

GISELLE DE LIMA PEIXOTO

**Pacinchagas:
estratificação de risco em chagásicos
portadores de marca-passo definitivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Peixoto, Giselle de Lima

Pacinchagas : estratificação de risco em chagásicos portadores de marca-passo definitivo / Giselle de Lima Peixoto. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Cardiomiopatia chagásica 2.Marca-passo artificial 3.Pronóstico
4.Morte 5.Questionários 6.Modelos logísticos 7.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-390/16

Dedicatória

Ao meu pai, **João Peixoto Filho**,
meu maior exemplo de integridade, honestidade e perseverança; e
à minha mãe, **Gisley de Lima Machado Peixoto**,
pelo apoio incondicional aos meus estudos e minha profissão,
pelo carinho, paciência e dedicação. Por respeitarem e
estimularem minhas escolhas, consegui alcançar mais um
objetivo! Meus exemplos de vida e de amor à família.

À minha maior paixão, minha filha **Maria Eduarda**,
por todo o amor e carinho diários. Seu sorriso sincero me
estimula a ser uma pessoa melhor.

Às minhas irmãs, **Danielle e Michelle**,
pela amizade, união e incentivo na obtenção de cada conquista.

Ao meu marido, **Eduardo Lourenço**,
obrigada pela paciência com a minha ausência,
pelo apoio nas dificuldades e pelo companheirismo.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Martino Martinelli Filho**, meu orientador e responsável pela realização desta importante etapa de minha vida profissional. Sempre criativo e entusiasmado com a pesquisa científica, me inspirou no aperfeiçoamento deste campo. Obrigada pelo apoio, confiança, disponibilidade e por dividir comigo seus vastos conhecimentos.

À **Dra. Silvana Nishióka, Dr. Anísio Pedrosa, Dr. Ricardo Alkmim e Eng. Sérgio Siqueira** pelos ensinamentos sobre a Estimulação Cardíaca Artificial, essenciais para a realização desta tese.

Às amigas **Janete Jenel, Thacila Mozzaquatro, Luciene Dias de Jesus, Mariana Lensi, Camila Oliveira e Karoline Dias** pelo apoio, colaboração e dedicação.

À toda **equipe técnica** do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial-InCor pela colaboração no andamento dos projetos de pesquisa.

Aos **pacientes** que gentilmente aceitaram participar deste estudo, pela disponibilidade e colaboração para a coleta dos dados.

A **todos do setor de Pós-Graduação** do Instituto do Coração pela atenção e orientações dadas durante todo o processo de elaboração desta tese.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** e empresa **Medtronic Brasil** pelo apoio financeiro.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Listas de abreviaturas e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo primário	12
2.2 Objetivo secundário	12
3. Métodos	13
3.1 Delineamento do estudo e população	14
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	16
3.3 Variáveis desfecho	16
3.4 Avaliação clínica	16
3.4.1 Comorbidades	17
3.4.2 Terapia medicamentosa	18
3.4.3 Classe funcional de insuficiência cardíaca	18
3.4.4 Síncope	18
3.4.5 Indicação do marca-passo definitivo	19
3.5 Avaliação eletrônica do marca-passo definitivo	19
3.6 Exames complementares	20
3.6.1 Eletrocardiograma	20
3.6.2 Radiografia de tórax	20
3.6.3 Ecocardiograma transtorácico	20
3.7 Seguimento clínico	21
3.8 Eventos cardiovasculares	21
3.9 Análise estatística	23
3.10 Tamanho da amostra	26
4. Resultados	28
4.1 População	29
4.2 Eventos clínicos	32
4.3 Seleção e categorização das variáveis quantitativas	34

4.4	Análise de regressão logística	36
4.5	Avaliação da acurácia do modelo final	40
4.6	Validação interna	41
4.7	Elaboração do escore de risco	41
4.8	Análise estratificada pelo escore de risco	46
5.	Discussão	48
6.	Conclusões	58
7.	Referências.....	60

Listas

Lista de Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
AE	átrio esquerdo
AROC	área sob a curva ROC
AVE	acidente vascular encefálico
BAV	bloqueio atrioventricular
BAVT	bloqueio atrioventricular total
BDASE	bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
bpm	batimentos por minuto
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina II
BRD	bloqueio de ramo direito
CCC	cardiopatia chagásica crônica / <i>chronic chagasic cardiomyopathy</i>
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
CF	classe funcional
DCEI	dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DCh	doença de Chagas
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM	diabetes mellitus
DNS	doença do nódulo sinusal
DSVE	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECG	eletrocardiograma
FA	fibrilação atrial
FABRV	fibrilação atrial de baixa resposta ventricular
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	insuficiência cardíaca
IC95%	intervalo de confiança 95%
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IRC	insuficiência renal crônica
MPD	marca-passo definitivo

mm	milímetros / <i>millimeters</i>
ms	milisegundos
MS	morte súbita
msec	<i>milliseconds</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>odds ratio</i>
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
TRC-D	terapia de ressincronização cardíaca associado à cardioversor-desfibrilador implantável
TVNS	taquicardia ventricular não-sustentada
TVS	taquicardia ventricular sustentada
UCECA	Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial
VD	ventrículo direito
VIF	<i>variance inflation factor</i>
95%CI	95% confidence interval

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características basais	31
Tabela 2 -	Eventos cardiovasculares	33
Tabela 3 -	Comparação das variáveis que não atenderam a suposição de linearidade para utilização da regressão logística univariada	35
Tabela 4 -	Análise de regressão logística univariada	37
Tabela 5 -	Avaliação de multicolinearidade	38
Tabela 6 -	Análise de regressão logística univariada e múltipla com as variáveis selecionadas	39
Tabela 7 -	Escore de risco ponderado	41
Tabela 8 -	Características diagnósticas do escore	44
Tabela 9 -	Grupos de risco conforme pontuação do escore e mortalidade observada	45
Tabela 10 -	Análise de variáveis de interesse não incluídas no modelo final, conforme o grupo de risco.....	46
Tabela 11 -	Causas ou tipo de mortes conhecidas, conforme grupo de risco	47
Tabela 12 -	Comparação das características clínico-funcionais e mortalidade entre diferentes coortes de pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica	56

Lista de Figuras

Figura 1 -	Estágios da CCC proposta pela I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica	3
Figura 2 -	Escore de Rassi	8
Figura 3 -	Escore de Ribeiro	8
Figura 4 -	Fluxograma do estudo	15
Figura 5 -	Estimativa da taxa de mortalidade, conforme categoria de risco, na coorte de Rassi	27
Figura 6 -	Fluxograma de inclusão e eventos	30
Figura 7 -	Curva ROC para as variáveis que não obedeceram a suposição de linearidade (A – Tempo de Marca-passo, B – idade)	34
Figura 8 -	AROC demonstrando o valor preditivo do modelo final para a ocorrência de morte por qualquer causa em 24 meses	40
Figura 9 -	Curva de probabilidade estimada de óbito conforme pontuação do escore	42
Figura 10 -	Comparação da taxa de mortalidade observada e a probabilidade de óbito predita pelo modelo final conforme pontuação no escore de risco	42
Figura 11 -	Teste de tendência linear de Cochran-Armitage	45
Figura 12 -	Prevalência de TVNS, QRS>150ms e VP≥40% entre os grupos de risco	47

Resumo

Peixoto GL. *Pacinchagas: estratificação de risco em chagásicos portadores de marca-passo definitivo* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução – Em pacientes com doença de Chagas a evolução para cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) ocorre em cerca de 20-40%, e as principais causas de morte são insuficiência cardíaca (IC), morte súbita e eventos tromboembólicos. A CCC pode comprometer o sistema de condução, e representa uma das mais frequentes indicações de implante de marca-passo definitivo (MPD) no Brasil. Inúmeras variáveis já foram avaliadas na tentativa de estratificar o risco destes pacientes, no entanto, pacientes com CCC portadores de MPD foram excluídos dos principais estudos a esse respeito. Objetivos – Primário: 1. Determinar as variáveis clínico-funcionais preditoras de morte; 2. Elaboração de escore de risco de mortalidade total. Secundário - Determinar a taxa de eventos cardiovasculares. Métodos: Estudo prospectivo, unicêntrico, observacional, realizado em pacientes com CCC e MPD. Na inclusão, os pacientes foram submetidos a questionário clínico-funcional, eletrocardiograma, ecocardiograma e avaliação eletrônica do MPD. Os pacientes foram seguidos por pelo menos 24 meses. Regressão logística foi utilizada para identificação de preditores de mortalidade total. Resultados – Foram incluídos 493 pacientes e durante o seguimento, ocorreram 80 óbitos (16,2%). O modelo final de regressão logística múltipla apresentou calibração (teste de Hosmer Lemeshow 0,933), discriminação (área sob a curva 0,74) e performance global (escore de Brier 0,12) adequados, e identificou cinco preditores independentes de morte: classe funcional NYHA III/IV (OR [*odds ratio*] 4,33; IC95% 1,76-10,64; p=0,001), cardiomegalia avaliada pela radiografia de tórax (OR 2,31; IC95% 1,21-4,39; p=0,011), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ (OR 2,32; IC95% 1,34-4,01; p=0,003), sexo masculino (OR 2,01; intervalo de confiança 95% [IC95%] 1,17-3,47; p=0,011) e fibrilação atrial (OR 1,78; IC95% 1,00-3,16; p=0,049). A pontuação para cada uma destas variáveis para composição do escore foi de 15, 8, 8, 7 e 6 pontos, respectivamente. Os pacientes foram divididos em três grupos de risco conforme pontuação total: baixo risco (0-7 pontos), médio risco (8-15 pontos) e alto risco (>16 pontos). A validação interna do modelo final foi efetuada pela técnica de reamostragem de *bootstrap*, baseado em 200 replicações. Conclusão: Este estudo identificou preditores independentes de morte e elaborou escore de risco de fácil aplicação clínica e específico para pacientes com CCC e MPD.

Descritores: cardiomiopatia chagásica; marca-passo artificial; prognóstico; morte; questionários; modelos logísticos; estudos prospectivos.

Abstract

Peixoto GL. *Pacinchagas: risk stratification in pacemaker patients with chronic chagasic cardiomyopathy* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction – Chronic chagasic cardiomyopathy (CCC) develops in roughly 20-40% of Chagas disease patients and the main causes of death are heart failure, sudden death and thromboembolic events. CCC compromises the heart conduction system and represents a common indication for pacemaker implantation in Brazil. Studies aiming to identify risk factors to better stratify patients with CCC did not include pacemaker users. Objectives – Primary: 1. Identify predictors of death; 2. Create a risk score for mortality. Secondary – Determine the rate of cardiovascular events. Methods – Observational, unicentric and prospective study in CCC patients with pacemaker. The patients were submitted to clinical and pacemaker evaluation, electrocardiogram and echocardiogram. They were followed for at least 24 months. We applied logistic regression in order to identify predictors of death. Results – Four hundred ninety-three patients were included and during the follow-up, 80 patients (16.2%) died. The final multivariate logistic regression model yielded proper calibration (Hosmer Lemeshow test 0.933), discrimination (area under the curve 0.74) and global performance (Brier score 0.12). Five predictors of death were identified: heart failure functional class III or IV (OR [odds ratio] 4.33; 95% confidence interval [95%CI] 1.76-10.64; $p=0.001$); cardiomegaly on radiography (OR 2.31; 95%CI 1.21-4.39; $p=0.011$); left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ (OR 2.32; 95%CI 1.34-4.01; $p=0.003$); male gender (OR 2.01; 95%CI 1.17-3.47; $p=0.011$) and atrial fibrillation (OR 1.78; 95%CI 1.00-3.16; $p=0.049$). Each variable contributes to the risk score with 15, 8, 8, 7 and 6 points, respectively. We calculate risk scores for each patient and defined three groups: low risk (0-7 points), intermediate risk (8-15 points) and high risk (>16points). Internal validation was performed by means of bootstrap technique, based in 200 replications. Conclusions – This study identified predictors of death and created a simple and specific risk score for CCC patients with pacemaker.

Descriptors: Chagas cardiomyopathy; pacemaker; prognosis; death; questionnaires; logistic models; prospective studies.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DCh), descrita por Carlos Chagas em 1909, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é a terceira doença parasitária mais comum no mundo, após malária e esquistossomose ¹. Originalmente foi encontrada na América do Sul e Central, porém nas últimas décadas, os intensos movimentos migratórios levaram tanto à sua urbanização como globalização, e hoje está presente em praticamente todos os continentes ^{2,3}.

Na América Latina é considerada a quarta moléstia de maior impacto médico-social e os esforços para o controle da DCh determinaram redução de prevalência de 18 milhões de casos em 1991, para 5,7 milhões em 2010, conforme recente publicação da Organização Mundial de Saúde em 2015 ⁴. Este mesmo estudo estimou a ocorrência de quase 39.000 novos casos por ano na América Latina, considerando a transmissão vetorial e congênita ⁴.

O Brasil representa um dos três países, ao lado de Argentina e México, com o maior número de infectados (1,1 milhão de casos) ⁴ e apesar de ter recebido da OMS, em 2006, o certificado de eliminação da transmissão vetorial, surtos isolados em diferentes estados brasileiros são reportados ⁵.

O curso clínico da DCh é normalmente dividido em fases aguda e crônica. A fase aguda pode cursar com febre, reações alérgicas, miocardite aguda ou mais raramente meningoencefalite. Na grande maioria dos casos, se resolve espontaneamente em 2 a 4 meses, depois da qual os pacientes permanecem cronicamente infectados se não tratados ⁶.

