Uelra Rita Lourenço

**Estudo clínico randomizado em
chagásicos submetidos à terapia de
ressincronização cardíaca
(TRC – Chagásico)**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, entidade
associada da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de Concentração:
Medicina/Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador:
Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos

São Paulo

2016

Uelra Rita Lourenço

**Estudo clínico randomizado em
chagásicos submetidos à terapia de
ressincronização cardíaca
(TRC – Chagásico)**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia - Entidade
Associada da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de Concentração: Medicina,
Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador:

Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Lourenço, Uelra Rita

Estudo clínico randomizado em chagásicos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC – Chagásico) / Uelra Rita Lourenço. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Pachòn Mateos

Descritores: 1. Terapia de Ressincronização Cardíaca 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Insuficiência Cardíaca. 4. Marca-passo Artificial. 5. Ensaio Clínico Controlado Aleatório.

USP/IDPC/Biblioteca/058/16

“Aqueles que passam por nós não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”.

(Antoine de Saint-Exupéry)

DEDICATÓRIA

*Ao meu amado esposo, Sandro, companheiro de confidências, alegrias... tristezas.
Aprendemos juntos, de forma cada vez mais ampla, o significado do amor, respeito e
carinho.*

*À Letícia, minha filha, minha amiga, minha energia, motivação da minha vida.
Tantas foram as alegrias, dificuldades e solavancos nessa jornada... e caminhando
sempre juntas.*

*Aos meus já falecidos pais, Abadio e Maria Divina, que os tenho como parte do meu
ser, dos meus pensamentos, de minha personalidade. Sempre me mostraram que tudo
pode nos parecer difícil, mas não impossível.*

*Ao meu irmão Wellington, minha cunhada Kellia, meus sobrinhos Júnior, Ananda e
meus tios(as) que sempre me serviram de apoio em diversos momentos da minha
caminhada.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos, respeitado idealizador no campo da estimulação cardíaca, pela dedicação, apoio e constante estímulo para o desenvolvimento dessa tese.

À Profa. Dra. Amanda G. M. R. Sousa, sempre presente e contribuindo de modo ímpar para a evolução científica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Roberto Alexandre Franken, chefe do Serviço de Cardiologia da Santa Casa de São Paulo, pelas orientações tão importantes no prosseguimento desse trabalho.

Ao Dr. Argemiro Scatolini Neto, chefe da Unidade de Arritmia, Eletrofisiologia e estimulação cardíaca da Santa Casa de São Paulo, mentor desse trabalho.

À todos os amigos e colegas de Santa Casa, em especial aos doutores(as) Ronaldo F. Rosa, Ronaldo Rabello, Luiz A. Rivetti, Wilson Lopes, Sylvio Mateus, Bruno, Bárbara Daniela, Yoná Afonso e Marcos Felipe, companheiros da rotina diária e importantes para o andamento desse estudo.

Aos Drs. Luiz Mastrocolla, Almir Ferraz, Susimeire Buglia, Carlos Hossri e Rica D. D. Buchler pela paciência e dedicação nas explicações das múltiplas variáveis do teste de esforço cardiopulmonar.

Aos colegas do Serviço de Ecocardiografia do Dante Pazzanese, em especial aos Drs. Rodrigo B. Barreto, David Lebihan e Jorge Assef, que contribuíram de forma decisiva em etapa importante desse trabalho.

Aos Drs. Ricardo Habbib, Juan Carlos Pachón e Remy Nelson Albornoz pelo estímulo e pelo auxílio na seleção e atendimento dos pacientes.

Ao Dr. Thiago G. Schroder pela sua brilhante ajuda na edição final dessa tese.

Às psicólogas Lillian Din Zardi, Daniela Cândida Carvalho e Sandra Regina, do Serviço de Psicologia da Santa Casa de São Paulo, pela decisiva contribuição para elaborar os questionários de qualidade de vida.

Às Sras. Elizabeth, Regina, Cássia e Zuleica, da Santa Casa, e também Francilânia, Silvânia, Marise, Janete, Rosângela e José Luiz do Instituto Dante Pazzanese, sempre

*solicitos e que colaboram de modo gentil e preocupado com os pacientes que
participaram desse estudo.*

*À Sra. Lía Mara Rossi, uma grande estimuladora, pelas suas inestimáveis
contribuições nas fases iniciais dessa tese.*

*Às Sras. Anna Símene, Janeide, Valquíria e Mabilia que tanto contribuíram para a
confeção dessa tese.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
3.1 Tipo de estudo	15
3.2 População de estudo	15
3.2.1 Critérios de inclusão	15
3.2.2 Critérios de exclusão	16
3.3 Delineamento do Estudo	17
3.3.1 Primeira fase ou fase de seleção (pré implante)	18
3.3.2 Segunda fase ou fase cirúrgica	18
3.3.3 Terceira fase ou fase de randomização	19
3.3.4 Desenho do estudo	20
3.4 Avaliação clínica na fase de seleção	21
3.5 Eletrocardiograma	21
3.6 Ecocardiograma	22
3.7 Radiografia de tórax	22
3.8 Exames laboratoriais	23

3.9 Teste de caminhada de 6 minutos em corredor	23
3.10 Teste ergoespirométrico ou cardiopulmonar	24
3.11 Teste de qualidade de vida	25
3.11.1 The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	25
3.11.2 SF 36	26
3.12 Implante do DCEI	26
3.13 Seguimento clínico na fase de randomização	30
3.14 Seguimento eletrônico dos DCEIs	30
3.15 Análise estatística	32
4. RESULTADOS	34
4.1 Característica dos pacientes estudados	35
4.2 Dados Cirúrgicos (fase cirúrgica)	40
4.3 Seguimento clínico na fase de randomização	41
4.4 Avaliação comparativa entre os grupos com TRC ligada e TRC desligada.....	42
4.5 Avaliação comparativa entre parâmetros basais e os parâmetros da avaliação tardia após TRC.....	43
4.6 Avaliação dos preditores de resposta à TRC	45
5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÃO.....	56
7. ANEXOS	58
Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	59
Anexo 2 - Ficha de avaliação inicial do paciente	61

Anexo 3 - The Minnesota Living with Heart Failure	
Questionnaire.....	63
Anexo 4 - Teste de Qualidade de vida – SF 36	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem ou por cento
<	Inferior a
=	Igual a
>	Superior a
ACV	Aparelho cardiovascular
AV	Atrioventricular
b.p.m	Batimentos por minuto
BDASE	Bloqueio da divisão ântero superior do ramo esquerdo
BIV	Biventricular
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Cardioversor desfibrilador implantável
CF	Classe funcional
cm	Centímetros
CO1	Momento em que ocorreu o <i>crossover</i>
CO2	Término do <i>crossover</i> e do estudo
DCEI	Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DECA	Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma

FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HCor	Hospital do Coração
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
ISCMSp	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
m	Média
<i>Minnesota</i>	<i>The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
ml	Mililitros
mm	Milímetros
ms	Milissegundos
n	Número da amostra
nl	Normal
NYHA	New York Heart Association
<i>p</i>	Erro alfa
ppm	Pulso por minuto
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma (ativação ventricular)
RX	Radiografia
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SF 36	<i>Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey</i>

TCP	Teste cardiopulmonar ou ergoespiométrico
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TRC ativa	Terapia de ressincronização cardíaca ligada
TRC inativa	Terapia de ressincronização cardíaca desligada
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
vs	Versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas basais da população	36
Tabela 2 -	Antecedentes patológicos e sintomatologia basal.....	37
Tabela 3 -	Resultado de exames complementares basais.....	39
Tabela 4 -	Resultados da fase cirúrgica.....	41
Tabela 5 -	Análise comparativa dos exames realizados para Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, Escore de Qualidade de Vida, Capacidade Funcional, Classe Funcional, Fração de ejeção, Diâmetro Diastólico Final do VE e Pico de VO ₂ após 2 meses de TRC ligada e desligada.....	43
Tabela 6 -	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, Escore de Qualidade de Vida, Capacidade Funcional, Classe Funcional, Fração de ejeção, Diâmetro Diastólico Final do VE e Pico de VO ₂ no período basal e no seguimento tardio após a TRC.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação da ativação elétrica do ventrículo esquerdo na presença de bloqueio de ramo esquerdo. Ativação precoce do septo e atraso importante na ativação das regiões posteriores e laterais.....	05
Figura 2 –	Fluxograma dos mecanismos fisiopatológicos relacionados com a dessincronia ventricular e disfunção miocárdica.....	07
Figura 3 –	Esquema dos tipos de resincronização ventricular mais comumente utilizados.....	08
Figura 4 –	Fluxograma do Estudo	18
Figura 5 –	Radiografias de tórax para avaliação da posição dos eletrodos nas incidências pósterio-anterior (A), perfil (B) e oblíqua esquerda (C). Eletrodo implantado pelo seio coronário em posição pósterio-lateral do Ventrículo Esquerdo. Posicionamento do eletrodo de VE considerado adequado.....	29
Figura 6 -	Radiografias de tórax nas incidências pósterio-anterior (A), lateral (B) e oblíqua esquerda (C) evidenciando eletrodo implantado pelo seio coronário em posição anteriorizada. Posicionamento do eletrodo de VE considerado inadequado.....	29

Figura 7 - Destaque na tabela apresentada no artigo de Cazeu <i>et al</i> (2001) comparando as variáveis entre os grupos de pacientes “Active Pacing” (TRC ligada) e “Inactive Pacing” (TRC desligada) em modelo de crossover.....	52
--	----

RESUMO

Lourenço, UR. **Estudo clínico randomizado em chagásicos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC - Chagásico)**. São Paulo, 2016 83p, Tese (Doutorado) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem se mostrado alternativa eficiente para pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) em uso terapia medicamentosa otimizada, com fração de ejeção reduzida e QRS largo. Apesar dos resultados positivos em pacientes de diversas etiologias, dados a despeito do efeito dessa terapia na cardiopatia chagásica são extremamente raros na literatura.

OBJETIVOS: Avaliar a evolução clínica e funcional de pacientes chagásicos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, por meio de estudo clínico randomizado.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Foram incluídos pacientes com cardiopatia chagásica, em Classe funcional II, III ou IV da NYHA, em uso de terapia medicamentosa otimizada, fração de ejeção $\leq 35\%$ e duração do QRS largo. O presente estudo clínico é prospectivo, de intervenção, randomizado, cego, com *crossover* e comparou as respostas clínicas e funcionais após duas fases: período de 2 meses com a TRC ligada e período de 2 meses com a TRC desligada. As variáveis analisadas foram distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, classe funcional (NYHA), pontuação no teste de qualidade de vida do questionário de *Minnesota*, pontuação no teste de capacidade funcional no questionário SF 36, pico de extração de oxigênio no teste cardiopulmonar e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

RESULTADOS: Foram randomizados 34 pacientes sendo que seis não conseguiram completar as duas fases do estudo. A média da distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos foi 60 metros maior no grupo TRC ligada (500,3 *versus* 439,8 metros; $p < 0,01$), o teste de Qualidade de Vida (*Questionário de Minnesota*) apresentou escores estatisticamente melhores nos pacientes com TRC ligada (diferença entre os dois grupos de 12,2 pontos, $p < 0,05$). A

Capacidade Funcional avaliada pelo questionário SF 36 apresentou resultado a favor da TRC ligada ($p < 0,01$). De modo semelhante, a Classe Funcional (NYHA) média foi significativamente inferior neste grupo ($p < 0,05$). As variáveis estudadas no Teste Cardiopulmonar e os parâmetros Ecocardiográficos não atingiram diferenças com significância estatística entre os dois grupos.

