**Universidade de São Paulo**

**Alexia Hallack Dreicon**

# Achados do Estudo Eletrofisiológico em Pacientes com Miocardiopatia Chagásica e Síncope com Padrão Eletrocardiográfico de Bloqueio de Ramo e/ou Bloqueio Divisional

**São Paulo**

**2021**

**Alexia Hallack Dreicon**

# Achados do Estudo Eletrofisiológico em Pacientes com Miocardiopatia Chagásica e Síncope com Padrão Eletrocardiográfico de Bloqueio de Ramo e/ou Bloqueio Divisional

**Versão original**

Projeto de dissertação, apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientador: Prof. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Achados do Estudo Eletrofisiológico em Pacientes com Miocardiopatia Chagásica e Síncope com Padrão Eletrocardiográfico Bloqueio de Ramo e/ou Bloqueio Divisional / Alexia Hallack Dreicon – São Paulo, 2021. Versão original.

Orientadora: Luciana Vidal Armaganijan.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Descritores: 1. Arritmias cardíacas 2. Técnicas eletrofisiológicas cardíacas 3. Eletrocardiografia

USP/IDPC/Biblioteca/19/20

Nome: DREICON, Alexia Hallack

Título: Achados do Estudo Eletrofisiológico em Pacientes com Miocardiopatia Chagásica e Síncope com Padrão Eletrocardiográfico Bloqueio de Ramo e/ou Bloqueio Divisional

Dissertação (Mestrado) apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 26 de fevereiro de 2021

Banca Examinadora

Prof. Dr ___Abílio Augusto Fragata Filho_____

Instituição: ___Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia__

Julgamento: ___Aprovada_ _____

Prof. Dr ___Francisco Carlos da Costa Darrieux_____

Instituição: ___Instituto do Coração_____

Julgamento: ___Aprovada_ _____

Prof. Dr ___Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo_____

Instituição: ___Universidade Estadual de Campinas_____

Julgamento: ___Aprovada_ _____

Aos meus pais, Assima e Ricardo
por serem meu alicerce,
exemplo de criação e amor

À minha irmã Raíssa,
pela admiração e por ser
minha cúmplice inseparável

Ao meu companheiro Guilherme,
sempre presente ao meu lado

## AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Ricardo Dreicon, pela presença e auxílio em todas as etapas do trabalho, responsável pela minha determinação.

À doutora Luciana Armaganijan, por todos os ensinamentos e o apoio durante o processo de definição e orientação, tornando-se um exemplo profissional.

Ao Dr. Dalmo Moreira pelos ensinamentos na área de Eletrofisiologia durante minha formação e pelo auxílio na elaboração da minha dissertação.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela excelente formação profissional e pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

Ao Sr. João Ítalo Dias França, pela atenciosa colaboração na análise e cálculos estatísticos.

*Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:*

*Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.*

*Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals indexed in Index Medicus.*

**SUMÁRIO**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**
**LISTA DE FIGURAS**
**LISTA DE TABELAS**
**RESUMO**

**1. INTRODUÇÃO.....18**
1.1. Cardiomiopatia chagásica – fisiopatologia e complicações.....19
1.2. Síncope.....24
1.2.1. Definição.....24
1.2.2. Síncope Cardíaca.....25
1.3. Estudo Eletrofisiológico.....26
1.4. EEF e Cardiomiopatia Chagásica.....27
1.4.1. Síncope e CCC.....27
1.4.2. Estratificação de risco de pacientes com TVNS e CCC.....28
1.4.3. Valor do EEF em pacientes com CCC e TV em uso de amiodarona e sotalol.....28
1.4.4. Evolução das lesões do sistema condutor cardíaco em chagásicos.....29
1.4.5. Preditores clínicos de indução de TVS durante o EEF em pacientes com CCC.....29
1.4.6. Características do estudo eletrofisiológico na Doença de Chagas.....30
1.5. Objetivo.....30
**2. MÉTODOS.....31**
2.1. Casuística.....32
2.1.1. Critérios de inclusão.....32
2.1.2. Critérios de exclusão.....33
2.2. Métodos.....33
2.2.1. Estudo Eletrofisiológico.....33
2.2.2. Análise estatística.....34

**3. RESULTADOS.....35**

3.1. Características basais.....36

3.2. Características dos exames complementares.....37

3.3. Associações estudadas com implante de MP/CDI.....39

3.4. Preditores de indução de arritmias ventriculares malignas.....41

**4. DISCUSSÃO.....46**

**5. CONCLUSÕES.....51**

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....53**

**7. PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ETICA E PESQUISA...60**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOD: anticoagulante oral de ação direta

AIT: ataque isquêmico transitório

AVC: acidente vascular cerebral

AVM: arritmias ventriculares malignas

BAV: bloqueio atrioventricular

BB: betabloqueador

BDAS: bloqueio divisional anterossuperior

BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina

BRD: bloqueio de ramo direito

BRE: bloqueio de ramo esquerdo

CCC: cardiopatia chagásica crônica

CDI: cardiodesfibrilador implantável

CS: seio coronário

DAC: doença arterial coronariana

DLP: dislipidemia

DM: *Diabetes Mellitus*

ECG: eletrocardiograma

ECO: ecocardiograma

E cols: e colaboradores

EEF: estudo eletrofisiológico

EKG: eletrocardiograma

EV: ectopias ventriculares

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FV: fibrilação ventricular

G: grupo

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HIS: feixe de His

HRA: átrio direito alto

IC: insuficiência cardíaca

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio

N: número

NYHA: New York Heart Association

SBR: sensibilidade do barorreflexo

TV: taquicardia ventricular

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

TVS: taquicardia ventricular sustentada

VAE: volume de átrio esquerdo

VFC: variabilidade da frequência cardíca

VPP: valor preditivo positivo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Instabilidade de um miocárdio estruturalmente anormal sob a interação de diferentes fatores, resultando em fibrilação ventricular .....21

Figura 2 - Ilustração dos achados mais comuns em pacientes com cardiomiopatia chagásica.....22

Figura 3 - Fluxograma do risco cardiovascular de pacientes com cardiopatia chagásica conforme dados clínicos e alterações aos exames.....24

Figura 4 - Registro do eletrocardiograma e potenciais intracavitários .....27

Figura 5 - Seleção de pacientes.....36

Figura 6 - Curva ROC para determinação de um valor de duração do complexo QRS na predição indução de AVM.....43

Figura 7. Curva ROC para determinação de um valor de fração de ejeção ventricular esquerda na predição indução de AVM.....44

Figura 8. Curva ROC para determinação de um valor de Escore de Rassi na predição indução de AVM.....45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Preditores de morte súbita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.....20

Tabela 2 - Escore de Rassi para estratificação de risco de pacientes com cardiopatia chagásica.....23

Tabela 3 - Fatores clínicos que sugerem diagnóstico de síncope cardíaca na avaliação inicial.....25

Tabela 4 - Indicações para realização de estudo eletrofisiológico para investigação de síncope.....26

Tabela 5 - Características demográficas e medicações de uso da população estudada.....37

Tabela 6 - Achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos e de Holter 24 horas.....38

Tabela 7- Achados do estudo eletrofisiológico.....39

Tabela 8 - Descrição das características basais e MP.....39

Tabela 9 - Descrição dos achados do estudo eletrofisiológico e implante de MP/CDI.....41

Tabela 10 - Associações entre características clínicas, parâmetros eletrocardiográficas, ecocardiográficos e do EEF e indução de AVM.....41

**RESUMO** Dreicon AH**. Achados do estudo eletrofisiológico em pacientes com miocardiopatia chagásica e síncope com padrão eletrocardiográfico de bloqueio de ramo e/ou bloqueio divisional.** São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2021.

Não raramente, a investigação da causa de síncope envolve a realização do estudo eletrofisiológico (EEF), particularmente nos casos de distúrbio de condução cardíaca. O valor de tal ferramenta diagnóstica, entretanto, apresenta dados conflitantes na literatura, particularmente na população chagásica. O objetivo desse estudo foi avaliar os achados do EEF em pacientes chagásicos portadores de síncope e bloqueio de ramo e/ou bloqueio divisional. **Métodos:** Este foi um estudo retrospectivo e descritivo que incluiu pacientes consecutivos, portadores de miocardiopatia chagásica e distúrbio de condução cardíaca, submetidos ao EEF para investigação de síncope no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de 2013 a 2019. Dados clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e de Holter foram obtidos além da aferição do intervalo HV e informações sobre a indução de arritmias ventriculares malignas (AVM) sustentadas. A diferença entre os grupos foi analisada pelo teste *t* ou teste de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas, e pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado, para as variáveis categóricas. Para a análise de regressão logística, escolheu-se variáveis cujos valores de p foram menores que 0,15 ou de conhecimento clínico prévio. Posteriormente, utilizou-se o método de *Stepwise BackWard* para reduzir o modelo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Quarenta e cinco pacientes (média de idade 60,2 ± 11,29 anos, 57,8% homens) foram incluídos na análise. A média do intervalo HV foi de 58,37 ms ± 10,68; intervalo HV ≥ 70ms foi encontrado em 22,2% da população estudada. Em 57,8% indivíduos, houve indução de AVM. Uso de betabloqueador e amiodarona (p = 0,002 e 0,036, respectivamente), classe funcional NYHA ≥ II (p = 0,013), duração do QRS aumentada (p = 0,047), intervalo HV prolongado (p = 0,02), Escore de Rassi alto (p = 0,003) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida (p = 0,031) associaram-se à indução de AVM. Durante o seguimento, 21 pacientes foram submetidos a implante de cardiodesfibrilador e 10 receberam marcapasso. As variáveis associadas a indicação do dispositivo foram classe funcional ≥ II (p = 0,028), uso de betabloqueador (p = 0,007) e indução de arritmias ventriculares (p =

0,007). **Conclusões:** Mais de metade dos pacientes chagásicos com distúrbio de condução cardíaca e síncope apresentou indução de AVM. Em apenas um quinto da população estudada, observou-se intervalo HV prolongado. Durações aumentadas dos intervalos QRS e HV, Escore de Rassi elevado e fração de ejeção reduzida associaram-se à maior indução de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico. Estudos maiores e prospectivos, envolvendo maior número de pacientes, são necessários para confirmar os achados.

