



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**MESTRADO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**IEDA PRATA COSTA**

**O ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO NA ESTRATIFICAÇÃO  
DO RISCO EM PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS  
CLASSIFICADOS SEGUNDO ESCORE DE RASSI**

**Fortaleza – CE**

**2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- C872e Costa, Ieda Prata.  
O estudo eletrofisiológico na estratificação do risco em portadores de doença de chagas classificados segundo escore de Rassi / Ieda Prata Costa. – 2022.  
63 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha .
1. Doença de Chagas. 2. Morte súbita. 3. Técnicas Eletrofisiológicas Cardíacas. 4. Taquicardia ventricular. 5. Síncope. I. Título.
- CDD 616.1
-

**IEDA PRATA COSTA**

**O ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO NA ESTRATIFICAÇÃO  
DO RISCO EM PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS  
CLASSIFICADOS SEGUNDO ESCORE DE RASSI**

Dissertação do mestrado em  
ciências cardiovasculares da  
Universidade Federal do  
Ceará para obtenção de título  
de Mestre.

**Orientador: Dr. Eduardo Arrais Rocha**

**Fortaleza – CE**

**2022**

**IEDA PRATA COSTA**

**O ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO NA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO EM  
PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS CLASSIFICADOS SEGUNDO ESCORE  
DE RASSI**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Antônio Augusto Guimarães Lima**  
**Universidade Federal do Ceará**

---

**Prof. Dr. Luiz Eduardo Montenegro Camanho**  
**Hospital Pró- cardíaco - RJ**

---

**Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha**  
**Hospital Universitário Walter Cantídio**

**Fortaleza, 26/11/2022**

**Dedico este trabalho a Deus que me concedeu  
muitos dons, aos meus pais que sempre me  
incentivaram e aos meus filhos, Bruno e Davi,  
pela paciência neste período de ausência.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus colegas eletrofisiologistas, Ronaldo Távora, Roberto Farias e Almino Rocha, por me ajudarem incansavelmente a realizar os estudos eletrofisiológicos e discutirem comigo as minúcias arritmológicas.

Agradeço a toda a equipe de enfermagem e técnica da cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC por toda a dedicação aos pacientes e por todo o profissionalismo.

Agradeço ao meu orientador Eduardo Arrais Rocha que tanto se dedicou para o nascimento deste projeto, por suas incansáveis revisões e críticas (sempre construtivas).

Agradeço ao Instituto Hesed pela forte intercessão junto a Deus.

Agradeço à minha família por todo carinho de sempre.

**" Ameis uns aos outros como eu vos amei." (Jesus)**

**Jo, 13,34**

## **RESUMO**

**Introdução:** A cardiopatia chagásica crônica (CCC) apresenta um conjunto de alterações estruturais que levam a uma alta morbimortalidade cardíaca. A morte súbita na CCC apresenta dificuldades na estratificação de risco. O estudo eletrofisiológico (EEF) poderá fornecer novos preditores de risco de eventos cardiovasculares nessa população.

**Objetivo primário:** Analisar a associação entre a progressão do escore de Rassi com desfechos no EEF em pacientes com CCC.

**Material e Método:** Trata-se de um estudo tipo coorte prospectivo que incluiu 59 pacientes com diagnóstico da infecção pelo T. cruzi. Esses pacientes foram submetidos à avaliação clínica e a exames complementares, e classificados segundo Escore de Rassi. Em sequência, foram submetidos a EEF com ou sem utilização de drogas antiarrítmicas. Os desfechos foram: presença de doença nó sinusal (tempo de recuperação do nó sinusal corrigido >550ms), distúrbios graves do sistema de condução (intervalo HV >70ms ou duplo HIS) e/ou indução de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular (TV/FV). Na análise estatística, para as variáveis qualitativas ou quantitativas ordinais, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis; para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher, sendo considerado significativo um  $p < 0,05$ . Foi utilizado o teste de Mantel - Haenszel, para avaliar a independência das variáveis.

**Resultados:** A idade média dos pacientes foi 58 anos, sendo 64,4% do sexo masculino. A média do Escore de Rassi foi 8,7+ 4,5 pontos, sendo 39,5% pacientes do baixo risco; 38,9% de risco intermediário e 27,1% de alto risco. A classe funcional (CF)NYHA III/ IV foi evidenciada em 10,2% dos pacientes, sendo a baixa voltagem do QRS foi vista em 30,5%. E, em 49,2% tinham cardiomegalia, 61% tinham TVNS e 62,7% tinham alteração segmentar ou global VE. O EEF foi alterado em 57,6% pacientes, sendo 3,4% por DNS, 6,8% por HV prolongado e 52,5% por TV/FV. O EEF teve desfechos em 35% do grupo baixo, 60,9% do intermediário e 81,3% do alto risco de Rassi ( $p=0,02$ ). O EEF teve desfecho em 71,1% pacientes e 33,3%, respectivamente com e sem síncope e/ou pré-síncope ( $p=0,015$ ), com uma razão de chances para o desfecho no EEF de 2,45 (IC95%: 1,2-4,9;  $p=0,012$ ). Pacientes com TVNS ao Holter apresentaram 57,1% EEF com desfechos e sem TVNS 58,3% ( $p=0,96$ ). A progressiva diminuição da FE está associada à desfechos no EEF, FE<40% apresentou 80% de desfechos no EEF ( $p=0,04$ ) e 70% com alterações segmentares do VE apresentavam EEF com desfechos ( $p=0,01$ ). Não houve associação entre indução de TV/FV e a presença de aneurisma do VE ( $p=0,30$ ). A duração do QRS ( $p=0,2$ ) e a baixa voltagem do QRS ( $p=0,32$ ) não influenciaram os desfechos do EEF.

**Conclusões:** As alterações no EEF nos pacientes com CCC estão associadas à progressão do escore de Rassi. A presença de síncope/pré-síncope foi um preditor de desfechos no EEF independente do escore de Rassi. As variáveis clínicas FE <40% e alterações segmentares do VE ao ecocardiograma associaram-se com desfechos no EEF. A presença de aneurisma do ventrículo esquerdo, baixa voltagem do QRS, duração do QRS e TVNS ao Holter não se correlacionaram com desfechos no EEF.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; escore de Rassi; estudo eletrofisiológico; taquicardia ventricular; síncope.



## **ABSTRACT**

**Background:** Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC) presents a set of structural alterations that lead to high cardiac morbidity and mortality. Sudden death in CCC presents difficulties in risk stratification. The electrophysiological study (EPS) may provide new risk predictors cardiovascular events in this population.

**Primary objective:** To evaluate the association of EPS changes with the Rassi risk score in patients with CCC.

**Material and Methods:** This is a prospective cohort study that included 59 patients with diagnosed with *T. cruzi* infection. These patients were submitted to clinical evaluation and complementary exams and classified according to the Rassi score. Subsequently, they underwent EPS with or without the use of antiarrhythmic drugs. The EPS outcome are sinus node dysfunction, severe conduction system disorders - HV >70ms and VT/VF. For statistical analysis, for ordinal qualitative or quantitative variables, the Kruskal-Wallis test was used, for categorical variables, Fisher's exact test was used, with  $p < 0.05$  being considered. The Mantel - Haenszel test was used to assess the independence of the variables.

**Results:** A mean age of patients was 58 years being 64.4% male. The mean Rassi score was  $8.7 \pm 4.5$  points, with 39.5% being low-risk patients, 38.9% of intermediate risk and 27.1% of high risk. 10.2% had NYHA III/IV FC. Low QRS voltage was revealed in 30.5%, 49.2% had cardiomegaly, 61% had NSVT and 62.7% had segmental or global left ventricular (LV) alteration. The EEF was altered in 57.6% of the patients, 3.4% due to DNS, 6.8% due to prolonged VH and 52.5% due to VT/VF. EPS altered in 35% of the low group, 60.9% of the intermediate group and 81.3% of the high risk group ( $p = 0.02$ ). The EPS was altered in 71.1% patients with and 33.3% without syncope and/or pre-syncope ( $p = 0.015$ ); the odds ratio for EPS outcome was estimated at 2.4544 (95%CI: 1.2-4.9;  $p = 0.012$ ). Patients with NSVT on Holter showed 57.1% altered EPS and 58.3% without NSVT ( $p = 0.96$ ). There was association between an low EF and EPS outcome EF < 40% had 80% of outcomes in the EEF ( $p = 0.04$ ) and 70% with LV segmental alterations had altered EF ( $p = 0.01$ ). There was no association between VT and the presence of LV aneurysm ( $p = 0.30$ ). QRS width ( $p = 0.2$ ) and QRS low voltage ( $p = 0.32$ ) did not influence EEF outcomes.

**Conclusions:** Changes in EPS in patients with CCC are associated with progression of the Rassi score. The presence of syncope/pre-syncope was a predictor of negative EEF outcomes independent of Rassi risk. There was association between an low EF and LV segmental alterations with EPS outcome. The clinical variables presence of left ventricular aneurysm and NSVT on Holter, low QRS voltage and width QRS did not correlate with outcomes in the EEF.

**Keywords:** Chagas disease; Rassi score; electrophysiological study; ventricular tachycardia; syncope.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Distribuição global dos casos de doença de Chagas, 2018. ....	14
Figura 2. Curso natural da Infecção por T. Cruzi e doença de chagas. ....	14
Figura 3. Fatores de risco do escore de Rassi, classificação e mortalidade em 5 e 10 anos. ...	18
Figura 4. Etapas do estudo.....	22
Figura 5. Eletrocardiograma 1. Fibrilação atrial, BRD e BDAS .....	30
Figura 6. Eletrocardiograma 2. Taquicardia ventricular monomórfica com padrão de BRD ..	30
Figura 7. Eletrocardiograma 3. Extra-sístole ventriculares, BRD e BDAS .....	31
Figura 8. Eletrocardiograma 4. Baixa voltagem do QRS, BRD e bradicardia sinusal .....	32
Figura 9. Eletrocardiograma 5. Bloqueio de ramo esquerdo .....	32
Figura 10. Radiografia de tórax. Importante cardiomegalia (ICT=0,78) .....	33
Figura 11. Holter de 24h. Fibrilação atrial, BRD, ESV isoladas e episódios deTVNS.....	34
Figura 12. Estudo eletrofisiológico 1. HV prolongado (75ms) .....	37
Figura 13. Estudo eletrofisiológico 2. HV prolongado com duplo HIS (42 ms).....	37
Figura 14. Gráfico 1. Resultados do estudo eletrofisiológico. ....	38
Figura 15. Estudo eletrofisiológico 3. Taquicardia ventricular monomórfica induzida no EEF .....	39
Figura 16. Estudo eletrofisiológico 4 Taquicardia ventricular com padrão de BRD. . ....	39
Figura 17. Estudo eletrofisiológico 5.Taquicardia ventricular com padrão de BRE e FA .....	40
Figura 18. Gráfico 2. Resultado do estudo eletrofisiológico de acordo com o escore de Rassi. .....	41
Figura 19. Gráfico 3. Resultado do estudo eletrofisiológico – subdividido em TV, HV prolongado (>70ms) e DNS- doença do nó sinusal.....	41
Figura 20. Gráfico 4. EEF com desfechos em pacientes com e sem síncope e/ou pré-síncope. .....	42
Figura 21. Gráfico 5. EEF com desfechos em relação a presença de síncope e/ou pré-síncope, em geral e por grupos. ....	43
Figura 22. Gráfico 6. EEF com desfechos divididos por grupo de classificação e a presença ou ausência de TVNS ao Holter. ....	45
Figura 23. Gráfico 7. EEF com desfechos e a fração de ejeção do VE (FE).....	46
Figura 24. Gráfico 8. EEF com desfechos e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) nos diferentes grupos de Rassi.....	46

Figura 25. Gráfico 8. Percentual de indução de taquicardia ventricular (TV) em paciente com e sem aneurisma do VE nos diversos grupos de Rassi .....	47
Figura 26. Incidência de EEF com desfechos e a duração do QRS (em ms) ao ECG.....	48
Figura 27. Incidência de EEF com desfechos e a duração do QRS ao ECG nos diferentes grupos de risco de Rassi. ....	49
Figura 28. Incidência de EEF com desfechos e a baixa voltagem do QRS ao ECG.....	50
Figura 29. Percentual de EEF com desfechos e baixa voltagem do QRS nos diferentes grupos de risco de Rassi. ....	50
Figura 30. Percentual de EEF com desfechos e alterações segmentares do VE ao ecocardiograma.....	51
Figura 31. Percentual de EEF com desfechos x alterações segmentares do VE ao ecocardiograma nos grupos de risco de Rassi .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
ARV -	Alteração da repolarização ventricular
AVC -	Acidente vascular cerebral
BAV -	Bloqueio átrio-ventricular
BDAS -	Bloqueio divisional ântero-superior
BRD -	Bloqueio de ramo direito
BRE -	Bloqueio de ramo esquerdo
CCC -	Cardiopatia chagásica crônica
CF NYHA -	Classe funcional <i>New York Heart Association</i>
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DNS	Doença do nó sinusal
ECG -	Eletrocardiograma
EEF -	Estudo eletrofisiológico
ESV	Extra-sístole ventricular
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FE -	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV -	Fibrilação ventricular
IC -	Insuficiência cardíaca
ICT -	Índice cardiotorácico
PWA -	Ponto de Wenckebach anterógrado
TRNSc -	Tempo de recuperação do nó sinusal corrigido
TVNS -	Taquicardia ventricular não-sustentada
TV -	Taquicardia ventricular
VE -	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.</b>	<b>Epidemiologia .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.</b>	<b>Etiopatogenia e fisiopatologia.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.</b>	<b>Manifestações clínicas e classificação.....</b>	<b>15</b>
<b>1.4.</b>	<b>Prognóstico e estratificação de risco .....</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1.</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>Material e método .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1.</b>	<b>Etapas do estudo .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.</b>	<b>Variáveis analisadas .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3.</b>	<b>Análise estatística: .....</b>	<b>26</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1.</b>	<b>Características Clínicas .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.</b>	<b>Características Complementares.....</b>	<b>28</b>
4.2.1.	Eletrocardiograma.....	28
4.2.2.	Radiografia de tórax .....	33
4.2.3.	Holter de 24hs .....	33
4.2.4.	Ecocardiograma .....	34
<b>4.3.</b>	<b>Dados do estudo eletrofisiológico.....</b>	<b>35</b>
<b>4.4.</b>	<b>Análise comparativa dos dados .....</b>	<b>40</b>
4.4.1.	Grupos de risco de Rassi X EEF com desfechos.....	40
4.4.2.	Síncope e/ou pré-síncope X EEF com desfechos .....	42
4.4.3.	TVNS ao holter X EEF com desfechos .....	43
4.4.4.	Fração de ejeção X EEF com desfechos .....	45
4.4.5.	Aneurisma do VE X Indução de TV/FV .....	47
4.4.6.	Duração do QRS X EEF com desfechos.....	48
4.4.7.	Baixa voltagem do QRS X EEF com desfechos.....	49
4.4.8.	Alterações segmentares do VE ao ecocardiograma X EEF com desfechos	50
4.4.9.	Conduta e seguimento dos pacientes.....	51
<b>5.</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Limitações .....</b>	<b>58</b>

<b>7.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Referências: .....</b>	<b>60</b>

## 1. Introdução

### 1.1. Epidemiologia

A doença de Chagas é um problema de saúde pública grave, principalmente na América Latina, com estimativa de 6-7 milhões de pessoas infectadas cronicamente e aproximadamente 200-300 mil novos casos a cada ano.(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010)

A Organização mundial de saúde (OMS) estima que ocorram 50.000 mortes /ano por cardiomiopatia chagásica. Destes, 60%, 25% e 15% são relacionados à morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral - AVC, respectivamente. (BESTETTI; CARDINALLI-NETO, 2008)(RASSI *et al.*, 2006)(BESTETTI *et al.*, 1996) Numa recente metáanálise com 52 estudos(CHADALAWADA *et al.*, 2021), a taxa de mortalidade total anual foi de 7,9% ( IC 95%: 6,3-10,1%) nos pacientes com CCC.

A prevalência de amostras reagentes para doença de Chagas na fase crônica da doença, segundo dados do Laboratório Central de Saúde Pública do estado do Ceará (LACEN), variou de 3,2% em 2015 a 2,4% em 2019. Apresentou uma taxa de 0,6 óbito/100.000 habitantes (275 óbitos) em 2019. (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ, 2021)

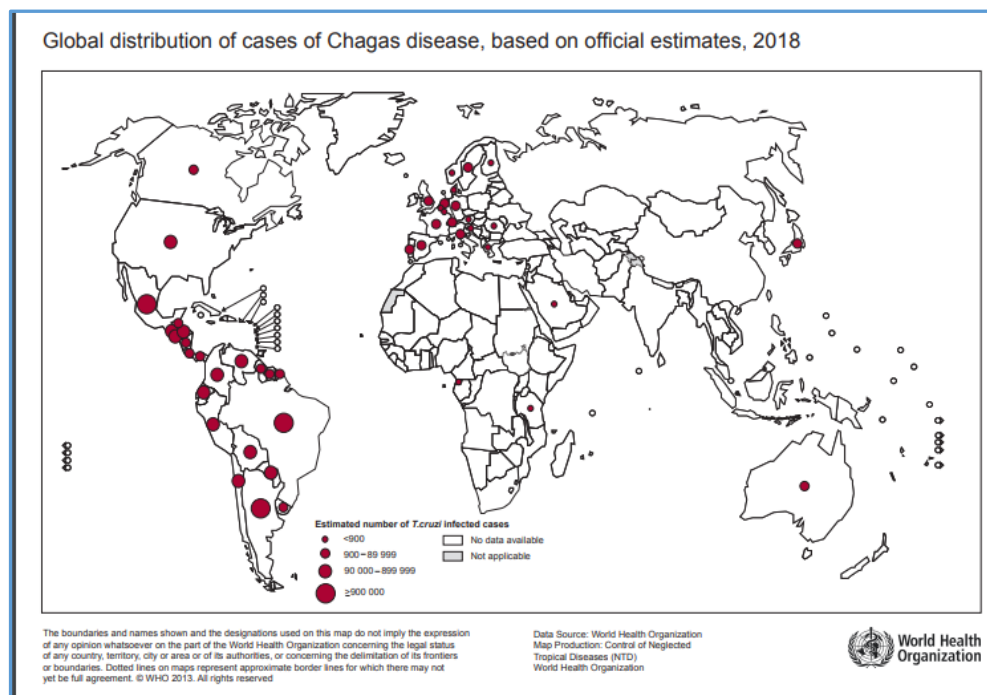


Figura 1. Distribuição global dos casos de doença de Chagas, 2018. Centro de doenças tropicais, Organização mundial de saúde. (1)

## 1.2. Etiopatogenia e fisiopatologia

A doença de chagas ou tripanossomíase é causada pela infecção do parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. A principal forma de transmissão da doença de Chagas é a vetorial (80% casos), pela picada dos insetos hematófagos da família *Reduviidae*, pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*, que são popularmente conhecidos como barbeiro, bicudo ou “chupão”. O *T. cruzi*, presente nas fezes do barbeiro é arrastado para o orifício da picada e, quando o indivíduo coça o local, acaba por propiciar a penetração do parasita contido nas excreções do barbeiro, causando a infecção. Os outros meios de transmissão são via congênita, via transfusional, via oral, acidental e transmissão por transplante de órgãos.

