risk group, were 75%, 60% and 55% for the intermediate-risk group, and were 60%, 40% and 0%, respectively, for the high-risk group (log-rank $P<0.01$). In patients with 2 risk factors, the cause of death was progressive heart failure in 4 patients and resulted from abdominal sepsis in one. Compared with the

low-risk group, the intermediate-risk group had a hazard ratio for the primary outcome of 7.40 (95% CI 2.13-25.66; $P < 0.01$) and the high-risk group had a hazard ratio of 16.87 (95% CI 3.97-71.61; $P < 0.01$).

ICD-delivered therapies

Over a mean follow-up of 59 ± 27 months, of the 86 patients with intracardiac electrograms available for analysis, 69 (80%) patients received appropriate ICD therapies (shocks and/or ATP) (16% per year), with 56 (65%) patients requiring at least one shock for terminating an episode of VA (13% per year). Sustained VT was observed in 64 patients (74%) and VF in 6 patients (7%). The mean cycle length of the VAs was 396 ± 70 ms (range 155 to 580 ms). Of the 2470 episodes of VAs detected by the ICD, slow VT occurred in 2317 episodes (93.8%), fast VT in 140 (5.6%), and 13 episodes (0.6%) were classified as VF. Eighty-four per cent of VAs was terminated by ATP, 11.4% by shock after failed ATP, 1% by primary shocks, and 3.6% terminated spontaneously after ICD detection but before therapy. The mean period between ICD implantation and the first appropriate therapy was 424 days (range 1–1686 days). Survival-free of appropriate ICD therapies was 55%, 26%, and 23% after 1, 3, and 5 years of follow-up, respectively (Figure 4A). As shown in Figure 4B, survival free of appropriate ICD therapy was not different between patients with $LVEF \geq 35\%$ and $LVEF < 35\%$ ($P = 0.23$).

Electrical storm (ES) episodes were observed in 39 patients (43.8%), and there were no significant differences between patients with and without ES with respect to baseline characteristics such as age (56 ± 11 vs. 56 ± 12 years; $P = 0.97$), gender, LVEF (41 ± 14 vs. $43 \pm 11\%$; $P = 0.19$), and use of medications for heart failure, even though patients with ES were treated with higher daily dose of amiodarone (312 ± 154 vs 212 ± 93 mg; $P < 0.01$). The primary outcome was similar among patients with and without ES episodes (log-rank $P = 0.71$). The Kaplan-Meier estimates of event-free survival according to occurrence of ES are displayed in Figure 5A. At 1, 3 and 5 years of follow-up, event-free survival rates were 97%, 89% and 75% for patients who had ES, and were 95%, 82% and 82%, respectively, for those without ES (log-rank $P = 0.71$). Inappropriate shocks occurred in 8 patients (9.3%), in 7 related to atrial fibrillation and in one patient due to inappropriate ICD sensing.

Recurrent ICD therapies or ES were managed in 34 patients by modification of the doses of amiodarone and/or beta-blockers and ICD reprogramming, and in 2 patients

this clinical management was associated with surgical left cardiac sympathetic denervation. Six patients underwent endocardial and epicardial VT ablation, which was successful in 5 patients. In regard to the specific treatment of the ES episodes, there were no significant differences between patients who underwent successful VT ablation and those treated by modification of the doses of amiodarone and/or beta-blockers with respect to baseline characteristics such as age (56 ± 3 vs. 56 ± 11 years; $P=0.71$), gender, LVEF (44 ± 18 vs. $40\pm 13\%$; $P=0.81$), and use of medications for heart failure. Moreover, the primary outcome was not different between patients who underwent successful VT ablation and those treated with increasing doses of amiodarone and/or beta-blockers (log-rank $P=0.51$). The Kaplan-Meier estimates of event-free survival for the two groups are displayed in Figure 5B.

Cumulative RV pacing $>40\%$ was observed in 25 patients (28%), and the primary outcome was not different in patients with and without RV pacing $> 40\%$ (HR, 1.15; 95% CI, 0.48–2.74; $P=0.76$).