**Descritores:** doença de Chagas, estudo eletrofisiológico, síncope, distúrbio de condução intraventricular.

**ABSTRACT** Dreicon AH**. Electrophysiologic Study Findings in Chagasic Patients with Syncope and Bundle Brunch Block and/or Divisional Block.** São Paulo; Instituto Dante Pazzanese of Cardiology, Universidade de São Paulo; 2021.

**Background:** Investigation of syncope involves the use of electrophysiological study (EPS), particularly in patients with cardiac conduction disorder. There is conflicting evidence about the role of this diagnostic tool in patients with Chagas disease (CD). **Methods and Results:** This was a retrospective study that included patients with CD and cardiac conduction disorder who underwent EPS for the investigation of syncope in a tertiary hospital. HV interval and EPS-induced malignant ventricular arrhythmias (MVA) information were analyzed. Forty-five patients (60.2±11.29 years, 57.8% men) were included. Mean HV interval was 58.37ms±10.68; 22.2% of the studied population presented HV interval ≥70ms; MVA were induced in 57.8% of patients. The use of beta-blockers and amiodarone (p=0.002 and 0.036, respectively), NYHA functional class ≥ II (p=0.013), prolonged QRS complex (p=0.047), increased HV interval (p=0.02), Rassi score above 6.5 (p=0.003) and reduced left ventricular ejection fraction (p=0.031) were associated with increased risk of inducible MVA. During the follow-up, 21 patients underwent cardioverter-defibrillator implantation and 10 received pacemakers. The variables associated with higher likelihood of device placement were functional class ≥ II (p=0.028), use of beta-blockers (p=0.007) and MVA (p=0.007). **Conclusions:** More than half of patients with CD, syncope and cardiac conduction disorder have inducible MVA. Increased HV interval was observed in only 20% of the population. Prolonged QRS complex, reduced ejection fraction, higher Rassi score and prolonged HV interval were associated with increased risk of MVA.

**Keywords:** Chagas disease, electrophysiological study, syncope, intraventricular conduction disorder, bundle branch block.

# *1. INTRODUÇÃO*

## 1.1. Cardiomiopatia chagásica – fisiopatologia e complicações

A Doença de Chagas (DC) é uma enfermidade endêmica na América Latina, cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*. Aproximadamente 6 a 7 milhões de indivíduos são acometidos pela doença, responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade precoce[1]. Cerca de 30 a 40% da população infectada evolui com a forma cardíaca, de pior prognóstico, podendo se manifestar com sintomas de insuficiência cardíaca (IC), arritmias cardíacas ou tromboembolismo[2].

A cardiomiopatia chagásica é definida como todos os casos de doença de Chagas com envolvimento cardíaco, determinado pela presença de pelo menos uma anormalidade eletrocardiográfica naqueles com sorologia positiva com *T cruzi.* A cardiomiopatia chagásica dilatada é caracterizada por aumento do ventrículo esquerdo (VE) e comprometimento segmentar ou global da função sistólica, independente dos achados eletrocardiográficos[3]. Ao se comparar com outras causas de IC (isquêmica, valvar, hipertensiva e cardiomiopatia dilatada), portadores de cardiopatia chagásica apresentam maiores taxas de hospitalização por choque cardiogênico e arritmias, pior perfil hemodinâmico e maior mortalidade[4]. A morte súbita constitui a principal causa de óbito nessa população - 55 a 65% das causas de morte - independentemente do grau de envolvimento ventricular[5-7]. A tabela 1 sumariza os preditores de morte súbita em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica (CCC).

Tabela 1 – Preditores de morte súbita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

1. Preditores maiores
   - parada cardíaca
   - disfunção ventricular
   - TVNS em Holter ou teste de esforço
   - TVS
   - bradiarritmia severa
   - síncope
2. Preditores menores
   - potencial tardio (em ECG de alta resolução)
   - pré-síncope
3. Variáveis sem valor prognóstico
   - ectopias ventriculares isoladas (em Holter)
   - BRD isolado
   - indução de TV ou FV em EEF

BRD: bloqueio de ramo direito, ECG: eletrocardiograma, EEF: estudo eletrofisiológico , FV: fibrilação ventricular ,TV: taquicardia ventricular, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada, TVS: taquicardia ventricular sustentada

Fonte: Adaptado de Rassi e cols (2001, p 90)[8]

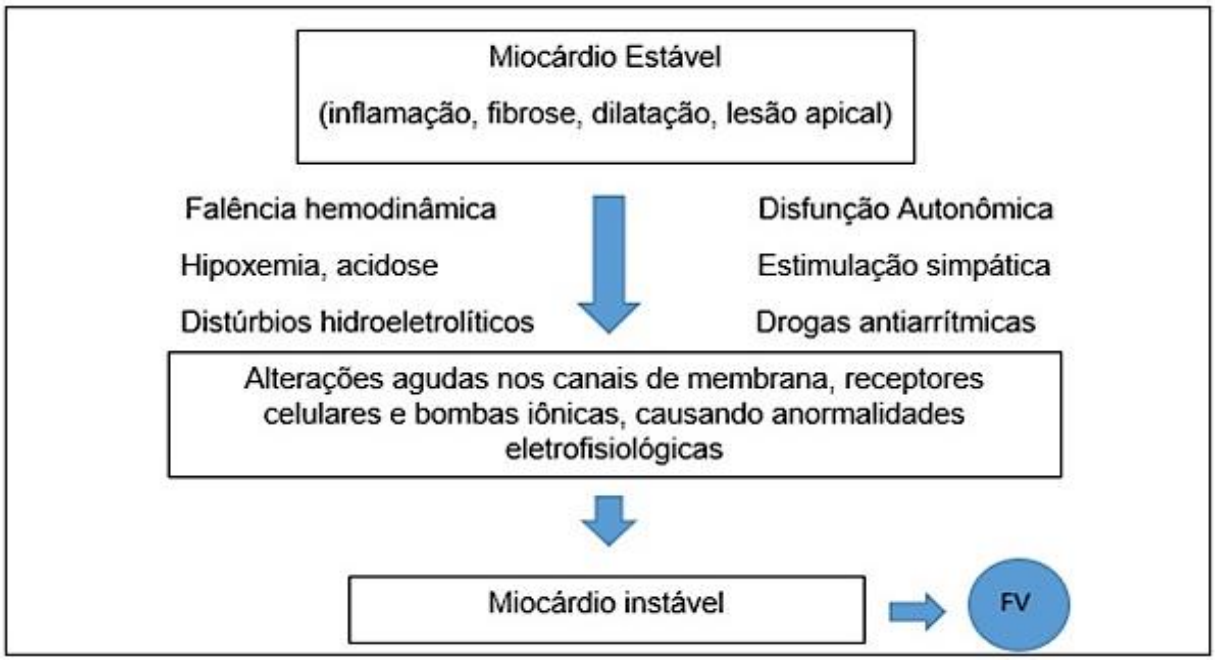
A CCC é resultado de inflamação crônica ocasionada, entre outros, pela persistência do parasita que, por sua vez, resulta em destruição tissular progressiva e fibrose cardíaca extensa. Quatro mecanismos são implicados na patogênese[9].

1) Mecanismo neurogênico: redução da população neuronal, predominantemente do sistema parassimpático cardíaco. Tais alterações patológicas associam-se a disautonomia cardíaca, com resultante redução do controle inibitório vagal sobre o nó sinusal e incapacidade de ajustes cronotrópicos em resposta a estímulos fisiológicos tais como alterações de postura e exercício físico, mediados pelo sistema vagal. A atividade vagal pode ser avaliada a partir da análise da sensibilidade do barorreflexo (SBR) ou da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Essas condições estão preservadas na forma indeterminada da DC e seu comprometimento é diretamente proporcional ao acometimento cardíaco, sendo mais intenso em pacientes com arritmias ventriculares complexas[10].
2) Mecanismo inflamatório ligado ao parasita: inflamação direta decorrente da persistência parasitária e consequente reação imunopatológica adversa.

3) Mecanismo imunopatológico: autoimunidade.
4) Anormalidades microcirculatórias: alterações microvasculares, incluindo formação de microtrombos associado a espasmo microcirculatório, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária.

O processo inflamatório crônico causado pelo parasita resulta em disfunção sinusal e alterações no sistema de condução cardíaco. As estruturas mais comumente acometidas são o ramo direito e o fascículo anterossuperior esquerdo, por serem anatomicamente mais individualizadas. A fibrose miocárdica pode resultar em substrato de focos de reentrada, principal mecanismo de arritmias ventriculares malignas (AVM), que acarretam morte súbita mesmo em pacientes sem IC ou grave disfunção do ventrículo esquerdo[9]. A figura 1 sumariza os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da fibrilação ventricular (FV) em pacientes chagásicos. A figura 2 ilustra os achados mais comuns em portadores de CCC.