CONCLUSÃO: Os resultados encontrados neste estudo suportam o valor terapêutico da TRC em indivíduos com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica com QRS largo. A estimulação biventricular promoveu melhora significativa dos sintomas, qualidade de vida, capacidade funcional e da distância percorrida no teste de caminhada. Estudos subsequentes são necessários para avaliação dos efeitos clínicos a longo prazo e o impacto em mortalidade desta modalidade terapêutica nos pacientes com cardiopatia chagásica.

Descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca, Cardiomiopatia Chagásica, Insuficiência Cardíaca, Marca-passo Artificial, Ensaio Clínico Controlado Aleatório.

SUMMARY

Lourenço, UR. **Randomized clinical study in Chagas disease undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT – Chagas` Disease)**. São Paulo, 2012 83p. Thesis – Institute of Cardiology Dante Pazzanese, affiliated to the University of São Paulo.

BACKGROUND: Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) has been shown one effective alternative for patients under optimal medical therapy, reduced ejection fraction (EF) and wide QRS. Despite the positive results in patients of several etiologies, data from this therapy in Chagas heart disease are extremely rare in the literature.

OBJECTIVES: To evaluate the clinical and functional results of Chagas patients undergoing CRT through a randomized clinical trial.

METHODS: There were included patients with Chagas cardiomyopathy, functional class II, III or IV of NYHA, under optimal drug therapy, $EF \leq 35\%$ and wide QRS. This prospective, randomized, blinded, crossover study compared the clinical and functional responses after two phases: a two-month period of CRT-on and a two-month period of CRT-off. The outcomes analyzed were: walked distance in 6 minutes, functional class (NYHA), quality of life by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire score, functional capacity by the questionnaire SF 36 score, Oxygen Extraction Peak in Cardiopulmonary Test and EF of the Left Ventricle.

RESULTS: Thirty four patients were randomized but six patients failed to complete both study periods. The average distance walked in 6 minutes was 60 meters higher in CRT-on group (500.3 vs. 439.8 meters, $p < 0.01$), the Quality of Life (Minnesota Questionnaire) showed scores significantly better in patients with CRT- on (difference of scores between the two groups: 12.2, $p < 0.05$). The functional capacity assessed by the SF-36 questionnaire showed better results in favor of CRT-on group ($p < 0.01$). Similarly, the functional class (NYHA) was significantly lower in this group ($p < 0.05$). The variables studied in Cardiopulmonary Testing and Echocardiographic parameters did not reach statistical significance between the two groups.

CONCLUSION: The results of this study support the therapeutic value of CRT in patients with heart failure due to Chagas disease with wide QRS. The biventricular pacing significantly improved symptoms, quality of life, functional capacity and the distance walked in 6 minutes. Further studies are needed to

evaluate the clinical long-term effects and the impact on mortality of this therapeutic modality in patients with Chagas heart disease.

Descriptors: Cardiac resynchronization therapy; Chagas cardiomyopathy; Heart failure; Pacemaker; Clinical randomized controlled trial.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) é definida como uma síndrome clínica resultante da disfunção cardíaca, estrutural e/ou funcional, que prejudica a ejeção e/ou o enchimento ventriculares¹. Esta síndrome é o estágio final de diversas cardiopatias.

No Brasil, à semelhança do que ocorre no mundo, a prevalência e incidência da insuficiência cardíaca vem aumentando progressivamente e representa um grande problema de saúde pública. De acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), a ICC é responsável por aproximadamente um terço das internações em cardiologia, apresentando grande mortalidade hospitalar^{2,3}.

A ICC, além de onerar o sistema de saúde, apresenta elevado custo para o indivíduo e para toda a sociedade, pois resulta em piora da qualidade de vida, limitação funcional, alta morbidade e mortalidade. Dentre os pacientes que necessitam de hospitalização para compensação da ICC, a mortalidade anual pode chegar a 50%⁴. Este fato resultou em múltiplos esforços de toda comunidade médica no sentido de modificação deste cenário através do desenvolvimento de estratégias que possam melhorar a evolução clínica dos pacientes com ICC.

A implementação de medidas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da ICC, recomendadas precocemente após o seu diagnóstico, tem permitido aumento da sobrevida dos pacientes^{3,5,6,7,8}.

Desta forma, junto com a maior longevidade das populações e a incorporação de medidas de prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, os pacientes têm conseguido melhor evolução clínica^{9,10,11}.

Dentre as medidas farmacológicas no tratamento da ICC, há estratégias terapêuticas consagradas e muito bem estabelecidas através de estudos clínicos randomizados como os inibidores da enzima conversora da angiotensina^{12,13}, bloqueadores dos receptores da angiotensina II¹⁴, betabloqueadores¹⁵ e espironolactona⁷. Estas medidas visam diminuir as alterações neuro-hormonais e resultam em diminuição de morbidade e mortalidade.

Há também, várias medidas não farmacológicas no tratamento da ICC, como modificações de hábitos de vida, especialmente os dietéticos¹⁶ e o tratamento cirúrgico. Este último detém o padrão ouro no tratamento da ICC refratária que é o transplante cardíaco^{17,18}, o qual, entretanto, beneficia um pequeno número de pacientes. A cardiomioplastia e a ventriculectomia não demonstraram eficácia sustentada em longo prazo^{19,20}. Por outro lado, em alguns pacientes a abordagem cirúrgica, por meio da revascularização miocárdica²¹, substituições²² ou plastias valvares^{23,24}, pode corrigir problemas anatômicos e funcionais e proporcionar aumento da sobrevida.

Além das terapias descritas, a estimulação cardíaca artificial através da ressincronização cardíaca, tem se mostrado alternativa altamente eficiente para uma população específica e bem selecionada de pacientes com ICC

que apresentam distúrbio de condução de estímulo elétrico inter e intraventricular, com QRS largo²⁵.

Cerca de 30% dos pacientes com ICC apresentam alterações no sistema de condução²⁶ caracterizadas por prolongamento do QRS, mais frequentemente com morfologia de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE). Esta anormalidade pode resultar em dessincronia ventricular, reconhecida como fator independente de morbimortalidade em diversos trabalhos^{27,28,29,30,31}.

As dessincronias podem ser atrioventricular, interventricular e intraventricular esquerda. Estas podem produzir efeitos desfavoráveis tanto em corações estruturalmente normais quanto em corações com função ventricular reduzida^{32,33,34,35}. Recentemente foram descritas, também, as dessincronias intramiocárdica e transmural³⁶.

Os transtornos na condução atrioventricular podem levar ao atraso entre a contração atrial em relação à ventricular, dessincronia atrioventricular, resultando em regurgitação mitral no final da diástole e à redução do tempo do enchimento ventricular, limitando assim o volume diastólico. Além do mais, a sístole atrial pode ocorrer simultaneamente com o enchimento passivo precoce, reduzindo ainda mais o enchimento ventricular^{37,38,39,40}.

Os distúrbios de condução intraventricular levam a alterações na sequência de ativação do ventrículo esquerdo, ocasionando atraso na contração da parede ou dos segmentos relacionados ao respectivo distúrbio de condução e, conseqüentemente, dessincronia eletromecânica desses segmentos^{41,42} (dessincronia intraventricular) (Figura 1). Esta ativação tardia

de uma região do Ventrículo Esquerdo (VE) em relação aos outros segmentos, promove alterações contráteis e incremento do estresse intramiocárdico, resultado do desequilíbrio de forças entre as diversas regiões do VE.

Figura 1 - Representação da ativação elétrica do ventrículo esquerdo na presença de bloqueio de ramo esquerdo. Ativação precoce do septo e atraso importante na ativação das regiões posteriores e laterais. (Adaptado de Prinzen et al, 2011)

Esse desequilíbrio de forças regionais, comumente promove movimento contrátil anormal do septo em direção ao ventrículo direito, que se torna ainda mais retardado em relação ao VE. Ao final, pode ocorrer aumento do diâmetro sistólico final do VE e/ou redução da fração de ejeção regional.

Além disso, ocorre inversão da sequência usual diástole-sístole do VE e do Ventrículo Direito (VD), com abertura e fechamento tardios da valva aórtica e abertura tardia da valva mitral, resultando em gradiente de pressão anormal entre VE e VD (dessincronia interventricular). Por fim, o retardo no fechamento da valva aórtica e na abertura da valva mitral determinam redução no enchimento do VE^{41,43}.

Quando QRS é largo, seja por bloqueio de ramo ou por estimulação cardíaca artificial, as regiões do ventrículo precocemente ativadas iniciam a contração com baixa pré-carga ao passo que, aquelas ativadas tardiamente o fazem em regime de alta pré-carga. Isto promove o adelgaçamento das primeiras e, contrariamente, a hipertrofia das últimas. O resultado é um indesejável remodelamento estrutural progressivo, cuja heterogeneidade pode ser avaliada pela ecocardiografia. Mecanismos adicionais, como alterações neuroendócrinas, alterações nos canais de cálcio tipo L e nas proteínas de expressão, desarranjo miofibrilar, fibrose, deposição de tecido gorduroso, defeitos de perfusão tecidual^{44,45} e variado grau de regurgitação mitral contribuem de forma direta para o comprometimento miocárdico. A associação desses mecanismos desencadeia e perpetua um ciclo fisiopatológico (Figura 2) que promove remodelamento ventricular e alterações contráteis e hemodinâmicas, podendo culminar na redução da eficiência funcional do coração^{41,43}.

Figura 2: Fluxograma dos mecanismos fisiopatológicos relacionados com a dessincronia ventricular e disfunção miocárdica.

A dessincronia cardíaca tem reconhecido impacto deletério na ICC. Assim, a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) surgiu como promissora técnica para correção do transtorno elétrico e, consequentemente, do transtorno mecânico, por meio da estimulação cardíaca artificial⁴⁶. Esta pode ser realizada pela estimulação biventricular ou bifocal direita; a primeira promove ressincronização transversal e a segunda, longitudinal (ponta-base), conforme demonstrado na figura 3.

Figura 3 – Esquema dos tipos de resincronização ventricular mais comumente utilizados. Neste estudo foi empregada a resincronização biventricular endocárdica ou endo-epicárdica (A e B).

A TRC realizada pela estimulação bifocal direita foi desenvolvida em 1996, nos Serviços de Marca-passo do IDPC e de Arritmias do HCor em São Paulo-SP, por Pachón et al. É realizada através do implante de dois eletrodos no ventrículo direito (ponta e septo interventricular próximo ao feixe de His, na via de saída do VD), com a maior distância possível entre eles (3-C). A experiência inicial demonstrando os benefícios desta técnica foi publicada em 2001⁴⁷.

A TRC realizada pelos ressincronizadores biventriculares é a mais largamente utilizada e foi idealizada por Bakker⁴⁸ em 1994. É um procedimento invasivo, em que, adicionalmente à técnica do implante do marca-passo atrioventricular convencional, é colocado um cabo eletrodo na parede lateral ou póstero-lateral do VE através do seio coronário, ou sob

visão direta, através de toracotomia (sistema endo-epicárdico, 3-B). Esta técnica tomou grande impulso, principalmente pelo fato de ter sido repetidamente avaliada por grandes estudos randomizados.