Discussion

The present observational study extends the existing literature by providing further insights on long-term outcomes of patients with ChHD who received a secondary prevention ICD. The main findings can be summarized as follows: (1) despite the substantial burden of appropriate ICD therapies, we found a very low rate of SCD in our cohort; (2) the primary outcome of death from any cause or heart transplantation was 5.3% per year, which was significantly lower than those reported in previous secondary prevention ICD studies; (3) older age (≥ 65 years) and LV dysfunction (LVEF $< 35\%$) were independent predictors of death or heart transplantation; (4) these two independent predictors of the primary outcome were used to develop a risk model, and lower- (no risk factors), intermediate- (1 risk factor), and higher-risk (2 risk factors) groups were recognized; (5) despite the high burden of appropriate ICD therapies and electrical storms in our cohort, these ICD interventions did not impact on the primary outcome.

Previous observational studies reported that ICDs can effectively terminate life-threatening VAs and prevent SCD in patients with ChHD. Our results are consistent with these other series, showing that, despite the substantial burden of appropriate ICD interventions, the rate of SCD was very low, and was seen in only

one patient in our series. Indeed, our results are in line with Gali et al.⁷ who compared ChHD patients with sustained VAs treated either with ICD plus amiodarone or with amiodarone alone, and reported a 72% risk reduction in all-cause mortality and a 95% risk reduction in SCD among those treated with ICD plus amiodarone. In contrast, a higher mortality rate (16.5% per year) was described by Cardinalli-Neto et al.⁹ among 90 ChHD patients who received secondary prevention ICDs. These authors reported that the number of shocks during the first month after ICD implantation was a major predictor of mortality, which may have resulted from the inadequate behavior of the ICDs in their series.

In our study, after a mean follow-up of 59±27 months, the primary outcome occurred in 23 patients (5.3% per year), including death in 21 patients (4.8% per year), mostly due to progressive heart failure or noncardiac cause, and heart transplantation in 2 patients. These findings were consistent with a previous series from Gali et al.⁷, where they reported an annual mortality rate of 4.8% among ChHD patients treated with ICD plus amiodarone. These results stand out because annual mortality rates were significantly lower than those reported in previous ICD-treated ChHD patients, which ranged from 7.1% to 16.5% per year.⁹⁻¹³ The reasons for these discrepancies in the mortality rates between the present study, Gali's report⁷ and the other series remain conjectural, and may be related to the differences in the study populations, duration of follow-up, ICD programming characteristics, or concomitant use of amiodarone and medical therapies for heart failure.

In this respect, it is interesting to note that the survival rates reported in all these series paralleled the concomitant use of medications for heart failure and for suppressing VAs, such as amiodarone and beta-blockers. Thus, in the seven series of ICD-treated ChHD patients, including our own here reported, amiodarone was used in 100%, 92%, 63%, 78%, 94%, 90%, and 92% of the patients, beta-blockers were used in 40%, 54%, 49%, 33%, 64%, 90.0%, and 89%, and the annual mortality rate was 16.5%, 12.3%, 10.3%, 7.1%, 8.4%, 4.8%, and 4.8%, respectively, reported by Cardinalli-Neto et al.⁹, Barbosa et al.¹³, Di Toro et al.¹⁰, Martinelli et al.¹¹, Pavão et al.¹², Gali et al.⁷, and our own present series. These observations are clinically important because they may account for some of the discrepancies in the mortality rates across the previous ICD-treated series and our own here reported.

In the present study, we report a LVEF cutoff value of 35% that had the best accuracy for predicting the primary outcome of death or heart transplantation. Multivariate analysis showed that older age (≥ 65 years) and LV dysfunction (LVEF $<35\%$) significantly predicted poor prognosis and were associated with increased rates of death or heart transplantation, while ICD-delivered therapies were not associated with the primary outcome. The poor outcomes of ChHD patients with LV dysfunction treated with ICDs have already been reported by Martinelli et al.¹¹, Di Toro et al.¹⁰, Pavão et al.¹², and Gali et al.⁷ However, these results contrast with the study of Cardinalli-Neto et al.⁹, where most patients who died shortly after the ICD implantation had a preserved LV function, even though these findings might be related to inadequate behavior of the ICDs, with the number of ICD shocks during the first month of follow-up predicting increased mortality. Traditional predictors of mortality in ChHD are LV dysfunction, severity of HF symptoms, and sustained or non-sustained VAs, which are commonly used for risk stratification. However, in a previous study, Toro et al.¹⁰ reported that advanced age (>65 years), in addition to LVEF $< 30\%$, was also associated with increased risk of mortality in patients with ChHD.