Após um período de incubação de 2 a 3 semanas, a infecção por *T. cruzi* é manifestada pela presença de um grande número de parasitas na corrente sanguínea e em vários tecidos. A infecção aguda é acompanhada por uma ativação excessiva do sistema imunológico, que inclui citocinemia (níveis plasmáticos elevados de citocinas), intensa ativação de células B e T, linfadenopatia, esplenomegalia e intensos processos inflamatórios associados ao parasita dentro dos tecidos. A fase aguda é seguida pelo desenvolvimento de imunidade, levando ao controle da parasitemia e parasitismo (níveis de parasitas nos tecidos). A fase crônica ao longo da vida é mantida com parasitemia e parasitismo. (figura 2) (JUNQUEIRA *et al.*, 2010)

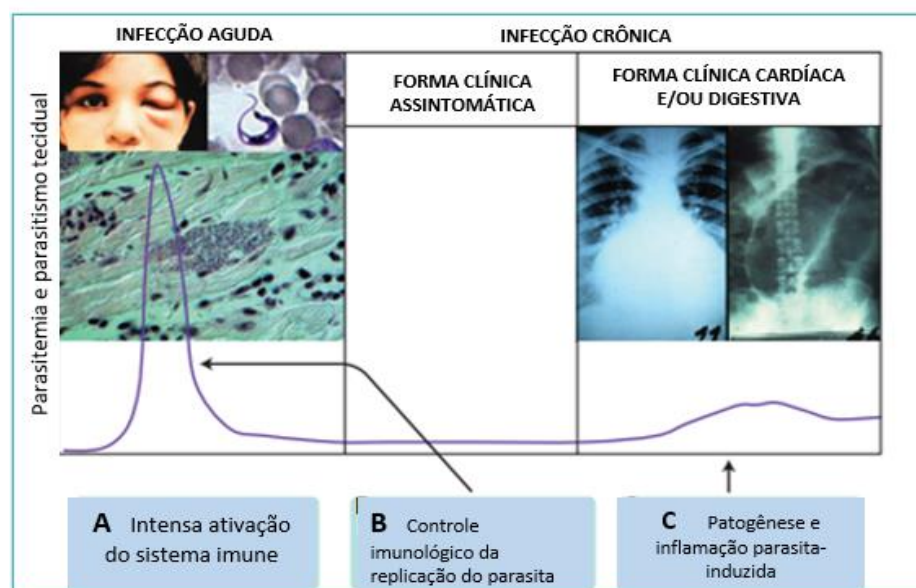


Figura 2. Curso natural da Infecção por *T. Cruzii* e doença de chagas. Adaptado de Junqueira C (JUNQUEIRA *et al.*, 2010)



A cardiopatia chagásica é caracterizada como uma cardiomiopatia dilatada que, devido à inflamação crônica e persistente, provoca destruição progressiva do tecido cardíaco. São vários os mecanismos inflamatórios, degenerativos e fibróticos que contribuem para a patogenia dessas lesões causadas pelo T. *Cruzi* direta ou indiretamente no tecido especializado de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso intramural. Essas lesões levam à instalação dos distúrbios diversos que evidenciamos nessa doença, como: disfunção miocárdica, disfunção sinusal, bloqueios atrioventriculares e intraventriculares, arritmias ventriculares por reentrada e discinesias ou aneurismas ventriculares que predispõem a complicações tromboembólicas. Focos inflamatórios e áreas de fibrose no miocárdio ventricular (mais comumente na região ínfero-lateral do VE)(ROMERO *et al.*, 2021) podem produzir alterações eletrofisiológicas que geram reentrada, principal mecanismo eletrofisiológico das taquiarritmias ventriculares malignas, que acarretam morte súbita, mesmo em pacientes sem insuficiência cardíaca ou grave disfunção do VE. (CASTRO *et al.*, 2011)

### **1.3. Manifestações clínicas e classificação**

A doença de Chagas se apresenta de forma aguda ou crônica. A fase aguda geralmente é assintomática ou oligossintomática. A fase crônica ocorre em torno de 20 anos após a infecção inicial.(SIMÕES *et al.*, 2018)

Na forma crônica, encontramos quatro formas possíveis de evolução da doença: a forma indeterminada, a forma cardíaca pura, a forma digestiva pura e a forma mista. Cerca de 30% dos pacientes desenvolverão a forma cardíaca pura e, 10% a forma digestiva pura ou mista, e os demais permanecerão com na forma indeterminada (60%) durante toda a vida. (DIAS *et al.*, 2016) A fase crônica pode ser classificada em estágios A, B, C e D, conforme recomendações internacionais. (HEIDENREICH *et al.*, 2022) O estágio A consiste na fase indeterminada, na qual os pacientes têm sorologia positiva, são assintomáticos e têm ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma normais. O estágio B1 consiste em pacientes assintomáticos para insuficiência cardíaca (IC), com cardiopatia estrutural evidenciadas ao ECG ou ecocardiograma, mas sem disfunção ventricular. O estágio B2 consiste em pacientes assintomáticos para insuficiência cardíaca com cardiopatia estrutural evidenciadas ao ECG ou ecocardiograma com disfunção ventricular. O estágio C consiste em pacientes com disfunção ventricular esquerda e sintomas atuais ou progressos de IC. O estágio D engloba os pacientes com IC classe funcional NYHA IV, refratária ao tratamento clínico. (CASTRO *et al.*, 2011)

As manifestações clínicas da doença de Chagas resultam de anormalidades na condução elétrica, disfunção miocárdica contrátil, arritmias ou tromboembolismos. (NUNES *et al.*, 2018-) Os sintomas de IC são: dispnéia aos esforços, ortopnéia, edema de membros inferiores, tosse. Os sintomas relacionadas às arritmias incluem: palpitações, tontura, pré-síncope ou síncope. As arritmias na cardiopatia chagásica crônica (CCC) são: 1.taquiarritmias: atriais e ventriculares e 2. bradiarritmias: distúrbios de condução atrio-ventricular, do nó sinusal e da condução intraventricular.

A morte súbita é a principal causa de óbito na CCC (55-65%), e apresenta como causas taquicardia/fibrilação ventricular (TV/FV) e assistolia, seguida por insuficiência cardíaca em 25-30% e embolia pulmonar ou cerebral ( 10-15%). (RASSI; RASSI; RASSI, 2001)

As anormalidades eletrocardiográficas mais comuns na CCC são: bloqueio de ramo direito (BRD) com ou sem bloqueio divisional antero-superior (BDAS), bloqueios atrio-ventriculares, bradicardia sinusal, fibrilação atrial, extra-sístoles ventriculares polimórficas, taquicardia ventricular não-sustentada, ondas Q patológicas e anormalidades da onda T e segmento ST. Alterações menos comuns são: bloqueio de ramo esquerdo, BRD incompleto, BDAS isolado, disfunção do nó sinusal. (RIBEIRO *et al.*, 2014)

Extra-sístoles ventriculares isoladas ou pareadas, polimórficas ou monomórficas e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) são comuns no Holter. A TVNS ao Holter 24h tem prevalência mais alta que as outras cardiopatias e está presente em 40% dos pacientes com alterações moderadas da contratilidade do VE, e em 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca. (FILHO *et al.*, 2000)

As características ecocardiográficas mais comuns da CCC são: alterações segmentares da mobilidade das paredes do VE (principalmente inferior, ínfero-lateral, usualmente segmentos basais e ápice do VE), aneurisma do VE, disfunção sistólica do VE, cardiomiopatia dilatada, disfunção do ventrículo direito, trombo mural, principalmente no ápice.(NUNES *et al.*, 2018-)

#### **1.4. Prognóstico e estratificação de risco**

A morte na doença de Chagas frequentemente resulta do envolvimento cardíaco e raramente de causas não cardíacas, como megaesôfago/megacólon e fenômenos tromboembólicos. Entretanto, o acometimento cardíaco tem um curso clínico e prognóstico bastante variável, por isso a identificação dos pacientes em risco de morte continua sendo um

desafio.(RASSI; RASSI; RASSI, 2001) Vários fatores tem sido associados ao risco de morte na CCC: disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca(CHADALAWADA *et al.*, 2021), TVNS, bradiarritmias importantes, síncope e parada cardíaca prévia, BNP anormal(DI LORENZO OLIVEIRA *et al.*, 2020), fibrose cardíaca na ressonância magnética(SENRA *et al.*, 2018).

As arritmias ventriculares aumentam o risco de morte súbita e estão associadas as múltiplas áreas cicatriciais no miocárdio e epicárdio. O aumento do diâmetro das cavidades e a presença de aneurisma apical constituem importantes fontes de trombos murais, aumentando o risco de fenômenos tromboembólicos. O prognóstico se agrava à medida que o quadro de insuficiência cardíaca progride e as arritmias se tornam incontroláveis. Porém, na CCC o risco de morte súbita acontece mesmo em pacientes com fração de ejeção normal, podendo chegar a 44%. (DE SOUZA *et al.*, 2015)

Rassi *et al.*(RASSI *et al.*, 2006) acompanharam 424 pacientes durante um período de 7,9 anos, tendo ocorrido 130 óbitos, sendo 81 (62,3%) morte súbita, 20 (15,4%) por IC e 12 (9,2%) por outras causas cardiovasculares (principalmente o AVC) e 16 (12,3%) por causas não-cardiovasculares. O estudo Rassi desenvolveu um escore de risco de morte a longo prazo em pacientes com CCC, baseando-se na presença de seis características clínicas que, em ordem decrescente de importância, são: classe funcional III ou IV (5 pontos), cardiomegalia à radiografia de tórax (5 pontos), alterações segmentares ou difusas da contratilidade do VE no ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos) e gênero masculino (2 pontos). Os pacientes são classificados como de risco baixo (escore 0 a 6 pontos), intermediário (escore 7 a 11 pontos) e alto (escore 12 a 20 pontos), com mortalidade de 10%, 44% e 84%, em 10 anos de seguimento nesse estudo, respectivamente. (Figura 3)

Esse escore mostrou-se efetivo para identificar pacientes do grupo de alto risco que poderão beneficiar-se de terapias que modificam a morbi-mortalidade, como o implante de um desfibrilador cardíaco, marcapasso ressinchronizador e transplante cardíaco.

FATOR DE RISCO	RAZÃO DE CHANCES	p	PONTOS
Classe funcional NYHA III ou IV	4,05	<0,001	5
Cardiomegalia à radiografia de tórax	3,43	<0,001	5
Alterações segmentares ou difusas da contratilidade do VE ao ecocardiograma	2,46	0,008	3
TV não-sustentada ao Holter	2,15	0,004	3
Baixa voltagem do QRS	1,87	0,039	2
Gênero masculino	1,72	0,030	2

TOTAL DE PONTOS	MORTALIDADE TOTAL		RISCO
	5 ANOS	10 ANOS	
0-6	2%	10%	BAIXO
7-11	18%	44%	INTERMEDIÁRIO
12-20	63%	84%	ALTO

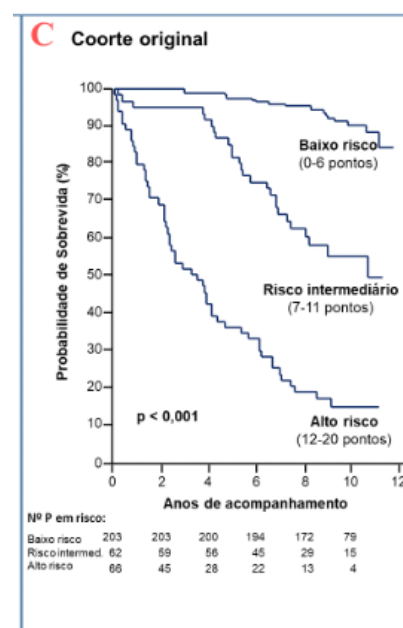


Figura 3. Fatores de risco do escore de Rassi. Classificação de risco do escore de Rassi e mortalidade em 5 e 10 anos. Modificado de Rassi et al. (RASSI *et al.*, 2006)

A insuficiência cardíaca progressiva é a principal causa de morte em estudos realizados em centros terciários de referência. (SILVA *et al.*, 2008) No estudo Rassi, a maioria dessas mortes (mais de 60%) foram repentinas, sendo a taxa de mortalidade global de 3,9% ao ano e a taxa de morte súbita de 2,4% ao ano. (RASSI *et al.*, 2006)

Grant e colaboradores (GRANT; RONIN; JAIN, 2016) analisaram o desempenho do escore de risco de Rassi, em amostra independente, numa coorte de 183 pacientes com doença de Chagas, com seguimento de 158 pacientes por 5 anos ou mais. O risco observado de mortalidade nas duas coortes foi semelhante, concluindo que a pontuação de Rassi é uma poderosa ferramenta também em análise pontual, tipo coorte, para estratificar o risco de morte em pacientes com doença de Chagas. Outra coorte independente, com 130 pacientes, também

validou o escore de Rassi, analisando a fibrose miocárdica na Ressonância magnética e associando com desfechos desfavoráveis, incluindo mortalidade. (SENRA *et al.*, 2018)

O estudo eletrofisiológico (EEF) é um método invasivo capaz de avaliar distúrbios graves do sistema de condução (intervalo HV prolongado > 55ms) e induzir arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular e fibrilação ventricular) ameaçadoras da vida em pacientes com suscetibilidade arritmica (cardiopatias estruturais ou doenças arritmogênicas genéticas).

O EEF tem, por décadas, sido usado para prognosticar o risco de morte súbita cardíaca dos pacientes, principalmente na cardiopatia isquêmica. Dados do estudo “Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators” (MUSTT)(BUXTON *et al.*, 1999) e do estudo multicêntrico MADIT I(MOSS *et al.*, 1996) (DAUBERT *et al.*, 2006) demonstram que em pacientes com cardiopatia isquêmica e disfunção sistólica ventricular esquerda, o EEF pode ajudar a identificar pacientes que estão em risco de morte súbita cardíaca. Na cardiomiopatia dilatada, o papel do EEF ainda é incerto. O estudo multicêntrico ReCONSIDER (GATZOULIS *et al.*, 2021) (estratificação de risco arritmico em cardiomiopatia dilatada não isquêmica), com término previsto para 2025, está avaliando os dados do EEF como estratificação de risco arritmico em pacientes com cardiomiopatia dilatada.

O EEF em pacientes portadores de CCC e taquicardia ventricular não sustentada é um exame capaz de prever o risco de morte cardíaca e morte geral após um seguimento médio 55,7 meses, como demonstra Silva *et al.*(LISBOA DA SILVA *et al.*, 2000). Neste estudo, a indução de taquicardia ventricular sustentada foi baixa (32%), mas se correlacionou com o aumento da mortalidade cardíaca e mortalidade total (valor preditivo negativo de 80% e 85%, respectivamente).

Leite e cols.(LEITE *et al.*, 2003) avaliaram que o estudo eletrofisiológico em 115 pacientes portadores de chagas com arritmias ventriculares tratados com drogas antiarrítmicas da classe III pode prever a eficácia destas drogas e ajudar a selecionar pacientes para implante de cardiodesfibrilador. 80% dos EEF induziram taquicardia ventricular. Estes pacientes foram divididos em três grupos: I- sem TV sustentada; II- TV sustentada bem tolerada; III- TV sustentada mal tolerada. A indutibilidade de arritmias ventriculares sustentadas mal toleradas associou-se à uma maior mortalidade no período de seguimento médio de 52±32 meses quando comparado ao grupo que não induziu arritmias no estudo eletrofisiológico (p<0,001). O valor preditivo positivo da indução de taquicardia ventricular mal tolerada no estudo eletrofisiológico

após uso de amiodarona e sotalol para ocorrência de morte súbita foi 49% e o valor preditivo negativo foi de 94%.

Um estudo tipo coorte incluiu 47 pacientes com CCC que foram submetidos à estudo eletrofisiológico. A indução de taquicardia ventricular sustentada ao estudo eletrofisiológico aconteceu em 25% dos pacientes e correlacionou-se com algumas variáveis clínicas como: história de síncope, uso de amiodarona, hipotensão, nível sérico de creatinina e potássio e duração do QRS. Porém, apenas o uso de amiodarona foi um fator preditor independente neste estudo.(CARDINALLI-NETO *et al.*, 2015)

Segundo a diretriz da Sociedade brasileira de cardiologia para diagnóstico e tratamento da doença de chagas(MARIN-NETO *et al.*, 2022), o EEF é capaz de identificar pacientes com maior risco de arritmias fatais e óbito, porém seu papel para guiar terapias como implante de CDI permanece indefinido. Nesta mesma diretriz, na definição da terapêutica para prevenção primária de morte súbita em pacientes com síncope e pré-síncope e TVNS com impregnação de drogas antiarrítmicas, a indutibilidade de TV ao EEF é um dado para indicação de CDI. Na prevenção secundária, a indução de TV ao EEF em pacientes com síncope e FE<40% apresenta forte recomendação para implante de CDI.

Desta forma, o papel do estudo eletrofisiológico na CCC para avaliação do risco de morte na cardiopatia chagásica ainda precisa ser consolidado. Os trabalhos publicados mostram uma casuística pequena, taxa de indução de taquicardia ventricular muito variável e a correlação com fatores de risco e mortalidade pouco esclarecedora.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral:**

Analisar a associação entre a progressão do escore de Rassi com desfechos (doença nó sinusal, distúrbios graves do sistema de condução e/ou indução de TV/FV) no estudo eletrofisiológico invasivo em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

### **2.2. Objetivos Específicos:**

1. Comparar os resultados do estudo eletrofisiológico invasivo nos diferentes grupos do escore de Rassi (grupos de baixo, médio e alto risco).
2. Avaliar a associação de síncope e pré-síncope com desfechos no EEF em pacientes com CCC.
3. Avaliar a associação de variáveis clínicas independentes (FE, TVNS ao Holter, alterações segmentares ao ecocardiograma, duração do QRS e baixa voltagem do QRS) com desfechos no EEF em pacientes com CCC.
4. Avaliar a associação de aneurisma do ventrículo esquerdo com indução de TV no EEF em pacientes com CCC.

### **3. Material e método:**

Trata-se de um estudo tipo coorte prospectivo que selecionou 67 pacientes consecutivos com diagnóstico da infecção pelo T. cruzi confirmado com testes sorológicos (quimioluminescência, ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI)), provenientes de dois centros- Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart.

Os critérios de inclusão foram: portadores de cardiopatia chagásica crônica em qualquer estágio da doença.

Os critérios de exclusão foram: cardiopatia chagásica aguda, idade menor que 18 anos, implante cardiodesfibrilador prévio e recusa a realizar estudo eletrofisiológico.

#### **3.1. Etapas do estudo:**

Os pacientes portadores de CCC foram submetidos à avaliação médica com consultas para realização de anamnese e exame físico no ambulatório/emergência dos hospitais.

Após consulta médica, foram submetidos a exames complementares descritos a seguir. Ao término desta etapa, os pacientes foram classificados segundo escore de Rassi.