O primeiro estudo clínico randomizado que demonstrou benefícios clínicos e funcionais com esta terapêutica foi publicado em 2001 por Cazeau *et al*⁴⁹. Estudo realizado com 67 pacientes com ICC avançada, de etiologia isquêmica e idiopática, classe funcional (CF) III da *NYHA*, em ritmo sinusal, duração do QRS ao eletrocardiograma maior que 150 ms, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35% e diâmetro diastólico final maior que 60 mm, com terapia medicamentosa otimizada. Foi demonstrado aumento de 23% da distância percorrida (teste de caminhada de 6 minutos), aumento de 8% do consumo de oxigênio (teste cardiopulmonar), melhora significativa da qualidade de vida (*Minnesota Questionnaire*) e redução em 67% das hospitalizações. Posteriormente, vários estudos multicêntricos randomizados controlados foram publicados^{50,51,52,53,54,55,56,57}, demonstrando melhora clínica, funcional e redução de morbidade e mortalidade. Mais recentemente, grandes estudos^{5,58} demonstraram benefícios da TRC para os pacientes classe funcional I e II de IC (*NYHA*).

Embora os resultados dos estudos sejam promissores, as análises das respostas individuais revelam que cerca de 30% dos pacientes não respondem à TRC quando o critério de resposta é a melhora clínica. Este número pode ser maior quando o critério de resposta à terapia é a melhora da FEVE ou do remodelamento VE^{52,59,60,61}.

A Doença de Chagas representa uma importante causa de morte em pacientes com ICC na América Latina sendo inclusive recentemente encontrada nos Estados Unidos e Europa devido à migração^{62,63}. Desta forma, justifica-se a necessidade de maiores estudos desta importante patologia pela comunidade científica. É largamente conhecido que, nesta patologia, 15 a 30% dos pacientes apresentam distúrbios do sistema excito-condutor ocasionando alargamento do QRS, seja pelos bloqueios de ramo ou pela necessidade de estimulação cardíaca artificial permanente. Desta forma, a terapia de ressincronização cardíaca passou a ser cada vez mais considerada no tratamento da cardiopatia chagásica crônica.

Escore de risco de mortalidade em pacientes chagásicos foram publicados em 2006 por Rassi A Jr. *et al*⁶⁴ e, dentre os principais preditores independentes de morte, encontram-se a presença de cardiomegalia à radiografia de tórax, classe funcional III ou IV de IC (*New York Heart Association - NYHA*) e disfunção ventricular sistólica ao ecocardiograma. Estima-se que pacientes com estas características apresentem uma mortalidade de 53% em cinco anos. Entretanto, estes escores não consideram a presença de QRS largo.

Apesar da gravidade desta forma de cardiopatia, a maioria das terapêuticas (medicamentosas e não-medicamentosas) é baseada em extrapolações de estudos realizados em populações de pacientes com miocardiopatia isquêmica ou dilatada.

Há na literatura apenas estudos clínicos não randomizados citando a utilização da terapia de ressincronização cardíaca em chagásicos⁶⁵. Consequentemente, as recomendações desta terapêutica nesta cardiopatia derivam-se de estudos internacionais, nos quais não foram incluídos pacientes chagásicos. Adicionalmente, o alargamento do QRS nesta patologia é mais comumente ocasionado por bloqueio do ramo direito o qual, foi poucas vezes incluído nos estudos randomizados de ressincronização. Estes fatos demonstram a necessidade de realização de estudos para tentar definir a utilidade desta terapia na cardiopatia chagásica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a evolução clínica e funcional de pacientes chagásicos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, por meio de estudo clínico randomizado.

2.1 Objetivo secundário

Avaliar os preditores de resposta clínica e funcional dos pacientes chagásicos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo-SP, protocolo número 4152, e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SP, protocolo número 039/10.

3.1. Tipo de estudo

Estudo clínico prospectivo, de intervenção, randomizado, cego.

3.2. População de estudo

Pacientes chagásicos acompanhados nos ambulatórios de marca-passo, miocardiopatias, insuficiência cardíaca e eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e/ou no ambulatório de marca-passo da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SP ou encaminhados por outros serviços para ressincronização cardíaca.

3.2.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Idade $\geq$ 18 anos;

- Portadores de cardiopatia chagásica (duas sorologias positivas para *T. cruzi*);
- Classe funcional II, III e IV de IC (NYHA). Pacientes em classe funcional IV deveriam estar estáveis clinicamente por pelo menos dois meses;
- Tratamento medicamentoso para IC máximo tolerado pelo paciente, incluindo betabloqueador, espironolactona, inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina, estável por pelo menos um mês da data de inclusão no estudo;
- Pacientes recebendo betabloqueador deverão estar com dose estável por, pelo menos, 3 meses;
- QRS com duração > 120 ms ao eletrocardiograma de 12 derivações;
- Fração de ejeção do VE $\leq 35\%$ e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ≥ 55 mm ao ecocardiograma.
- Assinatura do termo de consentimento informado;
- Ambos os sexos.

3.2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- Pressão arterial sistólica menor que 80 mmHg ou maior 140 mmHg;
- Portadores de fibrilação atrial;
- Acidente vascular cerebral em período < 3 meses;
- Associação com outro tipo de cardiopatia (exemplos: hipertrófica, restritiva, valvar, isquêmica);
- Impossibilidade de acompanhamento no IDPC ou ISCMSP;
- Impossibilidade de realização do teste de caminhada ou do teste ergoespiométrico;
- Impossibilidade de responder aos questionários de qualidade de vida;
- Gestante ou mulher com possibilidade de engravidar no período do estudo;
- Insuficiência renal (creatinina sérica > 2.5 mg/dl);
- Enzimas hepáticas > que 2 vezes o valor normal;
- Hemoglobina < 9 g/dL;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica grave (em uso de corticóides e/ou agonistas beta 2 e/ou teofilinas);
- Desistência do paciente em continuar no estudo;
- Expectativa de vida menor que um ano;

3.3. Delineamento do Estudo

O estudo realizou-se em 3 fases:

- Primeira fase ou fase de seleção (pré-implante);
- Segunda fase ou fase cirúrgica (implante);
- Terceira fase ou fase de randomização da programação com a ressincronização ligada ou desligada;

3.3.1 Primeira fase ou fase de seleção (pré-implante)

Esta fase foi composta de investigação clínica através de história clínica, classe funcional (*NYHA*), exame físico (Anexo), aplicação do Teste de Qualidade de Vida (SF 36 e *Minnesota*)^{66,67,68,69}, teste de caminhada de 6 minutos⁷⁰ e realização dos exames: eletrocardiograma (ECG), RX de tórax (incidências pósterio anterior e perfil), exames laboratoriais, ecocardiograma com Doppler transtorácico e teste ergoespirométrico.

A presença de coronariopatia foi excluída utilizando-se angiotomografia de coronária, cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia realizadas conforme critério clínico.

3.3.2 Segunda fase ou fase cirúrgica

Durante a fase cirúrgica realizou-se o implante do marca-passo atriobiventricular (ressincronizador cardíaco). Os implantes foram realizados preferencialmente por via transvenosa. Porém, em caso de insucesso no

implante do eletrodo no ventrículo esquerdo por esta via, este foi realizado por meio de minitoracotomia lateral esquerda.

Cerca de 24h após o implante, os pacientes foram submetidos à radiografia de tórax, eletrocardiograma e avaliação do dispositivo implantado por telemetria.

3.3.3 Terceira fase ou fase de randomização

Após a confirmação da adequada funcionalidade do dispositivo cardíaco eletrônico implantado, utilizando-se a telemetria, os pacientes foram randomizados em grupo 1 - TRC ativa (ressincronização cardíaca ligada) ou grupo 2 – TRC inativa (ressincronização cardíaca desligada – modo de programação: DDI ou VVI com frequência de estimulação mínima de 40 batimentos por minuto). Após dois meses da randomização, a ressincronização cardíaca do grupo 1 foi desligada e a ressincronização do grupo 2 foi ligada (*crossover*) e foram seguidos por mais dois meses.

Nesta fase, o estudo foi realizado por duas equipes médicas, sendo uma responsável pelo acompanhamento clínico do paciente e outra responsável pelo acompanhamento eletrônico do dispositivo cardíaco implantável. O médico clínico não foi informado se a TRC estava ligada ou desligada. Caso o clínico tomasse conhecimento da programação do aparelho, esta não deveria ser mencionada ao paciente em nenhum momento; este fato

garantiu que o estudo fosse cego, ou seja, o paciente não foi informado a respeito dos diferentes momentos de programação do dispositivo.

Os pacientes foram submetidos à reavaliação através de exame clínico, classe funcional (NYHA), questionários de qualidade de vida, teste de caminhada de 6 minutos, Teste Ergoespirométrico e Ecocardiograma ao término das fases: TRC ligada e desligada.

3.3.4 Desenho do estudo

Representação esquemática do desenho do estudo (Figura 4):

Figura 4 – Fluxograma do Estudo

TRC ativa = terapia de ressincronização cardíaca ligada

TRC inativa = terapia de ressincronização cardíaca desligada

CO1 = momento do “crossover”

CO2 = término do “crossover”

3.4. Avaliação clínica na fase de seleção (pré-implante)

A avaliação foi realizada no ambulatório de marca-passo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) ou no ambulatório de marca-passo da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SP, de acordo com anexo 1 (Ficha de avaliação inicial do paciente). Identificou-se a sintomatologia dos pacientes, avaliação da classe funcional (NYHA), os antecedentes pessoais, medicações em uso, realização de exame físico, avaliação dos exames realizados, solicitação de exames para exclusão de cardiopatias associadas de acordo com cada caso. Em todos os pacientes foi realizado ecocardiograma no IDPC. Caso não houvesse duas sorologias para Chagas estas foram realizadas. Se o paciente preenchesse todos os critérios de inclusão e desde que eliminados todos os critérios de exclusão, prosseguiu-se a realização dos exames: teste cardiopulmonar, teste de caminhada de 6 minutos e aplicação dos testes de qualidade de vida.

3.5. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de superfície de 12 derivações convencionais foi registrado na velocidade de 25 mm por segundo e amplitude de 10 mm por milivolt, realizado na Seção de Eletrocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia ou na Irmandade da Santa Casa de São Paulo-SP.

A avaliação das medidas dos intervalos PR, do complexo QRS e classificação dos distúrbios de condução foram aferidas por consenso entre dois observadores, de acordo com as Diretrizes Brasileira e Norte Americana de Eletrocardiografia^{71,72}.

3.6. Ecocardiograma

O exame ecocardiográfico foi realizado em aparelho Vivid[®] (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway), no Serviço de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, seguindo as orientações de planos de corte e de imagem publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia^{73,74}, assim como as recomendações quanto às medidas lineares e volumétricas do ventrículo esquerdo, a quantificação e qualificação das disfunções valvares e as medidas convencionais das imagens ao Doppler. Foi realizado na fase de seleção, ao final de cada fase de randomização e também para ajuste dos intervalos atrioventricular e interventricular do DCEI. Houve avaliação de dessincronia pelo modo M e Doppler tecidual⁷⁵ na fase de seleção.