In the present analysis, the 2 risk factors which proved to be significant during multivariate analysis (age ≥ 65 years, LVEF $<35\%$) were used to develop a risk model, and lower- (no risk factors), intermediate- (1 risk factor), and higher-risk (2 risk factors) groups were recognized. Notably, the primary outcome occurred at an annual rate of 1.4%, 7.4% and 20.4% among patients without any risk factors, patients with one risk factor and 2 risk factors, respectively. Of note, in our series, all 5 patients with 2 risk factors (age ≥ 65 years and LVEF $<35\%$) died during follow-up, 4 from progressive heart failure and one from abdominal sepsis. Whether the presence of these two risk factors would prevent the benefit of CDI deserves to be investigated. Our study does not allow to speculate on the evolution of ChHD patients older than 65 years and with LVEF $<35\%$ but without ICDs. The ICD is expected to exert its benefit on reducing mortality specifically by preventing SCD, and it should not be surprising that during follow-up many ICD-treated patients, mainly those with LV dysfunction or associated comorbidities, ultimately die from heart failure or noncardiac causes.

The incidence of appropriate ICD therapies was high in our series, despite concomitant therapy with amiodarone. Our data show that 80% of ICD-treated

patients received appropriate therapies (16% per year), with 65% requiring at least one ICD shock for terminating an episode of sustained VA (13% per year). This rate is comparable to the rate of appropriate therapies reported in previous secondary prevention ICD studies in ChHD⁹⁻¹³, and reflects one of the main features of the ChHD, that is, its striking arrhythmogenic nature^{4,5,14,15}, resulting from the ubiquitous presence of ventricular scars leading to reentrant tachyarrhythmias^{14,15} and also possibly related to abnormalities of the cardiac autonomic control.^{4,5,16} Importantly, despite the substantial burden of appropriate ICD therapies and episodes of electrical storms in our cohort, these interventions did not impact on the primary outcome, in contrast with Cardinalli-Neto's series⁹, in which the number of ICD shocks during the first month was a major predictor of mortality. In agreement with our results, ICD interventions in ChHD patients were not associated with increased mortality in several other series.¹⁰⁻¹³

It should be pointed out that ICD therapy cannot be considered a uniform treatment, and outcomes after ICD implantation may be influenced by occurrence of ICD shocks.¹⁷ In addition, the association between ICD interventions and mortality may be further influenced by more aggressive use of antitachycardia pacing-terminated VAs and thoughtful programming of therapy zones.¹⁸

In the present study, recurrent appropriate ICD therapies or electrical storms were managed mainly by modification of the doses of amiodarone and/or beta-blockers and ICD reprogramming. Importantly, catheter endocardial and epicardial VT ablation was successfully used in only 5 patients, and 2 patients underwent surgical left cardiac sympathetic denervation. We recognize that catheter ablation of VAs was underutilized in our study and a more widespread use of this adjunctive therapy should be attempted in these patients for reducing the substantial burden of VAs, even though there are no data directly comparing catheter ablation with amiodarone and/or beta-blockers for the management of sustained VAs in patients with ChHD. The main limitation to a more widespread use of catheter ablation using a 3-D mapping system in this clinical setting is related to financial constraints of the public health system in Brazil, which does not cover this type of ablation procedure.

The 2015 Guidelines from European Society of Cardiology¹⁹ recommend that ICD should be considered in patients with ChHD and LVEF <40% (level of evidence C), primarily based on data from Gali et al.⁷ Although ChHD patients with LV dysfunction run a major overall risk of cardiac death and SCD, some of them, even

with preserved global LV function are also at risk of life-threatening VAs, as shown in a recently reported series of five consecutive patients with preserved LV function who developed fast VT or ventricular fibrillation.²⁰ However, there is no hard evidence that ICD implantation will translate into a better long-term prognosis in these patients. Our study shows that patients with better LV function (LVEF $\geq 35\%$) experienced rates of ICD interventions similar to those with worse LV function (LVEF $< 35\%$), which supports the concept that patients with LVEF $\geq 35\%$ are also at increased risk for SCD and may benefit from ICD implantation. Notably, in our series, only 3 out of 43 patients considered as low-risk (age ≥ 65 years and LVEF $< 35\%$) died during follow-up (1.4% per year), even though 29 (67%) received appropriate ICD interventions.