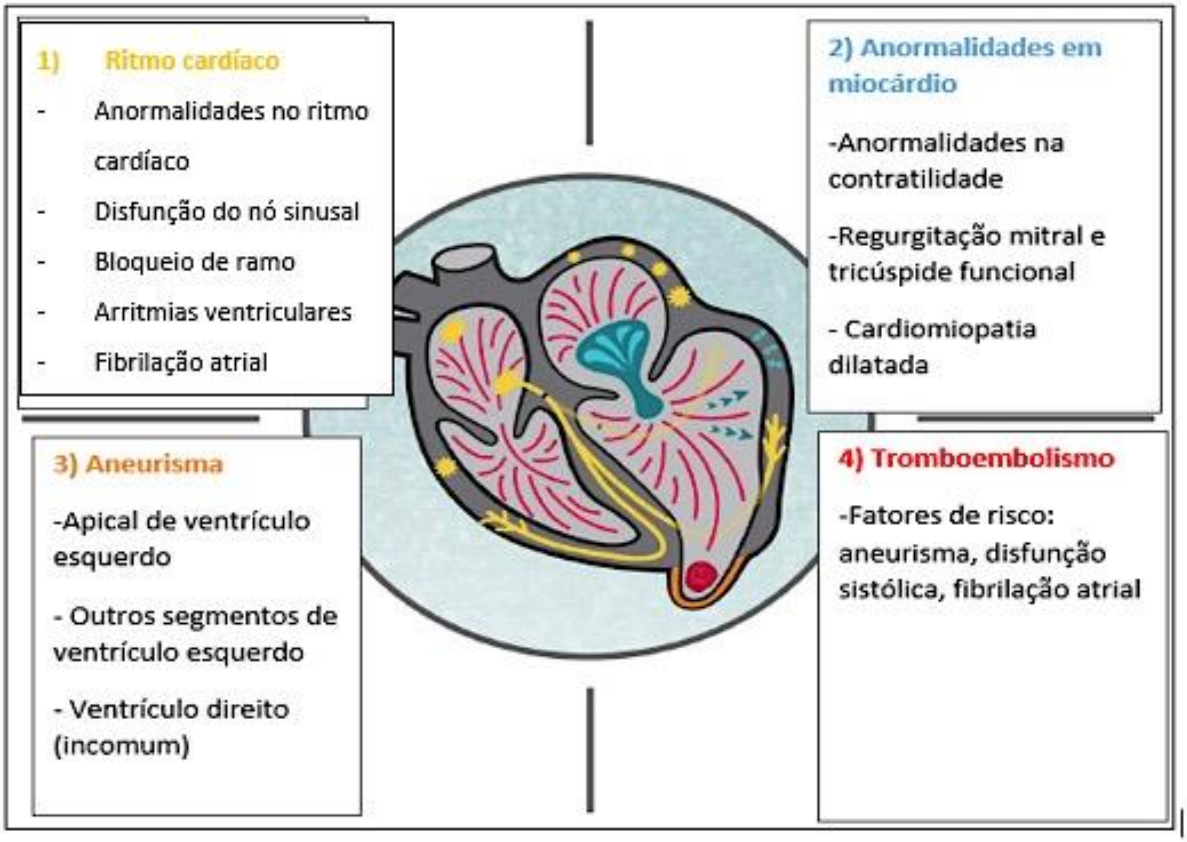
Figura 1 - Instabilidade de um miocárdio estruturalmente anormal sob a interação de diferentes fatores, resultando em fibrilação ventricular




FV: fibrilação ventricular

Fonte: adaptado de Rassi e cols, 2001[8]

Figura 2 - Ilustração dos achados mais comuns em pacientes com cardiomiopatia chagásica




Fonte: adaptado de Nunes e cols, 2018[3]

O escore de Rassi é uma ferramenta útil na estratificação do risco para morte em pacientes com CCC, tendo em sua constituição pontos atribuídos a características simples e obtidas com métodos básicos de avaliação, sumarizados na Tabela 2. Os pacientes são classificados em baixo risco (escore de 0 a 6), cuja taxa de mortalidade varia entre 9 e 10%; risco intermediário (escore entre 7 e 11) com taxas de mortalidade que variam entre 37 e 44% e alto risco (escore entre 12 e 20) com mortalidade entre 84 e 85%, num período de 10 anos de seguimento[11]. A figura 3 ilustra o fluxograma de estratificação.

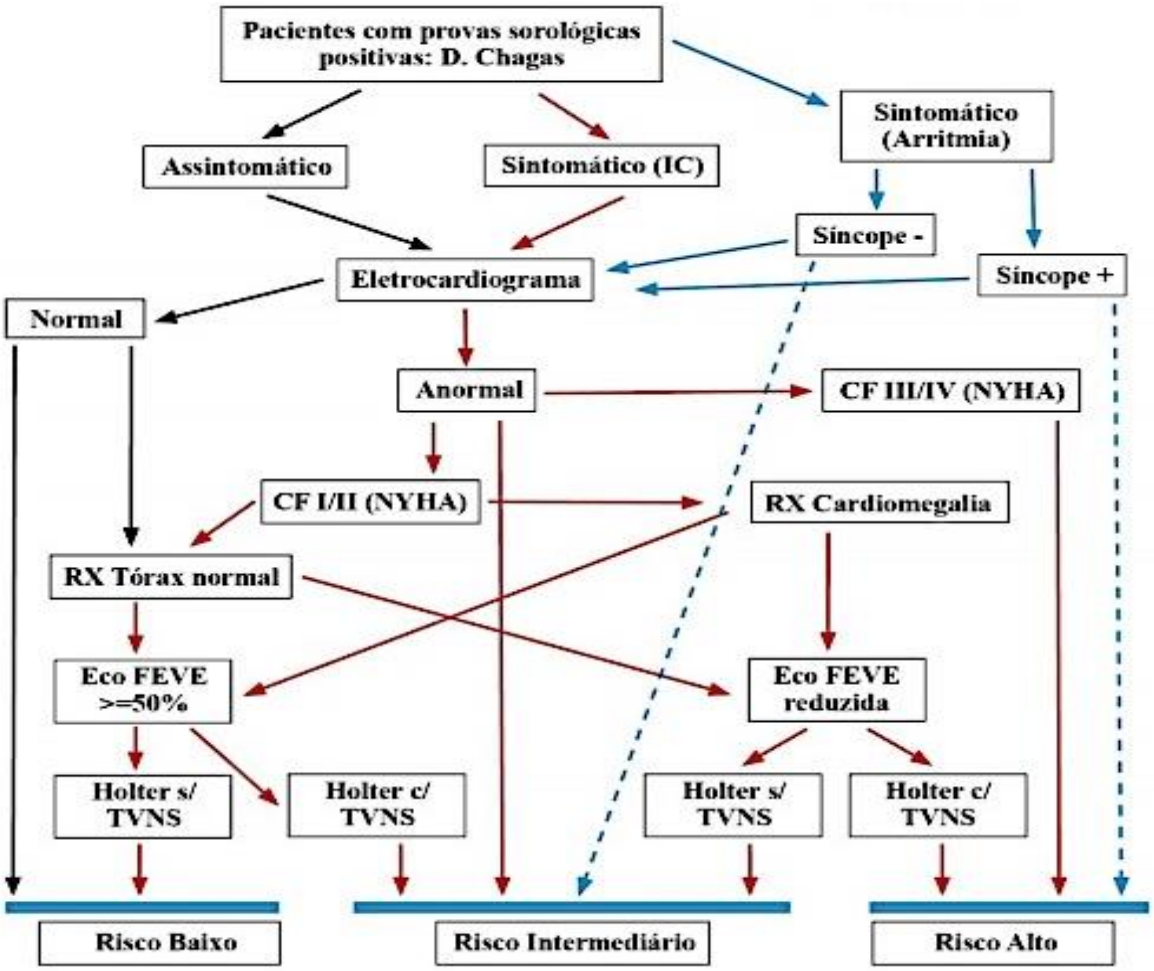
Tabela 2 - Escore de Rassi para estratificação de risco de pacientes com cardiopatia chagásica

| **Característica clínica** | **Pontuação** |
|---|---|
| Gênero masculino | 2 |
| Complexo QRS de baixa voltagem | 2 |
| Taquicardia ventricular | 3 |
| Alteração global ou de motilidade segmentar do VE | 3 |
| Cardiomegalia ao raio X de tórax | 5 |
| Insuficiência cardíaca CF III / IV NYHA | 5 |

CF: classe funcional, NYHA: New York Heart Association, VE: ventrículo esquerdo

Fonte: adaptado de Rassi e cols, 2006[11]

Figura 3 - Fluxograma do risco cardiovascular de pacientes com cardiopatia chagásica conforme dados clínicos e alterações aos exames




CF: classe funcional, D.:doença, Eco: ecocardiograma, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, IC: insuficiência cardíaca, NYHA: New York Heart Association, RX: raio X, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

Fonte: adaptado de Rassi, 2007[12]

## 1.2. Síncope

### 1.2.1. Definição

Síncope é definida como a perda transitória da consciência consequente a hipoperfusão cerebral, caracterizada por início súbito, curta duração e recuperação espontânea e completa sem deixar sequelas neurológicas. A avaliação inicial para diagnóstico e tratamento consiste em história clínica detalhada, eletrocardiograma (ECG) e medidas de pressão arterial em posições supina e ortostática[13].