3.7 Radiografia de tórax

Foi realizado na fase de seleção, no pré e pós implante do DCEI (fase cirúrgica); e antes da fase de randomização ou em outros momentos de acordo com critérios clínicos.

Nas fases de seleção e pré-implante foram realizadas as incidências pósterior anterior e perfil; nos demais momentos foram acrescentadas as incidências oblíquas direita e esquerda para melhor avaliação do eletrodo do VE.

3.8. Exames laboratoriais

A análise laboratorial constou de dosagem de creatinina, uréia, hematócrito, hemoglobina, TGO, TGP e outros à critério clínico.

3.9. Teste de caminhada de 6 minutos

Teste realizado em três momentos (fase pré-implante, previamente a realização do *crossover* e no final do período de *crossover*) por fisioterapeuta treinado da seção de reabilitação cardiovascular do IDPC. Foi realizado em corredor plano, entre dois pontos demarcados com distância conhecida de 30,5 metros, conforme descrito por Guyatt GH *et al* em 1985⁷⁶ para pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Foi registrada a distância total percorrida em metros.

Todos os testes foram realizados no período matutino. Os pacientes eram instruídos a caminhar de um ponto a outro e a percorrer a maior distância possível durante o tempo de 6 minutos. O fisioterapeuta acompanhava e informava o tempo a cada dois minutos e o encorajava a

cada 30 segundos para continuar mantendo a boa caminhada, no entanto, foi permitida pausa para descanso se necessário.

3.10. Teste ergoespirométrico ou cardiopulmonar (TCP)

O Teste ergoespirométrico, também conhecido como Teste Cardiopulmonar, foi realizado sempre no período matutino com medida direta dos gases expirados em equipamento de análise direta “respiração a respiração” da marca *Medical Graphics Corporation (Minnesota EUA)* modelo *CARDIOO₂*[®] com plotagem em tempo real da média de sete respirações. Foram coletados e medidos os fluxos expiratórios a cada ciclo respiratório por meio de oclisor nasal e adaptador bucal acoplado a pneumotacômetro de diferença de pressão (Tubo de Pitot)⁷⁷, que é descartável, não valvulado, e com 20 ml de espaço morto. Adicionalmente, por meio de linha de captação direta do pneumotacômetro, o oxigênio expirado foi medido em célula de zircônio a cerca de 700°C por diferença de tensão e o dióxido de carbono em janela de absorção infravermelha. As condições de temperatura (sala mantida entre 20 a 23°C), umidade relativa do ar (termo-higrômetro) e pressão barométrica (barômetro de Toricelli) foram registradas no equipamento todas as manhãs quando da calibração com misturas conhecidas de oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio. A espirometria de repouso foi realizada no mesmo equipamento, antes do primeiro teste cardiopulmonar, para avaliar a função pulmonar, afastar doenças pulmonares e em especial fornecer a ventilação voluntária máxima,

necessária ao cálculo da reserva ventilatória. O protocolo de exercício em esteira escolhido foi o de Bruce modificado ICC. A marca da esteira utilizada foi INBRAMED modelo KT 10000[®] (RS, Brasil)

Para avaliar a capacidade funcional máxima, os pacientes foram orientados a dormir no mínimo oito horas na noite de véspera, não ingerir álcool por três dias, não fumar no dia do exame e manter toda a medicação de uso regular.

3.11. Teste de qualidade de vida

Para a avaliação da qualidade de vida de todos os pacientes envolvidos no estudo, foi utilizado um questionário para portadores de insuficiência cardíaca, elaborado pela Universidade de *Minnesota*, denominado originalmente *Living with Heart Failure Questionnaire*⁷⁸, e também o questionário SF 36. Foram aplicados na fase de seleção e no final de cada etapa.

3.11.1 *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

Esse questionário foi devidamente validado por estudos internacionais randomizados^{79,69} e também em nosso país com tradução e validação para a língua portuguesa por Carrara⁸⁰. O questionário, aplicado aos pacientes antes do implante do DCEI e após 2 meses de cada fase da randomização (TRC ligada e desligada), é constituído de 21 perguntas que abordam os

reflexos da ICC que dificultaram os pacientes de viver como eles gostariam por restrições de ordem física, psíquica, social, econômica, laborativa e recreativa. O anexo 2 mostra o questionário de qualidade de vida traduzido para o português. Para cada questão pode ser atribuído um valor de 0 (zero) a 5 (cinco), sendo o maior escore indicativo de pior qualidade de vida. O escore total é obtido por meio da soma dos 21 itens, com intervalo possível de 0 a 105.

3.11.2 SF 36

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*), anexo 3, é um instrumento de avaliação da qualidade de vida composto por 36 itens que englobam 8 escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta escore final de 0 a 100, no qual zero corresponde a pior estado geral de saúde e 100 a melhor estado de saúde^{81,82}.

3.12. Implante do dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI)

Procedimento realizado no centro cirúrgico da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo-SP, em sala contendo dispositivo de fluoroscopia (intensificador de imagens) com recurso de congelamento de imagem, equipamento para monitoração eletrocardiográfica contínua,

aparelho para monitoração não invasiva da pressão arterial, oxímetro de pulso, eletrocautério, cardiodesfibrilador externo, marca-passo externo temporário, analisador e programador de marca-passo e suporte para emergências e complicações.

Os médicos responsáveis pelo procedimento eram habilitados pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA). A escolha do fabricante do material foi de acordo com a preferência do cirurgião responsável.

Os pacientes estavam em jejum de 6h a 8h e recebiam antibiótico profilático (Cefazolina 2g IV) na indução anestésica ou antes do procedimento.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob sedação ou anestesia geral com suporte ventilatório, por anestesista presente na sala cirúrgica durante todo o processo.

A cirurgia consistiu em incisão e confecção de bolsa no subcutâneo na região infraclavicular do lado escolhido, direito ou esquerdo; passagem dos eletrodos de átrio direito, ventrículos direito e esquerdo por via transvenosa. A estimulação ventricular esquerda foi preferencialmente realizada utilizando-se o seio coronariano como acesso, pois torna o procedimento menos invasivo⁸³, tendo como objetivo o posicionamento do eletrodo na região lateral esquerda ou látero posterior do VE. Em caso de insucesso desta via, o implante foi realizado por mini toracotomia lateral esquerda com implante de eletrodo epicárdico sob visão direta. Ao final do procedimento foi

realizada uma varredura fluoroscópica para confirmar o posicionamento dos eletrodos e diagnóstico precoce de possíveis complicações, tais como, pneumotórax ou hemotórax.

A associação do cardioversor desfibrilador ao ressincronizador cardíaco ocorreu a critério clínico de acordo com cada caso.

O paciente permaneceu internado por pelo menos 24 h após implante. Neste período foi realizado RX de tórax, eletrocardiograma e avaliação do dispositivo por telemetria. Caso não houvesse complicações e a funcionalidade do DCEI estivesse adequada realizou-se randomização e posterior alta hospitalar.

O posicionamento do eletrodo do VE foi avaliado pelo RX de tórax e caso fosse considerado inadequado (posição anteriorizada: septo interventricular ou VD) foi indicado reposicionamento e na impossibilidade deste, o caso foi excluído. Nas Figuras 5 e 6 seguem radiografias de tórax nas incidências pósterio-anterior, perfil e oblíqua esquerda, posicionamento do eletrodo considerado adequado e inadequado, respectivamente.

Figura 5 - Radiografias de tórax para avaliação da posição dos eletrodos nas incidências pósterio-anterior (A), perfil (B) e oblíqua esquerda (C). Eletrodo implantado pelo seio coronário em posição pósterio-lateral do Ventrículo Esquerdo. Posicionamento do eletrodo de VE considerado adequado.

Figura 6: Radiografias de tórax nas incidências pósterio-anterior (A), lateral (B) e oblíqua esquerda (C) evidenciando eletrodo implantado pelo seio coronário em posição anteriorizada. Posicionamento do eletrodo de VE considerado inadequado.

3.13. Seguimento clínico na fase de randomização

Realizado por meio de consultas mensais ou com periodicidade maior de acordo com a necessidade de cada caso.

Nas consultas, o paciente foi interrogado a respeito de sintomatologia, do uso das medicações, sendo realizado exame físico, conforme anexo.

Caso utilizasse betabloqueador, IECA ou BRA, estes não tiveram suas doses modificadas durante o período de estudo.

O tratamento medicamentoso foi mantido sem modificações exceto quanto à dose do diurético. No caso de intercorrências clínicas importantes, estas foram tratadas conforme as recomendações habituais.

Eletrocardiograma adicional foi realizado em caso de ocorrência de bradiarritmia, taquiarritmia ao exame físico ou suspeita de síndrome coronariana aguda.

3.14. Seguimento eletrônico dos DCEIs

A primeira avaliação ambulatorial do dispositivo ocorreu entre o décimo e o décimo quarto dia de pós-operatório. Nesta avaliação foi mantido o modo de programação de acordo com a randomização, TRC ligada ou desligada, definida na enfermaria (antes da alta hospitalar). As demais avaliações foram mensais até o término do estudo.

Em cada avaliação eletrônica do dispositivo, os limiares de estimulação e sensibilidade, condições da bateria, integridade dos eletrodos, registro de eventos arrítmicos e percentual de estimulação ventricular foram checados. Em caso de anormalidades deu-se prioridade à correção por meio de reprogramação. Na impossibilidade desta, foi indicado novo procedimento cirúrgico.

Após período mínimo de dois meses em cada fase, TRC ligada ou desligada, os exames de avaliação foram realizados e procedeu-se à modificação da programação. Caso estivesse com TRC ligada (modo de programação DDD com estímulo biventricular) modificou-se para TRC desligada e caso desligada (DDI ou VVI com FC mínima de 40 ppm) modificou-se para TRC ligada.

Após o término das duas fases da randomização, foi realizada avaliação clínica juntamente com todos os exames e definiu-se o melhor modo de programação do ressincronizador. Os dispositivos tiveram seus intervalos atrioventricular e intraventricular avaliados e ajustados por meio de ecocardiografia com Doppler.

Foram permitidas modificações na programação no DCEI (TRC desligada para ligada) caso ocorresse bradiarritmia com comprometimento hemodinâmico.

3.15. Análise estatística

As variáveis quantitativas foram representadas por médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk (utilizado para tamanho amostral menor que 50)⁸⁴.

A comparação pareada entre os grupos foi realizada com o teste t de Student⁸⁴ ou, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon.

O teste de Mann-Whitney foi empregado para avaliação comparativa as variáveis numéricas entre os grupos considerados respondedores e não-respondedores a TRC.

A comparação dos grupos ao longo das avaliações foi obtida pela Análise de Variância com medidas repetidas⁸⁵. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, usamos o teste não-paramétrico de Friedman⁸⁴.

Para teste de homogeneidade entre as proporções utilizou-se o teste exato de Fisher⁸⁴ (quando ocorreram frequências esperadas menores de 5).

O teste não-paramétrico de McNemar⁸⁴ foi utilizado para a comparação dos grupos ao longo das avaliações em relação às proporções.