Study limitations

Our study has several limitations. First, this is an observational and single center study and it is subject to all the inherent limitations of such type of analysis. Second, in an attempt to evaluate the impact of RV pacing by ICD on long-term outcomes, we excluded from the analysis 9 patients who received ICDs with cardiac resynchronization therapy. Third, despite the high burden of appropriate ICD therapies, only 5 patients were successfully treated with VT ablation after electrical storm episodes. Then, treatment with ablation may influence recurrence of shocks and mortality rates. Fourth, although we failed to detect differences in primary outcome among patients with and without electrical storms, our study may have lacked adequate power to detect differences that might exist. Our study design does not allow us to draw definitive conclusions regarding other predictors of death and heart transplantation in ChHD patients who received a secondary prevention ICD.

Conclusions

The present observational analysis shows that in ChHD patients receiving a secondary prevention ICD, older age (≥ 65 years) and LV dysfunction (LVEF $< 35\%$) portend a poor outcome and were associated with increased risk of death or heart transplantation. Despite concomitant amiodarone therapy, most patients received appropriate ICD therapies, however, these ICD interventions did not impact on the primary outcome. These observations may have important implications for risk stratification and future treatment decisions in the setting of ChHD.

Conflict of interest: none declared

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.
2. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49:e52-54.
3. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 2010; 115:14–21.
4. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375:1388-1402.
5. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca, MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(12):1510–24.
6. Martinelli Filho M, Zimerman 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)
7. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014; 16: 674–80
8. Hinkle LE and Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65:457–464.
9. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. 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. Toro D, Muratore C, Aguinaga L, Batista L, Malan A, Greco O, et al. Predictors of all cause 1-year Mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34:1063–1069.
11. Martinelli M, Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JAF, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 110:1040-1045.
12. Pavão MLRC, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Rassi Jr A, Pazin-Filho A, Pavão RF, et al. Long-Term Follow-Up of Chagas Heart Disease Patients Receiving an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Secondary Prevention. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41:583–588.

13. 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.
14. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:229-239.
15. 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.
16. 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.
17. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009–1017.
18. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al., Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming, *N Engl J Med*. 367 (24) (2012) 2275–2283.
19. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al., 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *Eur. Heart J*. 36 (41) (2015) 2793–2867.
20. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli RA, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:113–116.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	All Group (n=89)	Alive (n=66)	Death/ Heart Transplantation (n=23)	P Value
Age, years	56±11	55±10	62±14	0.01
Age ≥65 years	19(21%)	9(13%)	10(43%)	<0.01
Men, n(%)	58(65%)	43(65%)	15(65%)	0.99
Syncope, n(%)	44(49%)	33(50%)	11(47%)	0.85
NYHA functional class				
NYHA I/ II, n(%)	88(98%)	66(100%)	22(95%)	0.25
LVEDD (mm)	57±7	56±7	62±6	<0.01
LVEF				
LVEF < 35%, n(%)	27(30%)	13(19%)	14(60%)	<0.01
Mean LV ejection fraction, %	42±12	45±11	34±11	<0.01
Conduction disorders				
Mean QRS width (ms)	122±26	120±26	127±26	0.32
RBBB, n(%)	40(44%)	31(46%)	9(39%)	0.51
LBBB, n(%)	4(4%)	2(3%)	2(8%)	0.27
Mean cumulative RV pacing, n(%)	27±36	27±36	28±35	0.98
Cumulative RV pacing>40%	25(28%)	17(25%)	8(34%)	0.40
Medications				
ACEI/ARB, n(%)	75(84%)	55(83 %)	20(86%)	1.00
Beta-blocker, n(%)	80(89%)	58(87%)	22(95%)	0.43
Spironolactone, n(%)	51(57%)	33(50%)	18(78%)	0.01
Amiodarone, n(%)	82(92%)	60(90%)	22(95%)	0.67
Mean amiodarone dose (mg)	256±133	227±107	339±164	<0.01
Appropriate ICD therapy, n(%)	69(77%)	51(77%)	18(78%)	0.92
Electrical storm, n(%)	39(43%)	27(40%)	12(52%)	0.34

Data are expressed as mean±SD or number (%) of patients. χ^2 test or Fisher test for categorical 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; LVEDD=left ventricular end-diastolic diameter; LVEF=left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; RBBB=right bundle branch block; RV=right ventricular.