Os pacientes analisados e classificados segundo escore de Rassi foram submetidos ao EEF com ou sem utilização de drogas antiarrítmicas. O EEF foi realizado sob sedação anestésica e anestesia local na sala de hemodinâmica. (figura 4)

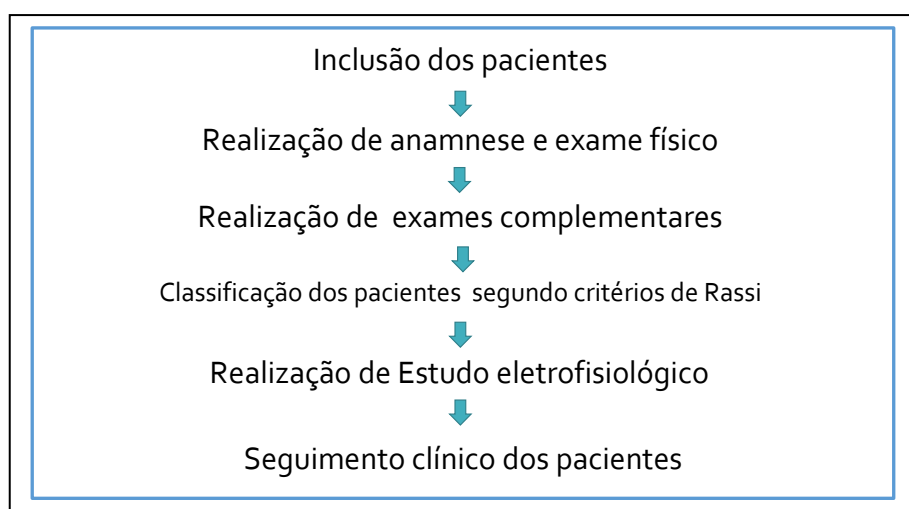


Figura 4. Etapas do estudo.



### 3.2. Variáveis analisadas:

As variáveis básicas analisadas da população foram:

1) Variáveis clínicas: idade, sexo, classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA), comorbidades, medicações em uso (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio, bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), espironolactona, furosemida, sacubitril/BRA e antiarrítmicos), história de síncope, pré-síncope e tonturas, história de palpitações, história de morte súbita abortada. Em relação à síncope, foi questionado se houve pródromos, qual status postural, tempo de recuperação e sintomas após acordar.

2) Variáveis complementares: eletrocardiografia, radiografia de tórax, ecocardiografia e holter de 24 horas.

a. Anormalidades eletrocardiográficas foram classificadas de acordo com o código de Minnesota modificado adaptado para doença de Chagas (MAGUIRE *et al.*, 1982)(LÁZZARI *et al.*, 1998)(SAMESIMA; PASTORE, 2022). Foram avaliadas a presença de: disfunção sinusal, ectopias supraventriculares ou ventriculares, sinais de sobrecarga do ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e ventrículo direito, bloqueios de ramos, baixa voltagem QRS, onda Q, alteração de repolarização ventricular, alargamento do intervalo QT e presença de bloqueios átrio ventriculares- BAV (primeiro, segundo ou terceiro grau).

b. O ecocardiograma apresenta recomendação de utilização Classe I para diagnóstico e estratificação de risco em portadores de doença de Chagas.(DIRETRIZES DAS INDICAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA, 2009) No ecocardiograma foram analisadas as seguintes variáveis, sendo os valores normais considerados segundo as diretrizes internacionais(LANG *et al.*, 2015): dimensões do VE sistólica ( $32,4 \pm 3,7$ mm) e diastólica ( $50,2 \pm 4,1$ mm); volume do átrio esquerdo ( $16-34$ ml/m<sup>2</sup>), função ventricular esquerda ( $52 - 72\%$ ) e diâmetro do ventrículo direito ( $25 - 41$ mm) e função ventricular direita ( $58 \pm 6.5\%$ ). A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada calculando a fração de ejeção usando medições em modo-M com o método de Teichholz e pelo método de Simpson subjetivamente avaliada com ecocardiografia bidimensional. A função ventricular do ventrículo esquerdo (FE) foi classificada, de acordo com diretriz de insuficiência cardíaca

publicada em 2022(HEIDENREICH *et al.*, 2022), como: 1. Normal: FE maior ou igual a 50%, 2. Disfunção sistólica moderada: FE entre 41 e 49% ou 3. Disfunção importante: FE menor que 40%. Do mesmo modo, os diâmetros diastólico e sistólico final do VE (DDVE e DSVE) e o tamanho do átrio esquerdo (AE) foram classificados como normal, levemente, moderadamente e severamente aumentado. A função do ventrículo direito foi analisada por ser um fator preditor independente de morte nestes pacientes. (NUNES *et al.*, 2008) Foram avaliados também a presença de alterações no miocárdio como alterações segmentares no movimento da parede ventricular e a presença de aneurisma apical e trombos.(MACEDO *et al.*, 2015)

c. A cardiomegalia na radiografia de tórax foi definida como índice cardiotorácico maior que 0,5.

d. No exame de Holter de 24h, foram analisados: frequência cardíaca média, o número total de extrassístoles supraventriculares e ventriculares, episódios de taquicardia atrial e ventricular (definida como três ou mais complexos ventriculares prematuros consecutivos com uma frequência cardíaca de mais de 100 batimentos por minuto), tipo de arritmia ventricular (monomórfica ou polimórfica), presença de BAV (primeiro, segundo ou terceiro grau) e de bloqueios de ramos, presença de pausas ventriculares > 2,0 segundos e a presença de bloqueio sinoatrial.

Os pacientes foram estratificados de acordo com risco de morte de Rassi, que utilizou 6 fatores prognósticos independentes: classe funcional III ou IV (5 pontos), cardiomegalia à radiografia de tórax (5 pontos), disfunção ventricular no ECO (3 pontos), taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos) e gênero masculino (2 pontos). Posteriormente, foram classificados como de risco baixo (escore 0 a 6 pontos), intermediário (escore 7 a 11 pontos) e alto (escore 12 a 20 pontos).

Foi definido como desfecho no EEF as seguintes alterações: presença de doença nó sinusal (tempo de recuperação do nó sinusal corrigido >550ms), distúrbios graves do sistema de condução (intervalo HV >70ms ou duplo HIS) e/ou indução de TV/FV.

O EEF foi realizado através de registro no sistema de poligrafo de 32 canais, onde houve o registro de eletrocardiograma de superfície (12 derivações) e eletrograma intracavitário (registro de átrio-A, HIS- H e ventrículo-V). O paciente foi colocado em decúbito dorsal e submetido à duas ou três punções de veia femoral ou jugular, onde foram posicionados cateteres

de eletrofisiologia quadripolares fixos ou deflectíveis em átrio direito, ventrículo direito e HIS. O protocolo utilizado no EEF foi semelhante para todos os pacientes independente do escore de Rassi. Não pode haver cegamento do examinador.

No estudo eletrofisiológico diagnóstico, foram realizados as seguintes medidas basais: medidas do intervalo QRS, PR, A-A, V-V, QT, AH, intervalo H-H e HV. Foram realizadas estimulações atrial e ventricular para avaliação do tempo de recuperação do nó sinusal, ponto de Wenckebach anterógrado e retrógrado, respectivamente, além do período refratário atrial e ventricular. O tempo de recuperação do nó sinusal corrigido (TRNSc) foi calculado com ciclo de base (intervalo A-A) menos o intervalo A-A após o último átrio-A estimulado com ciclo de 600ms e 400ms por 60 segundos. O tempo de recuperação do nó sinusal corrigido foi considerado normal se  $< 550$ ms. O intervalo H-H foi normal até 25ms e intervalo HV até 55ms.

Foi realizada estimulação atrial programada com ciclos básicos de 600e 400ms com até 2 extra-estímulos e avaliado a indução de taquicardia supraventricular (taquicardia atrial, taquicardia por via acessória, taquicardia por reentrada nodal ou flutter/fibrilação atrial).

Foi realizada estimulação ventricular na ponta e via de saída do ventrículo direito com ciclos de base de 600ms e 400ms e até três extra-estímulos ventriculares com intervalo de acoplamento mínimo de 200ms, para verificar a indutibilidade de arritmias ventriculares. As arritmias ventriculares induzidas foram classificadas como: 1) Taquicardias Ventriculares (TV): sustentadas ou não-sustentadas e polimórficas ou monomórficas 2) Flutter ou fibrilação ventricular.

Foi realizada compressão do seio carotídeo bilateral para investigação de síncope, com compressão no seio carotídeo na região cervical por 10 segundos.

Após o estudo eletrofisiológico, os pacientes foram acompanhados em consulta médica em trinta dias para avaliação de complicações clínicas após o procedimento. De acordo com o resultado do estudo eletrofisiológico, os pacientes foram encaminhados para implante de marcapasso, cardiodesfibrilador e/ou ressincronizador ou acompanhamento clínico.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética dos hospitais Universitário Walter Cantídio e Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart. Os pacientes em estudo assinaram um termo de consentimento livre esclarecido. Foram seguidas as normas de declaração de Helsink.

### 3.3. Análise estatística:

A análise dos dados foi realizada em linguagem Python através dos pacotes *statsmodels* e *scipy*, para permitir maior reprodutibilidade dos resultados. Para visualizações gráficas foi utilizado o pacote *seaborn*.

Na análise descritiva, o conjunto de dados serão apresentados valores amostrais de média e desvio-padrão. As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências absolutas e relativas. As variáveis clínicas e resultados do EEF serão descritas em cada grupo de risco, assim como de maneira geral.

Diferenças de valores entre grupos para variáveis quantitativas (ou qualitativas ordinais) foram avaliadas por testes de Mann-Whitney, um teste não-paramétrico.

Para comparações entre múltiplos grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Detectada alguma diferença entre os grupos, o teste de Mann-Whitney com correção de Sidak foi utilizado para detectar quais grupos foram estatisticamente diferentes.

Para avaliar a interferência da classificação de risco na relação entre outras variáveis (como, por exemplo desfecho no EEF e presença de síncope) foi utilizado o teste de Mantel-Haenszel, cuja hipótese nula é de que a razão de chances entre duas variáveis não se altera pelos valores de uma terceira variável.

O desfecho no EEF foi relacionado ao escore de Rassi de duas formas: 1) Foi utilizado o teste de Fisher para averiguar a dependência entre o desfecho no EEF e as categorias de risco; 2) Foi utilizado um modelo de regressão logística com os componentes do escore Rassi como regressores para a probabilidade de EEF com desfechos, sendo essas duas as análises principais do presente trabalho. Para comparação dos resultados entre os grupos de risco de Rassi baixo, intermediário e alto, a fim de obter 5% de significância nos testes múltiplos, foi adotada a correção de Sidak, sendo considerado estatisticamente significante valores-p inferiores a 0,016.

As variáveis do EEF relacionadas a taquiarritmias foram analisadas em relação aos grupos de classificação de risco. Para as variáveis quantitativas ou qualitativas ordinais foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher.

A ocorrência de síncope e/ou pré-síncope foi avaliada em relação a cada categoria de risco através do teste exato de Fisher. Tais ocorrências são também avaliadas quanto a dependência em relação a doença de nó sinusal e resultado com desfechos no EEF.

Por fim, a presença de taquicardia ventricular não sustentada foi avaliada em relação a cada categoria de risco de Rassi através dos testes de Fisher e Mann-Whitney. Um modelo de regressão logística foi utilizado para estimar a razão de chances da presença de TVNS em função do escore de Rassi.

## **4. Resultados**

Foram selecionados 67 pacientes com CCC provenientes dos ambulatórios e serviço de emergência dos hospitais Universitário Walter Cantídio e Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, sendo incluídos 59 pacientes submetidos ao EEF com ou sem utilização de drogas antiarrítmicas prévia. Oito pacientes recusaram a realizar EEF e foram excluídos. O tempo de acompanhamento médio dos pacientes nestes hospitais foi de  $12,2 \pm 8,2$  anos.

### **4.1. Características Clínicas:**

As características clínicas basais da amostra estão demonstradas na tabela 1.

A média do Escore de Rassi foi  $8,7 \pm 4,5$  pontos, sendo 20 (33,8%) pacientes classificados em baixo risco; 23 (38,9%) pacientes em risco intermediário e 16 (27,1%) pacientes em alto risco. Oitenta e quatro por cento dos pacientes tinham a forma cardíaca e 15,3% tinham a forma mista.

Entre as comorbidades observadas, 46% dos pacientes apresentavam hipertensão, 11,9% diabetes, 3,3% tinham insuficiência renal crônica não-dialítica e 1,7% doença arterial coronariana. Foram observados 5,1% dos pacientes com acidente vascular cerebral prévio.

Em relação aos medicamentos utilizados temos que: 53,5% usavam beta-bloqueadores, 72,9% usavam inibidores da ECA ou bloqueadores da angiotensina (BRA), 39% antiarrítmicos classe III (amiodarona e sotalol), 5,1% usavam sacubitril/BRA e 18,6% usavam espironolactona.

Foi realizada investigação de doença coronariana através de teste ergométrico (16pacientes – 27,1%), cintilografia miocárdica (2pacientes – 3,3%), e cineangiocoronariografia (17pacientes – 28,8%).

### **4.2. Características Complementares:**

#### **4.2.1. Eletrocardiograma**

A análise do eletrocardiograma demonstrou: média da frequência cardíaca (FC) igual a  $59,2 \pm 10,9$  bpm; média do intervalo PR igual a  $175,2 \pm 29,6$ ms e média do QRS igual a  $135 \pm 36,6$ ms.

A maioria apresentava ritmo sinusal (53 pacientes; 94,9% da amostra), 1 (1,7%) estava em flutter atrial e 2 pacientes (3,4%) estavam em fibrilação atrial. (figura 5). Taquicardia ventricular sustentada ao ECG admissional foi documentada em 5 (8,4%) dos pacientes. (figura 6). Foi evidenciado ESV ao ECG em 14 (23,7%) pacientes. (figura 7)

A baixa voltagem do QRS foi evidenciada em 18 pacientes (30,5%). (figura 8)

Foram observados ainda 9 (15,2%) pacientes com onda Q no ECG e 25 (42,3%) tiveram alteração da repolarização ventricular.

<b>Tabela 1. Características clínicas da população estudada</b>				
Características Clínicas	Geral	Risco		
		Baixo	Intermediário	Alto
N (%)	59	20 (33,8)	23 (38,9)	16 (27,1)
Idade (média anos)	58,4+10,6	60,1+ 7,7	57,9+ 12	57,1+ 11,7
Sexo masculino (%)	64,40	45,00	73,00	75,00
Escore Rassi (média)	8,7+ 4,5	3,7+ 1,3	8,6+ 1,4	14,4+ 2,1
Dispnéia (%)	55,90	50,00	47,80	75,00
CF NYHA III/ IV (%)	10,20	0,00	4,35	31,30
Palpitações (%)	55,90	65,00	47,80	56,30
Dor precordial (%)	28,80	30,00	26,10	31,30
Síncope (%)	40,70	40,00	26,10	62,50
Pré-síncope (%)	33,90	25,00	34,80	43,80
Tontura (%)	18,60	10,00	30,40	12,50
Uso antiarrítmico (%)	39,00	40,00	43,50	31,30

CF NYHA- classe funcional do New York Heart Association.

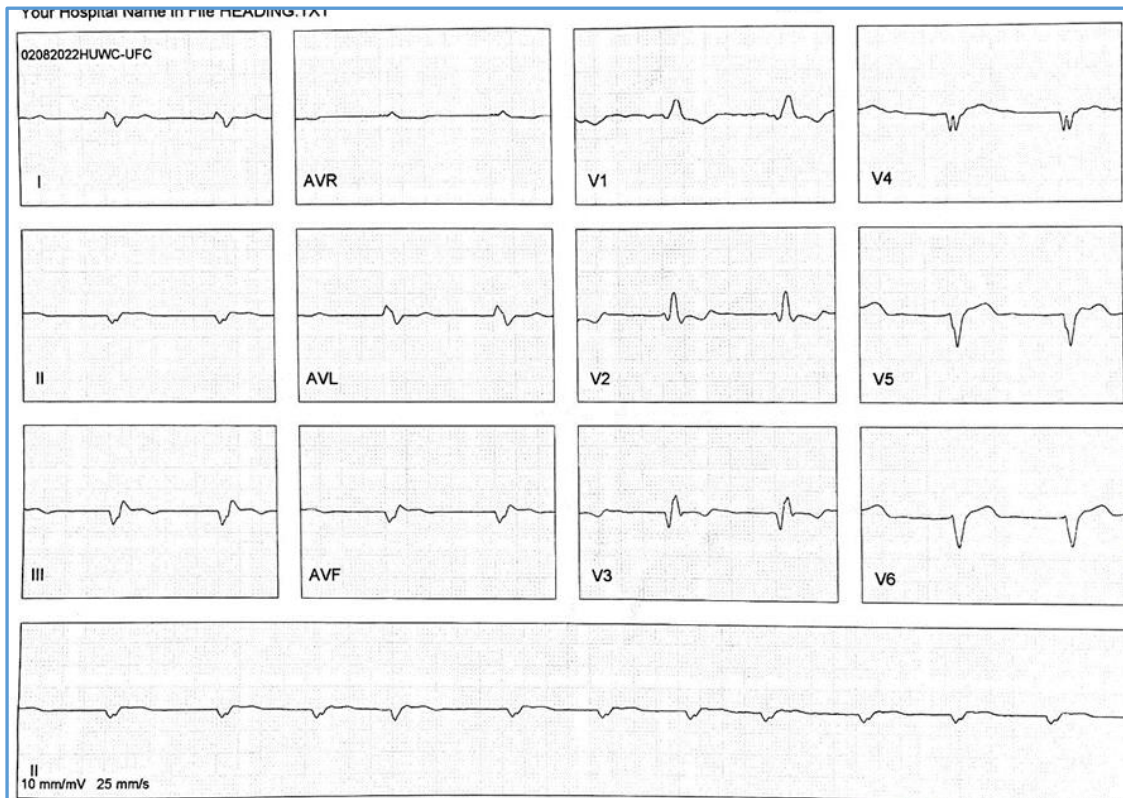


Figura 5. Eletrocardiograma 1. Fibrilação atrial, Bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior.

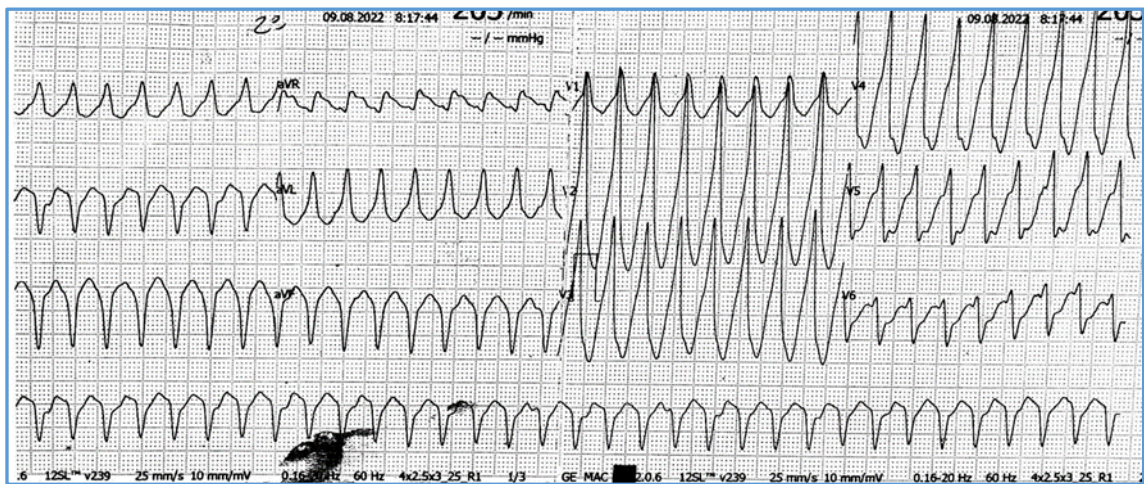


Figura 6. Eletrocardiograma 2. 72 anos, Rassi 10, presença de aneurisma apical ao ecocardiograma. ECG admissional com taquicardia ventricular monomórfica sustentada com padrão de bloqueio de ramo direito e eixo inferior.