A análise estatística foi realizada com *software SPSS 17.0 for Windows*⁸⁶. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Extrapolando-se os dados obtidos de outros estudos de pacientes sintomáticas com Fração de ejeção reduzida, estimamos uma taxa de mortalidade de 10% para o período do estudo e ainda 20% de interrupção prematura do estudo pela presença de Insuficiência Cardíaca Instável. Tomando como hipótese que o grupo com TRC ativada apresentaria uma distância percorrida 10% maior no Teste de Caminhada de 6 minutos e considerando-se um intervalo de confiança de 95% com poder de 95%, o número amostral calculado foi de 22 pacientes. Entretanto, considerando as perdas por óbito ou por interrupção prematura, a meta de tamanho amostral foi de 32 pacientes.

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

No período de 27 de janeiro de 2012 a 23 de dezembro de 2014 foram incluídos 44 pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Previamente à fase de randomização dez pacientes foram excluídos: quatro em função de óbito antes do implante do dispositivo, três por insucesso do implante de eletrodo em ventrículo esquerdo e outros três em função de posicionamento inadequado do eletrodo do VE. Portanto, foram randomizados e serão considerados para análise neste estudo um total de 34 pacientes.

4.1 Característica dos pacientes estudados

A população estudada apresenta idade média $54 \pm 12,6$ anos, sendo composta predominantemente por indivíduos do sexo masculino (76,5%). Todos pacientes preencheram critérios para o diagnóstico de miocardiopatia de etiologia chagásica e, no momento basal do estudo, 19 pacientes (55,9%) encontravam-se em classe funcional (NYHA) II e os outros 15 pacientes (44,1%) em classe funcional III. As características clínicas basais estão sintetizadas na Tabela 1.

Em relação à terapia medicamentosa, beta-bloqueadores estavam sendo utilizados por 91,2% dos pacientes, IECA ou BRA por 94,1%, espironolactona por 85,3% e diuréticos de alça por 82,3% do total de indivíduos. A amiodarona apresentava prevalência de uso de 55,9% e digitálicos eram utilizados 14,7% dos indivíduos.

Tabela 1 – Característica clínicas basais da população do estudo

Características basais	n = 34
Idade (anos)	54,5 ± 12,6
Sexo masculino - n (%)	26 (76,5%)
Peso (kg)	66 ± 12,2
Classe Funcional (NYHA) - n (%)	
Classe Funcional II	19 (55,9%)
Classe Funcional III	15 (44,1%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	91,0 ± 11,6
Frequência cardíaca (bpm)	64,0 ± 7,9
Duração QRS (msec)	162,3 ± 19,1
Morfologia de bloqueio de ramos esquerdo - n (%)	14 (41,2%)
Medicações em uso - n (%)	
Betabloqueador	31 (91,2%)
IECA ou BRA	32 (94,1%)
Espironolactona	29 (85,3%)
Diurético de alça	28 (82,3%)
Digital	5 (14,7%)
Amiodarona	19(55,9%)
AAS ou anticoagulante oral	22 (64,7%)
Estatina	12 (35,3%)

A dislipidemia foi a morbidade mais prevalente (41,2%), seguida pela hipertensão arterial sistêmica (29,4%) e acidente vascular encefálico prévio (20,6%). Do total de pacientes, 25 (73,5%) apresentavam pelo menos uma internação prévia em decorrência de morbidade cardiovascular. A respeito dos hábitos sociais, tabagismo foi reportado por 41,2% e etilismo por 23,5% dos pacientes.

Em relação à sintomatologia, a dispneia foi um achado quase universal, sendo reportado por 97% dos indivíduos. Tontura foi relatada por 73,5% e dor torácica ou epigástrica por 22 indivíduos (64,7%). Os antecedentes pessoais e prevalência dos sintomas estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Antecedentes patológicos e sintomatologia basal da população de estudo

Antecedentes pessoais - n (%)	n = 34
Tabagismo (atual ou prévio)	14 (41,2%)
Etilismo (atual ou prévio)	8 (23,5%)
Hipertensão arterial sistêmica	10 (29,4%)
<i>Diabetes mellitus</i>	4 (11,8%)
Dislipidemia	14 (41,2%)
Acidente vascular cerebral prévio	7 (20,6%)
Megaesôfago e/ou megacólon	2 (5,9%)
Internações prévias por morbidade cardiovascular	25 (73,5%)
Presença de Sintomas - n (%)	
Dor torácica e/ou epigástrica	22 (64,7%)
Dispneia	33 (97,0%)
Ortopneia ou DPN	10 (29,4%)
Tontura	25 (73,5%)
Palpitações	16 (47,0%)
Pré-síncope ou síncope	19 (55,9%)

Dos 34 pacientes estudados, 24 (70,6%) encontravam-se em ritmo sinusal e 10 em ritmo de marca-passo. A duração média do QRS foi de $162,3 \pm 19,1$ milissegundos e, nos pacientes que apresentavam ritmo sinusal, a média do intervalo PR foi de $217,2 \pm 51,0$ milissegundos.

A morfologia de bloqueio de ramo esquerdo foi identificada em 41,2% dos pacientes, seguido pela associação do bloqueio de ramo direito com bloqueio divisional anterior esquerdo encontrada em 35,3% dos casos. Cinco pacientes (14,7%) apresentavam padrão de bloqueio de ramo esquerdo nas derivações do plano frontal e morfologia de bloqueio de direito nas derivações precordiais sendo classificados com portadores de bloqueio de ramo bilateral.

Ao ecocardiograma, o grupo estudado apresentou aumento ventricular esquerdo em todos os casos (média do diâmetro diastólico final de $72,0 \pm 8,2$ mm). O aumento do átrio esquerdo estava presente em 27 pacientes (79,4%) e a fração de ejeção do VE média foi de $28,8 \pm 4,9\%$. Insuficiência mitral moderada ou importante foi evidenciada em 26,5% dos exames.

O teste cardiopulmonar realizado no momento basal evidenciou um pico de extração de oxigênio (VO_2 pico) médio de $16,7 \pm 4,6$ ml.kg.min⁻¹ e a relação VE/VCO_2 *slope* de $40,3 \pm 12,6$. A distância média percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de 448 metros. Os resultados dos exames complementares estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultado de exames complementares basais da população de estudo.

Exames complementares	n = 34
Exames laboratoriais (média ± DP)	
Hemoglobina (g/dL)	14,2 ± 1,5
Hematócrito (%)	43,4 ± 4,7
Sódio (mmol/L)	139,1 ± 3,5
Ureia (mg/dL)	44,1 ± 15,3
Creatinina (mg/dL)	1,1 ± 0,3
AST (U/L)	29,7 ± 11,3
ALT (U/L)	32,2 ± 15,1
Eletrocardiograma (n=34)	
Ritmo Sinusal	24 (70,6%)
Intervalo PR - pacientes em ritmo sinusal (msec)	217,2 ± 51,0
Duração do QRS (msec)	162,3 ± 19,1
Ritmo de marca-passo	10 (29,4%)
Atrial	03(8,8%)
Atrioventricular	07(20,6%)
Bloqueio de ramo esquerdo	14 (41,2%)
Espontâneo	07(20,6%)
Induzido por estimulação cardíaca artificial	07(20,6%)
Bloqueio de ramo direito associado ao BDASE	12 (35,3%)
Bloqueio de ramo bilateral	5 (14,7%)
Ecocardiograma	
Diâmetro diastólico final (mm)	72,0 ± 8,2
Volume diastólico final (ml)	226,6 ± 62,7
Fração de ejeção do VE - Simpson (%)	28,8 ± 4,9
Diâmetro do átrio esquerdo – mm	45,5 ± 5,4
Insuficiência Mitral	
Ausente ou discreta	25 (73,5%)
Moderada ou importante	9 (26,5%)
Avaliação de sincronia (n=31)	
Presença de dissincronia Interventricular	14 (45,2%)
Presença de dissincronia Intraventricular	31 (100%)
Teste cardiopulmonar	
VO2 pico (ml.kg.min ⁻¹)	16,7 ± 4,6
Percentual do VO2 máximo predito (%)	50,4 ± 15,3
VE/VCO2 slope	40,3 ± 12,6
Teste de Caminhada 6 min (metros)	
Distância percorrida	448,4 ± 113,2

4.2 Dados Cirúrgicos (fase cirúrgica)

O implante do CDI associado ao ressincronizador foi realizado em 19 pacientes (55,9%), enquanto ressincronizador isolado foi implantado nos demais. A via de acesso ao VE preferencial foi o seio coronariano (73,5% dos casos), sendo a mini-toracotomia lateral esquerda empregada para acessar o VE em 9 pacientes.

Durante o implante, dois pacientes (2,9%) intercorreram com pneumotórax com necessidade de drenagem e oito pacientes necessitaram de reintervenção para reposicionamento de eletrodo. As características cirúrgicas, tipos de dispositivos implantados e complicações cirúrgicas são apresentadas na Tabela 4.

Foi indicado reposicionamento de eletrodo do VE em cinco casos, sendo um por estimulação frênica e quatro casos devido a posicionamento considerado inadequado. Estes foram identificados pela incidência oblíqua esquerda no RX de tórax, nas regiões de septo interventricular e no VD.

Tabela 4 – Resultados da fase cirúrgica.

Variáveis, n (%)	
Tipos de DCEI implantado - n (%)	
Ressincronizador cardíaco isolado	15 (44,1%)
Ressincronizador associado a CDI	19 (55,9%)
Via de acesso para implante eletrodo VE - n (%)	
Seio Coronário	25 (73,5%)
Mini-toracotomia lateral esquerda	09 (26,5%)
Pacientes que apresentaram complicações cirúrgicas - n (%)	10 (29,4%)
Tipos de complicações cirúrgicas - n (%)	
Pneumotórax	02/11 (18,2%)
Necessidade de reposicionamento de eletrodo	09/11 (81,8%)
Reposicionamento eletrodo VE	5/9 (55,6%)
Posicionamento inadequado	4/5 (80%)
Estimulação frênica	1/5 (20%)
Reposicionamento eletrodo VD	1/9 (11,1%)
Reposicionamento eletrodo atrial	3/9 (33,3%)

4.3 Seguimento clínico na fase de randomização (TRC ligada e desligada)

Após a randomização, 17 pacientes foram alocados no grupo 1 (iniciando a TRC ligada) e os outros 17 no grupo 2 (iniciando com a TRC desligada). Dos 34 pacientes estudados, seis não completaram as duas fases da randomização, sendo quatro por óbito, um paciente devido a acidente vascular cerebral e um por piora clínica importante.

4.4 Avaliação comparativa entre os grupos com TRC ligada e TRC desligada

Os pacientes que completaram as duas etapas (TRC ligada x TRC desligada) no protocolo randomizado de *crossover* proposto foram avaliados comparativamente (análise pareada) sendo cada indivíduo parâmetro de comparação de si mesmo.

A distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos com a TRC ligada foi em média 60 metros maior (500,3 *versus* 439,8 metros) ($p < 0,01$) em comparação com TRC desligada.

O teste de qualidade de vida (*The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) apresentaram escores estatisticamente melhores nos pacientes com TRC ligada (diferença entre os dois grupos de 12,2 pontos, $p < 0,05$). A capacidade funcional avaliada pelo questionário SF 36 apresentou resultado significativamente a favor da TRC ligada ($p < 0,01$). De modo semelhante, a classe funcional (NYHA) média foi significativamente inferior neste grupo ($p < 0,01$).