Table 2. Univariate and multivariate predictors of death from any cause or heart transplantation using Cox proportional-hazards analysis

Variable	HR (95% CI)	P Value*
Univariate analysis		
Age (≥ 65 vs < 65 years)	2.97 (1.30–6.78)	< 0.01
Gender (female vs male)	1.07 (0.45–2.57)	0.88
NYHA (class 3 vs 1,2)	11.69 (1.44–95.00)	0.02
LVEF ($< 35\%$ vs $\geq 35\%$)	4.43 (1.91–10.28)	< 0.01
LVED diameter (mm)	1.10 (1.04–1.17)	< 0.01
ACEI or ARB (yes vs no)	1.38 (0.41–4.66)	0.60
Beta-blocker (yes vs no)	2.26 (0.30–16.83)	0.42
Spironolactone (yes vs no)	2.91 (1.08–7.87)	0.03
Amiodarone (yes vs no)	2.64 (0.34–20.20)	0.35
Cumulative RVP ($> 40\%$ vs $\leq 40\%$)	1.15 (0.48–2.74)	0.76
Appropriate ICD therapy (yes vs no)	1.26 (0.46–3.46)	0.65
Electrical storm (yes vs no)	1.16 (0.51 – 2.67)	0.72
Multivariate analysis		
Age (≥ 65 vs < 65 years)	3.19 (1.39–7.30)	< 0.01
LVEF ($< 35\%$ vs $\geq 35\%$)	4.65 (2.00–10.80)	< 0.01

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

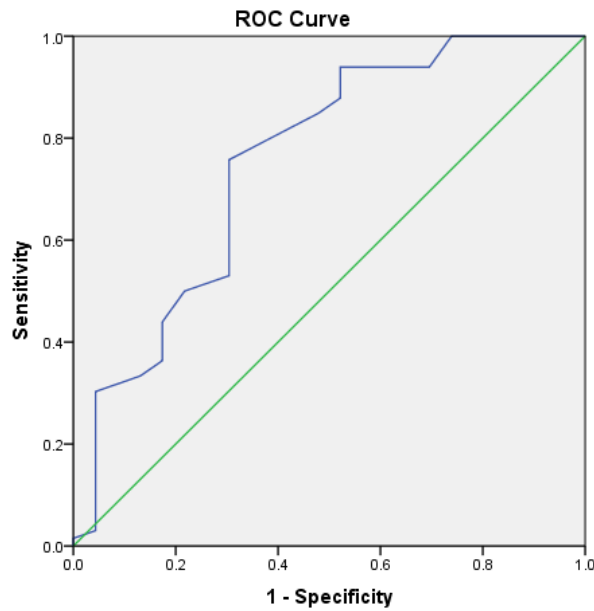


Figure 1. Receiver operating characteristic curves of selected risk factors. The receiver-operating characteristic curve analysis showed that a LVEF cutoff value of 36% had sensitivity of 75% and specificity of 69% to predict death from any cause or heart transplantation (AUC, 0.753; $P < 0.01$).