A forma crônica da DCh é caracterizada pelo comprometimento cardíaco, gastrointestinal ou neurológico. A progressão para a forma cardíaca, denominada cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), ocorre cerca de 10-30 anos após a infecção aguda e compromete cerca de 20-40% dos

infectados ^{6, 7}. A Figura 1 ilustra a classificação em estágios da CCC, conforme o comprometimento cardíaco, recomendado pela I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica ⁵.

Fase aguda	Fase crônica				
	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não têm alterações digestivas	Pacientes com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC. (NYHA I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

Figura 1 - Estágios da CCC proposta pela I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica Crônica ⁵

Cardiopatia Chagásica Crônica

A CCC representa uma das principais etiologias de insuficiência cardíaca (IC) não-isquêmica na América Latina ⁸ e estima-se que mais de um milhão de indivíduos sejam portadores. Dados retrospectivos de doadores de sangue no Brasil revelaram taxa anual de 1,85% de progressão da miocardiopatia ⁹.

Após a fase aguda, instala-se a CCC, resultado de uma intensa reação fibrótica que conduz à desorganização grave da arquitetura e estrutura do miocárdio, determinando acometimento biventricular, com formação de áreas de hipoccontratibilidade segmentar ou aneurismas e comprometimento do sistema de condução. Do ponto de vista microscópico, ocorre infiltrado inflamatório crônico (focal ou difuso) acompanhado de degeneração necrótica e fibrose, que acometem não apenas fibras contráteis e de condução, mas também o sistema nervoso autonômico intracardíaco ^{5-7, 10}. Outra consequência é o desenvolvimento de substrato anátomo-funcional que favorece a ocorrência de taquiarritmias ventriculares, representado por bloqueio unidirecional, condução lenta e áreas de tecido

hiperexcitável ¹⁰⁻¹². Desta forma, a manifestação clínica da CCC é representada principalmente por IC, tromboembolismo e arritmias cardíacas ^{5, 6, 10}.

A CCC também provoca bloqueios intraventriculares, predominando o bloqueio de ramo direito (BRD) isolado ou associado ao bloqueio da divisão ântero-superior esquerda (BDASE), e bradiarritmias, dentre as quais se destaca o bloqueio atrioventricular (BAV), o qual representa uma das mais frequentes indicações para implante de marca-passo definitivo (MPD) no Brasil ¹³. De acordo com o Registro Brasileiro de Marca-passos, a CCC é a principal causa de BAV na América Latina, sendo responsável por cerca de 25% das indicações de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) ¹⁴.

A Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial (UCECA) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo realiza acompanhamento regular de pacientes portadores de DCEI, e dentre estes, 22,5% apresentam CCC.

Mortalidade na Cardiopatia Chagásica Crônica

A taxa de mortalidade atribuída à DCh está intimamente relacionada à presença de cardiopatia. Na CCC a taxa de mortalidade anual média está estimada em 5,5% (0,4-12,6%) ¹⁵, e as principais causas são IC progressiva e morte súbita (MS) ¹⁵⁻¹⁷.

Estudos comparando o prognóstico de pacientes com IC de diferentes etiologias são consistentes em demonstrar a menor sobrevida da população chagásica ^{18, 19}. Não existem estudos epidemiológicos relevantes sobre MS em chagásicos, mas estima-se que representa 55 a 65% dos óbitos e se caracteriza por acometer indivíduos mais jovens, em fases produtivas. Também chama a atenção o fato de que cerca de 30% das vítimas de MS na CCC são assintomáticos e apresentam função ventricular esquerda normal ^{11, 17}.

Pacientes com CCC e taquicardia ventricular sustentada (TVS) em uso de terapêutica antiarrítmica já foram avaliados em pequenas séries, nestes a mortalidade anual variou de 5,1 a 11,9% e a MS foi a principal responsável pela mortalidade (50-78%)²⁰⁻²⁴.

Vários autores estudaram possíveis fatores de risco para mortalidade na CCC; foram avaliadas variáveis clínicas, eletrocardiográficas e funcionais^{15, 16, 25-27}.

A variável clínica preditora de MS mais estudada foi a ocorrência de síncope, esta se associa à maior incidência de MS na cardiomiopatia dilatada idiopática com disfunção ventricular²⁸. De fato, Soteriades e cols.²⁹, demonstraram que a taxa de mortalidade, aos 6 meses, nesses pacientes foi superior a 10%. Na CCC, entretanto, o papel da síncope na incidência de MS é controversa^{15, 30-32}. Martinelli e cols.³⁰ relataram que a TVS foi a principal causa de síncope (43%) em uma coorte de 53 chagásicos e nestes pacientes a mortalidade foi significativamente superior na presença de TVS indutível ao estudo eletrofisiológico. Bestetti e cols.³¹ estudando 74 pacientes com síncope de causas diversas não demonstraram associação do sintoma com maior ocorrência de MS na DCh. Leite e cols.³², em seguimento médio de 49 meses de 68 pacientes com CCC e TVS concluíram que a ocorrência de síncope não determinou maior mortalidade total ou cardíaca. Rassi e cols.¹⁵ demonstraram associação entre ocorrência de síncope e pior evolução da doença, mas não como preditor de mortalidade.

Diversas variáveis relacionadas ao sistema de condução cardíaco e arritmias cardíacas foram avaliadas por eletrocardiograma (ECG) de repouso, de esforço e ambulatorial (Holter 24h).

O comprometimento do nódulo sinusal ocorre precocemente no curso da CCC e a substituição por fibrose resultante desta agressão determina diferentes expressões da doença do nódulo sinusal (DNS). A manifestação mais frequente é a bradicardia sinusal³³ e a presença de DNS associa-se à maior risco de MS¹¹.

A presença de BRD como fator de risco é controverso. Maguire e cols.³⁴, em acompanhamento de 442 pacientes com sorologia positiva para DCh durante 6,7 anos, demonstraram que a presença de BRD aumentou o risco de mortalidade em 7 vezes. Viotti e cols.³⁵ demonstraram que presença de BRD associado a BDASE aumenta em 2 vezes o risco de progressão da doença. Rassi e cols.¹⁵, entretanto, demonstraram associação entre maior mortalidade a presença de bloqueio ramo esquerdo, BAV de primeiro e BAV de segundo grau. Entretanto, revisão extensa demonstrou que as alterações eletrocardiográficas típicas da CCC, apresentam valor prognóstico limitado³⁶.

No caso do bloqueio atrioventricular total (BAVT), Rassi e cols.³⁷, ao analisarem 147 pacientes não tratados reportaram sobrevida de 33% em seguimento médio de 3,6 anos, sendo que 86% das mortes foram súbitas. Dias e cols.³⁸ em seguimento de 387 pacientes com CCC durante 18 anos observaram que a ocorrência de BAVT se associou com redução de sobrevida.

A dispersão do intervalo QT e a duração do intervalo QT corrigido com valores iguais ou superiores a 65ms e 465ms respectivamente, foram preditores independentes de mortalidade total e MS em estudo que incluiu 738 pacientes com CCC sem MPD³⁹.

Arritmia ventricular sustentada ou não, já foi documentada por vários autores como fator de risco independente de mortalidade na CCC^{15, 20-24, 26, 40}. A detecção das arritmias ventriculares depende do monitoramento eletrocardiográfico e sua ausência não elimina a possibilidade de morte arritmica na CCC⁴⁰, principalmente considerando seu caráter intermitente. Arritmias ventriculares sustentadas e induzidas ao esforço correlacionam-se com progressão da CCC e MS⁴⁰⁻⁴³.

É importante destacar que, como em nenhuma outra cardiopatia, na CCC todas essas alterações eletrocardiográficas descritas costumam coexistir: instabilidade elétrica tecidual, distúrbios do nóculo sinusal, nó atrioventricular e sistema His-Purkinje, que isolados ou associados, refletem

a extensão da agressão cardíaca e demandam diferentes graus de intervenção⁴⁴⁻⁴⁶.

Finalmente, com relação às variáveis funcionais, tal qual se observa nas outras cardiopatias estruturais, na CCC a disfunção ventricular esquerda mantém-se como importante preditor de morbimortalidade. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), avaliada por variadas técnicas e com diferentes pontos de corte, foi identificada em inúmeros estudos como fator de risco independente para mortalidade^{26, 36, 47}.

Estratificação de Risco

A elaboração de escore de risco para mortalidade total nos pacientes com CCC foi avaliada por dois estudos que juntos incluíram 608 pacientes. No entanto, em ambos os estudos, portadores de MPD foram excluídos. Destaca-se ainda que cerca de 20% dos pacientes de cada coorte não foi incluída na análise multivariada para elaboração dos respectivos escores por falta de informações.

Rassi e cols.¹⁵ estudaram 424 pacientes durante acompanhamento médio de $7,9 \pm 3,2$ anos utilizando avaliação clínica e exames não invasivos. Realizando análise multivariada (331 pacientes) pelo modelo de risco proporcional de Cox, foram identificados 6 fatores prognósticos independentes (Figura 2): classe funcional (CF) III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), cardiomegalia na radiografia de tórax, alteração de contratilidade segmentar ou global, taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS), complexo QRS de baixa voltagem e sexo masculino. A presença de TVNS ao Holter foi associada a aumento do risco de mortalidade em 2,15 vezes, enquanto que sua associação com disfunção ventricular esquerda representou risco de mortalidade 15 vezes maior comparado com pacientes sem esses preditores.

Table 2. Multivariate Cox Proportional-Hazards Analysis of the Development Cohort and Scoring System.*

Risk Factor	Prevalence (N=331)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	β Regression Coefficient	Points†
NYHA class III or IV — no. (%)	33 (10.0)	4.05 (2.46–6.67)	<0.001	1.40	5
Cardiomegaly — no. (%)	89 (26.9)	3.43 (2.06–5.72)	<0.001	1.23	5
Segmental or global WMA — no. (%)	155 (46.8)	2.46 (1.26–4.79)	0.008	0.90	3
Nonsustained VT — no. (%)	160 (48.3)	2.15 (1.28–3.62)	0.004	0.77	3
Low QRS voltage — no. (%)	28 (8.5)	1.87 (1.03–3.37)	0.039	0.62	2
Male sex — no. (%)	200 (60.4)	1.72 (1.06–2.81)	0.030	0.54	2

Figura 2 – Escore de Rassi¹⁵ – extraído de *New England Journal of Medicine*

Mais recentemente, Ribeiro e cols.²⁶ propuseram um modelo alternativo considerando apenas 3 fatores de risco (Figura 3): FEVE menor que 50%, presença de taquicardia ventricular ao Holter 24h ou teste ergométrico e QRS filtrado ao eletrocardiograma de alta resolução maior que 150ms. A presença de nenhum ou 1, 2 ou 3 fatores de risco foram estratificados respectivamente como baixo (mortalidade 5 anos: 1%), intermediário (mortalidade 5 anos: 20%) e alto risco (mortalidade 5 anos: 50%).

TABLE 2
Multivariate Cox Proportional-Hazards Analysis of Risk of Death in Chagas Disease Patients

	Prevalence (n = 170)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	β Regression Coefficient
LVEF < 0.50	34 (20)	5.16 (1.02–26.19)	0.048	1.64
Ventricular tachycardia at stress testing or at 24-hour Holter	45 (26)	9.93 (1.15–85.26)	0.036	2.30
Filtered QRS > 150 ms	26 (15)	4.29 (1.11–16.66)	0.035	1.46

LVEF = left ventricular ejection fraction.

Risk Factors	No. %	Death at 5 Years % (95% CI)
0 or 1	118 (79.2)	1 (0–5)
2	25 (16.8)	20 (9–39)
3	6 (4.0)	50 (19–81)

Figura 3 – Escore de Ribeiro²⁶ – extraído de *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*

Estimulação Cardíaca na Cardiopatia Chagásica Crônica

Não existem evidências consistentes a respeito de características epidemiológicas, longevidade ou preditores de mortalidade envolvendo pacientes com MPD e CCC. A prevalência de uso de MPD em pacientes com CCC foi relatada por poucas coortes, com taxas que variaram de 3,5 a 14,1%⁴⁸⁻⁵⁰. Revisão de 177 chagásicos reportou como principais indicações de implante de MPD: BAVT em 41,2%; DNS em 32,2%; BAV 2:1 em 9,6% e bloqueio trifascicular em 4,7%. A associação de BAV com DNS foi a responsável pela indicação em 2,8% e fibrilação atrial (FA) de baixa resposta ventricular (FABRV) em 7,2% dos casos⁴⁵.

Vanegas e cols.⁵¹, entretanto, relataram como principal indicação de implante de MPD a DNS (52% dos casos), seguida de BAV de 2º grau e BAVT (26%).

Bestetti e cols.⁵² reportaram os achados de 110 pacientes com CCC, dentre os quais 52% eram portadores de MPD. Nestes, foi documentada pior sobrevida em 1, 2 e 3 anos (respectivamente 68%, 53% e 50% versus 94%, 86% e 67% nos não portadores de MPD). Após análise de regressão logística, a presença de MPD foi preditor independente de mortalidade, assim como disfunção ventricular esquerda.

Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais incluindo 80 pacientes portadores de MPD, foi observado que os pacientes com CCC apresentavam densidade de arritmias ventriculares significativamente superior aos não chagásicos⁵³. Considerando os dados da literatura que relacionam estes achados à pior prognóstico, é possível que os pacientes com DCh e MPD apresentem maior risco de morte que não chagásicos portadores do mesmo dispositivo.