As variáveis estudadas no teste cardiopulmonar, tal como os parâmetros ecocardiográficos, não atingiram diferenças com significância estatística entre os dois grupos. A Tabela 5 mostra a comparação pareada entre os grupos analisados.

Tabela 5 – Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, Escore de Qualidade de Vida, Capacidade Funcional, Classe Funcional, Fração de ejeção, Diâmetro Diastólico Final do VE e Pico de VO₂ após 2 meses de TRC ligada e desligada.

	Número total de pacientes	TRC ligada	TRC desligada	Valor de p
Distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (metros)	25	500,3 ± 95,0	439,8 ± 103,3	p < 0,01 ^T
Escore de Qualidade de Vida (<i>Minnesota</i>)*	24	22,4 ± 18,0	34,6 ± 25,3	p < 0,05 ^T
Capacidade Funcional (Questionário SF 36)**	25	72,40 ± 19,4	54,6 ± 25,8	p < 0,01 ^T
Classe Funcional (NYHA)	28	2,0 ± 0,7	2,36 ± 0,6	p < 0,05 ^T
Fração de Ejeção do VE (%)	26	32,1 ± 8,6	30,4 ± 6,5	NS
Diâmetro Diastólico Final do VE (mm)	26	70,5 ± 11,1	71,1 ± 9,9	NS
Pico de captação de oxigênio – VO ₂ pico (ml.kg.min ⁻¹)	24	17,0 ± 5,7	16,0 ± 5,8	NS

* Escores maiores indicam pior qualidade de Vida

** Escores maiores indicam melhor Capacidade Funcional

^T Variáveis com diferença estatisticamente significativa a favor da TRC ligada

NS = ausência de significância estatística

4.5 Avaliação comparativa entre parâmetros basais e os parâmetros da avaliação tardia após TRC.

Após os pacientes passarem pelas duas fases, sendo a fase inicial definida por randomização e a troca de fases realizada por *crossover*, os

pacientes tiveram a TRC programada no modo ligado, exceto dois pacientes devido piora clínica.

Com objetivo de avaliar resultados que poderiam se manifestar apenas com um seguimento mais prolongado, optamos por realizar comparação entre os parâmetros pré-implante e os parâmetros obtidos no final do seguimento.

Neste seguimento tardio ($10,6 \pm 4,9$ meses), após o implante do dispositivo, a capacidade funcional avaliada pelo questionário SF 36 manteve significância estatística a favor da TRC (Basal = $36,4 \pm 24,1$, TRC = $62,1 \pm 25,6$; $p < 0,01$). Apesar dos valores médios da classe funcional e do escore de *Minnesota* serem menores nos pacientes submetidos à TRC, estas diferenças não atingiram a significância estatística proposta neste estudo. Ressaltamos que o seguimento tardio não estava contemplado no desenho inicial do estudo e, por isso, a não significância estatística pode ser decorrente de falta de poder amostral.

Por outro lado, a fração de ejeção, que não apresentou diferença nas primeiras fases estudo, apresentou no seguimento prolongado um aumento da FEVE de 14,3% após a TRC em comparação com a fração de ejeção no momento basal ($p < 0,05$). Os dados comparativos entre os parâmetros basais e o segmento prolongado são demonstrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, Escore de Qualidade de Vida, Capacidade Funcional, Classe Funcional, Fração de ejeção, Diâmetro Diastólico Final do VE e Pico de VO₂ no período basal e no seguimento tardio após a TRC.

	Número de pacientes	Basal ou pré implante	TRC (avaliação tardia)	Valor de p
Distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (metros)	22	455,6 ± 101,9	470,5 ± 95,6	NS
Escore de Qualidade de Vida (Minnessota)*	22	46 ± 21,6	37,5 ± 21,8	NS
Capacidade Funcional (Questionário SF 36)**	21	36,4 ± 24,1	62,1 ± 25,6	p < 0,01 ^T
Classe Funcional (NYHA)	22	2,36 ± 0,49	2,09 ± 0,53	NS
Fração de Ejeção do VE (%)	22	29,6 ± 4,6	33,8 ± 8,6	p < 0,05 ^T
Diâmetro Diastólico Final do VE (mm)	22	68,8 ± 5,8	68,2 ± 9,5	NS

* Escores maiores indicam pior qualidade de Vida

** Escores maiores indicam melhor Capacidade Funcional

^T Variáveis com diferença estatisticamente significativa a favor da TRC ligada

NS = ausência de significância estatística

4.6 Avaliação dos preditores de resposta à TRC (objetivo secundário)

Devido ao reduzido número dos respondedores à TRC utilizando critérios isolados e considerando o caráter grave e evolutivo da cardiopatia chagásica crônica, optamos por redefinir os critérios de resposta como: ausência de óbito até o final do seguimento, ausência da necessidade de

transplante cardíaco e a não piora de nenhum dos três critérios clínicos (classe funcional de NYHA, capacidade funcional pelo SF 36 e escore de *Minnesota*). Desta maneira, procuramos englobar a não piora evolutiva natural da doença como sendo critério de resposta (redução da progressão da doença).

Baseados nos critérios acima descritos, na avaliação do seguimento prolongado, a taxa de respondedores a TRC na população estudada foi de 52,9% (18/34). Do total de pacientes estudados houveram sete óbitos (20,6%) e três pacientes (8,8%) necessitaram de transplante cardíaco. Um paciente apresentou AVC, estando seus dados indisponíveis para análise final e um paciente foi mantido com a TRC desligada por ter apresentado piora com estimulação biventricular.

De acordo com as avaliações e as respectivas variáveis estudadas, identificamos um diâmetro do átrio esquerdo significativamente menor no grupo respondedor a TRC ($42,8 \pm 4,7$ mm) comparado ao grupo não-respondedor ($48,7 \pm 4,3$ mm), com $p < 0,01$.

Este dado pode sugerir que o diâmetro do átrio esquerdo possa ser um potencial preditor de resposta à TRC e também um marcador de gravidade neste grupo de pacientes.

5. DISCUSSÃO

Desde sua descrição inicial, a terapia de ressincronização cardíaca com estimulação biventricular tem demonstrado benefícios em pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica de diversas etiologias. O primeiro estudo randomizado e controlado para avaliação da eficácia e segurança desta nova terapia foi o estudo MUSTIC (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathies*)⁴⁹. Publicado em 2001, este estudo conduzido em 15 centros Europeus recrutou 67 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica ou idiopática que apresentavam fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 35\%$), diâmetro diastólico final maior que 60mm, intervalo QRS maior que 150 milissegundos, classe funcional de NYHA III e em terapia medicamentosa para IC. Melhora significativa em parâmetros clínicos e redução do número de internações foi observada nos pacientes que receberam estimulação biventricular.

No ano seguinte à publicação deste trabalho, seguiu-se a publicação do estudo MIRACLE (*Multicenter InSync randomized clinical evaluation*)⁵² que, além de demonstrar benefício em parâmetros clínicos, também demonstrou melhora dos parâmetros Ecocardiográficos (Fração de Ejeção do VE, Diâmetro Diastólico Final do VE e orifício de regurgitação Mitral) favoravelmente à TRC.

Estudos subsequentes demonstraram, além da melhora clínica e ecocardiográfica, redução também da mortalidade. No estudo COMPANION⁵³, observou-se uma redução imediata da mortalidade no

grupo CDI associado a TRC, enquanto que no grupo submetido a TRC isolada o benefício de mortalidade foi evidenciado após oito meses. Este atraso também foi observado no estudo CARE-HF⁵⁰, sugerindo que o benefício em mortalidade pela TRC demande tempo por ser possivelmente associado a remodelamento ventricular reverso.

Em metanálise envolvendo 14 ensaios clínicos randomizados, sendo que 91% dos pacientes apresentavam classe funcional III e IV, a TRC demonstrou-se benéfica em: reduzir a classe funcional avaliada por NYHA, aumentar a distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos, melhora da qualidade de vida, reduzir as taxas de hospitalização por IC e reduzir a mortalidade por todas as causas⁸⁷.

Pacientes com insuficiência cardíaca e diferentes classes funcionais também foram avaliados por outros trabalhos. O maior estudo avaliando o impacto da TRC pacientes oligossintomáticos com disfunção ventricular foi o MADIT-CRT⁵⁸. Este ensaio clínico incluiu pacientes em classe funcional I e II da NYHA, com fração de ejeção do VE $\leq 30\%$ e duração de QRS maior que 130ms. Benefício no desfecho primário (mortalidade por qualquer causa ou evento associado a IC) foi demonstrado neste estudo.

Em consonância com o trabalho citado, metanálise que incluiu cinco estudos que avaliaram pacientes com classe funcional I e II demonstrou que a TRC reduziu mortalidade, eventos associados à IC e diminuiu a progressão dos sintomas de IC⁸⁸.

Apesar da TRC estar bem estabelecida como terapia para indivíduos com diversas etiologias de insuficiência cardíaca crônica, dados desta terapêutica em relação ao tratamento da cardiopatia chagásica crônica são extremamente escassos na literatura.

Algumas peculiaridades fisiopatológicas da doença de Chagas podem ser levantadas no questionamento inicial tal como se a cardiopatia chagásica responderia da mesma maneira à TRC do que cardiopatias de outras etiologias.

O acometimento cardíaco na doença de Chagas é decorrente do efeito conjunto e sinérgico de fatores inflamatórios, imunológicos, microvasculares e de disfunção autonômica⁸⁹. Além disso, a fibrose miocárdica é uma característica frequente na cardiopatia chagásica crônica.

Rochitte e colaboradores⁹⁰ identificaram por meio da Ressonância Magnética (realce tardio) a presença de fibrose miocárdica em mais 80% dos pacientes com doença de Chagas cardíaca. Em concordância com outros estudos, as regiões preferenciais de fibrose foram o ápice do VE e as regiões ínfero-laterais^{91,92}. Este achado suporta a hipótese de que a fibrose miocárdica se desenvolva em regiões distais da circulação, secundariamente à doença microvascular relacionada ao *T. cruzi*⁹³.

Em estudo retrospectivo brasileiro que avaliou a taxa de resposta em pacientes submetidos à TRC, a presença de cardiopatia Chagásica foi preditor independente de mortalidade quando comparado a outras etiologias,

sendo a mortalidade tardia observada nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica submetidos a TRC de 42,8%⁹⁴.

Neste mesmo trabalho, 19,1% dos pacientes apresentavam BRE espontâneo, 67,1% BRE induzido por estimulação cardíaca artificial prévia e os demais pacientes com padrão não BRE. Além disso, a taxa de disfunção do ventrículo direito em pacientes com CCC submetidos a TRC foi significativamente maior do que em outras etiologias.

Em recente artigo, Araújo e colaboradores⁹⁵ (2014), de forma prospectiva, porém, não randomizada ou controlada, identificaram uma taxa de mortalidade em pacientes com CCC submetidos a TRC de 34,7%. No referido estudo, os autores consideraram como resposta a TRC os pacientes que se encontravam em Classe Funcional I ou II, ou então que estivessem vivos no final do segmento. Usando esta metodologia, a taxa de resposta à TRC encontrada foi de 65,3%. Em nível de comparação, caso esta mesma metodologia, que consideramos não ser ideal por potencialmente superestimar a taxa de respondedores, fosse empregada na pesquisa apresentada nesta tese, a taxa de resposta à TRC seria de 70,6%.