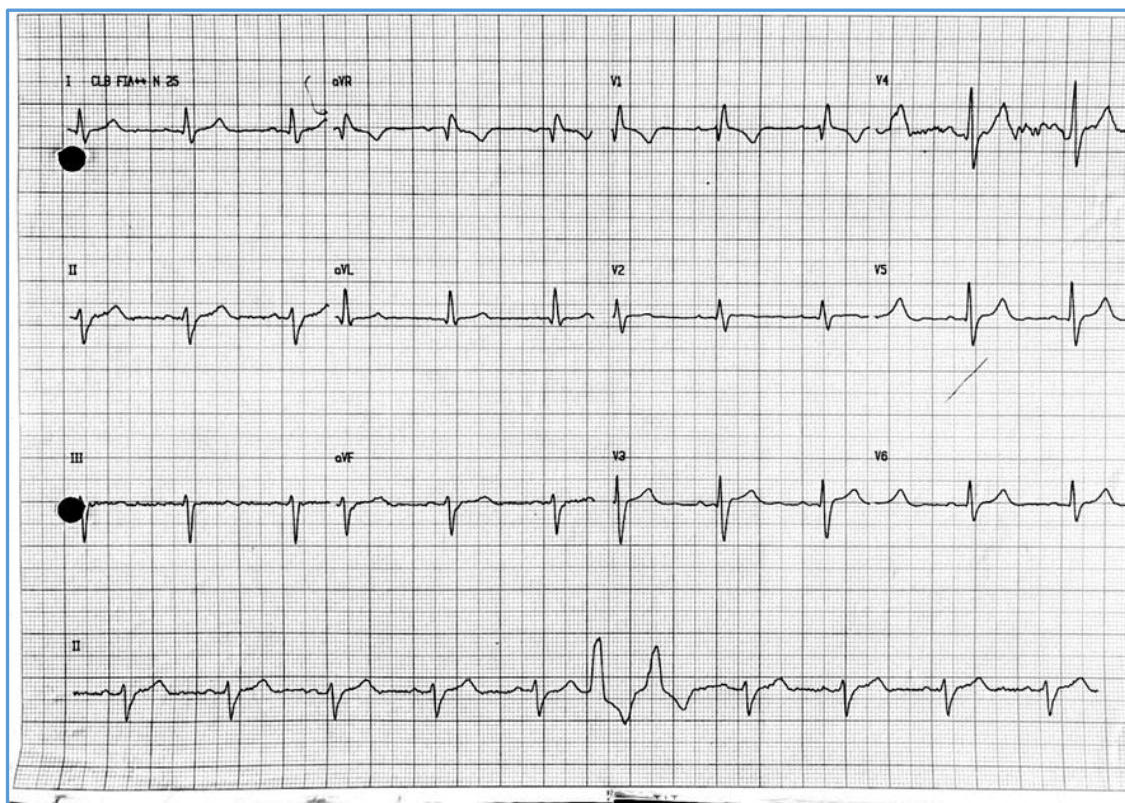


Figura 7. Eletrocardiograma 3. 59 anos, Rassi 5. ECG com extrassístole ventriculares pareadas, bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior

As alterações eletrocardiográficas da condução intraventricular encontradas foram: bloqueio do ramo direito (BRD) - 8 pacientes (13,5%); bloqueio divisional ântero-superior (BDAS)- 5 (8,4%) pacientes; BRD com BDAS - 25 (42,3%) pacientes (figura 7) e BRE - 4 (6,7%) pacientes (figura 9). Foram observados 15 (25,4%) pacientes com QRS normal. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau foi observado em 9 pacientes (15,2%).



Figura 8. Eletrocardiograma 4. ECG com baixa voltagem do QRS, bloqueio de ramo direito e bradicardia sinusal

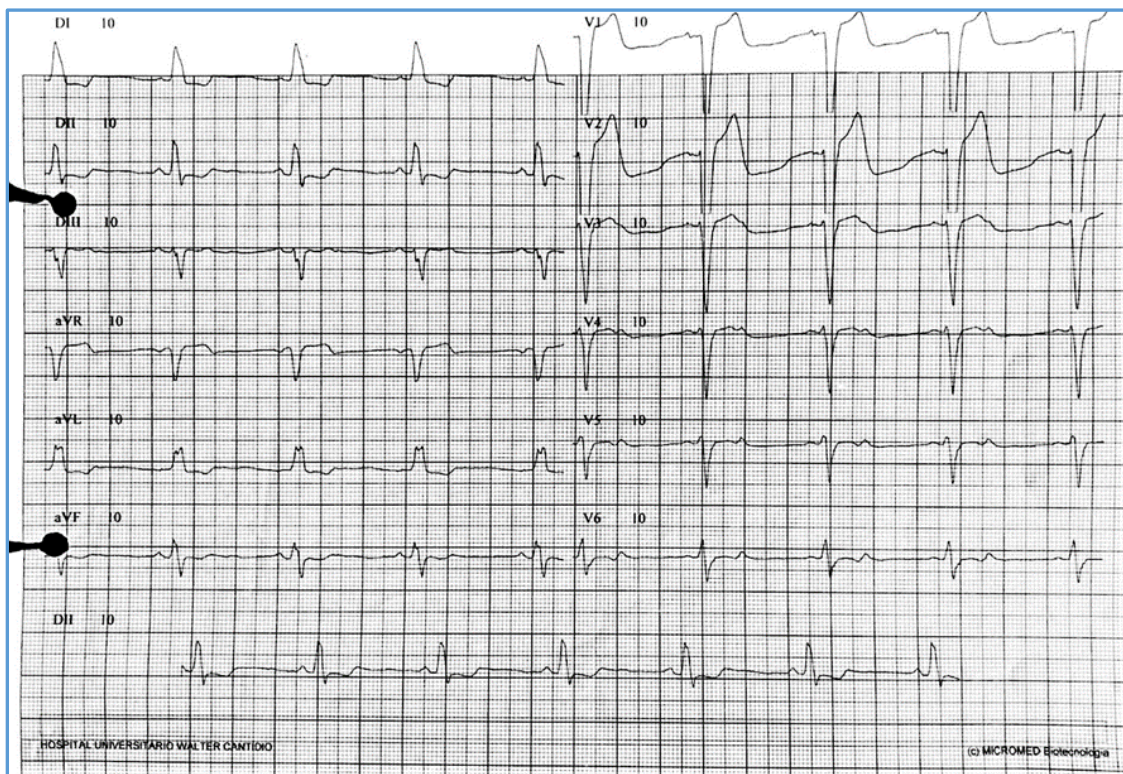


Figura 9. Eletrocardiograma 5. 64 anos, Rassi. 8. ECG com bloqueio de ramo esquerdo

#### 4.2.2. Radiografia de tórax

Ao analisar a radiografia de tórax, evidenciamos que nenhum paciente apresentava congestão pulmonar e 29 (49,2%) tinham cardiomegalia. (figura 10).

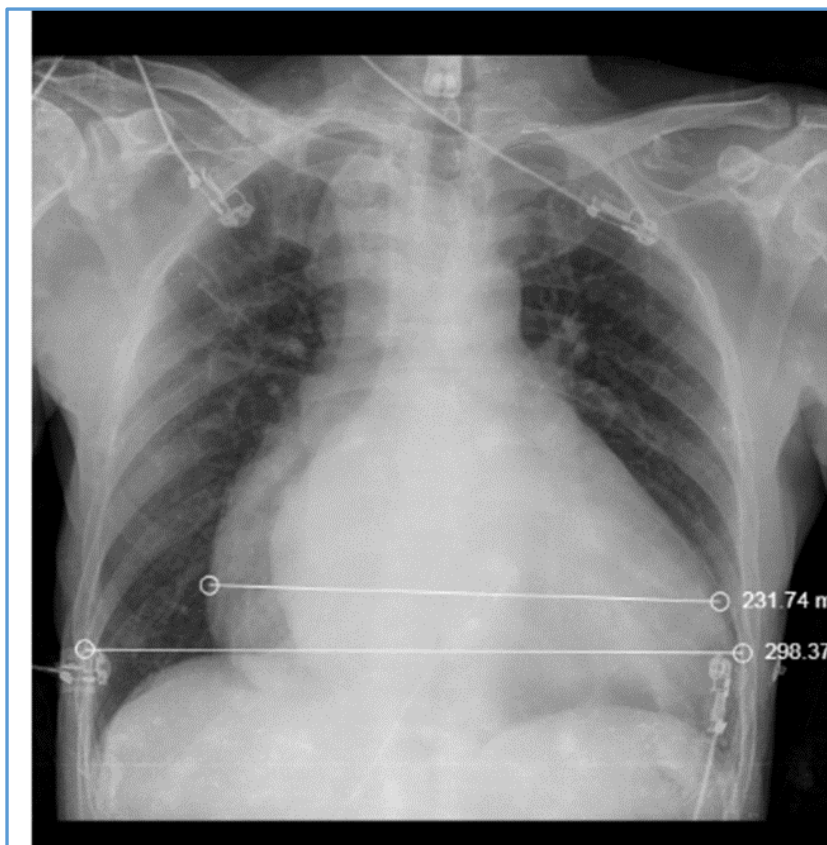


Figura 10. Radiografia de tórax. 58 anos, Rassi 13, Radiografia de tórax demonstra importante cardiomegalia (ICT=0,78)

#### 4.2.3. Holter de 24hs

No Holter de 24h foi evidenciado que: a média da FC mínima foi  $43,9 \pm 7,7$  bpm, da FC média foi  $64,1 \pm 8,7$  bpm e da FC máxima foi  $110,2 \pm 21,7$  bpm, 61% tinham taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS), sendo 92,5% polimórfica, com número médio de 41,8 episódios e com média de  $6,4 \pm 5,4$  batimentos, 7 (11,8pt) pacientes tinham pausas  $>2,5$  seg. (figura 11)

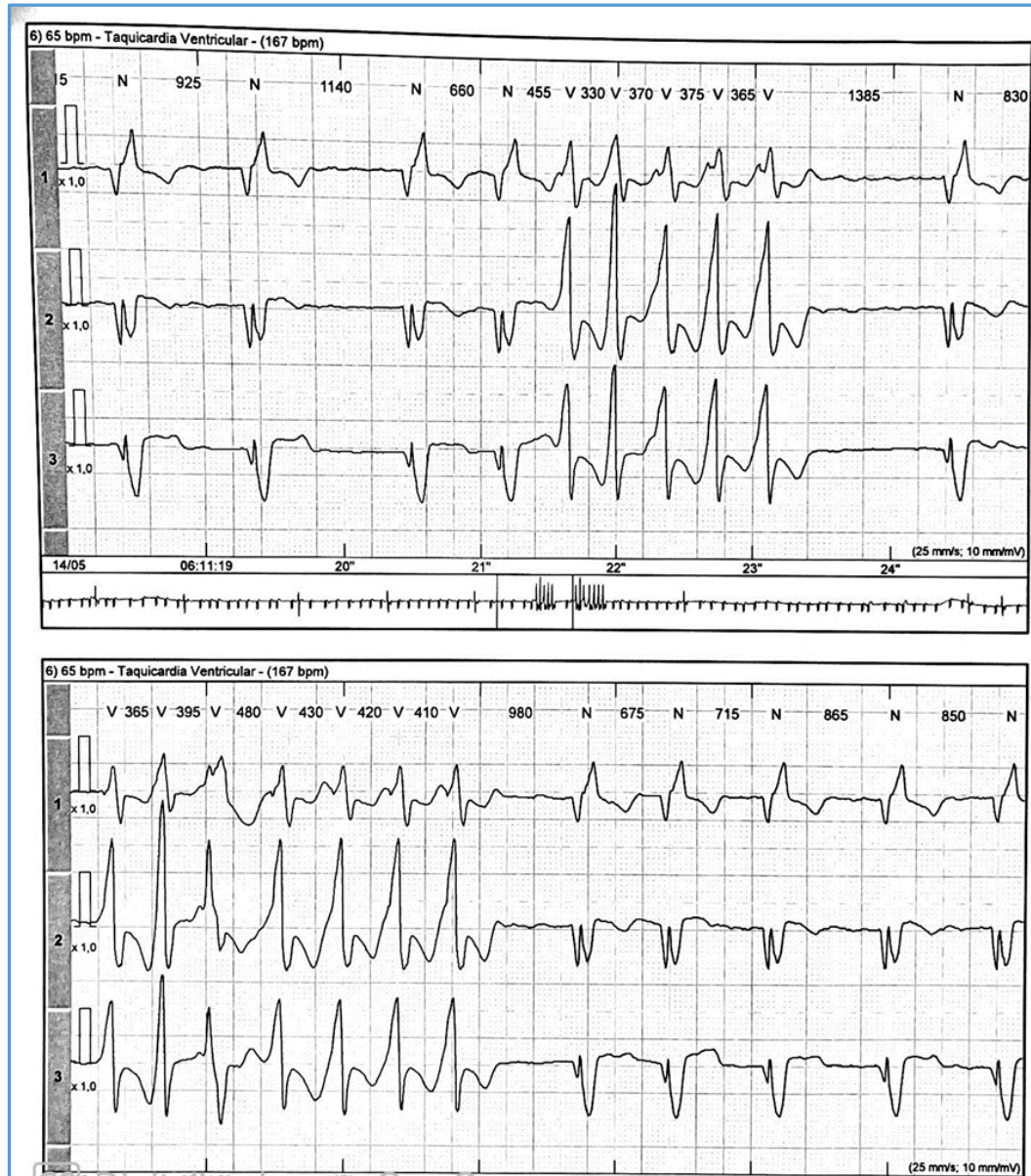


Figura 11. Holter de 24h. 58 anos, Rassi 13, Holter com fibrilação atrial, Bloqueio de ramo direito, 3685 ESV isoladas e 23 episódios de taquicardia ventricular não-sustentada.

#### 4.2.4. Ecocardiograma

As variáveis do ecocardiograma são descritas como segue: média do diâmetro diastólico do VE (DDVE)-  $58,1 \pm 8,3$ mm; do diâmetro do átrio esquerdo-  $40,1 \pm 6,6$ mm; da FEVE-  $51,3 \pm 13,2\%$ , presença de alterações da contratilidade segmentar ou global do VE em 37 pacientes (62,7%) e presença de aneurisma ventricular em 10 pacientes (17%). Em nenhum paciente foi evidenciado trombo. A análise do ventrículo direito foi excluída, pois foi realizada em apenas 42% dos pacientes. As características complementares principais da amostra estão demonstradas na tabela 2.

**Tabela 2. Características complementares (ECG, Holter, radiografia de tórax e ecocardiograma) da população estudada.**

Características complementares	Geral	Risco		
		Baixo	Intermediário	Alto
<b>Eletrocardiograma</b>				
FC bpm (média)	59,2 ± 10,9	59,2 ± 12,1	58,7 ± 10,1	59,9 ± 11,1
Fibrilação / flutter atrial	5,1%	0%	0%	18,7%
ESV	24,1%	25%	10,1%	43,7%
BRD + BDAS	42,3%	40,0%	36,4%	62,5%
Baixa voltagem QRS	30,5%	25,0%	21,7%	50,0%
Onda Q	15,2%	5,0%	13,6%	31,2%
ARV	53,4%	45,0%	40,9%	71,2%
BAV 1 grau	15,2%	15,0%	22,7%	6,2%
<b>Radiografia de tórax</b>				
Cardiomegalia (%)	49,2%	20,0%	43,5%	93,8%
<b>Holter 24h</b>				
FC média	59,2 ± 10,9	59,2 ± 12,2	58,8 ± 10,1	59,9 ± 11,1
ESV isolada (mediana + IQ)	2517,5 (693,7 - 4847)	1077,5 (447 - 3432)	2126 (319 - 5659)	4079 (2519 - 5849)
TVNS (%)	61,0%	45,0%	69,5%	68,8%
Pausas >2,5 segundos	11,8%	10%	8,7%	12,5%
<b>Ecocardiograma</b>				
FE% (média)	51,3 ± 13,2	59,8±9,6	53,0 ± 12,0	32,9 ± 10,4
FE <55% (%)	55,9%	30,0%	52,2%	93,8%
DDVE mm (média)	58,1± 8,3	50,7 ± 6,4	57,9 ± 7,7	63,7 ± 8,7
Alteração segmentar ou global VE (%)	62,7%	30,0%	65,2%	100,0%
Aneurisma apical	17%	10%	31,8%	6,25%

ESV- Extra-sístole ventricular ARV- Alteração da repolarização ventricular. DDVE- diâmetro diastólico do Ventrículo esquerdo; FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo

#### 4.3. Dados do estudo eletrofisiológico:

As variáveis analisadas no EEF estão listadas na tabela 3. O EEF apresentou desfechos em 34 (57,6%) pacientes, sendo 2 (3,4%) pacientes por DNS, 4 (6,8%) pacientes por HV

prolongado (ver figura 12 e 13) e 31(52,5%) por TV/FV. (ver figura 14). Em relação às complicações do EEF, tivemos que: 0% óbito, 0% perfuração ou tamponamento cardíaco, 0% trombose venosa profunda e 3,4% hematoma leve no local do acesso vascular.

<b>Tabela 3. Características Eletrofisiológicas da amostra</b>				
Características eletrofisiológicas	Geral	Risco		
		Baixo	Intermediário	Alto
Ritmo Sinusal	89,9%	100,0%	91,3%	75,0%
Intervalo RR (média)	1035,6 ± 188,6	1026,9 ± 196,1	1041,1 ± 133,7	1039 ± 281
Intervalo AH (média)	95,2 ± 21,9	95,5 ± 17,3	93,2 ± 28,4	99,3 ± 13,1
Intervalo HV (média)	49,9 ± 12,5	44,2 ± 10,9	53,2 ± 10,2	52,1 ± 16,0
Período refratário atrial	276,6 ± 52,3	291,7 ± 53,9	265,0 ± 49,0	274,3 ± 61,6
PWA	435,33 ± 90,71	401,8 ± 54,0	474,7 ± 109,8	426,4 ± 91,8
Período refratário ventricular	257,8 ± 26,2	245,0 ± 19,5	262,2 ± 28,2	268,9 ± 27,6
PWR	480,8 ± 130,9 OBS: 32% ausentem	313,3 ± 55,1	472,0 ± 68,3	617,5 ± 85,4
TRNSc	422,6 ± 335,6	408,6 ± 351,4	460,3 ± 382,1	350,0 ± 179,7
Indução de arritmias atriais	18,6%	10,0%	17,4%	31,2%
Indução de TV/FV	52,5%	25,0%	34,8%	73,3%

PWA- Ponto de Wenckebach anterógrado, PWR- Ponto de Wenckebach retrógrado, TRNSc- tempo de recuperação do nó sinusal corrigido.