Ademais, a própria estimulação artificial pode induzir um quadro de miocardiopatia, por provocar dissincronia intraventricular. Nesse sentido, o estudo DAVID⁵⁴ que incluiu pacientes com cardiopatia isquêmica e dilatada idiopática, avaliou 506 pacientes com FEVE média de 27% e indicação de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), demonstrou piora significativa

de IC e da mortalidade relacionada à estimulação apical do ventrículo direito (VD).

Em nosso meio, Tavares e cols.⁵⁵ avaliaram o papel da estimulação apical do VD no remodelamento cardíaco de 75 pacientes, dentre os quais 33% eram portadores de CCC. Todos tinham função ventricular esquerda preservada previamente ao implante do dispositivo. Após tempo médio de estimulação ventricular de 80,2 meses, a taxa de remodelamento cardíaco, definido como aumento superior à 10% no diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) ou queda superior à 20% na FEVE, foi de apenas 5,3%. Entretanto, dentre os que remodelaram, 75% eram portadores de CCC.

Sumariamente, as evidências acima relatadas demonstram que os portadores de MPD e CCC não foram contemplados em modelos de estratificação de risco. Ao contrário, esta população foi excluída dos principais estudos que abordaram este aspecto, como os de Rassi e Ribeiro^{15, 26}. A melhor estratificação desta população é imperiosa porque permite estabelecer o prognóstico e orientar a terapêutica clínica, considerando a possibilidade de troca por DCEI de maior complexidade (ressincronizador cardíaco e/ou CDI) ou avaliação antecipada para transplante cardíaco.

Tendo em vista estas perspectivas e a absoluta falta de evidência científica para esta população, elaboramos este estudo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Determinar as variáveis clínico-funcionais preditoras de morte em portadores de MPD e CCC.
- Elaboração de escore de risco de mortalidade total.

2.2 Objetivo secundário

- Determinar a taxa de eventos cardiovasculares.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo e população

Estudo clínico prospectivo, unicêntrico e observacional incluindo portadores de MPD e CCC matriculados na UCECA do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq em 11/05/2011 (SDC 3608/11/026) e iniciado em 25/05/2011. Todos os pacientes receberam explicações detalhadas sobre o objetivo do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A Figura 4 ilustra o fluxograma do estudo.

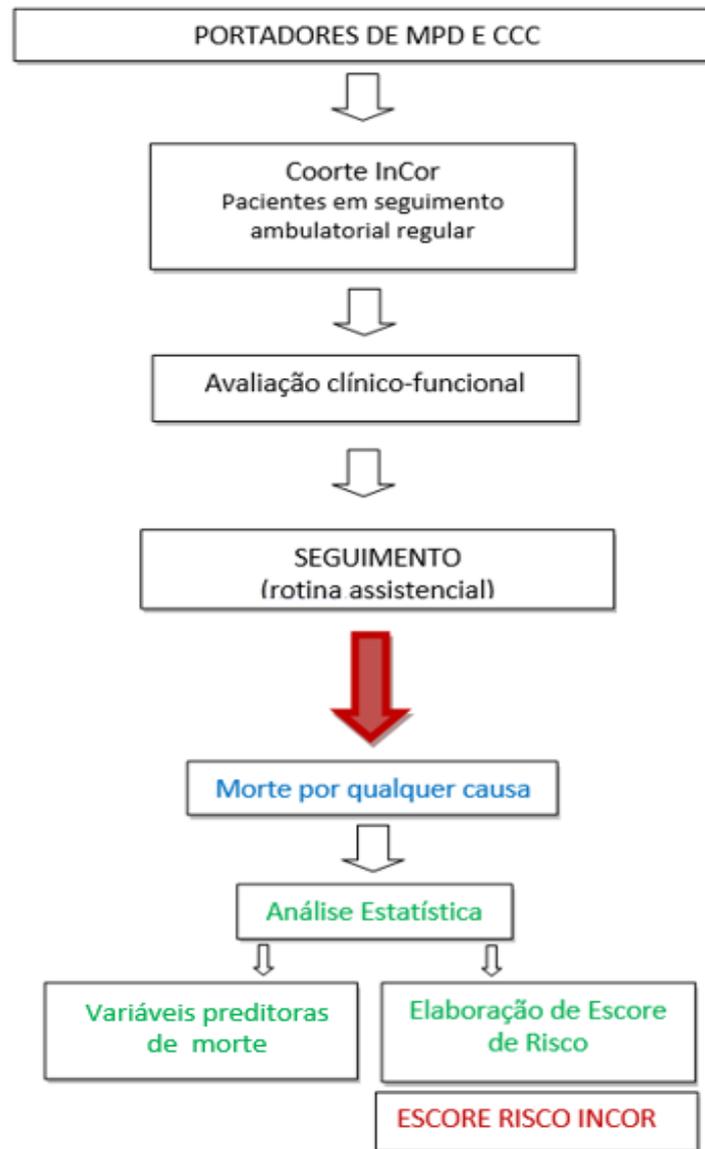


Figura 4 - Fluxograma do estudo

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos neste estudo os pacientes com CCC e MPD, com idade maior ou igual a 18 anos; sorologia para DCh confirmada por dois métodos sorológicos diferentes e em seguimento ambulatorial regular na UCECA. Os pacientes com cardiomiopatias associadas; indicação do implante do MPD desconhecida ou duvidosa e portadores de ressincronizador cardíaco ou CDI foram excluídos. Os pacientes com seguimento inferior a 24 meses foram excluídos da análise estatística.

3.3 Variáveis desfecho

Desfecho primário

- Morte por qualquer causa.

Desfechos secundários

- Hospitalização por insuficiência cardíaca
- Fibrilação atrial permanente
- Acidente vascular encefálico
- Fenômenos tromboembólicos
- *Upgrade* para ressincronizador cardíaco e/ou CDI
- Taquicardia ventricular sustentada
- Morte súbita

3.4 Avaliação clínica

Após assinatura do TCLE, os pacientes foram submetidos à coleta de informações sobre comorbidades, terapia medicamentosa, CF de IC conforme classificação da NYHA e presença de síncope antes e após o implante de MPD. O prontuário foi revisado para estabelecer a doença do sistema de condução que determinou a indicação do MPD.

3.4.1 Comorbidades

Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), insuficiência renal crônica (IRC) e dislipidemia foram consideradas comorbidades relevantes e sua presença foi avaliada nos pacientes.

Hipertensão arterial sistêmica

O diagnóstico de HAS foi considerado quando referido pelo paciente, registrado em prontuário médico e o paciente estava em uso de medicações anti-hipertensivas, sem outra indicação para seu uso.

Diabetes Mellitus

O diagnóstico de DM foi considerado quando referido pelo paciente, registrado em prontuário médico e o paciente estava em uso de medicação específica.

Insuficiência Renal Crônica

O diagnóstico de IRC foi realizado considerando clearance de creatinina estimado pela equação de Cockcroft-Gault ⁵⁶ menor que 60 ml/Kg/min.

Dislipidemia

O diagnóstico de dislipidemia foi considerado quando referido pelo paciente, registrado em prontuário médico e o paciente estava em uso de medicação específica.

3.4.2 Terapia medicamentosa

Todos os pacientes foram questionados sobre o uso dos seguintes fármacos: inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), bloqueador beta-adrenérgico, bloqueador de canais de cálcio, espironolactona, furosemida, hidralazina, nitrato, amiodarona, ácido acetilsalicílico, varfarina, novos anticoagulantes orais, digoxina, estatina e outros diuréticos.

3.4.3 Classe funcional de insuficiência cardíaca

Os pacientes foram classificados conforme classe funcional de IC da NYHA ⁵⁷.

Classe funcional I – Sem limitação e assintomático às atividades físicas.

Classe funcional II – Leve limitação para atividade física. Assintomático ao repouso. Atividades físicas habituais causam fadiga, palpitação ou dispnéia.

Classe funcional III – Limitação importante para atividade física. Assintomático ao repouso. Atividades físicas menores que as habituais causam fadiga, palpitação ou dispnéia.

Classe funcional IV – Impossibilidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas ao repouso que pioram com atividade física.

Os pacientes em CF I e II foram posteriormente classificados como CF de IC não avançada e os pacientes em CF III e IV como CF de IC avançada.

3.4.4 Síncope

Síncope foi definida como perda transitória do nível de consciência por hipoperfusão cerebral, com recuperação espontânea sem intervenção terapêutica e, acompanhada de perda do tônus postural, conforme a diretriz européia para o diagnóstico e tratamento da síncope ⁵⁸.

Os pacientes foram questionados quanto à ocorrência de síncope antes do implante do MPD, em algum momento após o implante e em todas as visitas após a inclusão no estudo.

3.4.5 Indicação do marca-passo definitivo

A informação sobre o tempo de uso de MPD e a doença do sistema de condução que determinou o implante do MPD foram obtidos por revisão do prontuário físico e eletrônico. Foram incluídos apenas os pacientes com indicação clara de MPD, e coerente com a Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis ⁵⁹.

3.5 Avaliação eletrônica do marca-passo definitivo

A avaliação eletrônica foi realizada na visita inicial e em todas as visitas durante o seguimento clínico. Para a inclusão, não houve restrição quanto à empresa fabricante do MPD. Os pacientes foram submetidos à avaliação do MPD por meio de programador específico e foram registrados:

- modo de estimulação;
- frequência cardíaca básica de estimulação;
- porcentagem de estimulação ventricular;
- presença de TVNS: registro de três ou mais batimento ectópicos ventriculares com frequência cardíaca superior à 100 bpm, duração inferior à 30 segundos e ausência de comprometimento hemodinâmico;
- presença de TVS: registro de batimento ectópicos ventriculares consecutivos com frequência cardíaca superior à 100 bpm, duração superior à 30 segundos ou inferior à 30 segundos com evidência clínica de comprometimento hemodinâmico (lipotimia, síncope, hipotensão, edema agudo de pulmão e angina).

Todos os eventos arrítmicos foram confirmados pelo registro da atividade elétrica cardíaca obtido pelo dispositivo (eletrograma endocavitário).

3.6 Exames complementares

Todos os pacientes foram submetidos à eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax e ecocardiograma transtorácico na inclusão do estudo.

3.6.1 Eletrocardiograma

Todos os traçados foram avaliados pelo pesquisador principal, o qual definiu o ritmo cardíaco e a duração do complexo QRS, estimulado ou não, aferido na derivação DII.

3.6.2 Radiografia de tórax

Todas as imagens foram avaliadas para aferição da área cardíaca pelo pesquisador principal. Cardiomegalia foi definida com índice cardiorádico maior que 0,5.

3.6.3 Ecocardiograma transtorácico

A análise e aferição dos parâmetros cardíacos foram realizadas no Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP). Neste estudo, foram coletados os seguintes parâmetros: diâmetro do átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE), FEVE, contratilidade global dos ventrículos esquerdo e direito e presença de insuficiência mitral moderada ou grave.

3.7 Seguimento clínico

O seguimento foi realizado conforme rotina assistencial que consiste em avaliação clínica e eletrônica a cada 6 meses. As condutas necessárias seguiram o protocolo assistencial da UCECA e não houve nenhum tipo de intervenção por parte do pesquisador principal. Os pacientes que não compareceram na consulta foram contatados por via telefônica pelo pesquisador para esclarecer o motivo da ausência.

Durante o seguimento foram coletados classe funcional de IC, ocorrência de síncope, medicação utilizada e realizada avaliação eletrônica semelhante àquela da inclusão. Os pacientes foram questionados sobre intercorrências clínicas e novos eventos cardiovasculares desde a última consulta.

3.8 Eventos cardiovasculares

Todos os eventos cardiovasculares que ocorreram durante o seguimento foram confirmados pelo pesquisador, assim como a causa da morte. Para isso os pacientes e familiares foram solicitados a detalhar as circunstâncias dos eventos e foram analisados registros médicos, relatórios de alta, atestados de óbitos e laudos de necropsia.

Os eventos cardiovasculares registrados foram: hospitalização por IC, FA permanente, acidente vascular encefálico (AVE), fenômenos tromboembólicos, TVS, morte e *upgrade* para ressincronizador cardíaco ou CDI.

Hospitalização por IC foi definida como necessidade de internação hospitalar por período superior à 24 horas associado a sinais/sintomas de IC (piora de CF, ortopnéia, fadiga, crepitação pulmonar, edema pulmonar, edema de membros inferiores, etc.) e necessidade de terapia intravenosa (diurético, inotrópico e vasodilatador).

FA permanente foi considerado desfecho quando a equipe médica assistencial optou por interromper os esforços para restauração do ritmo sinusal.

AVE foi definido como episódio agudo de disfunção neurológica. Classificado em AVE isquêmico, na presença de infarto do tecido cerebral, ou AVE hemorrágico, na presença de hemorragia intraparenquimatosa, intraventricular ou subaracnóidea não-traumáticas. O detalhamento da circunstância do evento, revisão do relatório de internação e revisão do laudo de tomografia de crânio, foram as estratégias utilizadas para confirmação do evento.

Os fenômenos tromboembólicos registrados foram tromboembolismo pulmonar e obstrução arterial aguda. Ambos confirmados pela revisão da história clínica, relatório de alta, exames de imagem ou laudos de necropsia.

TVS foi definida como batimento ectópicos ventriculares consecutivos com frequência cardíaca superior à 100 bpm, duração superior à 30 segundos ou inferior à 30 segundos com evidência clínica de comprometimento hemodinâmico (lipotimia, síncope, hipotensão, edema agudo de pulmão ou angina).