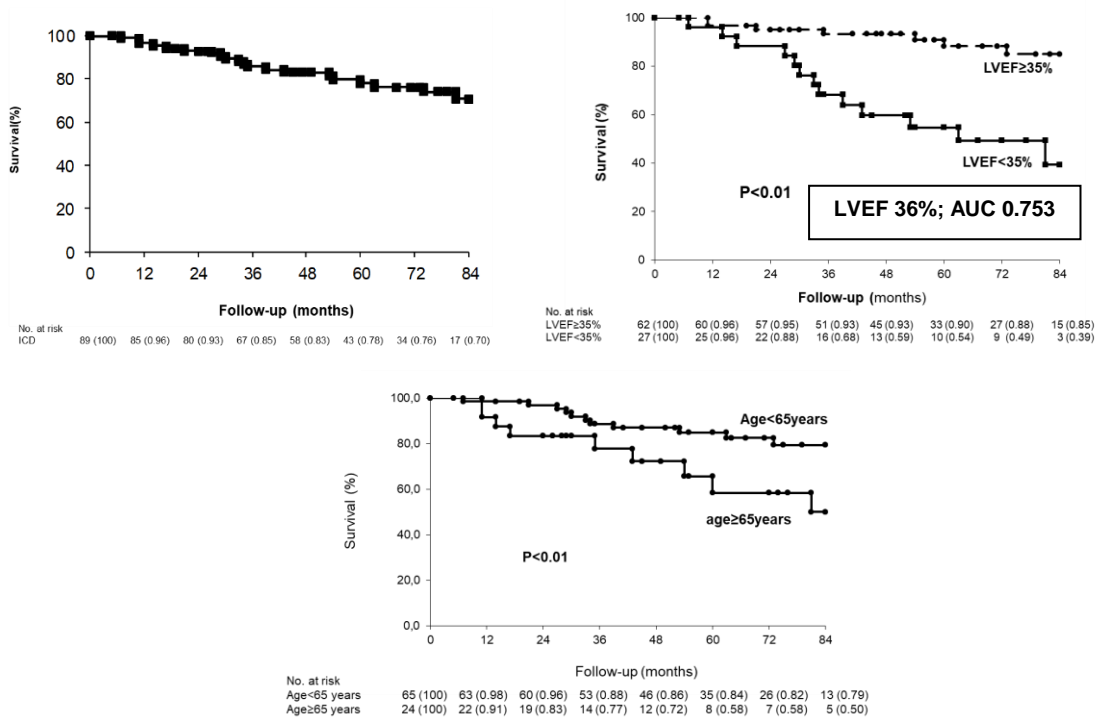


Figure 2. Panel A, Kaplan–Meier estimates of event-free survival (death or heart transplantation) for all patients who received secondary prevention ICD. Panel B, event-free survival according to LVEF dichotomized to $\geq 35\%$ and $< 35\%$. Panel C, event-free survival according to age dichotomized to ≥ 65 years and < 65 years. The numbers below the figures refer to patients at risk.

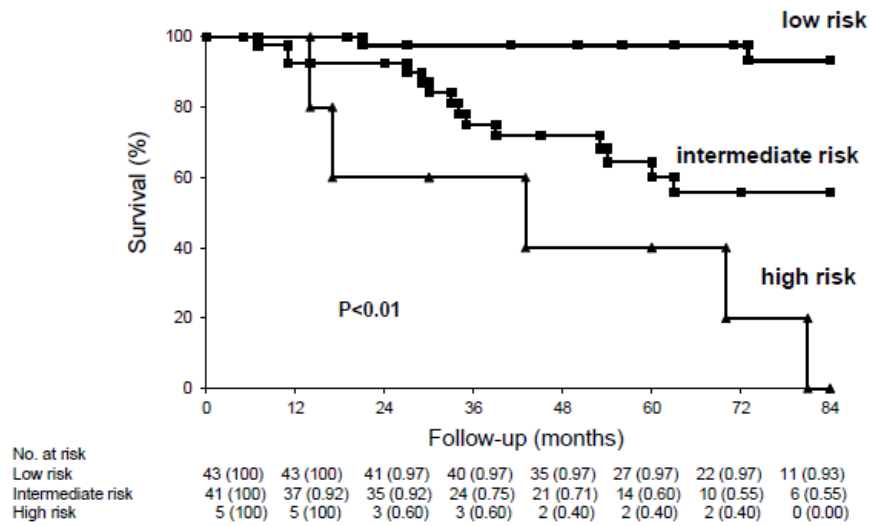


Figure 3. Kaplan–Meier estimates of event-free survival of three distinct risk groups [lower- (no risk factors), intermediate- (1 risk factor), and higher-risk (2 risk factors)] according to the risk factors identified during multivariate analysis (age ≥ 65 years and LVEF $< 35\%$). The numbers below the figure refer to patients at risk.