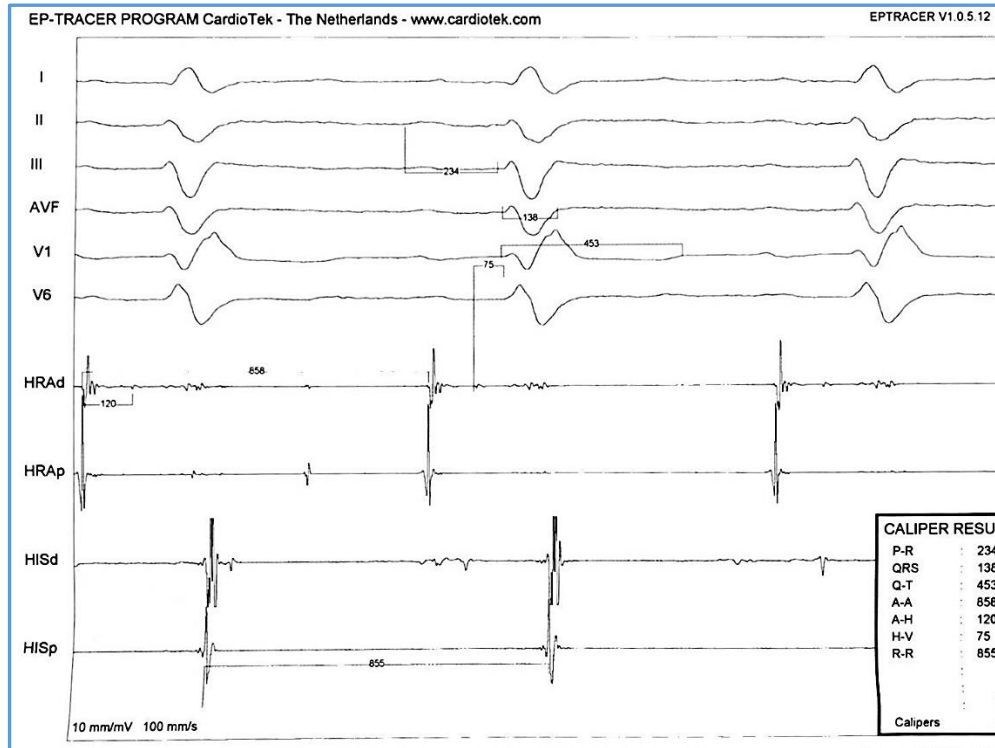


Figura 12. Estudo eletrofisiológico 1. 59 anos, Rassi 8, palpitações e síncope. EEF documentado HV prolongado (75ms), configurando distúrbio grave do sistema de condução.

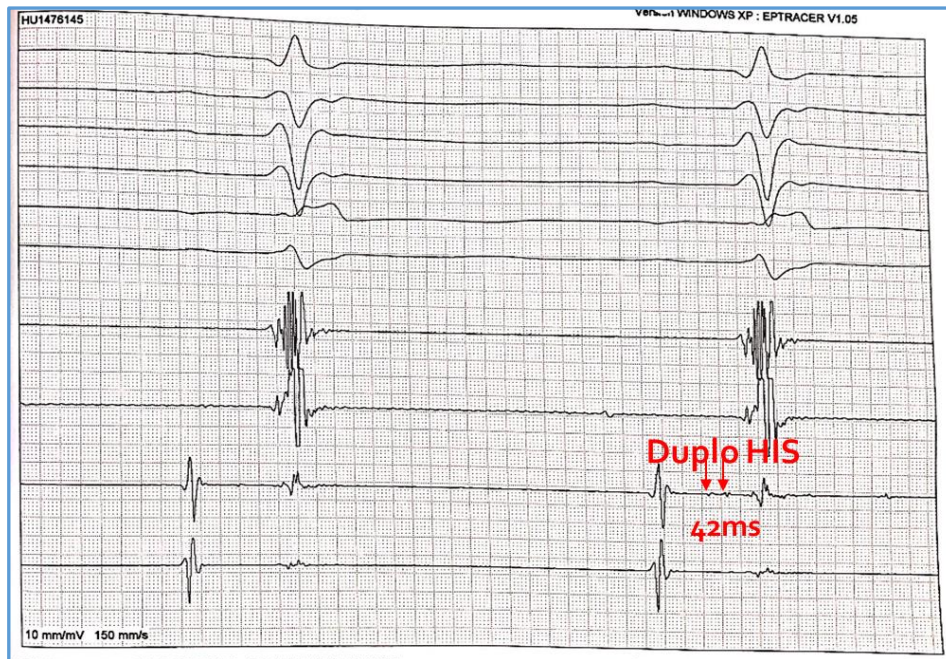


Figura 13. Estudo eletrofisiológico 2. 63 anos, Rassi 3, palpitações e síncope. EEF documentado HV prolongado com duplo HIS (42ms), configurando distúrbio grave do sistema de condução.

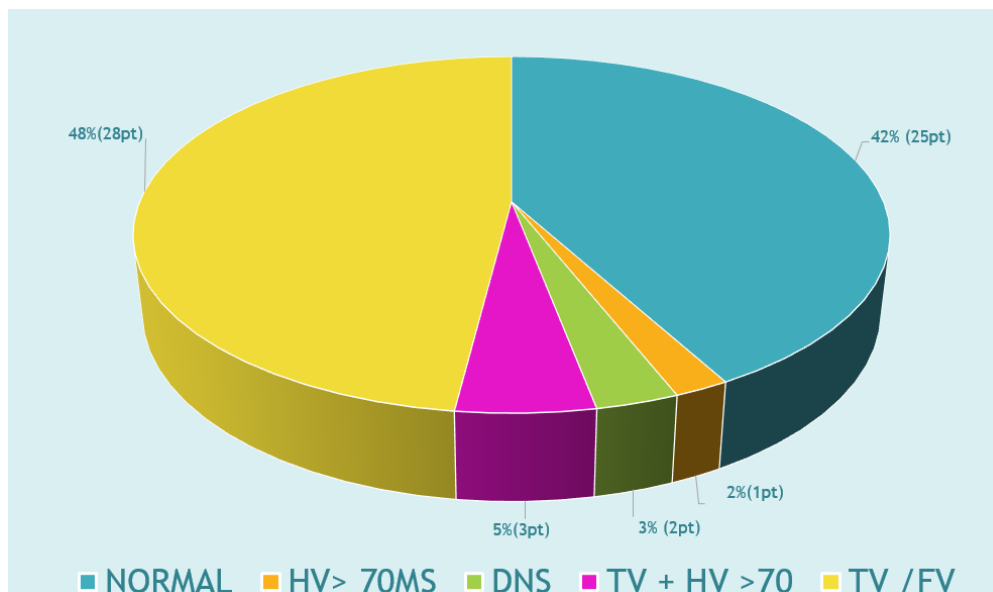


Figura 14. Gráfico 1. Resultados do estudo eletrofisiológico. DNS- doença do nó sinusal, HV- intervalo HV, TV – taquicardia ventricular. OBS: 3 pacientes tiveram alterações simultâneas na condução (HV>70ms) e indução de TV.

As arritmias ventriculares (TV/FV) foram induzidas na ponta do ventrículo direito (77%) e na via de saída (23%). Destas arritmias, 80,7% (25) eram taquicardia ventricular monomórfica (TVMS) (figura 15), 16,1% (5) taquicardia ventricular polimórfica e 3,2% (1) fibrilação ventricular. O padrão mais comum das TVMS foi a morfologia de bloqueio de ramo direito (20 pacientes - 80%). (figura 16 e 17)



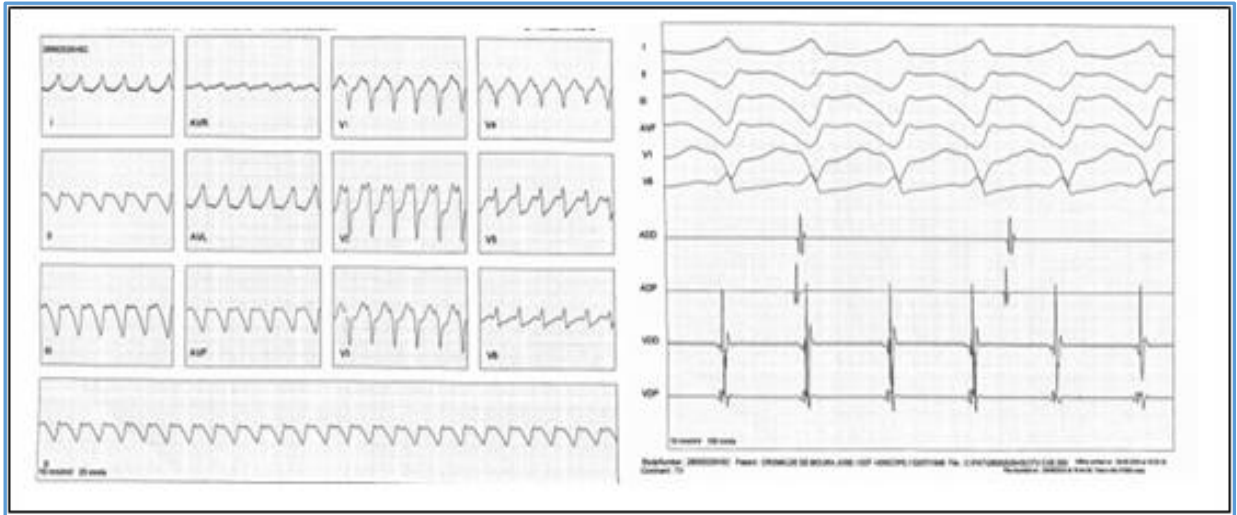


Figura 15. Estudo eletrofisiológico 3. 74 anos, masculino, síncope, escore de Rassi 8. Taquicardia ventricular monomórfica induzida no EEF com padrão de BRE.

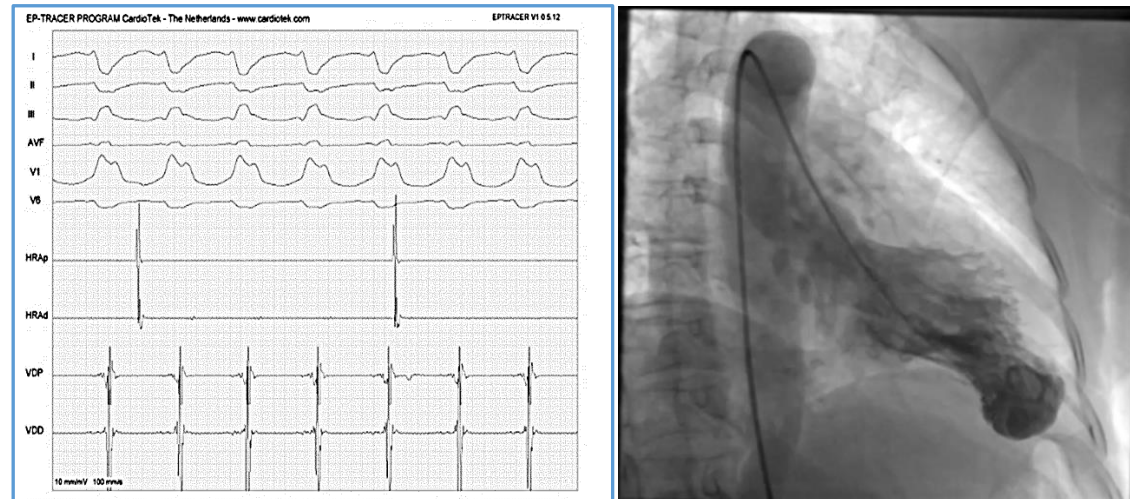


Figura 16. Estudo eletrofisiológico 4. 72 anos, Rassi 10, presença de aneurisma apical do VE. EEF demonstrando taquicardia ventricular com padrão de BRD. O eletrograma intracavitário mostra dissociação átrio-ventricular.

As alterações menores ao EEF (TVNS e intervalo HV entre 55-70ms) foram encontradas em 20 (33,9%) pacientes. A hipersensibilidade do seio carotídeo ocorreu em 4 (6,78%) dos pacientes.



Figura 17. Estudo eletrofisiológico 5. 70 anos, masculino, palpitações e pré-síncope, uso de amiodarona, Rassi 18. EEF demonstrando taquicardia ventricular com padrão de BRE. O eletrograma intracavitário mostra fibrilação atrial e TV com ciclo de 300ms.

#### 4.4. Análise comparativa dos dados

##### 4.4.1. Grupos de risco de Rassi X desfecho no estudo eletrofisiológico

As figuras 18 e 19 demonstram as alterações no EEF em cada grupo de risco de Rassi. Há associação do EEF com desfechos com a classificação de risco crescente de acordo com o escore de Rassi, evidenciado pelo teste exato de Fisher ( $p = 0,02$ ). A Figura 18 mostra o percentual de indivíduos em cada categoria de risco para os quais os resultados no EEF apresentaram desfechos. A razão de chances para o desfecho no EEF em relação aos grupos de risco é estimada em 1,8849 (IC95%: 1,15-3,06;  $p = 0,01$ ), indicando que, para cada elevação de nível, as chances aumentam em 88,49% em relação ao grupo anterior, em média.

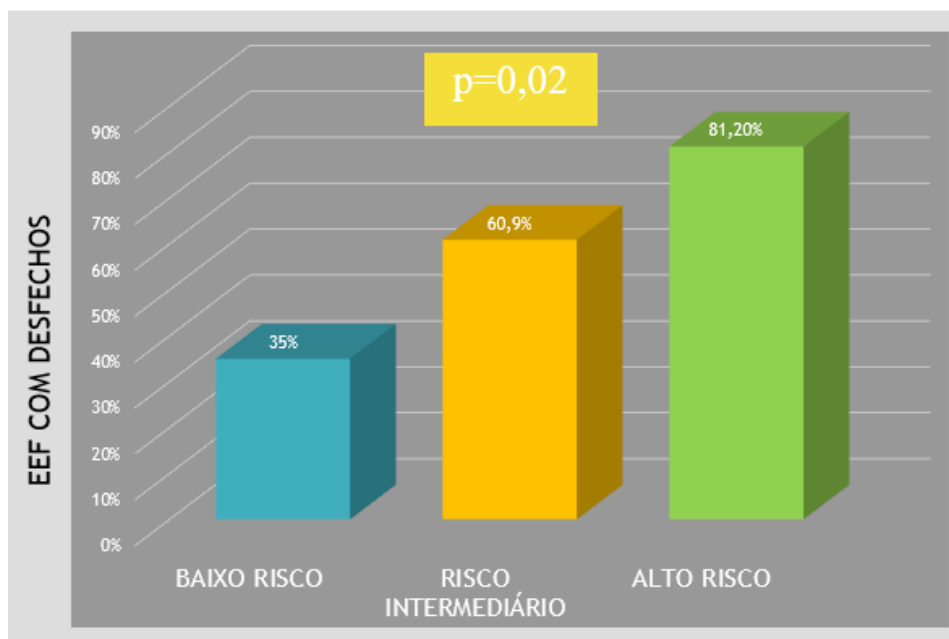


Figura 18. Gráfico 2. Resultado do estudo eletrofisiológico de acordo com o escore de Rassi. Categorias de risco mais elevadas apresentam maiores chances de desfechos no EEF ( $p=0,02$ ).

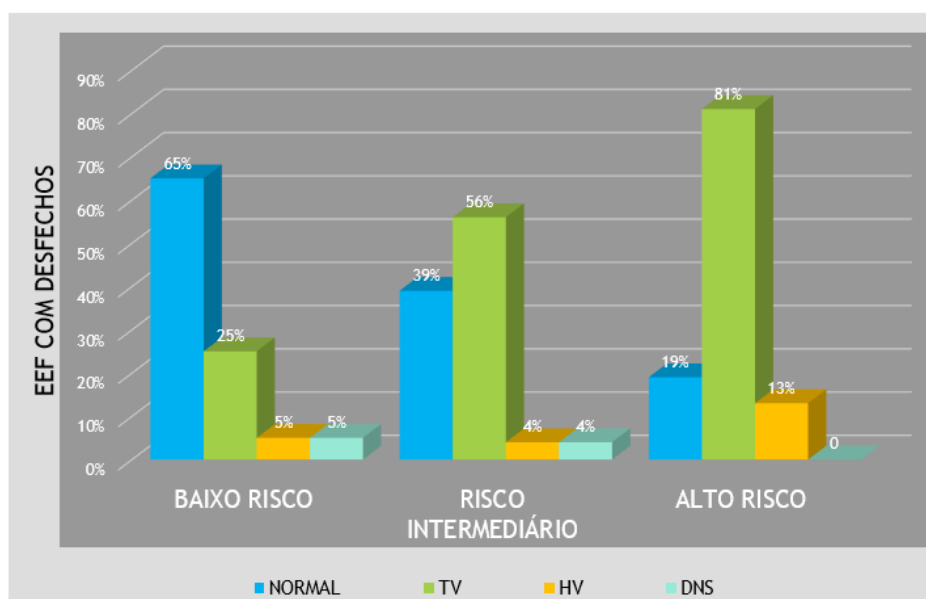


Figura 19. Gráfico 3. Resultado do estudo eletrofisiológico – subdividido em TV, HV prolongado (>70ms) e DNS- doença do nó sinusal de acordo com as categorias de risco do escore de Rassi. ( $p=0,02$ )

De acordo com testes de Mann-Whitney, há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Baixo e Alto (valor- $p < 0,01$ ) para a determinação de alterações no EEF, porém não entre os grupos Intermediário e Alto ( $p = 0,12$ ) e entre os grupos Baixo e Intermediário ( $p = 0,21$ ). Para obter 5% de significância nos testes múltiplos, foi adotada a correção de Sidak, sendo considerado estatisticamente significante valores- $p$  inferiores a 0,016.

O teste exato de Fisher obtém valor-p igual a 0,0036 para a dependência entre a indução de taquicardia ventricular (TV) ao EEF e a classificação de risco. Há, portanto, evidências de que um maior escore Rassi seja preditor para a indução de TV. Para os demais desfechos utilizados como critério de resultado alterado ao EEF, DNS não apresentou dependência estatisticamente significativa com a classificação de risco ( $p = 0,95$ ). O mesmo ocorreu com  $HV > 70$  ( $p = 0,56$ ).

#### 4.4.2. Síncope e/ou pré-síncope X desfecho no estudo eletrofisiológico

Analisou-se a relação entre a ocorrência de síncope e/ou pré-síncope e o escore Rassi. O teste de Mann-Whitney mostrou um valor-p inferior a 0,01, sendo esse um dos principais achados da análise. A Figura 20 mostra o percentual de EEF com desfechos em pacientes com e sem síncope e/ou pré-síncope. Para o teste exato de Fisher entre a ocorrência de síncope e/ou pré-síncope e o desfecho no EEF, o valor-p obtido foi igual a 0,015. A razão de chances para o desfecho no EEF em relação a presença de síncope e/ou pré-síncope foi estimada em 2,4544 (IC95%: 1,21 - 4,94;  $p = 0,012$ ). Isto é, foi estimado que a presença de síncope e/ou pré-síncope aumenta em 145,44% a chance de um desfecho no EEF.

O grupo de baixo risco de Rassi apresentou 7 pacientes com desfecho no EEF, dos quais 3 apresentavam síncope e 2 apresentavam pré-síncope.