A causa da morte foi classificada em cardiovascular, não-cardiovascular e desconhecida⁶⁰. Morte cardiovascular incluiu morte por IC, MS, morte por AVE, morte por eventos tromboembólicos e morte por infecções ou procedimentos cirúrgicos relacionados ao dispositivo.

Morte por IC, AVE e eventos tromboembólicos foram definidas como morte que ocorreram após hospitalização por tais eventos ou confirmadas por laudo de necropsia.

MS foi definida como: 1. morte de ocorrência inesperada, sem sintomas prévios ou com sintomas iniciados até 60 minutos antes da morte; 2. morte de causa arritmica identificada por registro eletrocardiográfico e 3. morte súbita após ressuscitação cardíaca com ou sem sucesso.

Morte não-cardiovascular foi definida como morte não relacionada à doença cardiovascular, e claramente sem envolvimento do sistema cardiovascular como causa primária da morte. Morte de causa desconhecida foi considerada nos casos de total ausência de informação da causa e circunstância da morte, ou na presença de informações inconsistentes.

Pela possibilidade de modificação da história natural da doença dos portadores de MPD e CCC, os pacientes submetidos a troca do MPD para ressinizador cardíaco ou CDI, realizado no período de 2 anos de seguimento, foram excluídos da análise estatística realizada para definição dos preditores de mortalidade e para a elaboração do escore de risco.

3.9 Análise Estatística

O plano de análise estatística foi realizado em cinco etapas:

- 1- Análise descritiva;
- 2- Seleção das variáveis;
- 3- Avaliação da acurácia do modelo final;
- 4- Validação interna;
- 5- Elaboração do escore de risco.

Análise descritiva

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis coletadas. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio-padrão. Histogramas de frequência das variáveis quantitativas foram elaborados para verificação da sua distribuição. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absoluta e relativa. A comparação entre sobreviventes e óbitos foi realizada com os testes t de Student e Mann-Whitney, para as variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente.

Seleção das variáveis

As variáveis quantitativas foram inicialmente submetidas a análises de correlação pelos testes de correlação de Pearson, para variáveis com distribuição normal, ou teste de correlação de Spearman, para as variáveis não paramétricas. No caso de variáveis com coeficiente de correlação superior à 0,70, foi optado pela variável de maior aplicabilidade clínica.

A suposição de linearidade na escala logit (log-odds) entre cada variável quantitativa e a variável resposta binária foi avaliada com a construção de "*Smoothed Scatter Plots*".

As variáveis quantitativas com valor $p < 0,20$ na análise univariada, foram à seguir categorizadas conforme ponto de corte obtido pela análise da curva ROC ("*receiver operator characteristics*") e/ou referencial teórico. O ponto de corte ótimo foi definido como aquele que maximizou o índice de Youden (sensibilidade + especificidade - 1).

Desta forma, todas as variáveis quantitativas selecionadas foram categorizadas e, assim como as variáveis qualitativas, foram submetidas à análise de regressão logística binária univariada para testar a associação entre cada variável e a variável resposta binária (morte por qualquer causa).

A presença de multicolinearidade foi avaliada pela estimação de fatores de inflação de variância ("*variance inflation fator*" - VIF). Valores de $VIF > 2,5$ indicam considerável multicolinearidade em análise de regressão logística⁶¹.

As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ nas análises de regressão univariada, foram consideradas para a análise de regressão logística multivariada, com seleção de variáveis segundo técnica de eliminação *backward*. Valor de $p < 0,05$ foi utilizado como critério de retenção das variáveis no modelo⁶².

Avaliação da acurácia do modelo final

A performance global, calibração e a habilidade discriminatória do modelo final de regressão logística múltipla serão avaliadas pelo escore de Brier, teste de Hosmer-Lemeshow e área sob a curva ROC (AROC), respectivamente.

O escore de Brier para um modelo pode variar de 0 (modelo perfeito) a 0,25 (modelo não-informativo). Valor de $p > 0,05$ para o teste de Hosmer-Lemeshow indica adequada calibração do modelo, ou seja, as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência do evento nos dados. Como regra geral, foi considerado a seguinte interpretação para a AROC: $AROC=0,5$: discriminação ausente; $0,5 \leq AROC < 0,7$ discriminação de pequena relevância; $0,7 \leq AROC < 0,8$: discriminação aceitável; $0,8 \leq AROC < 0,9$ discriminação excelente e $AROC \geq 0,9$: discriminação quase perfeita ⁶².

Validação interna

A validação interna do modelo final de regressão logística múltipla foi efetuada pela técnica *bootstrap*, baseado em 200 replicações. Este método tem demonstrado desempenho superior a outras técnicas de validação interna ⁶³.

Elaboração do escore de risco

Um escore de risco ponderado foi construído utilizando-se os coeficientes do modelo de regressão logística múltipla. Esses coeficientes foram transformados em escores, multiplicando-os por 10, e arredondando-os para o número inteiro mais próximo, sendo adicionados em seguida de modo a se obter um escore total agregado ⁶⁴.

Características diagnósticas do escore foram avaliadas com cálculos de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa acompanhados dos respectivos intervalos de confiança de 95%.

Grupos de risco foram definidos segundo os tercis da distribuição do escore total, e a proporção de óbitos foi comparada entre os grupos, segundo teste de tendência linear de Cochran-Armitage⁶⁵.

Análise estratificada do escore de risco

Os grupos de risco definidos pela pontuação no escore foram comparados conforme a distribuição de algumas variáveis de interesse. Foram empregados os testes do qui-quadrado e de Kruskal-Wallis para a análise das variáveis qualitativas e quantitativas, respectivamente.

Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas foram do tipo bilateral e valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O software R (R Foundation, Vienna, Austria) foi utilizado na análise estatística dos dados.

3.10 Tamanho da amostra

A taxa de mortalidade anual de 4,4% foi selecionada com base na mortalidade, em 10 anos, do grupo de risco intermediário do estudo de Rassi e cols.¹⁵ (Figura 5). Para o modelo final foi estimado a inclusão de no máximo 10 variáveis, determinando a ocorrência de pelo menos 50 desfechos. Considerando seguimento de pelo menos 24 meses e 5% de perdas, o tamanho amostral foi de 597 pacientes.

Table 3. Risk of Death at 5 and 10 Years in the Development and Validation Cohorts, According to Risk Category.*

Risk Category	Development Cohort (N=331)			Validation Cohort (N=153)		
	No. (%)	Death at 5 Yr % (95% CI)	Death at 10 Yr % (95% CI)	No. (%)	Death at 5 Yr % (95% CI)	Death at 10 Yr % (95% CI)
Low	203 (61.3)	2 (0–5)	10 (5–14)	100 (65.4)	0	9 (2–16)
Intermediate	62 (18.7)	18 (8–28)	44 (31–57)	30 (19.6)	15 (1–28)	37 (16–59)
High	66 (19.9)	63 (51–75)	84 (74–93)	23 (15.0)	53 (31–75)	85 (63–100)
		<i>difference in probability of death†</i>			<i>difference in probability of death†</i>	
		0.61	0.74		0.53	0.76
C statistic (95% CI)‡		0.84 (0.79–0.89)			0.81 (0.72–0.90)	

Figura 5 – Estimativa da taxa de mortalidade, conforme categoria de risco, na coorte de Rassi¹⁵ – extraído de *New England Journal of Medicine*

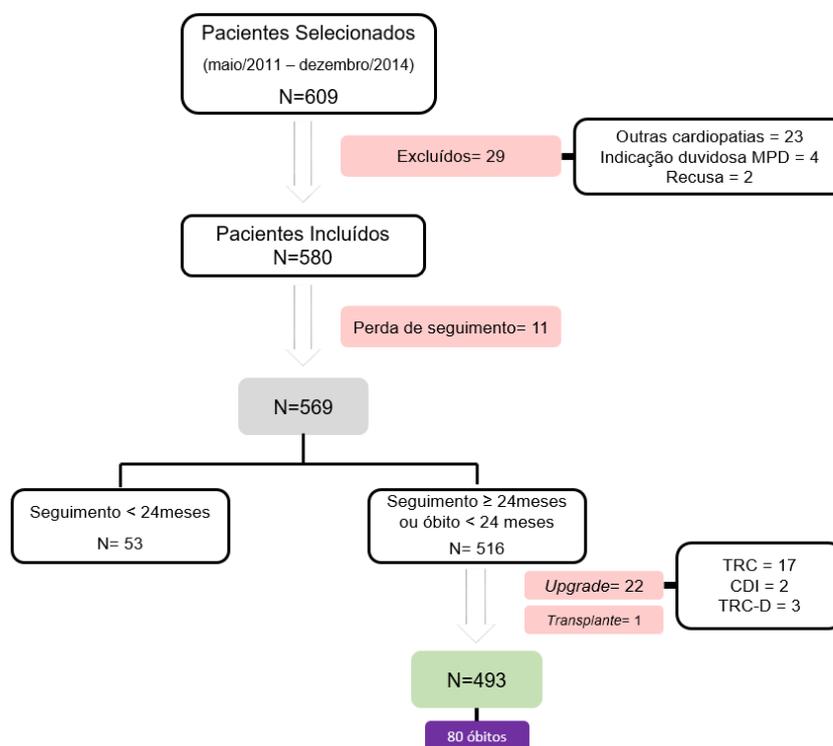
4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 População

No período de maio/2011 a dezembro/2014 foram selecionados consecutivamente 609 pacientes provenientes da UCECA, e incluídos 580 pacientes. Onze pacientes (1,9%) não realizaram o seguimento mínimo de 24 meses (perda de seguimento). Até a realização desta análise, 53 pacientes apresentavam tempo de seguimento inferior à 24 meses, e foram portanto excluídos das análises posteriores, embora tenham permanecido em seguimento clínico.

Dos 516 pacientes restantes, 22 foram excluídos pois foram submetidos à implante de dispositivos de estimulação cardíaca mais complexos e um paciente por ter sido submetido à transplante cardíaco. Desta forma, a análise final incluiu 493 pacientes e destes, 80 (16,2%) apresentaram o desfecho primário em 24 meses de seguimento. O fluxograma de inclusão está detalhado na Figura 6.



MPD – marca-passo definitivo; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; CDI – cardioversor-desfibrilador implantável; TRC-D – TRC associado à CDI.

Figura 6 – Fluxograma de inclusão e eventos

A idade média foi $62,5 \pm 12,0$ anos, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (65,3%) e estava em CF I ou II (95,0%). A principal indicação de uso de MPD foi BAV (72,6%), seguido de DNS (21,5%) e FABRV (5,9%). A duração média do complexo QRS foi de $161,1 \pm 32,2$ ms e a FEVE média foi de $49,3 \pm 14,2\%$ (Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais (n=493)

Idade (anos)	62,5±12,0
Idade > 48 anos	426/86,4
Sexo feminino (n/%)	322/65,3
CF NYHA III/IV (n/%)	25/5,0
Hipertensão arterial sistêmica (n/%)	332/67,3
Diabetes mellitus (n/%)	71/14,4
Dislipidemia	179/36,3
Insuficiência renal crônica (n/%)	124/25,1
Fibrilação atrial (n/%)	101/20,5
Tempo de uso de MPD (anos)	11,6±8,9
Tempo de uso MPD ≥ 2 anos	414/83,9
Indicação MPD	
BAV (n/%)	358/72,6
DNS (n/%)	106/21,5
FABRV (n/%)	29/5,9
Síncope pré-MPD (n/%)	202/41,0
Síncope pós-MPD (n/%)	60/12,2
Duração QRS (ms)	161,1±32,2
Duração QRS >150ms (n/%)	327/66,3
Cardiomegalia ao RX tórax (n/%)	280/56,8
Achados ecocardiográficos	
FEVE (%)	49,3±14,2
FEVE ≤40% (n/%)	146/29,6
AE (mm)	40,8±6,7
AE >40mm (n/%)	251/50,9
DDVE (mm)	53,5±8,3
DSVE (mm)	40,1±10,4
Insuficiência mitral (n/%)	122/24,7
Disfunção VD (n/%)	90/18,2
Estimulação ventricular média (%)	82,3±29,9
% Estimulação ventricular ≥40% (%)	421/85,4
TVNS (n/%)	273/55,3
Medicações (n/%)	
iECA/BRA	372/77,5
Beta-bloqueador	287/58,2
Furosemida	132/26,8
Espironolactona	105/21,3
Digoxina	37/7,5
Amiodarona	82/16,6
AAS	157/31,8
Varfarina	91/18,5
Estatina	179/36,3

CF – classe funcional; MPD – marca-passo definitivo; BAV – bloqueio atrioventricular; DNS – doença do nó sinusal; FABRV – fibrilação atrial de baixa resposta ventricular; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; DDVE – diâmetro diastólico VE; DSVE – diâmetro sistólico do VE; VD – ventrículo direito; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; iECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina II; AAS - ácido acetilsalicílico.

4.2 Eventos clínicos

Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos dois anos ou até o óbito. O seguimento médio foi 32 ± 10 meses. Oitenta pacientes (16,2%) apresentaram o desfecho primário (morte por qualquer causa), sendo que MS e morte por IC foram as principais causas de morte, 32,5% (26 casos) e 28,7% (23 casos), respectivamente.

Hospitalização por IC foi o principal evento cardiovascular não fatal e ocorreu em 44 pacientes (9,0%). A evolução para FA permanente ocorreu em 30 pacientes (7,6%) dos 392 que iniciaram o estudo em ritmo sinusal. AVE isquêmico ocorreu em 19 pacientes (3,8%), sendo que 10 destes pacientes apresentavam FA na inclusão do estudo.