### 1.2.2. Síncope cardíaca

A síncope de causa cardíaca, estrutural ou arrítmica, associa-se a maior risco de óbito quando comparado aos casos de síncope sem doença cardíaca (18-33% *versus* 6%)[2]. Diversas são as características clínicas que sugerem o diagnóstico de síncope de origem cardíaca. A tabela 3 sumariza as principais.

Tabela 3 - Fatores clínicos que sugerem diagnóstico de síncope cardíaca na avaliação inicial.

- Síncope durante o exercício ou em posição supina
- Palpitação de início súbito precedendo a síncope
- História familiar de morte súbita inexplicada em jovem
- Presença de cardiopatia estrutural ou doença arterial coronariana
- Achados eletrocardiográficos sugestivos de síncope arritmogênica:
  - bloqueio bifascicular
  - condução intraventricular anormal (duração do complexo QRS > ou = 0,12 seg)
  - bloqueio atrioventricular de segundo grau
  - bradicardia ou fibrilação atrial com baixa resposta ventricular (40-50 bpm) na ausência de medicações cronotrópicas negativas
  - taquicardia ventricular não sustentada
  - pré-excitação ventricular
  - intervalo QT longo ou curto
  - repolarização precoce
  - elevação do segmento ST com padrão de Brugada nas derivações V1-V3
  - onda T negativa nas derivações precordiais direitas e onda épsilon (sugestivos de displasia arritmogênica do ventrículo direito)
  - hipertrofia ventricular esquerda sugestiva de cardiomiopatia hipertrófica

Fonte: adaptado de “ESC Guidelines for diagnosis and management of syncope”, 2018[13]

Em pacientes com CCC, a síncope pode ocorrer como consequência de bloqueios atrioventriculares (BAV), disfunção do nó sinusal, mecanismos neuromediados ou arritmias ventriculares malignas [taquicardia ventricular (TV) ou FV] sendo as últimas associadas a pior prognóstico[9].

Para melhor elucidação da etiologia cardiogênica, exames complementares tais como a monitorização cardíaca não invasiva (monitorização intra-hospitalar, Holter de 24 horas, monitor de eventos implantável ou externo) ou invasiva (estudo eletrofisiológico) podem ser considerados[13]. São definidas como arritmias ventriculares complexas a presença de extrassístoles ventriculares (EV) com

densidade superior a 30/hora e/ou a presença de taquicardia ventricular sustentada (TVS) ou taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)[14].

### 1.3. Estudo Eletrofisiológico

O estudo eletrofisiológico (EEF) é um método de avaliação invasiva das propriedades elétricas do coração e sistema de condução. Tal ferramenta visa analisar a função do nó sinusal, a condução atrioventricular e a indução de taquiarritmias supraventriculares e/ou ventriculares. Menos de 2% das síncopes avaliadas por cardiologistas são investigadas por EEF[15-18]. O valor preditivo positivo (VPP) do teste depende da probabilidade pré-teste e do protocolo utilizado pelo examinador[19,20]. Variáveis preditoras de EEF positivo incluem fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, antecedente de infarto do miocárdio, bloqueio de ramo, TVNS e IC[2]. A tabela 4 ilustra as principais indicações para realização de EEF em pacientes com síncope de acordo com as Diretrizes Europeias para o Manejo de Síncope publicadas em 2018[13].

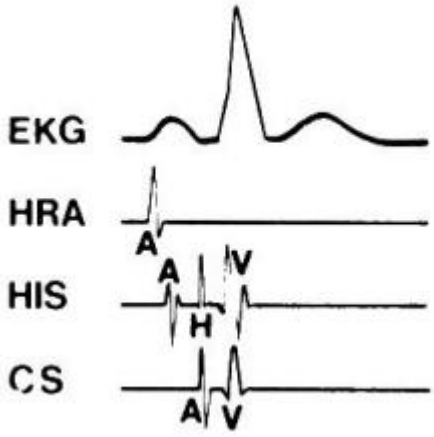
Tabela 4 - Indicações para realização de estudo eletrofisiológico para investigação de síncope.

| |
|---|
| - Síncope associada a cardiopatia estrutural, quando a investigação não invasiva for inconclusiva. (Classe de recomendação I, Nível de evidência B) |
| - Síncope na presença de bloqueio de ramo bifascicular, quando a investigação não invasiva for inconclusiva. (Classe de recomendação IIa, Nível de evidência B) |
| - Síncope associada a bradicardia sinusal assintomática, quando a investigação não invasiva for inconclusiva. (Classe de recomendação IIb, Nível de evidência B) |
| - Síncope precedida por palpitações súbitas e rápidas, quando a investigação não invasiva for inconclusiva. (Classe de recomendação IIb, Nível de evidência C) |

Fonte: adaptado de “ESC Guidelines for diagnosis and manegement of syncope.”[13]

No EEF, a condução atrioventricular é avaliada por meio mensuração do tempo de condução do nó AV ao feixe de His (intervalo A-H) e do feixe de His à ativação ventricular (intervalo H-V) (figura 4), e pela determinação da resposta da condução AV à estimulação atrial decremental e estímulos atriais prematuros[21]. Em indivíduos normais, o intervalo HV varia entre 35 e 55 milissegundos. Intervalo HV prolongado relaciona-se a distúrbio de condução distal em todos os fascículos ou no feixe de His[22].

Figura 4 - Registro do eletrocardiograma e potenciais intracavitários




CS: seio coronário, EKG: eletrocardiograma, HIS: feixe de His, HRA: átrio direito alto

Fonte: Wellens e cols, 1987[23]

Segundo as Diretrizes Europeias para o Manejo de Síncope publicadas em 2018, nos casos de síncope inexplicada e bloqueio de ramo bifascicular, se indica o implante de marcapasso (MP) na presença de intervalo HV igual ou superior a 70 ms ou bloqueio de segundo ou terceiro graus durante a estimulação atrial ou prova farmacológica[13]. Em relação à terapia com cardiodesfibrilador implantável (CDI), estudos comprovaram a eficácia no tratamento de FV/TV em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e FEVE< 35%. Em portadores de CCC, a eficácia do dispositivo é ainda incerta[24-26].

### 1.4.EEF e Cardiomiopatia Chagásica

#### 1.4.1. Síncope e CCC

Em 1994, Martinelli Filho e cols publicaram os resultados encontrados em 53 indivíduos com CCC e história de síncope recorrente submetidos ao EEF e seguidos por um período de 2 a 127 meses. Os mesmos foram divididos em 4 grupos (G) de acordo com achados: G1 (n=15) intervalo HV normal e sem indução de TV; G2 (n=17) indução de TV; G3 (n=11) intervalo HV aumentado; G4 (n=10) intervalo HV prolongado e indução de AVM. Terapia farmacológica empírica (amiodarona ou propafenona) foi instituída no G1, terapia farmacológica guiada pelo EEF no G2, implante de dispositivo cardíaco nos G3 e G4, além de terapia farmacológica

empírica no último. Pacientes do G1 apresentavam maior FEVE e maior frequência de classe funcional NYHA I. A complexidade de ectopias ventriculares no Holter foi significativamente maior no G2. Tal grupo apresentou maiores taxas de mortalidade, fenômeno não computado no G3. As causas mais prevalentes de síncope na população do estudo foram AVM (43%) e paroxismos de bloqueios atrioventriculares (21%), sendo este último com prognóstico mais favorável. A indução de TV foi determinante de mau prognóstico a despeito das intervenções realizadas[27].

### 1.4.2. Estratificação de risco de pacientes com TVNS e CCC

Silva e cols analisaram 78 pacientes portadores de CCC e antecedente de TVNS submetidos à investigação com Holter de 24 horas, ventriculografia radioisotópica, angiografia ventricular esquerda e EEF, e seguidos por um período médio de 55,7 meses; 25 pacientes (32%) tiveram indução de TVS, 20 (25,6%) apresentaram TVNS e, em 4 (5,1%) induziu-se FV. Dentre os 22 casos de óbito durante o seguimento, a maioria (n = 16) foi súbita. A indução de arritmias ventriculares foi o principal preditor de eventos. A porcentagem de pacientes sem eventos foi significativamente maior no grupo no qual não houve indução de arritmias. Os autores concluíram que a indução de TVS durante a estimulação ventricular programada constitui preditor de morte de causa arritmogênica e mortalidade geral[28].

Estudo retrospectivo com 373 pacientes chagásicos, no qual 43 apresentaram morte súbita, teve como objetivo elaborar um escore de risco para morte súbita cardíaca. Neste, quatro fatores de risco independentes foram determinados: dispersão do intervalo QT (3 pontos), síncope (2 pontos), extrassístoles ventriculares (1 ponto) e disfunção ventricular esquerda (1 ponto). De acordo com a pontuação foram definidos 3 grupos: baixo (0 a 2 pontos), intermediário (3 a 4 pontos) e alto risco (maior ou igual a 5). As taxas de mortalidade dos 3 grupos foram de 1,5%, 25% e 51%, respectivamente[29].