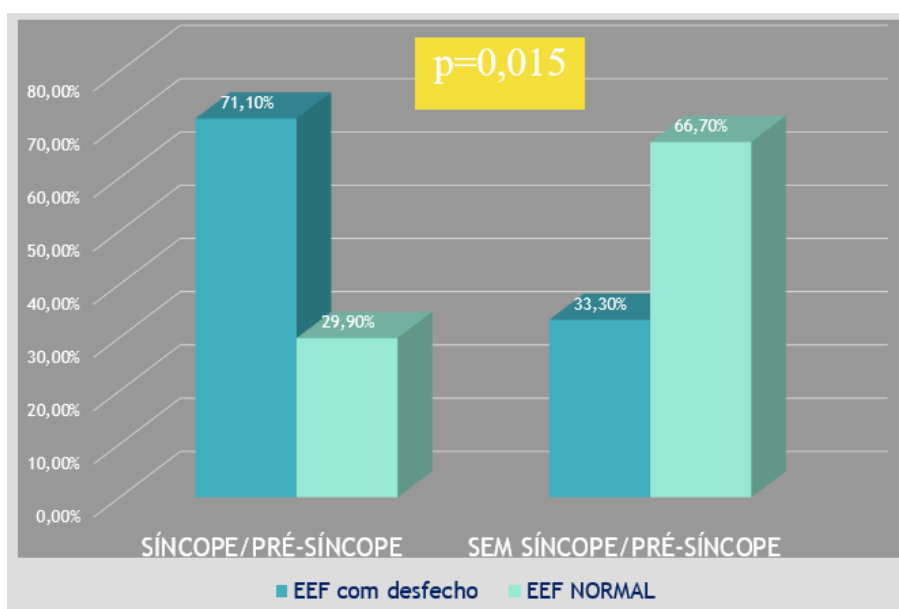


Figura 20. Gráfico 4. Percentual de indivíduos que apresentaram desfechos no EEF com e sem síncope e/ou pré-síncope. ( $p=0,015$ )

A Figura 21 mostra o percentual de indivíduos com síncope e/ou pré-síncope por grupos de risco de Rasi que apresentaram resultados desfechos no EEF. Para avaliar a hipótese de que a relação entre o resultado do EEF e a ocorrência ou não de síncope e/ou pré-síncope independe da classificação de risco, foi utilizado o teste de Mantel - Haenszel, o qual apresentou valor-p igual a 0,65, sugerindo que não há evidências de que a relação entre a presença de síncope e/ou pré-síncope e desfechos no EEF seja afetada pela classificação de risco. Portanto, conclui-se, que, a um nível de 5% de significância, a presença de síncope e/ou pré-síncope tem poder preditivo para desfechos no EEF independente do grupo ao qual o indivíduo foi classificado.

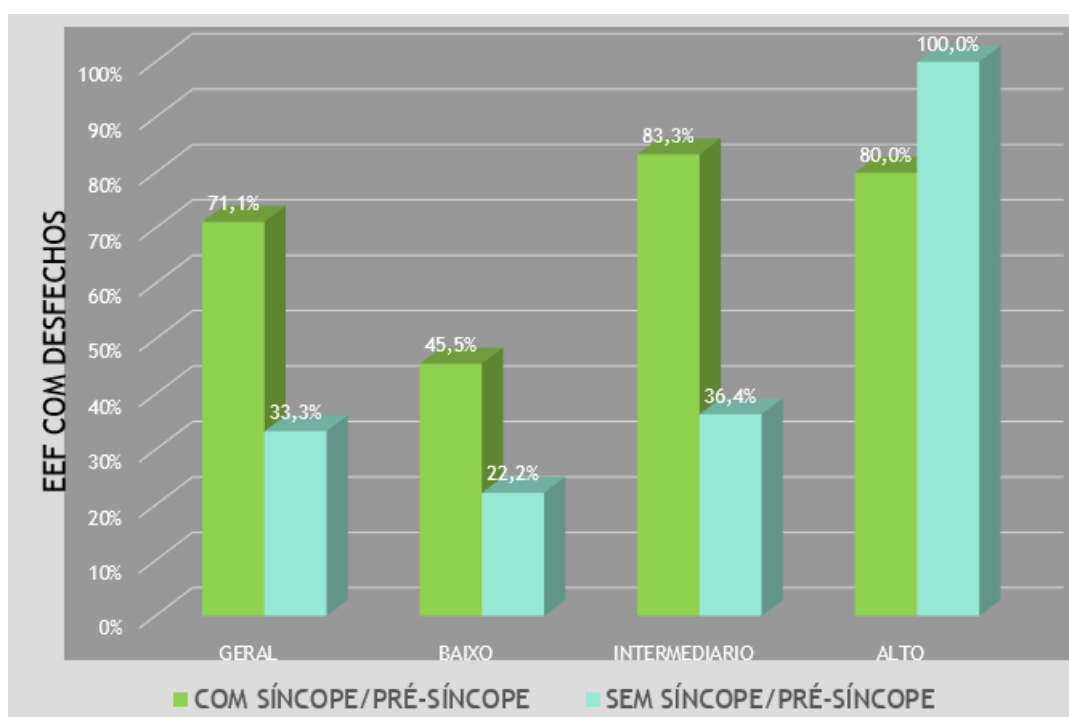


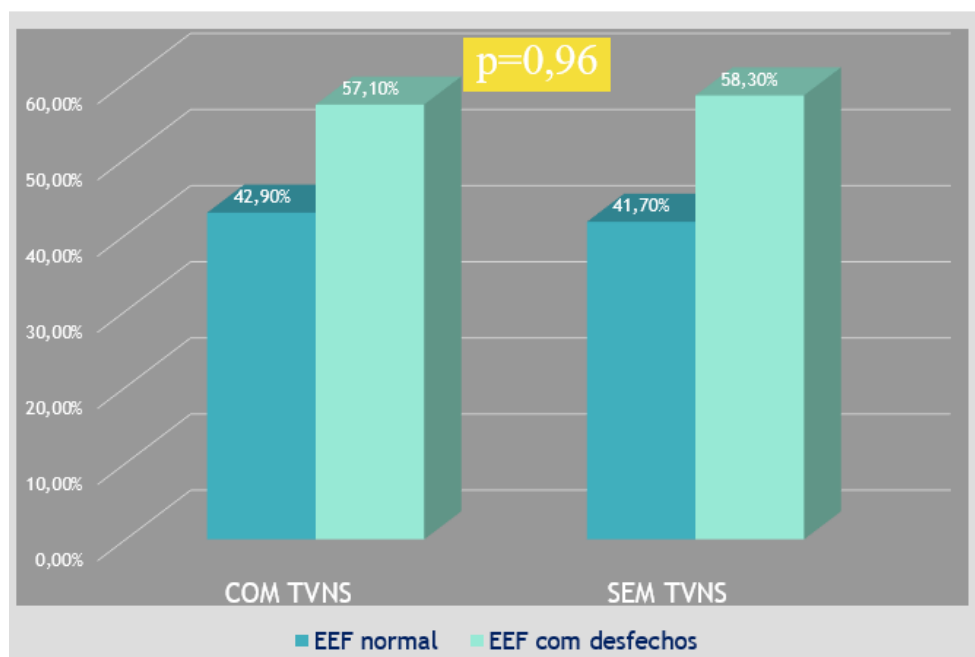
Figura 21. Gráfico 5. Desfechos no EEF em relação a presença de síncope e/ou pré-síncope, em geral e por grupos.

#### 4.4.3. TVNS ao Holter X desfecho no estudo eletrofisiológico

A TVNS ao Holter não apresentou relação estatisticamente significativa com a classificação de risco Rassi. O valor-p obtido no teste exato de Fisher foi 0,96. Para a DNS, HV>70 e indução de TV, os valores-p foram respectivamente, 0,17, 0,19 e 0,63. Porém, o escore bruto é estatisticamente significativo para a presença de TVNS ao Holter. Um modelo de regressão logística foi utilizado para estimar a razão de chances da presença de TVNS em função do escore de Rassi. O valor-p para a significância do modelo foi 0,0440. A razão de

chances da presença de TVNS aumenta em média 5,13% (IC95%: 0,20% - 12,19%) para unidade a mais no escore de Rassi.

Na Figura 22, são apresentados os percentuais de indivíduos, em geral e por grupo de classificação, que apresentam EEF com desfechos para aqueles com e sem TVNS ao Holter. O teste de Mantel-Haenszel fornece um valor-p igual a 0,1797. Isso sugere que não há evidências de que a classificação de risco de acordo com o Escore de Rassi interfere na relação entre TVNS e o resultado do EEF. Porém, também não foi encontrada evidência de associação entre o resultado do TVNS ao Holter e o desfecho no EEF ( $p = 0,96$ ).



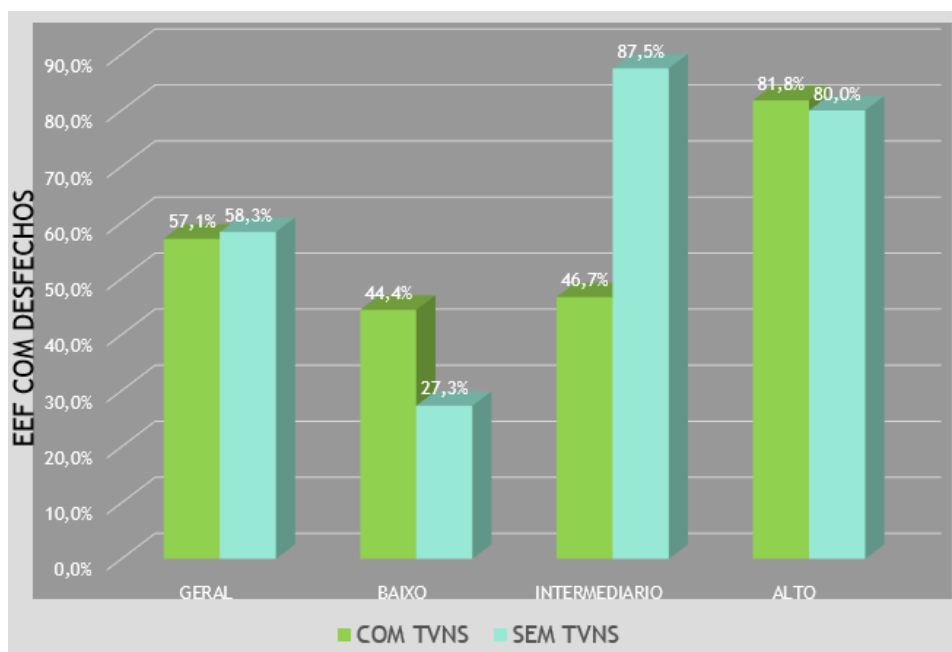


Figura 22. Gráfico 6. Valores dos percentuais de indivíduos com desfechos no EEF geral (acima) e divididos por grupo de classificação (abaixo) e pela presença ou ausência de TVNS ao Holter.

#### 4.4.4. Fração de ejeção X desfecho no estudo eletrofisiológico

Foi realizada a análise entre FE do ventrículo esquerdo e o desfecho no EEF. De acordo com a diretriz do manejo de insuficiência cardíaca (HEIDENREICH *et al.*, 2022), dividimos os pacientes em três grupos: FE < 40%, FE 41-49%, FE > 50%. Houve uma associação entre a diminuição da fração de ejeção e o desfecho no EEF, que obteve valor-p igual a 0,04 no teste de Mann-Whitney. Os valores percentuais podem ser vistos na figura 23. Ao analisarmos, cada grupo de Rassi separadamente, também obtivemos os mesmos resultados, ou seja, quanto menor a FE maior a chance de um desfecho no EEF. (Figura 24)

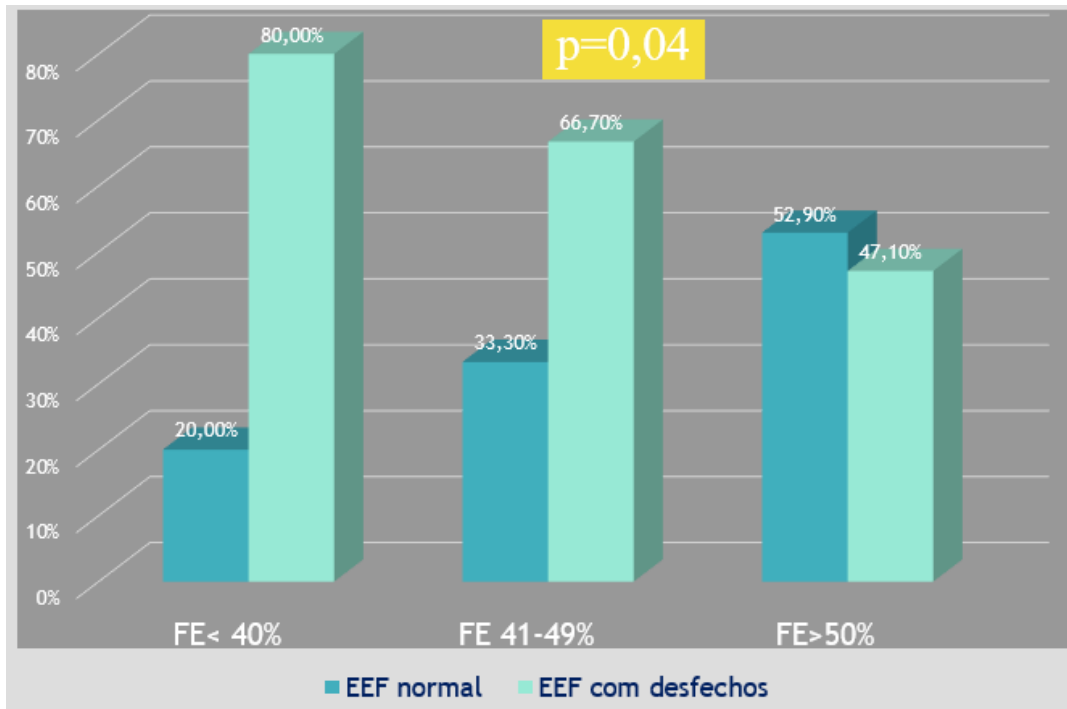


Figura 23. Gráfico 7. Percentual de EEF com desfechos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE).

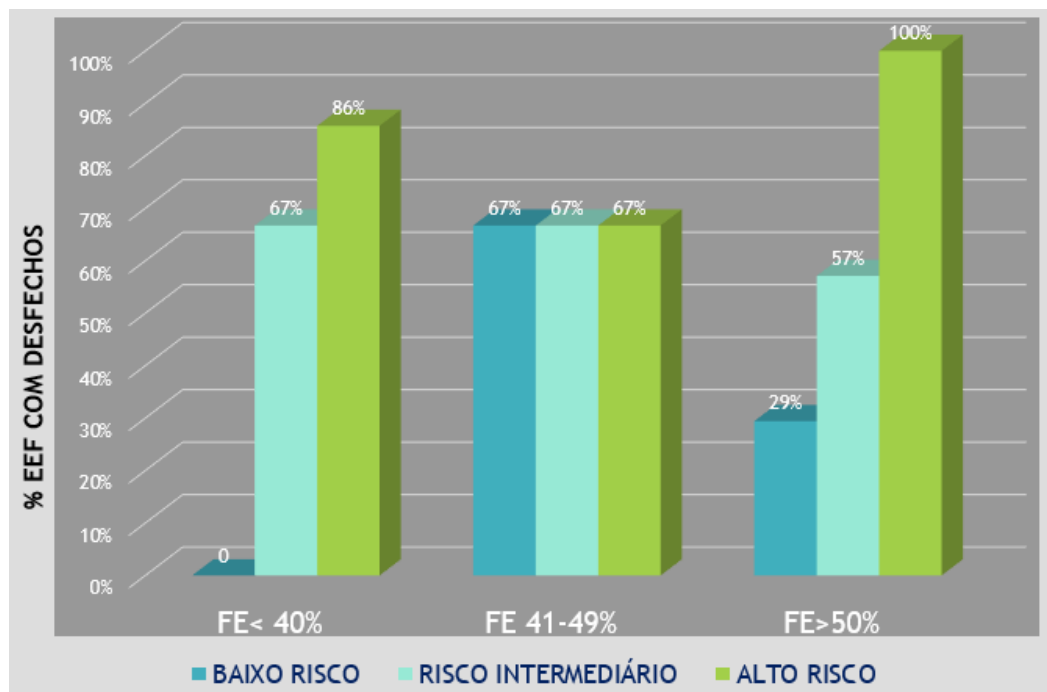


Figura 24. Gráfico 8. Percentual de desfecho no EEF de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) nos diferentes grupos de Rassi.



#### 4.4.5. Aneurisma do VE X Indução de TV/FV

Em relação à associação entre TV e a presença de aneurisma do VE (figura 25) os resultados foram obtidos para o valor-p do teste exato de Fisher foi 0,30 e de 0,66 para o teste de Mantel-Haenszel, demonstrando que não há uma correlação entre estas duas variáveis.

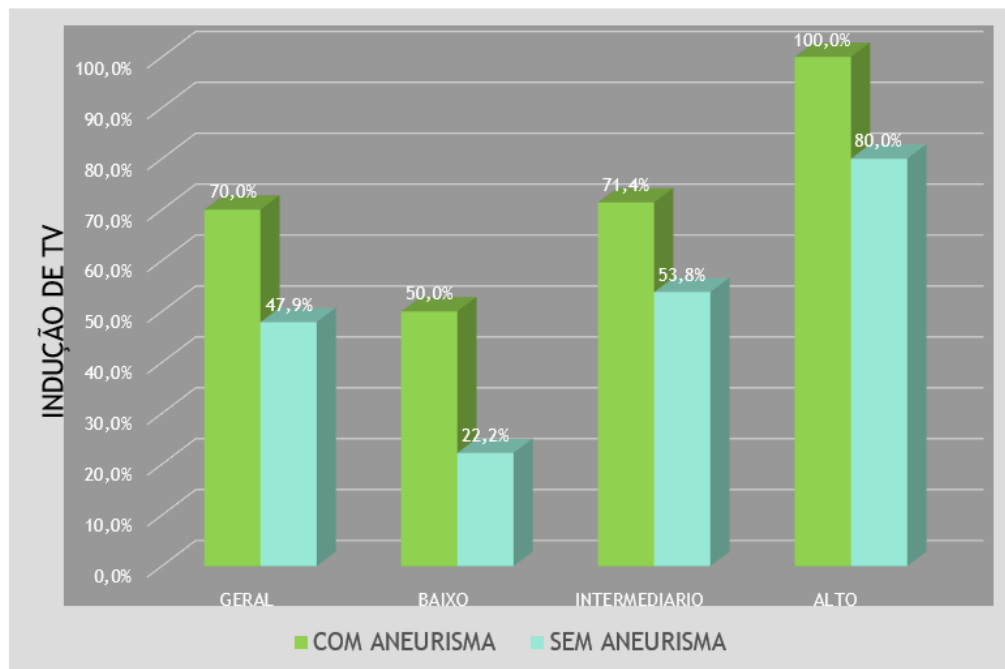
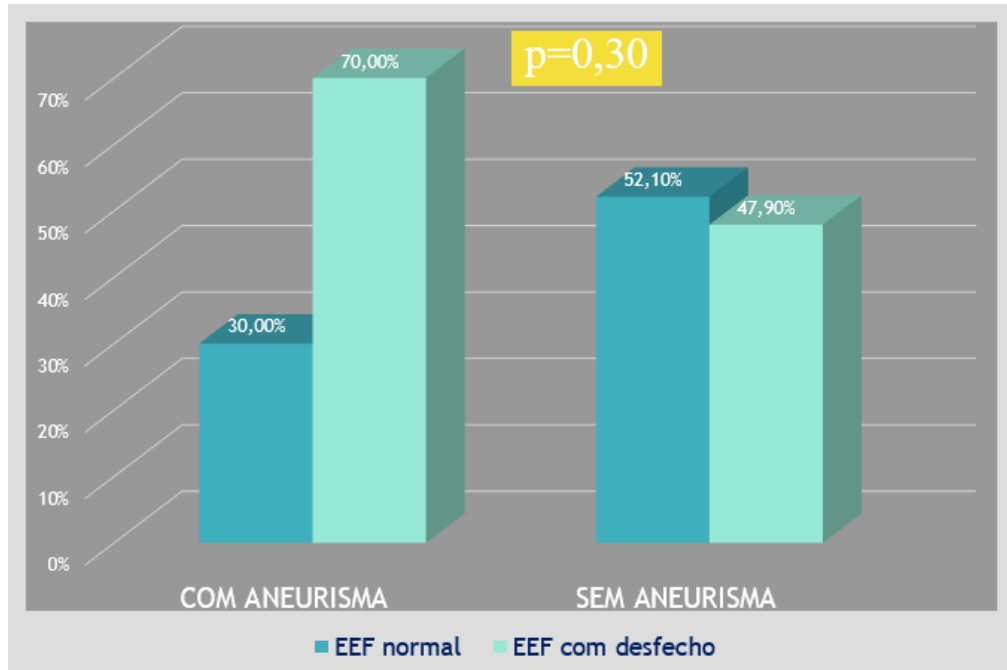


Figura 25. Gráfico 8. Percentual de indução de taquicardia ventricular (TV) em paciente com e sem aneurisma do VE nos diversos grupos de Rassi

#### 4.4.6. Duração do QRS X desfecho no estudo eletrofisiológico

Ao analisarmos a duração do QRS e os resultados do EEF, obtivemos que houve desfechos em 50% dos pacientes com QRS <110ms, 46,7% com QRS 110-150ms e 67,9% com QRS > 150ms. Ao realizarmos a análise estatística através do teste Mann-Whitney, obtivemos um valor -p de 0,2, configurando ausência de significância estatística entre os grupos. (Figura 26) A figura 27 demonstra estes dados nos diferentes grupos de risco de Rassi.