A maior taxa de mortalidade observada durante o estudo, em relação à taxa anual estimada (4,4%), e que foi utilizada para cálculo do tamanho amostral, possibilitou a interrupção das inclusões antecipadamente. Encerramos o recrutamento no estudo após a inclusão de 580 pacientes, e realizamos a análise incluindo os pacientes que já apresentavam pelo menos 24 meses completos de seguimento com os pacientes que apresentaram o desfecho primário neste período, $n=493$. (Figura 6).

Durante o seguimento, 22 pacientes foram submetidos à implante de ressincronizador cardíaco e/ou CDI e um paciente foi submetido à transplante cardíaco. Estes pacientes foram excluídos de todas as análises, pois os procedimentos realizados determinam impacto direto na sobrevida dos pacientes, relacionado tanto ao procedimento cirúrgico como aos possíveis efeitos no remodelamento cardíaco e prevenção de morte súbita. (Tabela 2).

Tabela 2 – Eventos cardiovasculares

Mortes	80
Mortes	
Morte cardiovascular	58 (72,5%)
MS	26
IC	23
AVE	3
Endocardite relacionada ao dispositivo	2
Tromboembolismo pulmonar	2
Obstrução arterial aguda de membro inferior	2
Morte não-cardiovascular	13 (16,3%)
Infecciosa	4
Neoplásica	5
Hemorragia digestiva alta	1
Complicação cirurgia abdominal	1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1
Atropelamento	1
Morte causa desconhecida	9 (11,2%)
Outros eventos cardiovasculares	
Hospitalização por IC	44
Fibrilação atrial	30
AVE	19
Taquicardia ventricular sustentada	14
Ataque isquêmico transitório	3
Obstrução arterial aguda	3
Tromboembolismo pulmonar	2
<i>Transplante cardíaco</i>	<i>1</i>
<i>Upgrade para TRC</i>	<i>17</i>
<i>Upgrade para CDI</i>	<i>2</i>
<i>Upgrade para TRC-D</i>	<i>3</i>

MS - morte súbita; IC - insuficiência cardíaca; AVE - acidente vascular encefálico; TRC - terapia de ressincronização cardíaca; CDI - cardioversor-desfibrilador implantável; TRC-D - terapia de ressincronização cardíaca associado à cardioversor-desfibrilador implantável

4.3 Seleção e categorização das variáveis quantitativas

A realização dos testes de correlação revelou alto grau de correlação entre as variáveis FEVE e DSVE ($r = -0,862$, $p < 0,001$) e FEVE e DDVE ($r = -0,737$, $p < 0,001$). Desta forma optou-se por incluir apenas a variável FEVE na análise de regressão logística univariada.

As variáveis idade e tempo de uso de MPD não obedeceram a suposição de linearidade na escala logit (log-odds). A curva ROC elaborada para definir o melhor ponto de corte não foi satisfatória para estas duas variáveis (Figura 7). Desta forma, para a variável idade, optamos por utilizar o corte de 48 anos, como utilizado na coorte de Rassi¹⁵. O ponto de corte para o tempo de uso de MPD foi baseado no tempo máximo de seguimento dos pacientes do estudo DAVID⁵⁴, 24 meses, o qual comprovou o efeito prejudicial da estimulação ventricular em pacientes com $FEVE \leq 40\%$. Pela impossibilidade de utilizar a regressão logística univariada para estas duas variáveis, comparamos seus valores entre os óbitos e sobreviventes, e não observamos diferenças (Tabela 3).

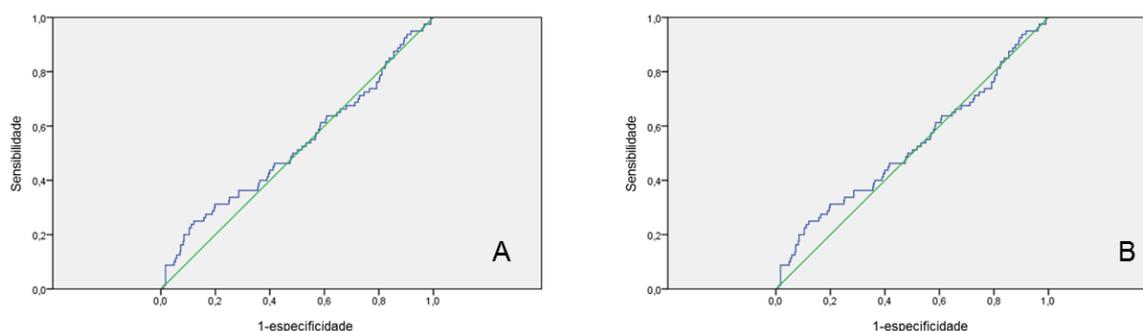


Figura 7 - Curva ROC para as variáveis que não obedeceram a suposição de linearidade. (A – Tempo de marca-passo definitivo, B – idade)

Tabela 3 - Comparação das variáveis que não atenderam a suposição de linearidade para utilização da regressão logística univariada

	População total (n=493)	Sobreviventes (n=413)	Óbitos (n= 80)	Valor p
Idade (anos)	62,5±12,0	62,4±11,9	63,8±13,2	0,344
Tempo de marca-passo (anos)	11,6±8,9	11,4±8,8	12,8±9,1	0,193

As demais variáveis quantitativas foram categorizadas conforme referencial teórico, priorizando as informações de estudos que incluíram pacientes com CCC. Para a definição do melhor corte para a categorização da FEVE, utilizamos o estudo COMBAT⁶⁶ cuja população de chagásicos foi predominante (51,6%). Este estudo demonstrou o impacto benéfico da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) em pacientes com indicação de MPD e FEVE≤40%.

Considerando a porcentagem de estimulação ventricular, utilizamos o estudo de Martinelli e cols.⁶⁷ para definição do ponto de corte mais apropriado. Este estudo incluiu 116 pacientes com CCC submetidos à implante de CDI para prevenção secundária e demonstrou que porcentagem de estimulação ventricular superior à 40% determinou redução significativa na sobrevida. Desta forma, este foi o valor de corte escolhido para esta variável.

O ponto de corte para a variável duração do complexo QRS foi baseado nos estudos iniciais que avaliaram a TRC e demonstraram os efeitos benéficos desta intervenção^{68, 69} em pacientes com QRS superior à 150 ms. A variável diâmetro do AE foi categorizada conforme o valor de normalidade adotado pelo Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração, cujo ponto de corte é de 40 mm.

4.4 Análise de regressão logística

As variáveis quantitativas foram categorizadas em duas classes e todas as variáveis qualitativas foram submetidas à análise de regressão logística univariada (Tabela 4). Dentre as 20 variáveis analisadas, 13 apresentaram $p < 0,20$ e foram analisadas quanto a presença de multicolinearidade (Tabela 5). Não observamos $VIF > 2,5$ para nenhuma das variáveis analisadas, portanto todas foram incluídas no processo de análise multivariada segundo técnica de eliminação *backward*. Valor de $p < 0,05$ foi utilizado como critério de retenção das variáveis no modelo.

Tabela 4 – Análise de regressão logística univariada

	Odds ratio (IC95%)	Valor p
Sexo masculino	1,79 (1,10 – 2,91)	0,019
Idade > 48 anos	1,12 (0,55 – 2,30)	0,756
CF NYHA III/IV	4,54 (1,98 – 10,42)	<0,001
Hipertensão arterial sistêmica	0,68 (0,42 - 1,12)	0,127
Diabetes mellitus	0,82 (0,40 – 1,69)	0,597
Dislipidemia	1,06 (0,65 – 1,74)	0,809
Insuficiência renal crônica	1,90 (1,14 – 3,17)	0,013
Fibrilação atrial	2,51 (1,48 - 4,24)	<0,001
Tempo de uso de MPD ≥ 2 anos	1,87 (0,86 – 4,05)	0,113
Indicação MPD		
BAV	-	-
DNS	0,85 (0,46 – 1,58)	0,616
FABRV	1,94 (0,73 – 5,18)	0,183
Síncope pré-MPD	0,90 (0,55 – 1,46)	0,659
Síncope pós-MPD	1,51 (0,78 – 2,94)	0,225
Duração QRS*	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,001
Duração QRS >150ms	2,09 (1,18 – 3,71)	0,011
Cardiomegalia ao RX tórax	3,35 (1,89 – 5,91)	<0,001
FEVE ≤40%	3,50 (2,14 – 5,73)	<0,001
AE >40mm	2,44 (1,46 – 4,06)	<0,001
Insuficiência mitral	2,24 (1,35 – 3,71)	0,002
Disfunção VD	4,08 (2,41 - 6,91)	<0,001
% Estimulação ventricular ≥40%	2,35 (0,98 – 5,61)	0,055
TVNS	1,05 (0,65 – 1,71)	0,832

CF – classe funcional; MPD – marca-passo definitivo; BAV – bloqueio atrioventricular; DNS – doença do nó sinusal; FABRV – fibrilação atrial de baixa resposta ventricular; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; VD – ventrículo direito; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada.

Tabela 5 – Avaliação de multicolinearidade

	VIF
Sexo	1,20
CF NYHA III/IV	1,05
Hipertensão arterial sistêmica	1,10
Insuficiência renal crônica	1,08
Fibrilação atrial	1,19
Tempo de uso de MPD \geq 2 anos	1,05
Duração QRS $>$ 150ms	1,21
Cardiomegalia ao RX tórax	1,41
FEVE \leq 40%	1,61
AE $>$ 40mm	1,40
Insuficiência mitral	1,26
Disfunção VD	1,47
% Estimulação ventricular \geq 40%	1,17

VIF - fator de inflação da variância; CF – classe funcional; MPD – marca-passo definitivo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; VD – ventrículo direito.

O modelo final identificou cinco preditores independentes de morte por qualquer causa (Tabela 6): sexo masculino (OR [odds ratio] 2,01; intervalo de confiança 95% [IC95%] 1,17-3,47; p=0,011) CF NYHA III/IV (OR 4,33; IC95% 1,76-10,64; p=0,001); FA (OR 1,78; IC95% 1,00-3,16; p=0,049); cardiomegalia ao RX de tórax (OR 2,31; IC95% 1,21-4,39; p=0,011) e FEVE≤40% (OR 2,32; IC95% 1,34-4,01; p=0,003).

Tabela 6 - Análise de regressão logística univariada e múltipla com as variáveis selecionadas

	Univariada		Múltipla	
	Odds ratio (IC95%)	Valor p	Odds ratio (IC95%)	Valor p
Sexo masculino	1,79 (1,10 - 2,91)	0,019	2,01 (1,17 - 3,47)	0,011
CF NYHA III/IV	4,54 (1,98 - 10,42)	<0,001	4,33 (1,76 - 10,64)	0,001
Hipertensão arterial sistêmica	0,68 (0,42 - 1,12)	0,127		
Insuficiência renal crônica	1,90 (1,14 - 3,17)	0,013		
Fibrilação atrial	2,51 (1,48 - 4,24)	<0,001	1,78 (1,00 - 3,16)	0,049
Tempo de uso de MPD ≥ 2 anos	1,87 (0,86 - 4,05)	0,113		
Duração QRS >150ms	2,09 (1,18 - 3,71)	0,011		
Cardiomegalia ao RX tórax	3,35 (1,89 - 5,91)	<0,001	2,31 (1,21 - 4,39)	0,011
FEVE ≤40%	3,50 (2,14 - 5,73)	<0,001	2,32 (1,34 - 4,01)	0,003
AE >40mm	2,44 (1,46 - 4,06)	<0,001		
Insuficiência mitral	2,24 (1,35 - 3,71)	0,002		
Disfunção VD	4,08 (2,41 - 6,91)	<0,001		
% Estimulação ventricular ≥40%	2,35 (0,98 - 5,61)	0,055		

CF – classe funcional; MPD – marca-passo definitivo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE – átrio esquerdo; VD – ventrículo direito.

4.5 Avaliação da acurácia do modelo final

O teste de Hosmer-Lemeshow apresentou um valor de p de 0,933, indicando adequada calibração do modelo, ou seja, as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência do evento na população. Observamos AROC de 0,74 (0,70-0,78), determinando aceitável habilidade discriminatória do modelo final (Figura 8).

A performance global do modelo, segundo estatística *Brier score*, foi adequada, *Brier score* de 0,12.

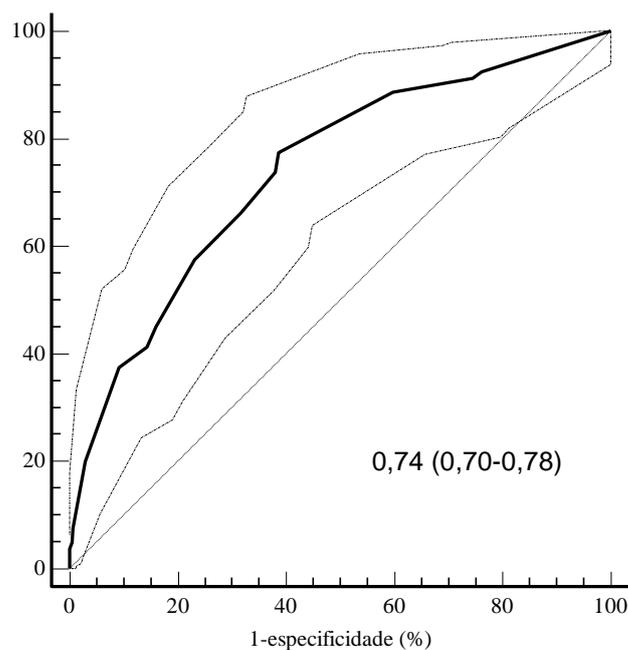


Figura 8 – AROC demonstrando o valor preditivo do modelo final para a ocorrência de morte por qualquer causa em 24 meses

4.6 Validação interna

A estatística escore de *Brier* e a AROC foram muito similares nas amostras de derivação e validação pela técnica *bootstrap*; 0,13 e 0,75, respectivamente; portanto garantiu-se a validação interna do modelo final de regressão logística.