### 1.4.3.Valor do EEF em pacientes com CCC e TV em uso de amiodarona e sotalol

Além de útil na avaliação prognóstica de pacientes com CCC e arritmias ventriculares, o EEF pode guiar a terapêutica conforme demonstrado no estudo de Leite e cols, que avaliou 115 pacientes com CCC e TV sintomática a despeito do uso

de antiarrítmicos classe III (amiodarona ou sotalol). Baseado nos resultados do EEF, os pacientes foram divididos em 3 grupos: G1 (n = 23) sem indução de TVS, G2 (n = 45) com indução de TVS tolerada hemodinamicamente, G3 (n = 47) com indução de TVS hemodinamicamente instável. Após o seguimento médio de 52 ± 32 meses, a taxa de mortalidade total foi de 39,1%, sendo significativamente maior no G3. A recorrência de TVS foi significativamente maior nos grupos 2 e 3 comparados ao G1 (62,2% e 74,5% vs 39,1%, respectivamente). Os autores concluíram que o EEF auxilia na avaliação da eficácia do uso prolongado de antiarrítmicos e, logo, na indicação de implante de CDI[30].

### 1.4.4. Evolução das lesões do sistema condutor cardíaco em chagásicos

Em 2006, Valente e cols publicaram um estudo que visou determinar a evolução das lesões do sistema condutor cardíaco em pacientes chagásicos. A pesquisa foi composta por 28 indivíduos com bloqueio de ramo ou BAV, submetidos a dois EEF, com intervalo mínimo de 4 anos. Cinco parâmetros eletrofisiológicos (intervalos AH e HV, tempo corrigido de recuperação do nó sinusal, ponto de Wenckebach e estimulação ventricular) foram correlacionados com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Durante o seguimento, houve quatro casos de morte súbita, quatro casos de acidente vascular cerebral (AVC), um caso de TVS, três mortes cardíacas tardias e um caso de embolia pulmonar. Entre os achados eletrofisiológicos, apenas o intervalo HV igual ou superior a 70ms correlacionou-se significativamente com a ocorrência de eventos cardiovasculares[31].

### 1.4.5.Preditores clínicos de indução de TVS durante o EEF em pacientes com CCC

Cardinalli e cols buscaram preditores clínicos de indução de TVS durante o EEF em 47 pacientes com CCC. Em análise univariada, antecedente de síncope ($p = 0,04$), uso de amiodarona ($p < 0,005$), pressão arterial diastólica ($p = 0,03$), níveis séricos de creatinina ($p < 0,001$), níveis séricos de potássio ($p < 0,001$) e largura do complexo QRS ($p = 0,03$) associaram-se à indução de AVM. Já na análise multivariada, apenas a terapia com amiodarona constituiu variável independente de risco[32].

### 1.4.6. Características do estudo eletrofisiológico na Doença de Chagas

Estudo brasileiro retrospectivo baseado em achados de exames complementares e EEF em 115 pacientes com CCC demonstrou alteração em condução intraventricular (intervalo HV > 55ms) em um terço dos pacientes e indução de arritmias ventriculares em metade da população estudada. A FEVE < 40% foi fator de risco para indução de AVM. Já a presença de arritmias ventriculares complexas em Holter não foram preditoras de risco de AVM[33].

Poucos são os estudos na literatura que avaliaram as características do EEF em pacientes chagásicos com síncope e bloqueio divisional ou bloqueio de ramo.

## 1.5. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar os achados do estudo eletrofisiológico em pacientes chagásicos com síncope e distúrbio da condução intraventricular.

# 2. MÉTODOS

### 2.1. Casuística

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, por meio da de análise de prontuários, que incluiu pacientes consecutivos portadores de CCC e distúrbio de condução cardíaca, submetidos ao EEF para investigação de síncope no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de 2013 a 2019. Os achados do EEF foram correlacionados com dados clínicos (idade, dislipidemia, tabagismo, antecedente de AVC, hipertensão arterial, DAC, *Diabetes Mellitus*, classe funcional, Escore de Rassi e medicações em uso), eletrocardiográficos (ritmo, duração do complexo QRS, presença de ectopias ventriculares, presença de bloqueios atrioventriculares e intraventriculares), ecocardiográficos (FEVE, tamanho do átrio esquerdo, disfunção diastólica, disfunção do ventrículo direito, trombo em ventrículo esquerdo e aneurisma em ventrículo esquerdo), e de Holter de 24 horas (ectopias ventriculares frequentes, TVNS e TVS). A necessidade de implante de dispositivo cardíaco artificial (CDI ou MP) e a ocorrência de óbito durante o seguimento clínico também foram avaliados.

Todos os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 466/2012, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde/ Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice)* foram cumpridos. Não foi necessário a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) pelos participantes da pesquisa.

No dia 29 de novembro de 2018, o projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

#### 2.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes:

- De ambos os sexos;
- Com idade > 18 anos;

- Com pelo menos duas sorologias positivas para *Trypanossoma cruzi* (ELISA ou imunofluorescência direta ou indireta)
- Portadores de CCC e distúrbio da condução ventricular (bloqueio de ramo e/ou bloqueio fascicular)
- Submetidos a EEF no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para investigação de síncope

### 2.1.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Portadores de outras cardiopatias tais como hipertrófica, isquêmica e arritmogênica do ventrículo direito;
- Doença arterial coronária com evidência de obstrução luminal coronariana > 50% em cateterismo cardíaco ou infarto miocárdico prévio com comprometimento da função ventricular ou fibrose
- Pacientes cujo prontuário não foi encontrado no arquivo devido a óbito ou falta de seguimento;
- Ausência de eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter nos seis meses precedentes ao EEF

## 2.2. Métodos

### 2.2.1. Estudo Eletrofisiológico

O EEF foi realizado em vigência das medicações de uso contínuo, incluindo antiarrítmicos.

O intervalo HV foi mensurado para a avaliação da condução intraventricular. Todos os pacientes foram submetidos a estimulação ventricular programada com dois ciclos básicos e até 3 extra estímulos além de estimulação ventricular rápida (ciclo de até 250ms) no ápice e via de saída do ventrículo direito.

A definição de AVM induzidas no EEF foi baseada nos critérios propostos pelas III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão e Laudos Eletrocardiográficos[34]:

- Taquicardia ventricular sustentada: ritmo ventricular com frequência superior a 100 batimentos por minuto e com duração igual ou superior a 30 segundos e/o associado a instabilidade clínica e/ou hemodinâmica.

- Flutter ventricular: arritmia de etiologia ventricular com frequência de aproximadamente 300bpm, regular, monomórfica e com aparência sinusoidal, sem linha isoelétrica identificável entre os complexos QRS sucessivos.

- Fibrilação ventricular: atividade elétrica rápida e grosseira com marcada variabilidade na morfologia do traçado eletrocardiográfico e frequência ventricular habitualmente acima de 300bpm.

### 2.2.2. Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e percentuais. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. A diferença entre os grupos foi analisada pelo teste *t* ou teste Mann-Whitney para as variáveis contínuas, e pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado para as variáveis categóricas.

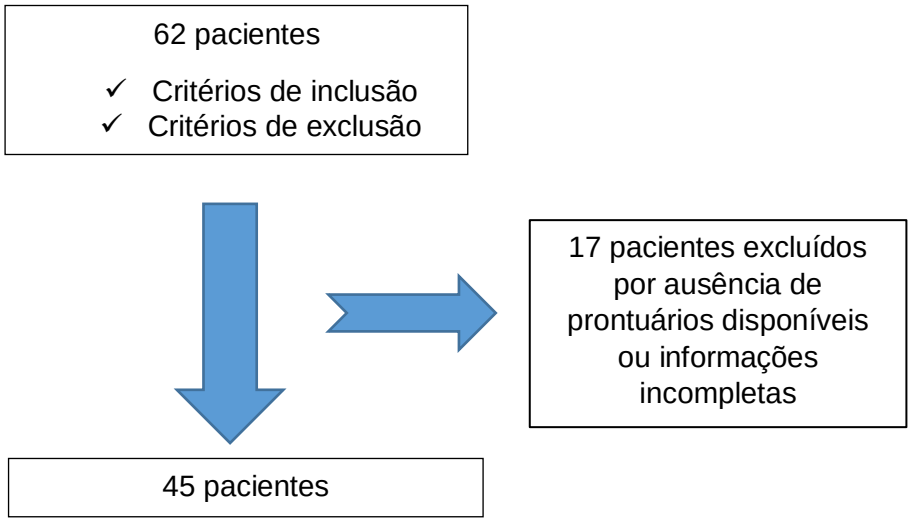
Para a análise de regressão logística, foram definidas variáveis cujos valores de p foram menores que 0,15 ou de conhecimento clínico prévio. Posteriormente, utilizou-se o método de *Stepwise BackWard* para reduzir o modelo.

Foram consideradas estatisticamente significativas diferenças com valor de $p < 0,05$.

# 3. *RESULTADOS*

Sessenta e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dezessete pacientes foram excluídos por ausência de prontuários disponíveis ou informações incompletas (figura 5). Durante o seguimento, foram constatados 6 óbitos (3 por septicemia, 2 por choque cardiogênico e 1 por infarto agudo do miocárdio).

Figura 5 - Seleção de pacientes




**3.1 Características basais**

Quarenta e cinco pacientes [idade média 60,27 ± 11,29 anos, sendo 26 (57,8%) do gênero masculino] foram incluídos na análise. Quanto às características gerais, 32 pacientes (71,1%) eram hipertensos, 6 (13,3%) diabéticos, 13 (28,9%) tabagistas ou ex-tabagistas, 5 (11,1%) tinham DAC, 20 (44,4%) apresentavam dislipidemia e 3 (6,7%) tinham antecedente de evento vascular cerebral isquêmico. A maioria (62,2%) apresentava classe funcional NYHA I (tabela 5).