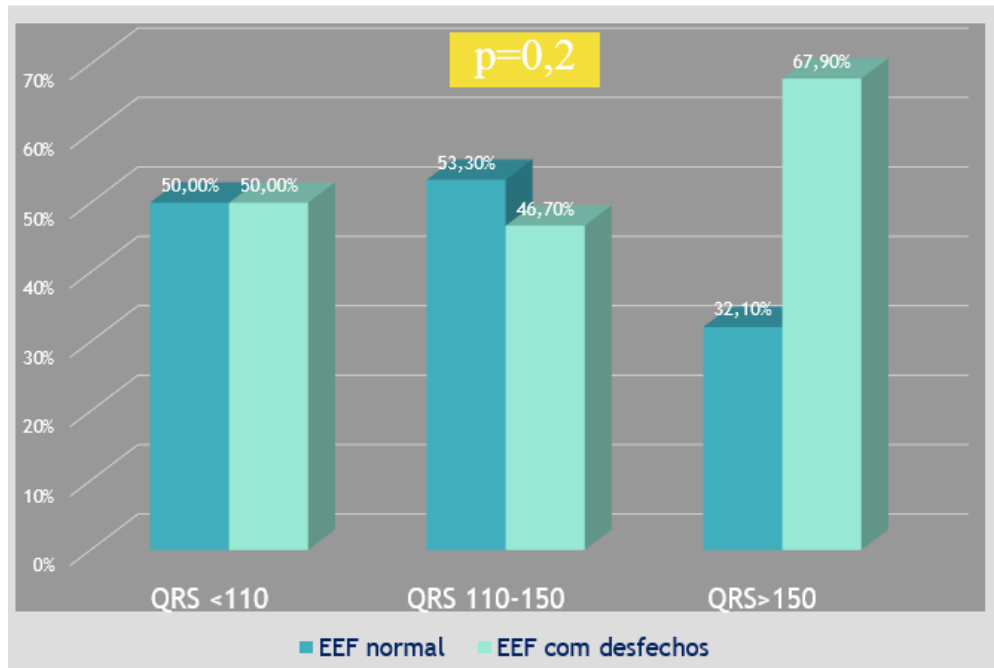


Figura 26. Incidência de EEF com desfechos e a duração do QRS (em milissegundos) ao ECG.

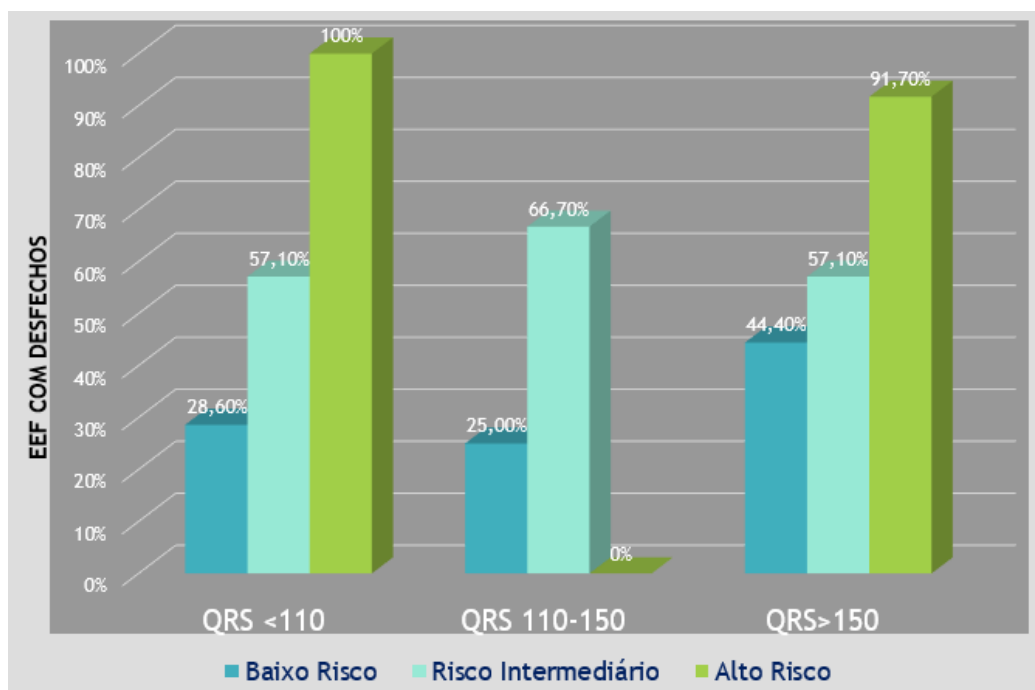


Figura 27. Incidência de EEF com desfechos e a duração do QRS (em milissegundos) ao ECG nos diferentes grupos de risco de Rassi.

#### 4.4.7. Baixa voltagem do QRS X desfecho no estudo eletrofisiológico

O EEF teve desfechos em 66,7% dos pacientes com baixa voltagem do QRS e em 52,5% dos pacientes sem baixa voltagem do QRS (figura 28). O teste de Mann-Whitney não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p=0.32$ ). O percentual de EEF com desfechos comparada a baixa voltagem do QRS nos diferentes grupos está demonstrado na figura 29.

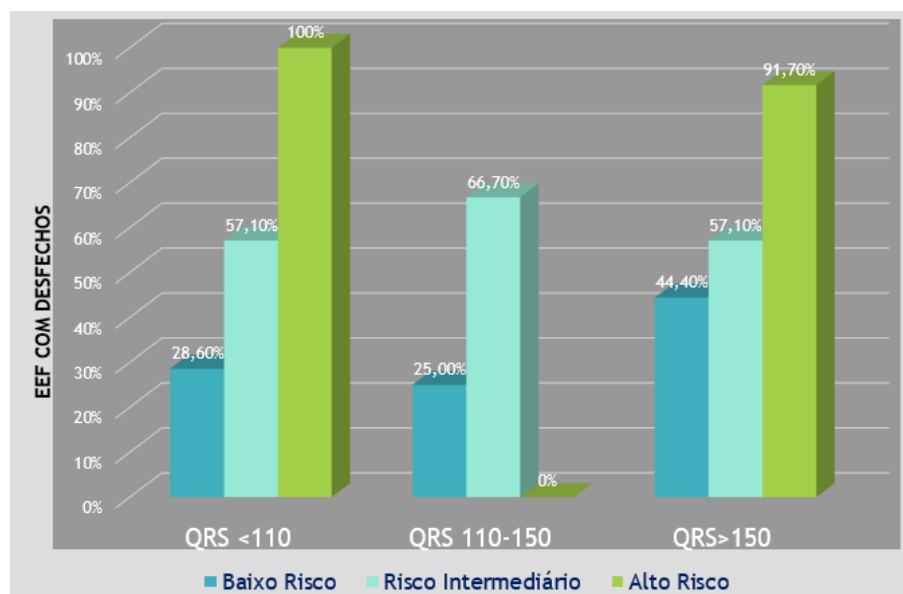


Figura 28. Incidência de EEF com desfechos e a baixa voltagem do QRS ao ECG

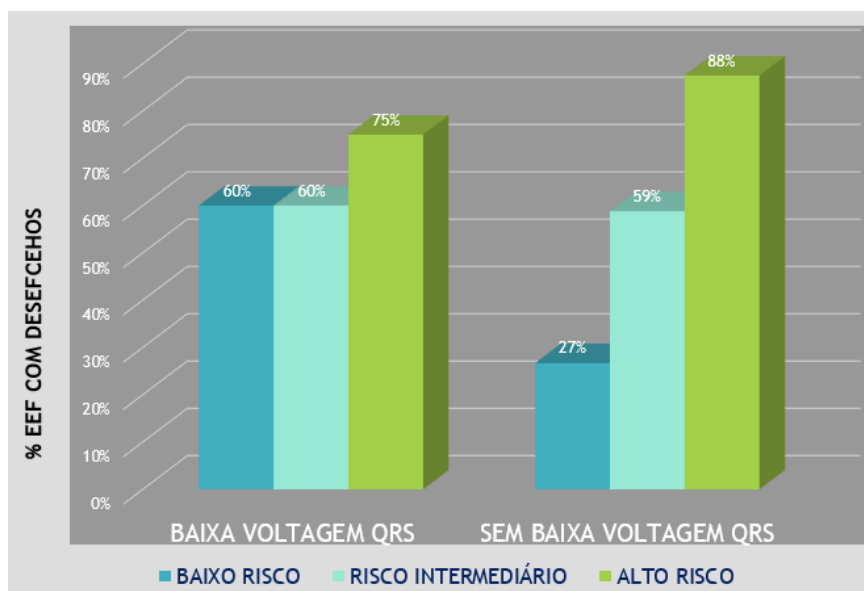


Figura 29. Percentual de EEF com desfechos e baixa voltagem do QRS nos diferentes grupos de risco de Rassi.

#### 4.4.8. Alterações segmentares do VE ao ecocardiograma X desfecho no EEF

Setenta por cento dos pacientes com alterações segmentares do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma apresentavam EEF com desfechos. O teste de Mann-Whitney mostrou que pacientes com alterações segmentares tem maior chance de apresentarem alterações ao EEF ( $p = 0,01$ ) quando comparados aos que não tinham. (figura 30 e 31)

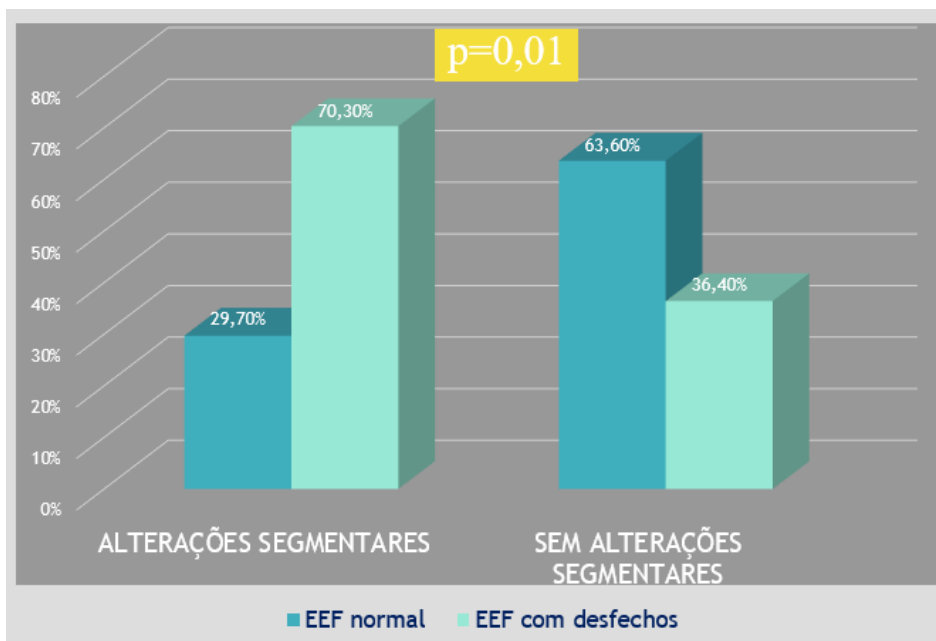


Figura 30. percentual de EEF com desfechos em pacientes com alterações segmentares do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma (p=0,01)

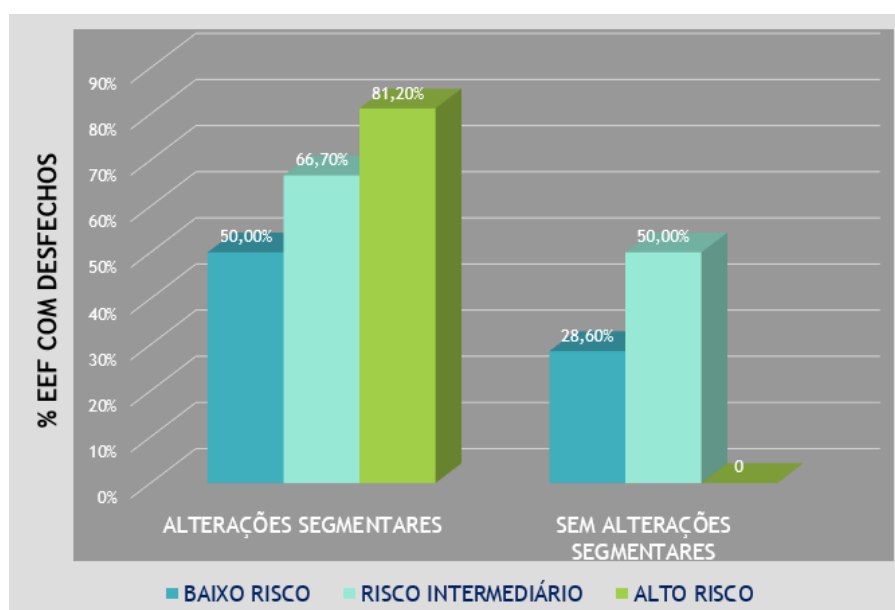


Figura 31. Percentual de EEF com desfechos x alterações segmentares do VE ao ecocardiograma nos grupos de risco de Rassi.

A tabela 4 sumariza a porcentagem de EEF com desfechos nas diferentes variáveis clínicas isoladas.

#### 4.4.9. Conduta e seguimento dos pacientes

Após o EEF, os pacientes foram seguidos por um tempo médio de  $3,43 \pm 3,7$  anos. Os pacientes com EEF com desfechos foram submetidos a implante de cardiodesfibrilador e/ou resssincronizador (30 pacientes - 50,8%) e marcapasso (4 pacientes - 6,7%), 1 paciente foi

submetido a ablação de TV e o restante foi para acompanhamento clínico. Dois pacientes apresentaram síncope após EEF, sendo 1 por bloqueio atrioventricular total (6 meses após) e outro por bradicardia sinusal importante (2 anos após) e foram submetidas a implante de marcapasso. 4 (6,8%) pacientes perderam seguimento, 2 (3,4%) foram para transplante cardíaco e 2 (3,4%) foram à óbito. Após 1 ano de implante de cardiodesfibrilador e/ou ressinchronizador, analisamos a incidência de terapia pelo CDI e obtivemos que: 40% dos pacientes apresentaram choques/terapias, sendo 75% destes apropriados.

<b>Tabela 4. Variáveis Clínicas e porcentagem de desfecho no EEF</b>				
<b>Variáveis clínicas</b>	<b>Geral</b>	<b>Risco</b>		
		<b>Baixo</b>	<b>Intermediário</b>	<b>Alto</b>
<b>Síncope e/ou pré-síncope (p)</b>	<b>p=0,015</b>			
Com síncope e/ou pré-síncope	71%	45,5%	83,3%	86%
Sem síncope e/ou pré-síncope	33,3%	22,2%	36,4%	100%
<b>TV não-sustentada (p)</b>	<b>p=0,96</b>			
Com TVNS	57,1%	44,4%	46,7%	81,8%
Sem TVNS	58,3%	27,3%	87,5%	80%
<b>Fração de ejeção do VE</b>	<b>p=0,04</b>			
FE <40%	80%	Sem paciente	67%	86%
FE 41-49%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%
FE >50%	47,1%	29%	57%	100%
<b>Duração do QRS (p)</b>	<b>p=0,2</b>			
QRS < 110ms	50%	28,6%	57,1%	100%
QRS 110-150ms	46,7%	25%	66,7%	Sem paciente
QRS >150ms	67,9%	44%	57,1%	91,7%
<b>Baixa voltagem do QRS (p)</b>	<b>p=0,32</b>			
Com baixa voltagem do QRS	66,7%	60%	60%	75%
Sem baixa voltagem do QRS	52,5%	27%	59%	88%
<b>Alterações segmentares do VE</b>	<b>p=0,01</b>			
Com alterações segmentares do VE	70%	50%	66,7%	81,7%
Sem alterações segmentares do VE	36,4%	28,6%	50%	Sem paciente

TVNS- taquicardia ventricular não sustentada; VE- Ventrículo esquerdo; FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo. OBS: desfecho no EEF foi considerado doença do nó sinusal, HV > 70ms e indução de TV/FV

## 5. Discussão

A morte na doença de Chagas geralmente decorre do acometimento cardíaco, por arritmias ou insuficiência cardíaca. A identificação dos pacientes em risco de morte continua sendo um desafio, pois ela pode ocorrer em pacientes pouco sintomáticos e/ou com função ventricular normal.(DE SOUZA *et al.*, 2015) Recentes estudos têm proposto inúmeros fatores clínicos para estratificação de risco de morte nesta população, como o escore de Rassi. O estudo eletrofisiológico tem papel bem estabelecido na estratificação do risco de morte em portadores de doença isquêmica, porém na cardiomiopatia dilatada e, principalmente na doença de Chagas o seu papel é incerto. A associação entre a progressão do escore de Rassi e desfechos, como indução de TV/FV, no estudo eletrofisiológico invasivo em pacientes com cardiopatia chagásica crônica foi estabelecida nesta coorte. Além disto, variáveis clínicas como síncope/pré-síncope, FE < 40% e alterações segmentares do VE ao ecocardiograma tiveram associação independente com estes desfechos no EEF.