4.7 Elaboração do escore de risco

Um escore de risco ponderado foi construído utilizando-se os coeficientes do modelo de regressão logística múltipla. Os coeficientes foram transformados em escores, multiplicando-os por 10, e arredondando-os para o número inteiro mais próximo (Tabela 7).

Tabela 7 – Escore de risco ponderado

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	Odds ratio (IC95%)	Escore
Sexo masculino	0,70	0,28	2,01 (1,17 – 3,47)	7
CF NYHA III/IV	1,47	0,46	4,33 (1,76 – 10,64)	15
Fibrilação atrial	0,58	0,29	1,78 (1,00 – 3,16)	6
Cardiomegalia ao RX tórax	0,84	0,33	2,31 (1,21 – 4,39)	8
FEVE ≤40%	0,84	0,28	2,32 (1,34 – 4,01)	8

CF – classe funcional; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Aplicando o escore na população total, observamos média do escore de $11,3 \pm 8,8$ e mediana de 8 (valor mínimo= 0, valor máximo= 44, intervalo interquartilico 7-16). O incremento na pontuação do escore determina maior probabilidade de óbito (Figura 9), assim como a mortalidade observada reflete as probabilidades preditas pelo modelo (Figura 10).

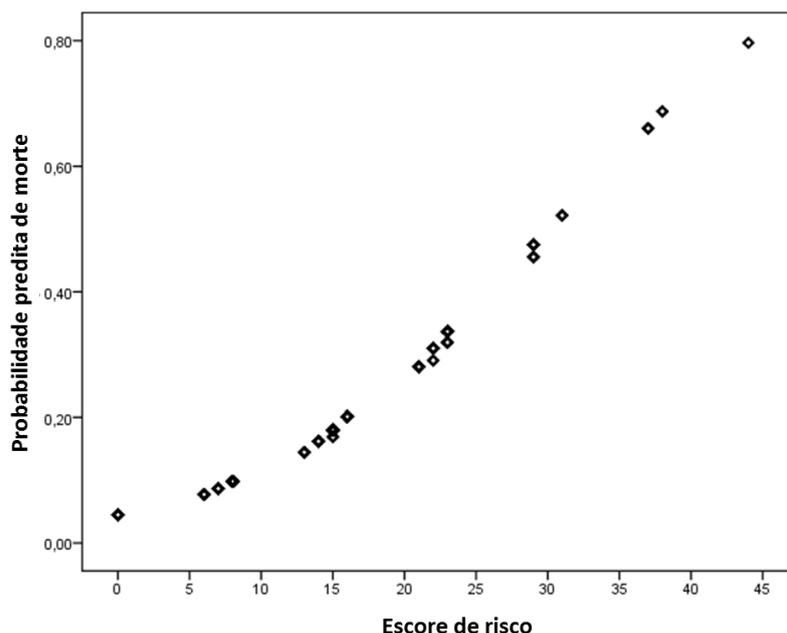
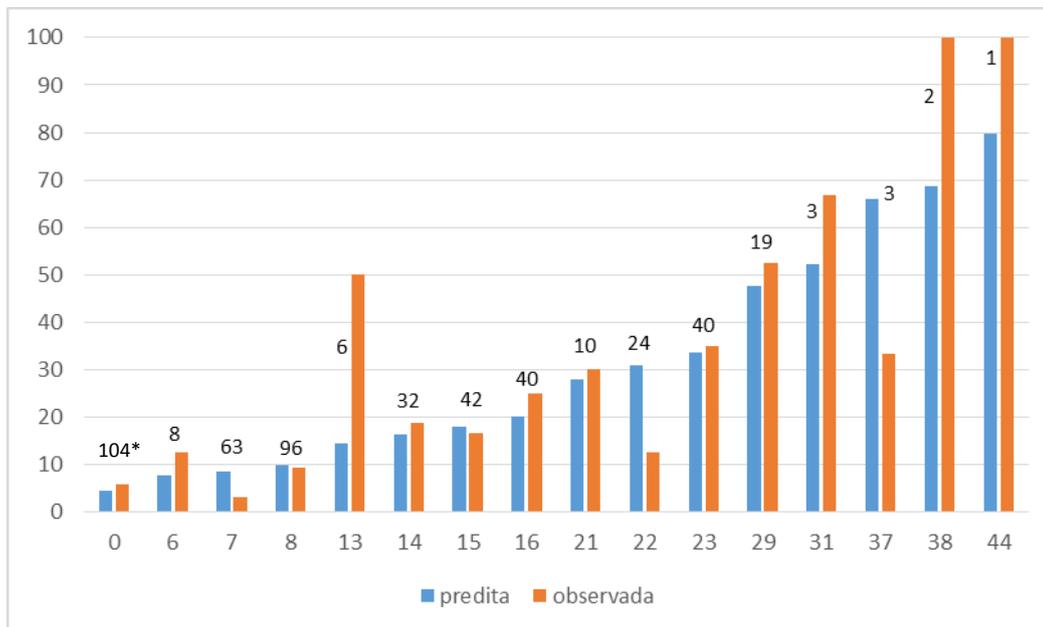


Figura 9 – Curva de probabilidade estimada de morte conforme pontuação do escore



* representa o número de pacientes de cada faixa de pontuação no escore de risco.

Figura 10 - Comparação da taxa de mortalidade observada e a probabilidade de óbito predita pelo modelo final conforme pontuação no escore de risco

A definição do ponto de corte das categorias de risco foi avaliada segundo os tercis da distribuição do escore total e da análise das características diagnósticas do escore (Tabela 8). O ponto de corte definido pelos tercis de distribuição do escore foi de 8 pontos, correspondendo à pontuação no escore de até 7 pontos, ou seja, <8 pontos, pois a pontuação zero corresponde ao valor mínimo possível. Coincidentemente, na análise das características diagnósticas do escore, observamos que a pontuação <8 pontos foi a que maximizou a combinação de sensibilidade e especificidade avaliada pelo índice de Youden. Desta forma a categoria de baixo risco incluiu pacientes com 0 a 7 pontos, a categoria de médio risco incluiu pacientes com pontuação no escore entre 8 e 15 e a categoria de alto risco, pontuação no escore maior ou igual a 16 pontos (Tabela 9).

Tabela 8 – Características diagnósticas do escore

Ponto de corte	S	IC 95%	E	IC 95%	RVP	IC 95%	RVN	IC 95%	Youden S+(E-1)
≥0	100,0	95,5 - 100,0	0,0	0,0 - 0,9	1,00	1,0 - 1,0	na	na	0,00
>0	92,5	84,4 - 97,2	23,7	19,7 - 28,1	1,21	1,1 - 1,3	0,32	0,1 - 0,7	0,16
>6	91,3	82,8 - 96,4	25,4	21,3 - 29,9	1,22	1,1 - 1,3	0,34	0,2 - 0,7	0,17
>7	88,8	79,7 - 94,7	40,2	35,4 - 45,1	1,48	1,3 - 1,7	0,28	0,1 - 0,5	0,29
>8*	77,5	66,8 - 86,1	61,3	56,4 - 66,0	2,00	1,7 - 2,4	0,37	0,2 - 0,6	0,39
>13	73,8	62,7 - 83,0	62,0	57,1 - 66,7	1,94	1,6 - 2,3	0,42	0,3 - 0,6	0,36
>14	66,3	54,8 - 76,4	68,3	63,6 - 72,7	2,09	1,7 - 2,6	0,49	0,4 - 0,7	0,35
>15	57,5	45,9 - 68,5	76,8	72,4 - 80,7	2,47	1,9 - 3,2	0,55	0,4 - 0,7	0,34
>16	45,0	33,8 - 56,5	84,0	80,1 - 87,4	2,82	2,0 - 3,9	0,65	0,5 - 0,8	0,29
>21	41,3	30,4 - 52,8	85,7	82,0 - 88,9	2,89	2,0 - 4,1	0,69	0,6 - 0,8	0,27
>22	37,5	26,9 - 49,0	90,8	87,6 - 93,4	4,08	2,7 - 6,2	0,69	0,6 - 0,8	0,28
>23	20,0	11,9 - 30,4	97,1	95,0 - 98,5	6,88	3,4 - 14,0	0,82	0,7 - 0,9	0,17
>29	7,5	2,8 - 15,6	99,3	97,9 - 99,8	10,33	2,6 - 40,4	0,93	0,9 - 1,0	0,07
>31	5,0	1,4 - 12,3	99,5	98,3 - 99,9	10,32	1,9 - 55,4	0,95	0,9 - 1,0	0,05
>37	3,8	0,8 - 10,6	100,0	99,1 - 100,0	na	na	0,96	0,9 - 1,0	0,04
>38	1,3	0,03 - 6,8	100,0	99,1 - 100,0	na	na	0,99	1,0 - 1,0	0,01
>44	0,0	0,0 - 4,5	100,0	99,1 - 100,0	na	na	1,00	1,0 - 1,0	0,00

S sensibilidade; IC intervalo de confiança; E especificidade; RVP razão de verossimilhança positiva; RVN razão de verossimilhança negativa; na não aplica

Tabela 9 – Grupos de risco conforme pontuação do escore e mortalidade observada

Grupos de risco	Pontuação	Taxa de mortalidade (%)
Baixo risco	0 - 7	5,1
Médio risco	8 - 15	14,2
Alto risco	≥ 16	32,4

Observou-se um aumento estatisticamente significativo da taxa de mortalidade conforme os grupos de risco e o teste de tendência linear de Cochran-Armitage foi significativo, $p < 0,001$ (Figura 11).

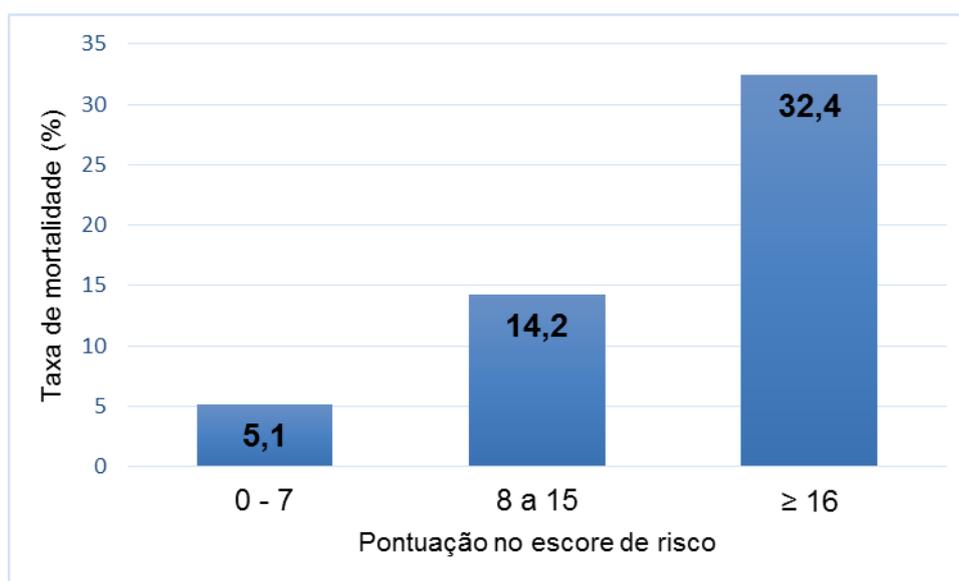


Figura 11 – Teste de tendência linear de Cochran-Armitage

4.8 Análise estratificada pelo escore de risco

Algumas variáveis de interesse que não permaneceram no modelo final foram submetidas a análises de associação com os grupos de risco definidos pelo escore, desta forma esta análise estratificada pelo escore de risco não foi contemplada no protocolo inicial do estudo. As variáveis estudadas foram: TVNS, duração do QRS, porcentagem de estimulação ventricular, DNS como indicação do MPD e tempo de MPD.

A TVNS estava presente em pelo menos metade dos pacientes de cada grupo de risco, porém observamos que o grupo de alto risco apresentou taxa significativamente maior. Duração do QRS > 150ms e porcentagem de estimulação ventricular $\geq 40\%$ também foram mais prevalentes no grupo de alto risco (Tabela 10 e Figura 12). DNS como motivo de implante do MPD ocorreu principalmente no grupo de baixo risco e o tempo de uso de marca-passo não foi diferente entre os grupos.

As causas de óbitos conhecidos (n=71) foram analisadas considerando cada grupo de risco (Tabela 11). Observamos que no grupo de alto risco, a principal causa de óbito foi a IC (46,6%) seguido de morte súbita (39,5%).