Em relação aos medicamentos, a maioria dos pacientes estava em uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina II (IECA) ou bloqueador de receptor de angiotensina II (BRA), betabloqueador, amiodarona, diurético ou estatina (82,2%, 57,8%, 60%, 64,4% e 51,1%, respectivamente). Quanto à antiagregração plaquetária e anticoagulação, 26,7% usavam AAS, 24,4% faziam uso de varfarina e 6,7% de anticoagulante oral de ação direta (ACOD) (tabela 5).

Tabela 5 - Características demográficas e medicações de uso da população estudada.

| Variável | | Média ou N | % |
|---|---|---|---|
| Idade (em anos) | | 60,27±11,29 | |
| Sexo masculino | | 26 | 57,8 |
| DLP | | 20 | 44,4 |
| HAS | | 32 | 71,1 |
| AVC/AIT | | 3 | 6,7 |
| DM | | 6 | 13,3 |
| DAC* | | 5 | 11,1 |
| NYHA | I | 28 | 62,2 |
| | II | 11 | 24,4 |
| | III | 6 | 13,3 |
| | IV | 0 | 0,0 |
| Tabagismo | Não | 32 | 71,1 |
| | Ex | 12 | 26,7 |
| | Sim | 1 | 2,2 |
| IECA/BRA | | 37 | 82,2 |
| BB | | 26 | 57,8 |
| Amiodarona | | 27 | 60,0 |
| Diurético | | 29 | 64,4 |
| Estatina | | 23 | 51,1 |
| AAS | | 12 | 26,7 |
| Varfarina | | 11 | 24,4 |
| ACOD | | 3 | 6,7 |

ACOD: anticoagulante oral de ação direta, AIT: acidente isquêmico transitório, AVC: acidente vascular cerebral, BB: betabloqueador, BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina, DAC: doença arterial coronariana, DLP: dislipidemia, DM: *Diabetes Mellitus,* IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio, HAS: hipertensão arterial, NYHA: New York Heart Association

* obstrução luminal coronariana menor que 50% em cateterismo cardíaco ou de infarto miocárdico prévio sem comprometimento da função ventricular ou fibrose

### 3.2. Características dos exames complementares

Dentre os pacientes analisados, a maioria (82,2%) estava em ritmo sinusal, 13,3% em fibrilação atrial e 4,4% em ritmo de marcapasso. Quanto aos distúrbios de condução, o mais comum foi o bloqueio de ramo direito (BRD) associado ao bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS) (48,8%), seguido de BRD isolado (20%) e bloqueio trifascicular (17,77%). O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) isolado esteve presente em 20% da população. A média da duração dos complexos QRS foi de 144,8 ms (variando entre 80 a 210 ms).

Vinte e três pacientes (51,1%) apresentavam arritmias ventriculares frequentes em Holter 24 horas (> 30 ectopias/hora) e 40% TVNS.

Em relação à avaliação ecocardiográfica, 18 pacientes (40%) apresentavam FE inferior a 40% (média de 45 ± 15,7%); a maioria (95,55%) tinha aumento do volume atrial esquerdo (VAE) (média de 47 ± 19 ML/M²) e 15,6% diagnóstico de aneurisma de VE.Os exames complementares estão disponibilizados na tabela 6.

Tabela 6 - Achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos e de Holter 24 horas.

| | FREQUÊNCIA | % |
|---|---|---|
| **ELETROCARDIOGRAMA** | | |
| Ritmo sinusal | 37 | 82,2 |
| Fibrilação atrial | 6 | 13,3 |
| Ritmo de marcapasso | 2 | 4,4 |
| BRD | 9 | 20,0 |
| BDAS | 5 | 11,1 |
| BRD e BDAS | 22 | 48,8 |
| BAV 1ºgrau | 15 | 33,3 |
| BAV 2ºgrau | 2 | 4,4 |
| BRE | 9 | 20,0 |
| **HOLTER 24 HORAS** | | |
| EV>30/hora | 23 | 51,1 |
| TVNS | 18 | 40,0 |
| **ECOCARDIOGRAMA** | | |
| FEVE média (DP) | 45±15.7 | |
| FEVE < 40% | 18 | 40 |
| FEVE > 50% | 19 | 42,2 |
| Trombo em VE | 0 | 0 |
| Aneurisma de VE | 7 | 15,6 |
| Disfunção diastólica | | |
| 0 | 25 | 55,6 |
| I | 13 | 28,9 |
| II | 4 | 8,9 |
| III | 1 | 2,2 |
| VAE> 32 ml/m² | 43 | 95,5 |

BAV: bloqueio atrioventricular, BDAS: bloqueio divisional anterossuperior, BRD: bloqueio de ramo direito, BRE: bloqueio de ramo esquerdo, EV: ectopia ventricular, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada, VAE: volume atrial esquerdo, VE: ventrículo esquerdo

A média da duração do intervalo HV foi de 58,37 ± 10,68 ms. Em apenas 10 pacientes (22,2%), observou-se HV igual ou superior a 70 ms. Em 26 (57,8%) indivíduos houve indução de AVM. A tabela 7 sumariza os achados do EEF.

Tabela 7 - Achados do estudo eletrofisiológico

| | FREQUÊNCIA | % |
|---|---|---|
| **HV ≥ 70ms** | 10 | 22,2 |
| **Indução de AVM** | 26 | 57,8 |

AVM: arritmias ventriculares malignas

### 3.3. Associações estudadas com implante de MP/CDI

Trinta e um pacientes foram submetidos a implante de dispositivo cardíaco durante o seguimento clínico (21 CDI e 10 MP). Dentre esses, 7 tinham BRE e 17 BRD; dentre os pacientes no quais indicou-se o uso de MP/CDI, 20 apresentavam indução de AVM em EEF e, 7 intervalo HV ≥ 70ms.

Classe funcional ≥ II (p = 0,028), uso de betabloqueador (p = 0,007) e indução de TV/FV (p = 0,007) constituíram fatores associados à indicação de dispositivo cardíaco (tabelas 8 e 9).

Tabela 8 - Descrição das características basais e MP

| | SEM MP/CDI | COM MP/CDI | p |
|---|---|---|---|
| **ASPECTOS CLÍNICOS (N)** | | | |
| Sexo masculine (26) | 11 (42,3%) | 15 (57,7%) | 0,71 |
| Tabagismo (13) | 4 (30,8%) | 9 (69,2%) | 0,24 |
| DLP (20) | 7 (35%) | 13 (65%) | 0,54 |
| HAS (32) | 13 (40,6%) | 19 (59,4%) | 0,89 |
| AVC/AIT (3) | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) | 0,81 |
| DM (6) | 2 (33,3%) | 4 (66,7%) | 0,72 |
| DAC (5)* | 1 (20%) | 4 (80%) | 0,33 |
| NYHA | | | 0,04 |
| I (28) | 15 (53,6%) | 13(46,4%) | **0,028** |
| II ou III (17) | 3 (17,6%) | 14 (82,4%) | **0,028** |

(continua)

| MEDICAÇÕES (N) | SEM MP/CDI | COM MP/CDI | p |
|---|---|---|---|
| IECA/BRA (37) | 17 (45,9%) | 20 (54,1%) | 0,08 |
| BB (26) | 6 (23,1%) | 20 (76,9) | **0,007** |
| Amiodarona (27) | 10 (37%) | 17 (63%) | 0,61 |
| Diurético (29) | 9 (31%) | 20 (69%) | 0,09 |
| Estatina (23) | 9 (39,1%) | 14 (60,9%) | 0,90 |
| AAS (12) | 5 (41,7%) | 7 (58,3%) | 0,89 |
| Varfarina (11) | 4 (36,4%) | 7 (63,6%) | 0,77 |
| ACOD (3) | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) | 0,80 |
| **ELETROCARDIOGRAMA (N)** | | | |
| Ritmo Sinusal (37) | 16 (43,2%) | 21 (56,8%) | 0,45 |
| Fibrilação atrial (6) | 1 (16,7%) | 5 (83,3%) | 0,45 |
| BRD (31) | 14 (45,2%) | 17(54,8%) | 0,29 |
| BRE (9) | 2 (22,2%) | 7 (77,8%) | 0,22 |
| BAV 1 GRAU (15) | 4 (26,7%) | 11(73,3%) | 0,19 |
| BAV 2 GRAU (2) | 1 (50%) | 1 (50%) | 0,76 |
| **ECOCARDIOGRAMA (N)** | | | |
| FEVE>50% (19) | 11 (57,9%) | 8 (42,1%) | 0,06 |
| FEVE<40% (27) | 13 (8,1%) | 14 (77,8%) | 0,06 |
| Aneurisma de VE (7) | 3 (42,9%) | 4 (57,1%) | 1,0 |
| Disfunção diastólica | | | 0,22 |
| Com disfunção (18) | 6 (33,3%) | 12 (66,7%) | 0,54 |
| Sem disfunção (25) | 11 (44%) | 14 (56%) | 0,54 |
| **HOLTER 24 HORAS (N)** | | | |
| EV ≥ 30/hora (23) | 8 (34,8%) | 15(65,2%) | 0,465 |
| TVNS (18) | 8 (44,4%) | 10(55,6%) | 0,619 |

(continuação)