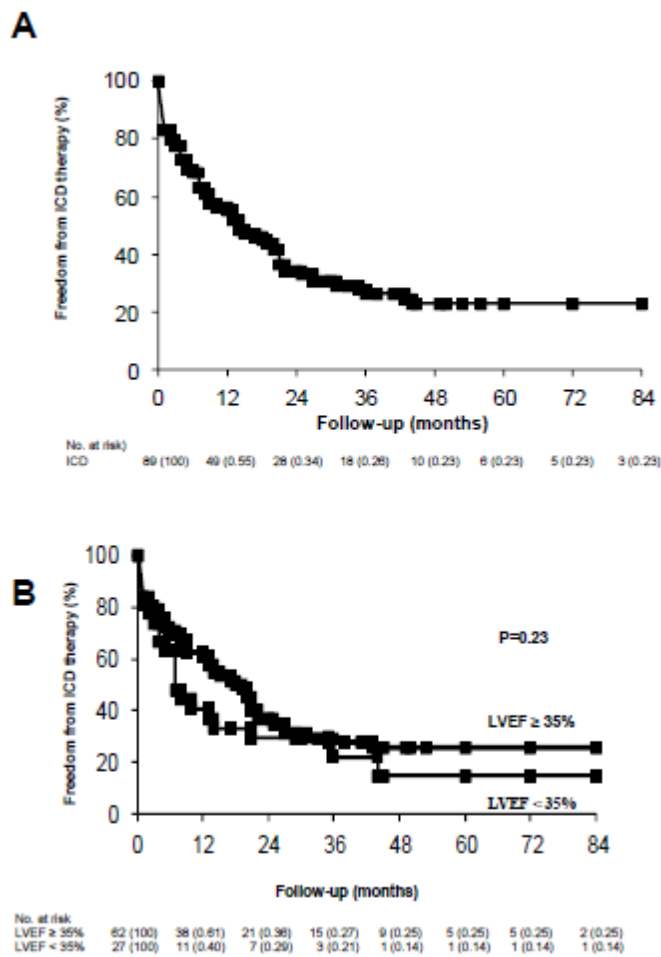


Figure 4. Panel A, Kaplan-Meier curves depicting time to first appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy. Panel B, Time to first appropriate ICD therapy according to LVEF dichotomized to $\geq 35\%$ and $<35\%$.

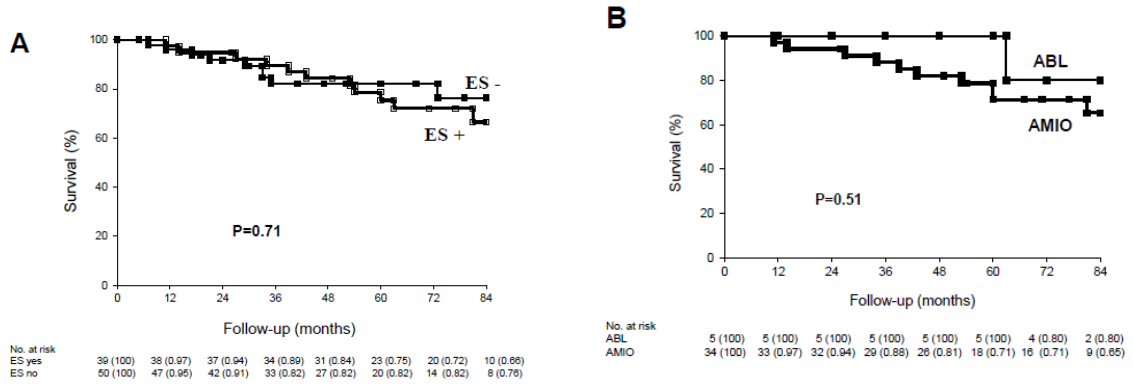


Figure 5. Panel A, Kaplan-Meier estimates of event-free survival (death or heart transplantation) according to electrical storm (ES), dichotomized to presence (ES+) or absence (ES-) of electrical storms. Panel B, event-free survival for patients with electrical storms successfully treated with VT ablation (ABL) or amiodarone (AMIO). The numbers below the figures refer to patients at risk.