Tabela 10 – Análise de variáveis de interesse não incluídas no modelo final, conforme o grupo de risco

	Baixo Risco (n=175)	Médio Risco (n=176)	Alto Risco (n=142)	Valor p
TVNS (n/%)	92/52,6	88/50,0	93/65,5	0,014
QRS>150ms (n/%)	96/54,9	114/64,8	117/82,4	<0,001
VP $\geq 40\%$ (n/%)	133/76,0	158/89,7	130/91,6	<0,001
DNS (n/%)	53 (30,3)	38 (21,6)	15 (10,5)	<0,001
Tempo de MPD (anos)	11,2 \pm 9,0	12,0 \pm 8,8	11,6 \pm 8,9	0,555

TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; VP – estimulação ventricular; DNS – doença do nó sinusal; MPD – marca-passo definitivo

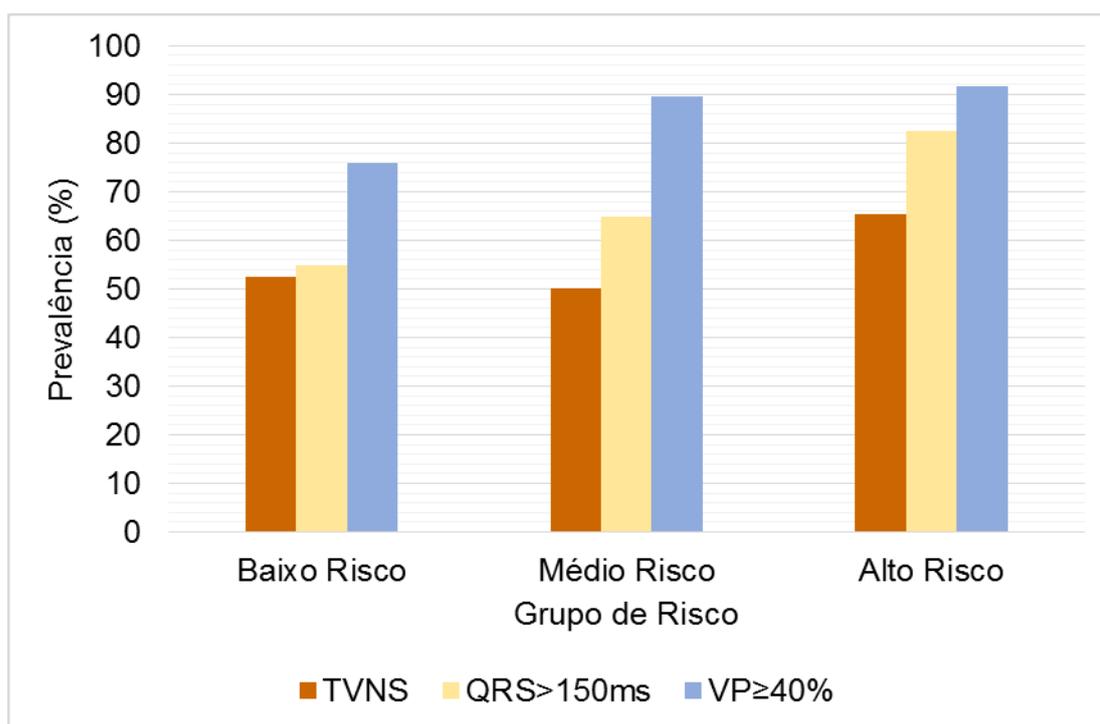


Figura 12 – Prevalência de TVNS, QRS>150ms e VP≥40% entre os grupos de risco

Tabela 11 – Causas ou tipo de mortes conhecidas, conforme grupo de risco (n=71)

	Baixo Risco (n=175)	Médio Risco (n=176)	Alto Risco (n=142)
FEVE (%)	58,2±7,5	52,6±10,9	34,2±11,8
Morte súbita (n/%)	2/25	7/35	17/39,5
Insuficiência cardíaca (n/%)	0/0	3/15	20/46,6
Outra causa cardiovascular (n/%)	2/25	5/25	2/4,6
Não-cardiovascular (n/%)	4/50	5/25	4/9,3

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

O conhecimento sobre a fisiopatologia, prognóstico e tratamento da DCh evoluiu consideravelmente desde sua descoberta, mas vários aspectos ainda precisam ser investigados. Este estudo contribuiu complementando a investigação científica na DCh, por meio da identificação de fatores de risco preditores de mortalidade específicos para os portadores de MPD.

Coincidentemente observamos que quatro dos cinco preditores identificados (sexo masculino, CF NYHA III/IV, cardiomegalia ao RX Tórax e FEVE \leq 40%) estão entre os seis preditores independentes de mortalidade do escore de uso consagrado, que por sua vez incluiu pacientes com CCC sem MPD¹⁵. Neste mesmo estudo, a presença de FA, associou-se ao desfecho mortalidade, mas não foi fator de risco independente, enquanto que na nossa população a FA permanente permaneceu no modelo final para elaboração do escore de risco.

A FA é reconhecidamente fator associado à pior prognóstico, independente da presença de cardiopatia estrutural⁷⁰ e sua prevalência aumenta com a deterioração da função ventricular⁷¹. Nos pacientes com CCC sem MPD a prevalência de FA apresenta taxas que variam de 3,1 a 10,4%^{15, 50, 72}. Considerando os pacientes com MPD as taxas reportadas estão entre 9,0 e 10,0%^{73, 74}.

Na nossa população, apenas 29 pacientes (5,9%) apresentavam FA permanente no momento do implante do dispositivo. Destaca-se a maior prevalência de FA na nossa população (101 pacientes, 20,5%) a qual foi representada em sua maioria (72 pacientes dos 101, 71,2%) por pacientes que evoluíram com FA após o implante do MPD.

Os fatores relacionados à ocorrência da FA na CCC são comuns às outras cardiomiopatias, como remodelação estrutural e elétrica, desregulação neural autonômica, fibrose cardíaca e sobrecarga de

pressão/volume⁷⁵. A estimulação cardíaca artificial age sinergicamente aumentando o risco para a ocorrência de FA como já demonstrado em pacientes não chagásicos^{76, 77}. Nos pacientes em ritmo sinusal devemos evitar o implante de dispositivo unicameral ventricular, evitar a programação de longo intervalo atrioventricular e evitar a estimulação ventricular desnecessária^{78, 79}. Todos estes fatores determinam maior risco para a ocorrência da FA.

Nos portadores de MPD, a possibilidade de monitorar continuamente os episódios de FA silenciosa favorece sua detecção e intervenção precoces, ao passo que os algoritmos intrínsecos dos dispositivos que tem como finalidade evitar a FA, não demonstraram bons resultados, tornando o manejo clínico fundamental⁸⁰.

Assim a FA está presente em um quinto dos pacientes com CCC em estimulação cardíaca artificial prolongada, representou a variável com menor peso no escore preditivo (6 pontos), mas sua detecção deve desencadear ações clínicas com o objetivo de redução do risco.

Considerando as variáveis CF III/IV da NYHA, cardiomegalia ao RX tórax e FEVE \leq 40%, vários estudos já comprovaram o poder preditivo das mesmas, destacando que para a variável FEVE, diferentes pontos de corte, ou apenas a avaliação qualitativa da função ventricular esquerda foram reportados como preditores. Em revisão sistemática de estudos avaliando o prognóstico da CCC e que incluiu um total de 3.928 pacientes, identificou-se como variáveis prognósticas independentes: a disfunção sistólica do VE, CF III/IV da NYHA e cardiomegalia ao RX de tórax³⁶.

A importante limitação da capacidade funcional representada pela CF avançada é a expressão clínica da falência cardiovascular e dos mecanismos adaptativos desencadeados pela IC. Apesar de sua baixa prevalência, observada nesta e em outras coortes^{15, 26, 50} sua presença determinou risco quatro vezes maior de mortalidade e na nossa população foi o principal preditor, contribuindo como variável de maior pontuação no escore (15 pontos).

A presença de cardiomegalia avaliada pela relação entre a extensão da área cardíaca e a metade do diâmetro do tórax de uma radiografia de tórax é um achado tão comum como inespecífico⁸¹, no entanto a facilidade de avaliação desta variável favorece sua aplicação clínica. Observamos que no escore de risco elaborado, a presença de cardiomegalia e FEVE \leq 40% determinaram a mesma pontuação e não foi observado multicolinearidade entre estas variáveis.

Cabe ressaltar que índice cardio-torácico não tem boa correlação com os diâmetros cavitários avaliados pela ecocardiografia⁸². Além disso, a presença de FA e disfunção de VD, aumentam a probabilidade de índice cardio-torácico aumentado⁸³.

A utilização da FEVE na conduta terapêutica de pacientes com cardiomiopatia de qualquer etiologia é inquestionável. Atua guiando desde o tratamento medicamentoso até a indicação de abordagens invasivas como a TRC e o implante de CDI. Assim, esta foi a variável escolhida para inclusão no modelo múltiplo, em detrimento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE que também apresentaram associação com o óbito na análise univariada e forte correlação com a FEVE.

As características fisiopatológicas peculiares da CCC refletem-se na dificuldade de se definir um valor de corte para a FEVE, como evidenciado pela utilização de diferentes valores em estudos que identificaram preditores de mortalidade ou estudos que avaliaram intervenções específicas^{26, 66}. Nesse sentido, os estudos observacionais que avaliaram o impacto do CDI na prevenção secundária também demonstram grande variabilidade de FEVE média da população incluída (39 a 47%)^{24, 67, 84}. Assim a FEVE na CCC, assim como nas outras cardiomiopatias, é um dos principais preditores da ocorrência de desfechos cardiovasculares e na nossa população a FEVE \leq 40% determinou risco duas vezes maior de óbito.

Os pacientes com CCC e MPD do sexo masculino apresentaram risco duas vezes maior de morte em relação ao sexo feminino. Estudos sobre o papel do sexo na DCh apresentam resultados controversos, com

informações variáveis em relação à maior prevalência do sexo feminino e maior morbimortalidade dos pacientes do sexo masculino^{15, 26, 85}. As possíveis explicações para estes achados provêm de estudos que avaliaram a interferência do sexo no remodelamento cardíaco. Evidências apontam para um efeito protetor do sexo feminino que pode estar relacionado à fatores que vão desde o acesso à assistência médica, aderência medicamentosa, efeito dos medicamentos e aspectos hormonais, como o comprovado papel dos estrógenos modulando citocinas pró-inflamatórias, fibroblastos miocárdicos, função endotelial e apoptose^{86, 87}.

O escore de risco elaborado apresentou adequada calibração e poder discriminatório. Desta forma garantimos que a probabilidade predita pelo modelo final concordou com a mortalidade observada (modelo calibrado) e que o modelo é capaz de discriminar adequadamente quem irá ou não evoluir com o desfecho estudado. A performance global do modelo, avaliada pelo escore de Brier que quantifica a acurácia total das predições, foi adequada.

A Figura 10 mostra que para quase todos os valores do escore houve boa concordância entre a mortalidade predita pelo modelo e a mortalidade observada. A maior discordância ocorreu entre os pacientes com escore total de 13; dos seis pacientes com este escore, três (50%) apresentaram óbito, sendo um por morte súbita, um de causa não cardíaca e um de causa desconhecida. A mortalidade predita para a pontuação de 13 foi de 14,4%.

A validação interna do modelo avaliada pela técnica de reamostragem *bootstrap* comprovou a consistência do modelo final por meio da obtenção de valores semelhantes de AROC e escore de Brier da amostra utilizada para elaborar o modelo, com os valores das 200 amostras obtidas pela reamostragem. Assim, a técnica de reamostragem descartou qualquer “excesso de otimismo” na capacidade de discriminação preditiva do modelo final.

A divisão dos grupos de risco em tercís foi corroborada pela adequada avaliação diagnóstica do escore com o ponto de corte de 8, correspondente ao primeiro tercil.

Por fim o teste de tendência linear de Cochran-Armitage demonstrou claramente o aumento do risco de mortalidade com o incremento da pontuação no escore representado pelos três grupos de risco (Figura 11).

Algumas variáveis não incluídas no modelo final foram avaliadas quanto a sua prevalência nos três grupos de risco.

A TVNS na CCC é achado comum, com coortes reportando taxas que variam de 22 a 66%^{15, 26, 67, 88}. A relação com disfunção ventricular global ou segmentar está bem estabelecida porém o seu papel definitivo como preditor independente de mortalidade ainda é controverso. Estudos que incluíram pacientes com CCC em diferentes estágios e com inclusão de diferentes tipos de variáveis nos modelos múltiplos apresentam resultados variáveis³⁶. Tampouco está determinado se o seu tratamento específico interfere no prognóstico.

Os portadores de MPD constituem modelo favorável para registrar, quantificar e correlacionar os episódios de TVNS com sintomas e prognóstico. Observamos na nossa população que mais de 50% dos pacientes apresentaram TVNS registrada pelo dispositivo e não houve associação com mortalidade. Por outro lado, observamos claramente a associação entre TVNS e gravidade do paciente, representada pela taxa mais elevada de TVNS nos pacientes classificados como de alto risco pelo escore elaborado. Conclui-se que a presença de TVNS, nos pacientes com CCC e MPD representa um marcador de gravidade, e não um fator de risco.

No entanto, é importante destacar que não avaliamos a carga de TVNS ou a frequência ventricular durante a TVNS, variáveis que isoladamente ou associadas a alterações autonômicas podem favorecer a deflagração de arritmias ventriculares sustentadas e aumentar o risco de mortalidade arrítmica^{89, 90}.

Outras variáveis que apresentaram maior prevalência no grupo de alto risco foram porcentagem de estimulação ventricular acima de 40% e duração de QRS > 150 ms, o que pode ter ocorrido pela menor prevalência de DNS neste grupo. Além disso, observamos que a FEVE média deste grupo ($34,2 \pm 11,8$) é muito reduzida e significativamente inferior aos grupos de baixo e médio risco. Isto pode representar maior grau de fibrose do miocárdio e do tecido de condução, determinando aumento na duração do complexo QRS e maior dependência de estimulação cardíaca artificial, respectivamente.