Esta coorte apresentou características clínicas clássicas da doença de chagas: idade média jovem (58,4 anos), predominância masculina (64,4%), baixa incidência de classe funcional avançada -III e IV (10,2%), predomínio de BRD + BDAS no ECG (42,3%) e porcentagem alta de baixa voltagem do QRS (30,5%). Porém, apresentou uma maior incidência de síncope (40%) e de TVNS (61%) quando comparados à amostra de Rassi. (RASSI *et al.*, 2006)

O papel do estudo eletrofisiológico na CCC para avaliação do risco de morte cardiovascular ainda permanece incerto. A grande variabilidade da induzibilidade de taquicardia ventricular nos poucos trabalhos da literatura (25 a 80%), dificulta a análise dos fatores de risco para o desfecho de taquicardia ventricular e conseqüentemente morte súbita. (CARDINALLI-NETO *et al.*, 2015; FILHO *et al.*, 1994; LEITE *et al.*, 2003; LISBOA DA SILVA *et al.*, 2000; SCHUENEMANN CEDRAZ *et al.*, 2013) Na nossa amostra, a incidência de indução de taquicardia ventricular ao EEF foi 52,5%, sendo a maioria TV monomórfica sustentada com padrão de bloqueio de ramo direito, sugerindo o mecanismo eletrofisiológico de reentrada, o mais comum na CCC.

A incidência de distúrbios graves do sistema de condução (HV>70ms) foi baixa (6,8%), mas a detecção precoce destas alterações elucidou o diagnóstico de síncope e evitaram desfechos de morte conforme previsto em outras coortes. (FILHO *et al.*, 1994)

Ao analisarmos o desfecho no EEF com os grupos baixo, intermediário e de alto risco de Rassi obtivemos índices crescentes de EEF com desfechos (35%, 60,9% e 81,3%), ou seja, categorias de risco mais elevadas apresentam maiores chances de EEF com desfechos ( $p=0,02$ ). Para cada nível maior do Rassi as chances de EEF com desfechos aumentam, em média, 88,49% em relação ao grupo anterior. Se analisarmos apenas a indução de TV no EEF, temos evidências de que um maior escore Rassi seja preditor para a indução de TV ( $p= 0,0036$ ). Este resultado seria o esperado, já que alterações estruturais cardíacas mais avançadas, evidenciada por escore de Rassi mais alto, geram mais fibrose com alterações no sistema de condução e mais circuitos arritmogênicos por reentrada e consequentemente induzem mais TV. (ROMERO *et al.*, 2021) Valdigem e cols.(VALDIGEM *et al.*, 2018) encontrou correlação semelhante entre a progressão do escore de Rassi e a indução de TV que ocorreu em 29%, 44% e 62% respectivamente no riscos baixo, intermediário e alto.

Ao concluirmos a associação de grupo de risco alto de Rassi com porcentagem maior de EEF com desfechos, podemos inferir que a indução de TV ao EEF e distúrbios do sistema de condução estão associados a uma maior mortalidade no paciente chagásico, assim como em coortes prévias. (LISBOA DA SILVA *et al.*, 2000)(FILHO *et al.*, 1994)

Quando analisamos isoladamente o EEF com desfechos por  $HV>70$ ms não encontramos diferenças entre os grupos de Rassi ( $p=0,564$ ). Este achado talvez se deva baixa incidência de HV aumentado.

Um dado relevante deste estudo é a alta taxa de EEF com desfechos no grupo de baixo risco de Rassi (35%), o que sugere que outras variáveis não incluídas no escore de Rassi possam estar elevando o risco de arritmia e, consequentemente morte cardíaca. Uma destas variáveis encontradas foi a presença de síncope e/ou pré-síncope. Neste grupo, a taxa de EEF com desfechos nos pacientes com síncope e/ou pré-síncope foi 45,5% e sem foi 22,2%.

A síncope e/ou pré-síncope são um indicador de risco aumentado de morbidade e mortalidade, incluindo morte cardíaca súbita.(DE SOUZA *et al.*, 2015)(FILHO *et al.*, 1994) Por isto, torna-se um fator preditor importante para mudança de prognóstico em pacientes com cardiopatia estrutural (chagas). (GREVE *et al.*, 2014)(SOTERIADES *et al.*, 2002) Na nossa amostra, a presença de síncope/pré-síncope foi um forte preditor de EEF com desfechos ( $p=0,015$ ), aumentando em 145,44% a chance de um desfecho no EEF. Não há evidências de que a relação entre a presença de síncope e/ou pré-síncope e os desfechos no EEF seja afetada pela classificação de risco. Desta forma, temos um fator de risco independente para EEF com



desfechos. Ao compararmos com o estudo de Rassi, esta variável apresentou significância prognóstica apenas na análise univariada e não na multivariada, provavelmente pela baixa incidência, o que difere da nossa casuística.(RASSI *et al.*, 2006) A indução de TV ao EEF em pacientes com chagas e síncope têm sido associado a um maior número de mortes, indicando um grupo de pior prognóstico, segundo Martinelli.(FILHO *et al.*, 1994) Ele estudou retrospectivamente 53 pacientes com síncope recorrente e CCC que foram submetidos a EEF para investigação diagnóstica. Taquicardia ventricular foi induzida em 25 pacientes (47%), 10 destes tinham HV prolongado e 11 pacientes tinham apenas HV prolongado (21%). Estes pacientes foram tratados com drogas antiarrítmicas e marcapasso se HV prolongado. Observou-se que o grupo que induziu TV teve maior recorrência da síncope e maior número de mortes.

Por isto, a síncope e/ou pré-síncope como preditor de TV representa um fator para estratificação de pacientes independente do risco de Rassi.

A variável TVNS ao Holter isoladamente não apresentou diferenças entre os três grupos de Rassi e não foi preditora de EEF com desfechos nesta amostra ( $p= 0,96$ ), assim como em outra coorte.(CEDRAZ *et al.*, 2013) Talvez, se estratificarmos a TVNS pela quantidade de batimentos, ou seja TVNS com número maiores de complexos QRS, poderíamos encontrar uma associação com indução de TV no EEF. Este dado não foi contemplado neste trabalho.

Uma metanálise com 9569 pacientes de 52 estudos analisou o risco de mortalidade na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). Ocorreram 2250 óbitos e os desfechos foram definidos como mortalidade por todas as causas, incluindo cardiovascular, não cardiovascular, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte súbita cardíaca. Essa meta-análise revelou uma taxa anual de mortalidade por todas as causas de 7,9% (IC95%: 6,3–10,1) entre pacientes com CCC. A taxa de mortalidade cardiovascular anual estimada combinada foi de 6,3% (IC95%: 4,9–8,0). As taxas anuais de mortalidade por IC, morte súbita e acidente vascular cerebral foram de 3,5%, 2,6% e 0,4%, respectivamente. A meta-regressão mostrou que a FE baixa (<35%) (IC95%: 0,07-0,02;  $p= 0,001$ ) estava associada a um risco aumentado de mortalidade. A análise de subgrupo, com base na classificação da American Heart Association revelou taxas estimadas agrupadas de 4,8%, 8,7%, 13,9% e 22,4% ( $p <0,001$ ) para os estágios B1/B2, B2/C, C e C/D de cardiomiopatia, respectivamente. (CHADALAWADA *et al.*, 2021)

Na nossa coorte, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% foi um preditor independente associado ao desfecho no EEF ( $p=0,04$ ), assim como a presença de alterações segmentares ao ecocardiograma ( $p<0,01$ ).

Cedraz e cols. analisaram retrospectivamente 115 pacientes com CCC submetidos à estudo eletrofisiológico. Em aproximadamente 48% dos pacientes, houve indução de arritmias ventriculares sustentadas, sendo a maioria taquicardia ventricular monomórfica (83,6%). Os pacientes com FE<40% apresentaram risco 1,94 vez maior de indução de TV/FV em comparação àqueles com FE>60% (OR: 1,94; IC95%: 1,12-3,38; p=0,01).(CEDRAZ *et al.*, 2013) Em uma coorte com 373 pacientes, onde 43 pacientes tiveram morte súbita, foram encontrados quatro fatores de risco associados à morte súbita na análise multivariada: dispersão do intervalo QT, síncope, extra-sístoles ventriculares e disfunção ventricular importante. (DE SOUZA *et al.*, 2015) Logo, a disfunção ventricular tanto é um marcador de indução de TV ao EEF quanto de morte súbita. Independente da função ventricular esquerda normal, alterações segmentares da contratilidade ventricular esquerda e aumento atrial esquerdo estão associados a desfechos clínicos adversos, incluindo mortalidade. (SCHMIDT *et al.*, 2019)

A presença de aneurisma do VE está associada a arritmias ventriculares e aumento da mortalidade cardíaca, trombos e AVC.(BENCHIMOL BARBOSA, 2007)(XAVIER S, DE SOUSA A, DO BRASIL P, GABRIEL F, HOLANDA M, 2005) Apesar de uma maior incidência de indução de taquicardia ventricular (70%) no EEF nos pacientes com aneurisma do ventrículo esquerdo, não houve diferença significativa em relação ao grupo sem aneurisma do VE (p=0,3). Na nossa casuística, talvez a baixa incidência tenha contribuído para não ter havido significância estatística.

A duração do QRS ao ECG não apresentou correlação com os desfechos no EEF (p=0,2). Na CCC, poucos estudos correlacionaram a duração do QRS com mortalidade. O estudo SaMi-Trop analisou 1551 pacientes com CCC para predizer risco de morte em 2 anos. No período médio de 2 anos, 110 pacientes morreram. Os fatores de risco de morte encontrados foram: idade (10 pontos/década), classe funcional NYHA maior que I (15 pontos), frequência cardíaca > 80bpm (20pontos), duração QRS > 150ms (15 pontos) e BNP anormal (55pontos). Os pacientes com alto risco (>100pontos), apresentaram o risco de morte > 10% em 2 anos.(DI LORENZO OLIVEIRA *et al.*, 2020)

A baixa voltagem do QRS isoladamente não se correlacionou com desfechos no EEF (p=0,32). Na coorte de Rassi(RASSI *et al.*, 2006), esta variável apresentou correlação com mortalidade por todas as causas na análise uni (p=0,001) e multivariada (p=0,039), diferente da nossa população. O escore de Rassi correlacionou-se com mortalidade por todas as causas e as

alterações ocorridas no EEF, como taquicardia ventricular, estão associadas a morte súbita. Talvez, esta seja a causa da diferença nas duas casuísticas.

Por tratar-se de uma patologia com curso progressivo e variável, as avaliações clínicas de estratificação de risco devem ser periódicas ao longo da vida. Esta análise sugere que o EEF deva ser indicado em pacientes com síncope e/ou pré-síncope de qualquer grupo de risco de Rassi e em pacientes com alto risco de Rassi para melhor estratificação de risco para morte súbita. A presença de EEF com desfechos é um fator que pode ajudar na terapêutica do paciente com o intuito de prevenir morte súbita de forma primária, ao se indicar o implante de marcapasso, cardiodesfibrilador e/ou ressincronizador.

## **6. Limitações**

Um grande limitante deste estudo é uma amostra pequena, coletada por conveniência com um viés de pacientes selecionados oriundos de hospital terciário. Além disto, não houve um pareamento com a coorte de Rassi.

Os ecocardiogramas foram realizados por examinadores diferentes levando a não uniformização dos dados.

Outra limitação foi a não uniformização do EEF quanto ao uso de antiarrítmico. Foi mantida a conduta do médico assistente, então o EEF foi realizado com antiarrítmico em 39% dos pacientes.

Devido ao seguimento clínico ter sido pequeno, não se pode evidenciar uma correlação entre os dados encontrados no EEF e mortalidade.

## 7. Conclusão

O desfecho no estudo eletrofisiológico (doença nó sinusal, distúrbios graves do sistema de condução - HV >70ms e TV/FV) nos pacientes com CCC foi associado à progressão do escore de Rassi, ou seja, quanto mais elevado o escore maior a chance de obter estudo eletrofisiológico com desfechos.

Foram encontrados como preditores independentes do escore de Rassi, para desfechos no EEF as seguintes variáveis: a presença de síncope e/ou pré-síncope, diminuição da fração de ejeção (FE<40%) e a presença de alterações segmentares do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

As variáveis clínicas TVNS ao Holter, baixa voltagem do QRS e duração do QRS não se correlacionaram com desfechos no EEF em pacientes com CCC. A presença de aneurisma do ventrículo esquerdo não se correlacionou com a indução de TV/FV no EEF em pacientes com CCC.

## **8. Referências:**

- BENCHIMOL BARBOSA, P. R. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 40, n. 2, 2007.
- BESTETTI, Reinaldo B. *et al.* Predictors of sudden cardiac death for patients with chagas' disease: A hospital-derived cohort study. **Cardiology (Switzerland)**, [s. l.], v. 87, n. 6, 1996.
- BESTETTI, Reinaldo B.; CARDINALLI-NETO, Augusto. **Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era**. [S. l.: s. n.], 2008.
- BUXTON, A E *et al.* A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 341, n. 25, 1999.
- CARDINALLI-NETO, Augusto *et al.* Clinical predictors of inducible sustained ventricular tachycardia during electrophysiologic study in patients with chronic Chagas' heart disease. **IJC Heart and Vasculature**, [s. l.], v. 9, p. 85–88, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.10.001>.
- CASTRO, Iran *et al.* I diretriz latino-americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 97, n. 2 SUPPL. 1, p. 1–53, 2011.
- CEDRAZ, Swellen Schuenemann *et al.* Electrophysiological characteristics of Chagas disease. **Einstein (São Paulo, Brazil)**, [s. l.], v. 11, n. 3, 2013.
- CHADALAWADA, Sindhu *et al.* Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Failure**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 5466–5481, 2021.
- DAUBERT, James P. *et al.* Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II patients. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 47, n. 1, 2006.
- DE SOUZA, Adriana Campos Junqueira *et al.* Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 187, n. 1, 2015.
- DI LORENZO OLIVEIRA, Claudia *et al.* Risk score for predicting 2-year mortality in patients with chagas cardiomyopathy from endemic areas: Sami-trop cohort study. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 1–13, 2020.
- DIAS, João Carlos Pinto *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil**, [s. l.], v. 25, n. spe, p. 7–86, 2016.
- DIRETRIZES DAS INDICAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA. [S. l.: s. n.], 2009.
- FILHO, MARTINO MARTINELLI *et al.* Clinical and Electrophysiologic Features of Syncope in Chronic Chagasic Heart Disease. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, [s. l.], v. 5, n. 7, 1994.
- FILHO, M. M. *et al.* Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *In:* , 2000. **PACE - Pacing and Clinical**

**Electrophysiology**. [S. l.: s. n.], 2000.

GATZOULIS, Konstantinos A. *et al.* **Arrhythmic risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: The ReCONSIDER study design – A two-step, multifactorial, electrophysiology-inclusive approach**. [S. l.: s. n.], 2021.

GRANT, Josh Ford; RONIN, Laura; JAIN, Neeraj. AN INFECTIOUS SOURCE OF CARDIOMYOPATHY AND SUDDEN DEATH: CHAGAS DISEASE. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 67, n. 13, 2016.

GREVE, Yvonne *et al.* The prevalence and prognostic significance of near syncope and syncope: a prospective study of 395 cases in an emergency department (the SPEED study). **Deutsches Ärzteblatt international**, [s. l.], v. 111, n. 12, 2014.

HEIDENREICH, Paul A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 79, n. 17, 2022.

JUNQUEIRA, Caroline *et al.* The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 12, p. e29, 2010.

LANG, Roberto M *et al.* Recomendações para Quantificação das Câmaras Cardíacas pelo Ecocardiografia em Adultos: Uma Atualização da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Européia de Imagem Cardiovascular Citation for original document: Recommendations for Cardiac. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [s. l.], v. 28, p. 1–39, 2015.

LÁZZARI, Julio O. *et al.* Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: Multicenter evaluation of a standardized method. **Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 4, n. 5, 1998.

LEITE, Luiz R. *et al.* Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 567–573, 2003.

LISBOA DA SILVA, Rose Mary Ferreira *et al.* Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 41–47, 2000.

MACEDO, Carolina Thé *et al.* Assessment of speckle tracking strain predictive value for myocardial fibrosis in subjects with Chagas disease. **IJC Heart and Vasculature**, [s. l.], v. 8, 2015.

MAGUIRE, J. H. *et al.* Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, [s. l.], v. 16, n. 1, 1982.

MARIN-NETO, J. A. *et al.* Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Diagnosis and Treatment of Patients with Chagas Disease Cardiomyopathy. **SciELO Preprints**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4820>.

MOSS, Arthur J. *et al.* Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. **New England Journal of**

**Medicine**, [s. l.], v. 335, n. 26, 1996.

NUNES, Maria Carmo Pereira *et al.* **Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association**. [S. l.: s. n.], 2018-. ISSN 15244539.v. 138

NUNES, Maria do Carmo P. *et al.* Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 127, n. 3, 2008.

RASSI, Anis *et al.* Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 355, n. 8, 2006.

RASSI, Anis; RASSI, Sérgio Gabriel; RASSI, Anis. Morte súbita na doença de chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 76, n. 1, 2001.

RIBEIRO, Antonio Luiz P. *et al.* Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1–12, 2014.

ROMERO, Jorge *et al.* Advanced Therapies for Ventricular Arrhythmias in Patients With Chagasic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 77, n. 9, p. 1225–1242, 2021.

SAMESIMA, N; PASTORE, Carlos Alberto. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports- 2022. **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 119, n. 4, p. 638–680, 2022.

SCHMIDT, André *et al.* Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [s. l.], v. 32, n. 2, 2019.

SCHUENEMANN CEDRAZ, Swellen *et al.* ARTIGO ORIGINAL Características do estudo eletrofisiológico na Doença de Chagas Electrophysiological characteristics of Chagas disease. [s. l.], v. 11, n. 3, p. 291–296, 2013.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. **Boletim epidemiológico - Doença de Chagas**. [S. l.: s. n.], 2021.

SENRA, Tiago *et al.* Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 72, n. 21, 2018.

SILVA, Christiano Pereira *et al.* Por que os portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não-chagásicos?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 91, n. 6, 2008.

SIMÕES, Marcus Vinicius *et al.* Chagas Disease Cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 173–189, 2018.

SOTERIADES, Elpidoforos S. *et al.* Incidence and Prognosis of Syncope. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 347, n. 12, 2002.

VALDIGEM, B P *et al.* P2914Clinical scores can infer risk of VT induction in Chagas disease patients. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 39, n. suppl\_1, 2018.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global distribution of cases of chagas disease, based in official estimates, 2018**. [S. l.], 2018. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/chagas-disease/chagas-2018-cases.pdf?sfvrsn=f4e94b3b\\_2.](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/chagas-disease/chagas-2018-cases.pdf?sfvrsn=f4e94b3b_2.) .

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Assembly 63.20 Chagas Disease: control and elimination. **WHO Eighth plenary meeting, 21 May 2010- Committee A, fifth report**, [s. l.], 2010.

XAVIER S, DE SOUSA A, DO BRASIL P, GABRIEL F, HOLANDA M, Hasslocher-Moreno A. Apical Aneurysm in the Chronic Phase of Chagas Disease: Prevalence and Prognostic Value in an Urban Cohort of 1053 Patients. **Revista da SOCERJ**, [s. l.], v. 18, p. 351–356, 2005.