Em nosso conhecimento, o presente trabalho é o primeiro a avaliar de forma controlada e randomizada a resposta à terapia de ressincronização cardíaca na população de pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. Por meio de randomização e utilização de cada indivíduo como próprio controle identificamos alguns dados relevantes. Vale lembrar que os pacientes eram cegos quanto à programação.

Primeiramente, quando comparamos indivíduos com a TRC ativa e TRC inativa, observamos melhora significativa de qualidade de vida e da Capacidade Funcional (SF36) favoravelmente ao grupo de TRC ligada. Seguindo esta tendência, a média da Classe Funcional (NYHA) no grupo TRC ligada foi estatisticamente inferior ao grupo TRC desligada.

Em relação ao Teste de Caminhada de 6 minutos, a distância percorrida foi significativamente maior no grupo TRC ligado ($p < 0.001$), sendo a média da distância caminhada cerca de 14% maior neste grupo.

As diferenças intergrupos de Qualidade de vida e do Teste de caminhada observados nos pacientes chagásicos do presente estudos foram semelhantes aos apresentados por Cazeu *et al*⁴⁹ no trabalho pioneiro de avaliação da TRC que envolveu pacientes com cardiopatia dilatada e isquêmica e também utilizou de *crossover* entre os grupos (Figura 7).

STUDY GROUP	TOTAL NO. OF PATIENTS	ACTIVE PACING	INACTIVE PACING
Both study groups			
Distance walked in six minutes (m)	46	399.2 ± 100.5	325.7 ± 134.4‡
Peak oxygen uptake (ml/kg/min)	38	16.2 ± 4.7	15 ± 4.9§
Quality-of-life score†	45	29.6 ± 21.3	43.2 ± 22.8‡

Figura 7 - Destaque na tabela apresentada no artigo de Cazeu *et al* (2001) comparando as variáveis entre os grupos de pacientes “Active Pacing” (TRC ligada) e “Inactive Pacing” (TRC desligada) em modelo de crossover. População de pacientes constituídos por cardiopatia dilatada idiopática e isquêmica.

Com relação aos parâmetros ecocardiográficos (Fração de ejeção do VE e Diâmetro Diastólico Final do VE), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A ausência de diferença entre os grupos pode

ser explicada, ao menos em parte, em decorrência do tempo relativamente curto (3 meses) em que cada indivíduo permaneceu na respectiva fase do estudo, visto que o remodelamento cardíaco reverso ocorre prioritariamente entre 3 e 9 meses após à TRC, podendo ocorrer ainda em até 18 meses⁹⁶.

Apesar da ausência de diferença precoce dos parâmetros Ecocardiográficos entre os dois grupos, quando comparamos os pacientes previamente ao implante com o seguimento tardio após o final do *crossover*, quando a TRC foi ativada, observamos aumento de 14% na fração de ejeção do VE.

No teste cardiopulmonar, apesar das médias do pico de VO₂ e da pressão de pulso de O₂ serem discretamente maiores no grupo com TRC ligado, estas variáveis não apresentam diferença estatisticamente significativa. Este fato pode ser secundário ao número amostral ou ainda em decorrência do Teste Cardiopulmonar não ser inteiramente adequado para avaliação seriada evolutiva do mesmo paciente⁹⁷.

A análise comparativa entre características clínicas basais e do seguimento de longo prazo não estava contemplada no desenho original deste estudo. Desta forma, a falta de diferenças com significância estatística de algumas variáveis desta análise podem ser exclusivamente decorrentes do tamanho amostral.

Em relação à taxa de respondedores, os dados do presente trabalho sugerem que a taxa de resposta à TRC em pacientes chagásicos seja inferior a pacientes com outras etiologias de IC. Uma possível explicação

para este achado, além das hipóteses fisiopatológicas levantadas, deriva do fato do bloqueio completo do ramo esquerdo (espontâneo) ser um achado relativamente incomum na cardiopatia chagásica⁹⁸, apesar de ter ocorrido em 20,6% da presente casuística. Além disso, há que se considerar que o melhor caso para a TRC é o que apresenta pouca cardiopatia e grande distúrbio elétrico tal como o BCRE com QRS > 150ms. Já o paciente chagásico apresenta tipicamente alto grau de cardiopatia sendo o comprometimento elétrico frequentemente simultâneo ou muitas vezes surgindo posteriormente à descompensação cardíaca.

Como demonstrado em estudos prévios, pacientes com bloqueio de ramo direto apresentam taxas de resposta inferiores ao dos pacientes com BRE⁹⁹. No presente estudo, aproximadamente 79% dos pacientes apresentavam morfologia do QRS diferentes do bloqueio completo do ramo esquerdo clássico.

Entre as variáveis examinadas no período basal, o diâmetro do átrio esquerdo apresentou diferença significativa entre os pacientes que demonstraram resposta ou não à TRC. Além deste poder ser um potencial discriminador de resposta, o aumento do AE representa um marcador de gravidade. O aumento do átrio esquerdo tem se mostrado marcador de pior evolução de diversas cardiopatias, inclusive da própria cardiopatia chagásica¹⁰⁰. Além disso, aumento importante de mortalidade tem sido demonstrado em pacientes submetidos a TRC com volumes de AE maiores¹⁰¹.

Dados referentes ao impacto em mortalidade da TRC em pacientes Chagásicos não podem ser inferidos por este trabalho em função do desenho do estudo não contemplar tal objetivo. Por fim, estudos futuros, delineados para estes fins, são necessários para avaliar os efeitos clínicos em longo prazo e o impacto em mortalidade da TRC neste grupo de pacientes.

6 CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo suportam o valor terapêutico da TRC em indivíduos com Insuficiência Cardíaca de etiologia Chagásica com duração do QRS aumentada. A estimulação biventricular promoveu melhora significativa dos sintomas, qualidade de vida, capacidade funcional e da distância percorrida no teste de caminhada. Apesar do benefício encontrado, a Cardiopatia Chagásica aparenta apresentar taxas de respostas e evolução piores quando comparadas a outras etiologias de disfunção cardíaca. Estudos subsequentes são necessários para avaliação dos efeitos clínicos a longo prazo e o impacto em mortalidade desta modalidade terapêutica nos pacientes com cardiopatia chagásica.

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Estudo Clínico Randomizado em Chagásicos submetidos à Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC-Chagásico).

Centro: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Pesquisadora: Uelra Rita Lourenço

Número do Paciente:

Iniciais do Paciente:

Você está sendo convidado a participar dessa pesquisa médica porque queremos avaliar os benefícios do marcapasso com ressincronizador na doença de Chagas.

Caso queira participar desse estudo, você passará por uma avaliação que inclui, além de exames de rotina como eletrocardiograma, raio X de tórax e ecocardiograma, outros exames que são o teste de caminhada e o cardiopulmonar. Os exames serão feitos antes do implante, com 2 e 4 meses após. O teste de caminhada avalia quantos metros você caminha em um corredor plano no tempo de 6 minutos. É um teste que pode ter alguns desconfortos como cansaço, mal estar, dores nas pernas, disparos no coração, tonteiras. O teste cardiopulmonar é um teste de esforço em esteira simultâneo a medida dos gases que você respira. É bastante seguro, mas você poderá sentir falta de ar, dores no peito, disparos no coração, tonturas e dores nas pernas. E ainda, apesar de muito raras, algumas complicações podem aparecer, como infarto no coração, desmaios, derrame cerebral, crises de pressão alta e arritmias cardíacas que podem levar à parada cardíaca e óbito.

Após o implante do marcapasso será feito um sorteio que determinará quando o seu aparelho será desligado. O desligamento é feito sob o comando de um computador, sem cortes na pele, e terá uma duração de 2 meses. Você não saberá se o marcapasso estará ligado ou desligado.

Os benefícios que você poderá ter participando desse estudo podem ser a descoberta de vasos entupidos no coração e arritmias no esforço que podem ser vistos no teste cardiopulmonar, e que poderão ser tratados precocemente.

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo. Assinando o Termo de

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo, muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você, e caso isso venha a acontecer, seu tratamento continuará sendo feito normalmente pelo seu médico.

A investigadora clínica, Dra. Uelra Rita Lourenço, tel. 5085-6061, irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel. 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos, benefícios e desconfortos. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

assinatura do paciente

data e hora

assinatura do investigador

data e hora

Anexo 2 - Ficha de avaliação inicial do paciente

Paciente: _____

Sexo: ____ DN: ____/____/____ Idade: _____ Registro: _____

Estado Civil: _____ Procedência: _____

Profissão: _____

Fones: _____

End: _____

Antecedentes Pessoais: _____

Internações prévias: _____

Antecedentes Familiares: _____

Sintomas: _____

CF(NYHA): ____

Medicações:

() IECA ou BRA _____

() Betabloqueador _____

() Diurético _____ () Digital _____

() Espironolactona _____ () Nitratos _____

() Amiodarona _____ () Hidralazina _____

() AAS _____ () Marevan _____

() Estatinas _____

Outros: _____

Exame Físico: PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ irpm

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

AR: _____

ACV: _____

Abdome: _____

Extremidades: _____

SN: _____

Sorologias para Chagas (2): _____

Exames Laboratoriais (data: ____/____/____)

Hb: _____ Ht: _____ Cr: _____ Na: _____ TGO: _____

TGP _____ Outros: _____

ECG (data: ____/____/____) Duração QRS(ms) _____ PR _____ ms

Eixo(QRS) _____ FC: _____ bpm

Morfologia _____

RX de Tórax: _____

ECO (data: ____/____/____) FEVE: _____ DDVE: _____ AE: _____

DSVE: _____ Volume diastólico VE: _____ Volume sistólico VE: _____

IM: _____

Modo - M (diferença entre o septo e P.posterior): _____

Intervalo entre Q – abertura da V aórtica: _____

Tecidual: septo – parede lateral: _____

septo- parede posterior: _____

Teste Ergoerpiométrico (data:___/___/___) VO2 pico _____

Teste de Caminhada de 6 minutos (data:___/___/___) _____

Teste de qualidade de vida – *Minnesota* (data:___/___/___)

Teste de qualidade de vida – SF 36 (data:___/___/___)

Ventriculografia radioisotópica (data:___/___/___)

FEVD (Global e regional) _____ FEVE(Global e regional)_____

Análise de Amplitude e fase _____

Cateterismo cardíaco (data:___/___/___)

Cineangiocoronariografia _____

Ventriculografia _____

Presença de Insuficiência Mitral _____

Anexo 3 - Teste de Qualidade de vida - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Paciente: _____

Idade: _____ anos RG: _____ DATA ____ / ____ / ____

Obs.: _____

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?

1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas. ()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia. ()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difíceis. ()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil. ()
5. Tornando suas saídas de casa difíceis. ()
6. Tornando difícil dormir bem a noite. ()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difíceis. ()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil ()
9. Tornando seus passatempos, esportes de diversão difíceis. ()
10. Tornando sua atividade sexual difícil. ()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta ()
12. Causando falta de ar ()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia. ()
14. Obrigando você ficar hospitalizado. ()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos. ()

16. Causando a você efeitos colaterais das medicações. ()
 17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos. ()
 18. Fazendo você se preocupar. ()
 19. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida. ()
 20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas. ()
 21. Fazendo você sentir-se deprimido. ()

Resposta	Escore
Não	0
Muito pouco	1
Pouco	2
Médio	3
Muito	4
Demais	5

Anexo 4 - Teste de Qualidade de vida – SF 36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

Paciente: _____

Idade: ____ anos RG: _____

Data: ____/____/____

Obs.: _____

1 – Em geral você diria que sua saúde é?