Considerando o tempo de uso de MPD, observamos que não houve diferença na comparação entre os óbitos e sobreviventes, como também entre os grupos de risco definidos pelo escore. (Tabelas 3 e 10). Destaca-se que a nossa população foi representada por pacientes que em sua maioria (70,4%) apresentavam FEVE > 40% e com longo tempo em uso de MPD (média 11,6 anos e mediana de 9,9 anos). O impacto deletério da estimulação cardíaca artificial pode estar relacionado à diversos fatores como função ventricular, porcentagem de estimulação ventricular, posição do eletrodo no ventrículo direito e tempo de uso. Na presença de disfunção ventricular vários estudos já demonstraram seu efeito no remodelamento cardíaco e eventos clínicos^{54, 67, 91}, porém nos pacientes com função ventricular preservada os resultados são controversos^{92, 93}.

A taxa de mortalidade anualizada correspondeu à 8,1% e foi surpreendentemente elevada. Na comparação com outras coortes que incluíram pacientes com CCC sem MPD^{15, 26, 47, 67, 84} nossa população não apresentava FEVE muito inferior, embora a FA tenha sido mais prevalente (Tabela 12). Por outro lado, a taxa de uso de drogas cardiovasculares, comprovadamente benéficas para outras etiologias de IC, foi mais elevada na nossa população.

Interessante observar que mesmo na comparação com coortes que incluíram pacientes com CCC submetidos à implante de CDI para prevenção secundária de MS, nossa mortalidade foi superior, exceto em relação ao

estudo de Cardinali e cols.²⁴, que apresentou taxa de mortalidade inexplicavelmente elevada de 16,4%.

Apesar das evidências sobre o efeito deletério da estimulação cardíaca, não podemos concluir que o MPD na CCC é responsável por pior evolução clínica, principalmente considerando que as variáveis relacionadas à estimulação cardíaca não permaneceram como fatores de risco independentes. A necessidade do MPD pode refletir maior comprometimento miocárdico, provavelmente com graus mais avançados de fibrose sobre o sistema de condução cardíaco.

Considerando as causas e tipos de óbito, observamos que como já descrito em vários outros estudos, predominaram MS e IC^{15, 47}. A taxa de MS anualizada foi muito semelhante à de outras coortes de pacientes com CCC sem MPD (Tabela 12). Sabe-se que as bradiarritmias representam uma das causas de MS, no entanto, muito pouco provável em portadores de MPD normofuncionantes, o que poderia implicar em menores taxas de MS nesta população. Por outro lado, a estimulação cardíaca em áreas de fibrose pode desencadear arritmias ventriculares como já comprovado em estudos com TRC⁹⁴.

Tabela 12 – Comparação das características clínico-funcionais e mortalidade entre diferentes coortes de pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica

	CCC				CCC com CDI para prevenção secundária		
	Pacinchagas	Rassi e cols ¹⁵	Ribeiro e cols ²⁶	Souza e cols ⁴⁷	Martinelli e cols ⁶⁷	Cardinali e cols ²⁴	Gali e cols ⁸⁴
N	493	424	184	373	116	90	76
Sexo masculino (n/%)	171/34,7	247/58,3	107/58,2	165/44,2	83/71,5	61/67,8	48/63,1
Idade (anos)	62,5±12,0	47,0±11,0	48,0±12,0	47,0±11,0	54,0±10,7	59,0±11,0	57,0±11,0
CF NYHA III/IV (n/%)	25/5,0	44/10,4	1/0,5	ND	20/17,2	ND	6/7,9
FA (n/%)	101/20,5	13/3,1	0	0	ND	2/2,2	ND
FEVE (%)	49,3±14,2	ND	57,5±10,3	61(45-68)*	42,4±15,7	47,0±13,0	39,0±12,0
TVNS (n/%)	273/55,3	197/46,5	42/22,8	nd	59/50,9	ND	ND
Cardiomegalia ao RX tórax (n/%)	280/56,8	120/30,3	33/17,9	108/28,9	ND	ND	ND
MPD (n/%)	493/100	0	0	0	0	13/14,4	0
iECA/BRA (n/%)	372/77,5	8/1,9	ND	204/54,7**	ND	ND	67/88,1
Beta-bloqueador (n/%)	287/58,2	1/0,2	ND	59/15,8**	38/32,7	37/41,1	69/90,8
Espironolactona (n/%)	105/21,3	ND	ND	51/13,7	ND	ND	35/46,0
Amiodarona (n/%)	82/16,6	149/35,1	ND	78/20,9	90/77,6	90/100,0	69/90,8
Mortalidade anual (%)	8,1	4,0	1,1	3,5	7,1	16,4	4,7
Mortalidade súbita anual (%)	2,6	2,5	ND	2,1	0	1,0	0,5
Seguimento médio (meses)	32±10	95±38	74±17	66±44	45±32	25±19	33±16

CCC - cardiopatia chagásica crônica; CDI - cardioversor-desfibrilador implantável; CF – classe funcional; ND - não disponível; FA – fibrilação atrial; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; MPD – marcapasso definitivo; iECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina II;

*mediana de FEVE; **última visita

Na comparação da causa de óbito conforme grupo de risco definido pelo escore observamos que a MS foi a principal causa de óbito considerando as causas cardiovasculares dos grupos de baixo e médio risco, a despeito de FEVE média maior que 50% nestes grupos. No grupo de alto risco, embora com menor taxa em relação à morte por IC, ainda foi a responsável por quase 40% dos casos.

Assim, pode-se considerar que este estudo demonstrou de forma consistente a evolução desfavorável de portadores de MPD com CCC, definindo preditores de risco semelhantes aos de outros estudos que não incluíram pacientes com MPD.

Limitações

A análise do presente estudo deve levar em consideração o seu desenho observacional e as limitações inerentes à metodologia utilizada.

Variáveis relevantes relacionadas à estimulação cardíaca ou à informações obtidas pela avaliação eletrônica do dispositivo não foram coletadas e analisadas, como posição do eletrodo de estimulação no ventrículo direito, carga de TVNS, e frequência ventricular máxima da TVNS.

O reduzido número de pacientes em CF NYHA III ou IV determinou amplo intervalo de confiança nas análises uni e multivariada.

Apesar da validação interna no modelo ter sido satisfatória, a falta de validação externa é uma limitação importante, e sua realização deve ser encorajada.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

A análise prospectiva de coorte de portadores de CCC e MPD de hospital de atenção terciária, em seguimento de médio prazo, demonstrou as seguintes variáveis preditoras de morte: CF IC NYHA III/IV, cardiomegalia à radiografia de tórax, FEVE \leq 40%, sexo masculino e fibrilação atrial.

Essas variáveis, elencadas e submetidas à análise de validação interna permitiram a elaboração de escore de risco de mortalidade de fácil aplicabilidade. O uso desse escore deverá servir de ferramenta para novos estudos de validação clínica.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Rassi AJ, Dias JCP, Marin-Neto JA. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart*. 2009;95:524-34.
2. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica*. 2010;115:14-21.
3. Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):31-40.
4. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:33-43.
5. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(Suppl 3):1-48.
6. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375:1388-402.
7. Punekollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):279-83.

8. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(11):949-58.
9. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127:1105-15.
10. Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl. I):152-8.
11. Rassi AJ, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76:75-85.
12. Terzi FVO, Siqueira AGF, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Alterações contráteis segmentares e sua associação com arritmias ventriculares complexas, em pacientes chagásicos com eletrocardiograma normal ou borderline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(5):557-61.
13. Rincon LG, Rocha MOCR, Pires MTB, Oliveira BG, Barros VCV, Barros MVL, Ribeiro ALP. Perfil clínico de pacientes chagásicos e não-chagásicos portadores de marcapasso cardíaco artificial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(3):245-9.
14. Costa R, Rassi A, Leão MIP. Estudo clínico e epidemiológico de pacientes submetidos a implante de marcapasso cardíaco artificial permanente: comparação dos portadores da doença de Chagas com os de doenças degenerativas do sistema de condução. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(2):107-14.

15. Rassi AJ, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.
16. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90:3098-102.
17. Lopes ER. Sudden death in patients with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(Suppl. I):321-4.
18. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima ACP, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: Role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:239-47.
19. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2176.
20. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 1990;54:367-71.
21. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:574-7.

22. Lorga Filho AM. The influence of sustained ventricular tachycardia on the long term survival of clinically treated chagasic patients: A case-control study. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2002.
23. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(1):54-62.
24. 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;18:1236-40.
25. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB, Greco OT, Vitola J, Machado NCS, et al. Predictors of mortality in chronic Chagas heart disease – long-term follow-up of 987 subjects for up to 22 years. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(suppl C):107C.
26. Ribeiro ALP, Cavalcanti PS, Lombardi F, Nunes MCP, Barros MVL, Rocha MOCR. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:502-9.
27. Rassi AJ, Rassi A. Predicting prognosis in patients with Chagas disease: Why are the results of various studies so different? *Int J Cardiol.* 2010;145(1):64-5.
28. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1964-70.

29. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878-85.
30. Martinelli MF, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:563-70.
31. Bestetti RB, Santos CRF, Machado OB. Clinical profile of patients with Chagas' disease before and during sustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*. 1990;29:39-46.
32. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, Paola AAV. O impacto da síncope durante a apresentação clínica da taquicardia ventricular sustentada na mortalidade total e cardíaca de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:439-45.
33. Andrade ZA, Camara EJM, Sadigursky M, Andrade SG. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1988;50(3):209-12.
34. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation*. 1987;75:1140-5.
35. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1037-44.
36. Rassi AJ, Rassi SG, Rassi A. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. A systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-8.

37. Rassi A, Rassi Jr A, Faria GHDC. História natural do bloqueio atrioventricular total de etiologia chagásica. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59(supl II):191.
38. Dias JCP, Kloentzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1968;10:158-62.
39. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108(3):305-12.
40. 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.* 1995;65(4):377-87.
41. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, De Cecco F, et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. *Heart.* 2006;92:403-4.
42. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl. I):167-80.
43. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio RC, Gerken L, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:113-6.
44. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43:27-38.

-
45. Muratore CA, Baranchuk A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:593-601.
 46. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):300-16.
 47. Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;187:700-4.
 48. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart.* 2015;10(3):167-72.
 49. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CD, de Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop Project): a cohort profile. *BMJ Open.* 2016;6(5): e011181.
 50. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.
 51. Vanegas Cadavid DI. Marcapassos na doença de chagas. *Rev Latino Americana MCP y Arritmias.* 2008;21:70-6.

-
52. Bestetti A, Otaviano AP, Silva AC, Theodoropoulos TA, Codeiro JA. Adverse effect of pacemaker implantation on the natural history of patients with chronic heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7(suppl1):231.
 53. Rincon LG, Rocha MOC, Pires MTB, Oliveira BG, Barros VCV, Barros MVL, et al. Perfil clínico de pacientes chagásicos e não-chagásicos portadores de marcapasso cardíaco artificial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(3):245-9.
 54. Wilkoff B, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA*. 2002;288:3115-23.
 55. Tavares RS, Martinelli MF, Oliveira JC, Lima CEB, Martins DGMC, Guirão CI, et al. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):152-8.
 56. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
 57. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64:1227-34.
 58. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-71.
 59. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e210-e238.

-
60. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):403-69.
 61. Allison PD. *Logistic Regression Using SAS: Theory and Application*. 2^a ed. Cary: SAS Institute; 2012.
 62. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 2013.
 63. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:774-81.
 64. Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol*. 2002;55: 1054-5.
 65. Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*. 1955;3:375-86.
 66. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*. 2010; 16:293-300.

-
67. Martinelli M, Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;110:1040-5.
 68. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12): 873-80.
 69. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2109-16.
 70. Kim EJ, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J.* 2016;177: 138-44.
 71. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:502-9.
 72. Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, He L, Lichtenberger P, Viles-Gonzalez J, et al. The prevalence of atrial fibrillation and conduction abnormalities in Chagas' disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:161-9.
 73. Costa R, Rassi A, Leão MIP. Clinical and epidemiological characteristics of patients with Chagas' disease submitted to

- permanent cardiac pacemaker implantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2004;19(2):107-14.
74. Arce M, Van Grieken J, Femenía F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(12):1494-7.
75. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1111-20.
76. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:167-72.
77. Stambler BS, Ellenbogen KA, Orav EJ, Sgarbossa EB, Estes NA, Rizo-Patron C, et al. Predictors and clinical impact of atrial fibrillation after pacemaker implantation in elderly patients treated with dual chamber versus ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26:2000-7.
78. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32(6):686-96.
79. Ricci RP, Botto GL, Benezet JM, Nielsen JC, Roy LD, Piot O, et al. Association between ventricular pacing and persistent atrial fibrillation in patients indicated to elective pacemaker replacement: Results of the Prefer for Elective Replacement MVP (PreFER MVP) randomized study. *Heart Rhythm.* 2015;12:2239-46.

-
80. De Cicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):719-24.
 81. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;112:437.
 82. Pisarczyk MJ, Ross AM. Cardiac measurements in hypertension: echocardiogram, electrocardiogram and X-ray comparison. *Am J Cardiol*. 1976;37:162-5.
 83. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-HeFT studies. *Circulation*. 1993;87:102-10.
 84. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JÁ, et. 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.
 85. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzmán S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart*. 2003;89:1186-90.
 86. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1057-65.

-
87. Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):223-9.
 88. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1944-6.
 89. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2016 Jul 5.
 90. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(11):974-84.
 91. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-93.
 92. Yu C-M, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361:2123-34.
 93. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicenter international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2011;13:633-41.

94. Jastrzebski M. Nonsustained pacemaker-mediated tachycardia during biventricular pacing: what is the mechanism? *Heart Rhythm*. 2009; 6(10):1528-30.