ACOD: anticoagulante oral de ação direta, AIT: acidente isquêmico transitório, AVC: acidente vascular cerebral, BAV: bloqueio atrioventricular, BB: betabloqueador, BDAS: bloqueio divisional anterossuperior, BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina, BRD: bloqueio de ramo direito, BRE: bloqueio de ramo esquerdo, CDI: cardiodesfibrilador, DAC: doença arterial coronariana, DLP: dislipidemia, DM: *Diabetes Mellitus,* EV: ectopia ventricular, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio, HAS: hipertensão arterial, MP: marcapasso, NYHA: New York Heart Association, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada, VE: ventrículo esquerdo

* obstrução luminal coronariana menor que 50% em cateterismo cardíaco ou de infarto miocárdico prévio sem comprometimento da função ventricular ou fibrose

Tabela 9 - Descrição dos achados do estudo eletrofisiológico e implante de MP/CDI

| | SEM MP/CDI | MP/CDI | p |
|---|---|---|---|
| **HV ≥ 70ms (10)** | 3 (30%) | 7(70%) | 0,397 |
| **Indução de TV/FV (26)** | 6 (23,1%) | 20 (76,9%) | **0,007** |

CDI: cardiodesfibrilador, MP: marcapasso, TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilação ventricular

### 3.4. Preditores de indução de arritmias ventriculares malignas

Constituíram preditores de indução de AVM: classe funcional NYHA ≥ II (p = 0,013), uso de betabloqueador e amiodarona (p = 0,002 e 0,036, respectivamente), duração do QRS (p = 0,047), intervalo HV > 70ms (p = 0,02), alto escore de Rassi e FEVE< 50% (p = 0,031). (tabela 10, figura 6 e figura 8).

Tabela 10 - Associações entre características clínicas, parâmetros eletrocardiográficos, ecocardiográficos e do EEF e indução de AVM

| VARIÁVEL (n) | INDUÇÃO DE AVM | | p |
|---|---|---|---|
| | NÃO | SIM | |
| Sexo masculine (26) | 9 (34,6%) | 17 (65,4%) | 0,28 |
| Tabagismo (13) | 6 (46,2%) | 7(53,8%) | 0,41 |
| DLP (20) | 11 (55%) | 9 (45%) | 0,12 |
| HAS (32) | 15 (46,9%) | 17 (53,1%) | 0,32 |
| AVC/AIT (3) | 0 | 3 (100%) | 0,12 |
| DM (6) | 2 (33,3%) | 4 (66,7%) | 0,64 |
| DAC (5)* | 1 (20%) | 4 (80%) | 0,29 |
| NYHA | | | 0,034 |
| I (28) | 16 (57,1%) | 12 (42,9%) | 0,013 |
| II ou III (17) | 3 (17,6%) | 14 (82,4%) | **0,013** |
| IECA/BRA (37) | 17 (45,9%) | 20 (54,1%) | 0,277 |
| BB (26) | 6 (23,1%) | 20 (76,9%) | **0,002** |
| Amiodarona (27) | 8 (29,6%) | 19 (70,4%) | **0,036** |
| Diurético (29) | 11 (37,9%) | 18 (62,1%) | 0,433 |
| Estatina (23) | 11 (47,8%) | 12 (52,2%) | 0,436 |
| AAS (12) | 4 (33,3%) | 8 (66,7%) | 0,467 |
| Varfarina (11) | 6 (54,5%) | 5 (45,5%) | 0,341 |
| ACOD (3) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | 0,375 |
| Ritmo sinusal (37) | 14 (37,8%) | 23 (62,2%) | 0,4 |
| Fibrilação atrial (6) | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | 0,4 |
| BRD (31) | 16 (51,6%) | 15 (48,4%) | 0,58 |
| (continua) | | | |
| BRE (9) | 2 (22,2%) | 7 (77,8%) | 0,17 |
| BDAS (27) | 13 (48,1%) | 14 (51,9%) | 0,32 |
| BAV 1 GRAU (15) | 5 (33,3%) | 10 (66,7%) | 0,39 |
| BAV 2 GRAU (2) | 1 (50%) | 1 (50%) | 0,82 |

(continua)

| | | | |
|---|---|---|---|
| EV > 30/H (23) | 7 (30,4%) | 16 (69,6%) | 0,1 |
| TVNS (18) | 7 (38,9%) | 11 (61,1%) | 0,71 |
| HV | | | 0,02 |
| < 70 ms (31) | 16 (51,6%) | 15 (48,4%) | 0,02 |
| ≥ 70 ms (10) | 1 (10%) | 9 (90%) | **0,02** |
| Aneurisma de VE (7) | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | 0,43 |
| Disfunção diastólica | | | |
| GRAU I (13) | 6 (46,2%) | 7 (53,8%) | 0,49 |
| GRAU II (4) | 3 (75%) | 1 (25%) | 0,14 |
| GRAU III (1) | 1 (100%) | 0 | 0,35 |
| FEVE (%) | | | 0,031 |
| ≥ 50 (19) | 12 (63,2%) | 7 (36,8%) | 0,031 |
| < 50 (26) | 7 (26,9%) | 19 (73,1%) | **0,031** |
| VAE ≥ 32 (43) | 19 (44,1%) | 24(55,8%) | 0,747 |

(contunuação)

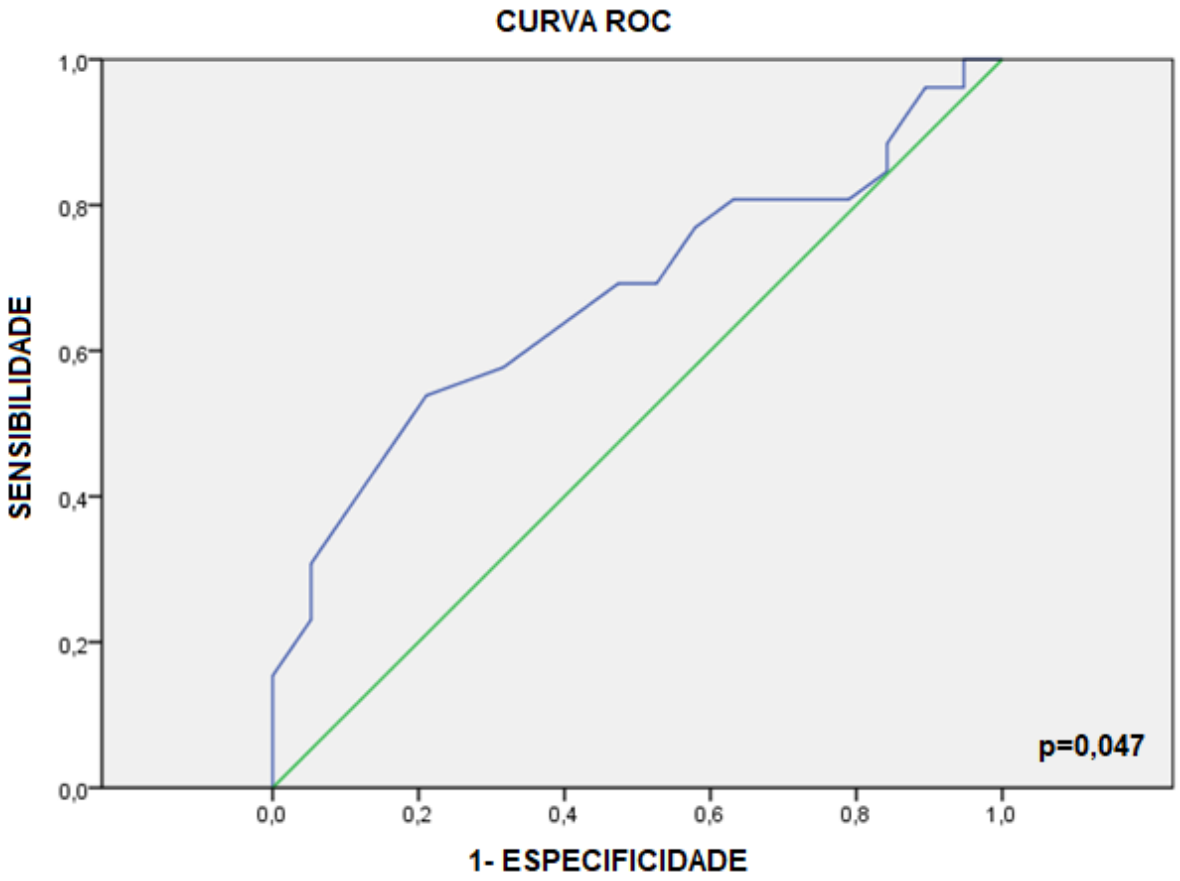
ACOD: anticoagulante oral de ação direta, AIT: acidente isquêmico transitório, AVC: acidente vascular cerebral, AVM: arritmia ventricular maligna, BAV: bloqueio atrioventricular, BB: betabloqueador, BDAS: bloqueio divisional anterossuperior, BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina, BRD: bloqueio de ramo direito, BRE: bloqueio de ramo esquerdo, DAC: doença arterial coronariana, DLP: dislipidemia, DM: *Diabetes Mellitus,* EV: ectopia ventricular, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio, HAS: hipertensão arterial, NYHA: New York Heart Association, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada, VAE: volume atrial esquerdo, VE: ventrículo esquerdo

* obstrução luminal coronariana menor que 50% em cateterismo cardíaco ou de infarto miocárdico prévio sem comprometimento da função ventricular ou fibrose

A cada incremento de 10 ms no intervalo HV, observou-se aumento de 51% na chance de indução de AVM (p = 0,19).