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim

2 – Comparada há um ano atrás, como você se classifica sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior

3 – Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso quando?

Atividades	Sim, muito	dificulta	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1		2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola e varrer a casa	1		2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1		2	3
d) Subir vários lances de escada	1		2	3
e) Subir um lance de escada	1		2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1		2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1		2	3
h) Andar vários quarteirões	1		2	3
i) Andar um quarteirão	1		2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1		2	3

4 – Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou as outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2

d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de esforço extra)?	1	2
--	---	---

5 – Durante as ultimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)

	Sim	Não
a) - Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou as outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6 – Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7 – Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas

Nenhuma	Muito Leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8 – Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo a trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9 – Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação as últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10 – Durante as ultimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11 – O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente é verdadeiro	A maioria das vezes é	Não sei	A maioria das vezes	Definitivamente falso
--	------------------------------	-----------------------	---------	---------------------	-----------------------

		verdadeiro		falso	
a)Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102(20 Suppl 4):IV14–23.

² Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira Mda C, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85 Supl 3:49-94;1-48.

³ Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Supl.1):1-71.

⁴ McMurray J, Hart W, Rhodes. An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Brit J Med Econ.* 1993;6: 99-110.

⁵ Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1837-46.

⁶ The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.

⁷ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

⁸ Parker M, Coats AJS, Michel BF. The effects of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1651-58.

-
- ⁹ Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(4 Suppl A): 6A-13A.
- ¹⁰ Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999;159:29-34.
- ¹¹ MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000; 102:1126-31.
- ¹² CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-35.
- ¹³ Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-81.
- ¹⁴ Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
- ¹⁵ Bristow MR. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101:558-69.
- ¹⁶ Gibbs CR, Jackson G, Lip GYP. ABC of heart failure: non-drug management. *BMJ*. 2000;320(5);366-9.

-
- ¹⁷ Cleland JG, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998;352(Supl.1):SI19–SI28.
- ¹⁸ Cadeiras M, Von Bayern MP, Deng MC. Cardiac transplantation: any role left? *Heart Fail Clin.* 2007;3(3):321-47.
- ¹⁹ Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Supl.1):1-71.
- ²⁰ Furnary AP, Jessup M, Moreira LFP. Multicenter trial of dynamic cardiomyoplasty for chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*;28:1175-80,1996.
- ²¹ Elefteriades JA, Tolis Jr G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: Excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(5):1411-1417.
- ²² Puig LB, Gaiotto FA, Oliveira Junior JL, Pardi MM, Bacal F, Mady C, Fernandes F, Bellotti G, Ramires JA, et al. Mitral valve replacement and remodeling of the left ventricle in dilated cardiomyopathy with regurgitation. Initial results. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:224-9.
- ²³ Romano MA. Bolling SF. Update on mitral repair in dilated cardiomyopathy. *J Cardiac Surg.* 2004;19:396-400.
- ²⁴ Buffolo E, Paula I M, Branco J N R, Carvalho A C C, Mantovani C, Caputi G, Aguiar LF. A diminuição da insuficiência mitral secundária através da plastia valvar. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(3): 203-11.
- ²⁵ Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, Peterson J, Yetisir E, Theoret-Patrick P, Luce M, Tang AS. Cardiac resynchronization

therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011;183:421-429.

²⁶ Greenberg B, Mehra M. Should all patients with heart failure and intraventricular conduction defect or dyssynchrony receive cardiac resynchronization therapy? *Circulation*. 2006;114:2685-91.

²⁷ Xiao HB, Roy C, Gibson DG. National history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996; 53(2):163-70.

²⁸ Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M. et al. Italian Network on Congestive Heart failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:398-405.

²⁹ Iuliano S, Finher SG, Karasik PE, Fletcher RC, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91.

³⁰ Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000;21:1246–50.

³¹ Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660–7.

³² Wiggers CJ. The independence of electrical and mechanical reactions in the mammalian heart. *Am. Heart J*. 1925;1:173-90.

-
- ³³ Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol.* 1925;73:346-78.
- ³⁴ Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Hoeft A, Hellige G. Unfavorable effects of ventricular pacing on myocardial energetics. *Basic Res Cardiol.* 1981;76:115–123
- ³⁵ Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Effect of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992;68:403–407
- ³⁶ Mateos, JCP. Marca-passos, desfibriladores e resincronizadores cardíacos: Noções fundamentais para o clínico. São Paulo: Atheneu, 2014.
- ³⁷ Godoy IE, Mor-Avi V, Weinert L, Vignon P, Korcarz C, Spencer KT, Lang RM. Use of Color Kinesis for Evaluation of Left Ventricular Filling in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1598–606.
- ³⁸ Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567–73.
- ³⁹ Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ: Intraventricular conduction delay: A prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999;70:171-78.
- ⁴⁰ Auricchio A, Stelbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design and end-points of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130-5D.

-
- ⁴¹ Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, Prinzen FW. Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure. *J Interv Cardiol* 2003;16:557–562.
- ⁴² Prinzen FW, Vernooy K, DeBoeck BWL, Delhaas T. Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart Failure Reviews*. 2011;16(3):215-224.
- ⁴³ Van OMF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WYR, Jack PM. Asynchronous Electrical Activation Induces Asymmetrical Hypertrophy of the Left Ventricular Wall. *Circulation* 1998;98:588-595.
- ⁴⁴ Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J*. 2006;156(4):619-26.
- ⁴⁵ Wackers FJ. Myocardial perfusion defects in left bundle branch block: true or false? Fact or artifact. *J Nucl Cardiol*. 1997;4:550-2.
- ⁴⁶ Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(11Pt 2):1974-9.
- ⁴⁷ Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN, Pachon JC, Kormann DS, Gimenes VM, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1349-1376.
- ⁴⁸ Bakker PF, Meijburg H, Devries JW. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *PACE*. 1994;17: 820.

-
- ⁴⁹ Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, et al. For the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effect of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001; 344:873-80.
- ⁵⁰ Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
- ⁵¹ Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J, PATH-CHF (Pacing THERaphies in Congestive Heart Failure) Investigators, CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group: Impact of cardiac resyn-Chronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1957-65.
- ⁵² Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Messenger J. For the MIRACLE Study Group: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 346(24):1845-53.
- ⁵³ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. For the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350(21):2140-50.

⁵⁴ Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.

⁵⁵ Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):311-20

⁵⁶ Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* May 28, 2003; 289 (20): 2685-2694.

⁵⁷ Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, et al. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109–16.

⁵⁸ Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.

⁵⁹ Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt AO, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 - issue before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2153-67.

⁶⁰ Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR, on behalf of the Multicenter InSync ICD II study group (MIRACLE ICD II). Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular

systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.

⁶¹ Achilli A, Peraldo C, Sassara M, Orazi S, Bianchi S, Laurenzi F, Donati R, Perego GB, Spampinato A, et al. SCART Study investigators. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29 Supl2:S11-9.

⁶² Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in nonendemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Supl 1:75-85.

⁶³ Milei J, Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J*. 2009;157:22-9.

⁶⁴ Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi AG, Rassi GG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas'heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.

⁶⁵ Porto FM, Curi Filho H, Lima JMN, Galvão Filho SS; Ribeiro GCA, Saraiva JFK. Terapia de ressincronização cardíaca na miocardiopatia dilatada chagásica. *Rev. Lat. Am. Marcapasso Arritm* 2008;21(2):92-3.

⁶⁶ Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31:262-70.

⁶⁷ Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validação da Versão em Português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1):39-44.

⁶⁸ Saccomann I, Cintra F, Gallani M. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure-Brazilian version-in the elderly. *Qual Life Res.* 2007; 16: 997-1005.

⁶⁹ Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J.* 1992; 124: 1017-25.

⁷⁰ Guimarães GV, Carvalho VO, Bocchi EA. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinics.* 2008;63 (2):201-6.

⁷¹ Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3 Supl.2):1-19.

⁷² Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances: a scientific Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Computerized Electrocardiology. *Circulation.* 2009;119:e235-e240.

⁷³ Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of

the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63.

⁷⁴ Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2003 Jul;16(7):777-802.

⁷⁵ Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchroy Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(3):191-213.

⁷⁶ Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The six minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132:919-23.

⁷⁷ Porszasz J, Barstow TJ, Wasserman K. Evaluation of a symmetrically disposed Pitot tube flowmeter for measuring gas flow during exercise. J Appl Physiol 1994;77:2659-65.

⁷⁸ Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure 1987;3:198-209.

⁷⁹ Kubo, SH, Gollub S, Bourge R, Rahko P, Cobb F, Jessup M, Brozena S, Broskey M, Kirlin P, Shanes J, Konstan M, Gradman A, Morledge J, Cinquegrani M, Sinnggh S, LeJemtel TH, Nicklas J, Troha J, Cohn JN. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: results of multicenter trial. Circulation 1992;85:942-9.

⁸⁰ Carrara D. Avaliação prospectiva da qualidade de vida em pacientes com miocardiopatia dilatada submetidos a ventriculectomia parcial esquerda. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2001; p.18-21.

⁸¹ Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999;39(3):143-50.

⁸² Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

⁸³ Lau CP, Barold S, Tse HF, Lee KL, Chan HW, Fan K, Chau E, Yu CM. Advances in devices for J interv Card Electrophysiol 2003;9:167–81.

⁸⁴ Rossner B. Fundamentals of Biostatistics - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.

⁸⁵ TIMM, N.H. - Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology - Monterrey, CA Brooks/Cole, 1975, 687pp.

⁸⁶ SPSS for Windows (CD ROM). Release 17.0. Chicago, SPSS Inc. 2008.

⁸⁷ Finlay A. McAlister; Justin Ezekowitz; Nicola Hooton; et al. Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review. JAMA. 2007;297(22):2502-2514.

⁸⁸ Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;23;58(9):935-41.

-
- ⁸⁹ Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;6;115(9):1109-23.
- ⁹⁰ Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(8):1553-8.
- ⁹¹ Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol*. 1991;7(7):287-94.
- ⁹² L. Higuchi Mde, L.A. Benvenuti, M. Martins Reis, M. Metzger. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments *Cardiovasc Res*. 2003;60:96–107.
- ⁹³ M.L. Higuchi, S. Fukasawa, T. De Brito, L.C. Parzianello, G. Bellotti, J.A. Ramires Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study *Heart* 1999;82:279–85.
- ⁹⁴ Martinelli Filho M, Peixoto GL, Siqueira SF, Martins SAM e cols. Terapia de ressincronização cardíaca na cardiomiopatia chagásica crônica: boa resposta clínica e pior prognóstico. *Relampa* 2013;26(1):33-8.
- ⁹⁵ Araújo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(1):31-6.
- ⁹⁶ Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, et al. Longterm left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:480-8.

⁹⁷ Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR) Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):485-94.

⁹⁸ Andrade JP, Barreto ACP, Nobrega ACL, Mansur AP et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Supl.3):1-47.

⁹⁹ Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–72.

¹⁰⁰ Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8.

¹⁰¹ Shen X, Nair CK, Holmberg MJ, Mooss AN, Koruth J, Wang F, et al. Impact of left atrial volume in prediction of Outcome after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):13-7.