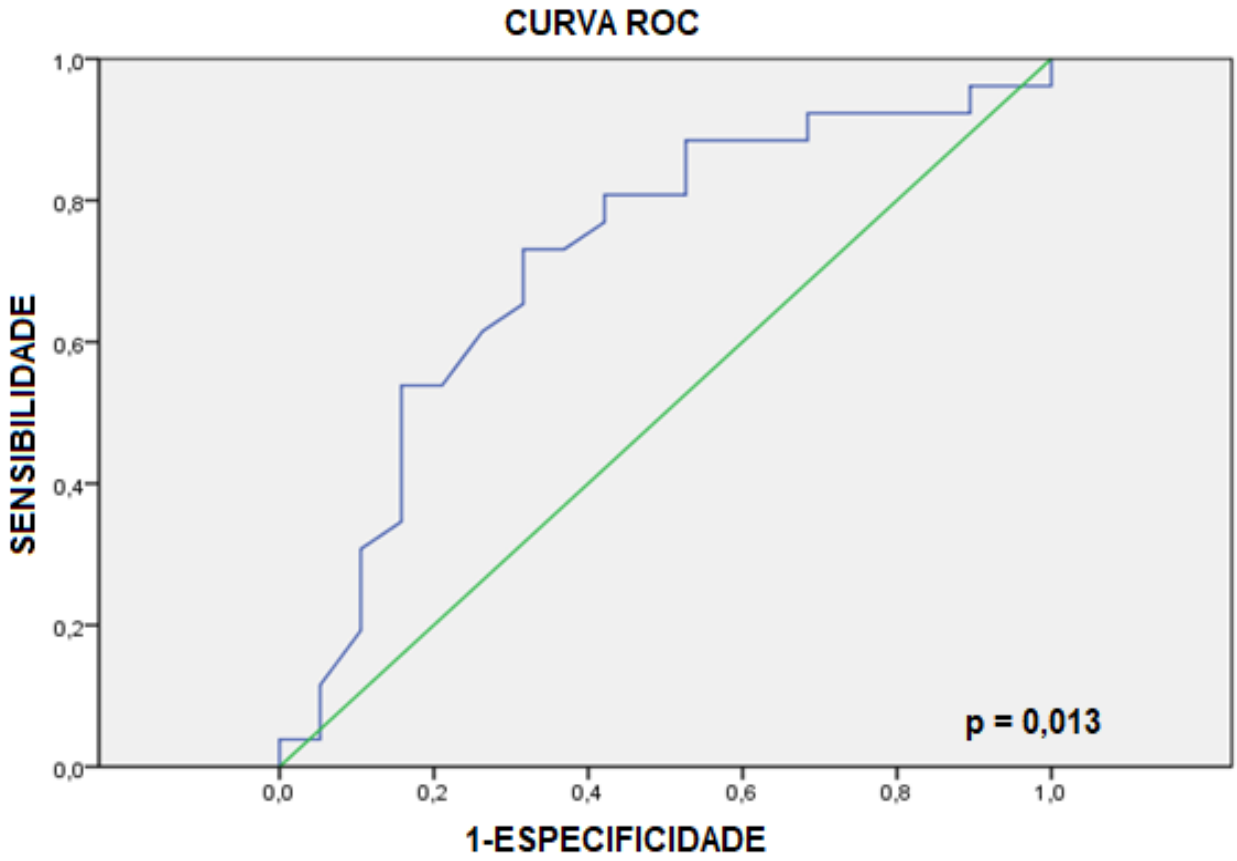
A cada aumento de 10ms na duração do QRS, observou-se aumento de 29% na chance de indução de AVM (p = 0,05). Realizada curva operacional a fim de determinar o ponto de corte do intervalo QRS associado à indução de AVM. O valor de 127 ms apresentou sensibilidade de 80,8% e especificidade de 36,8%, perfazendo uma área sob a curva de de 0,67 (p = 0,047) (figura 6).

Figura 6 - Curva ROC para determinação de um valor de duração do complexo QRS na predição indução de AVM



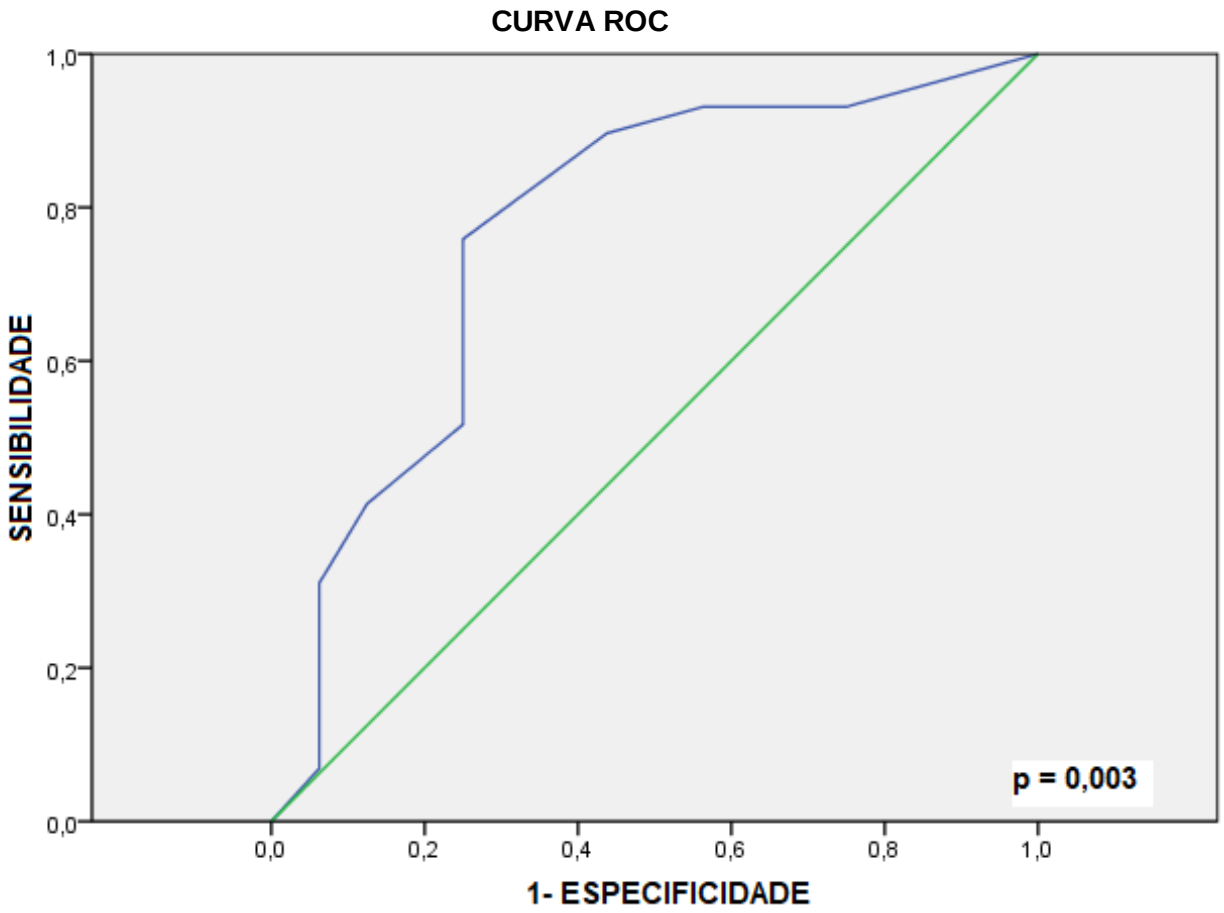

A cada redução de 10 pontos na FEVE, observou-se aumento de 75% na chance de indução de AVM (p = 0,01). Realizada curva operacional a fim de determinar o ponto de corte da FEVE associado à indução de AVM. O valor de 48% apresentou sensibilidade de 73,1% e especificidade de 68,4%, perfazendo uma área sob a curva de de 0,72 (p = 0,013) (figura 7).

Figura 7 - Curva ROC para determinação de um valor de fração de ejeção ventricular esquerda na predição indução de AVM




Realizada curva operacional a fim de determinar o ponto de corte do Escore de Rassi associado à indução de AVM. O valor de 6,5 apresentou sensibilidade de 75,9% e especificidade de 75%, perfazendo uma área sob a curva de de 0,77 (p = 0,003) (figura 8).

Figura 8 - Curva ROC para determinação de um valor de Escore de Rassi na predição indução de AVM



# *4. **DISCUSSÃO***

Nessa amostra de pacientes chagásicos portadores de distúrbio da condução intraventricular e história de síncope, a indução de AVM foi o principal determinante do quadro clínico em comparação a alterações da condução intraventricular definidas pelo intervalo HV. Em outras palavras, a síncope de origem arrítmica parece ter sido maior responsável pelo quadro sincopal. Esse achado tem importância prática quanto a conduta para indicação primária de CDI em comparação à indicação apenas de MP nessa população.

A síncope em chagásicos com envolvimento cardíaco é uma situação de alerta, sendo considerada preditor de morte súbita pela suposição de que a causa subjacente é a taquicardia ventricular maligna[29]. No entanto, outras causas de perda súbita de consciência nessa população devem ser consideradas tais como o bloqueio atrioventricular paroxístico, de prognóstico favorável[27].

Diferentemente de outras situações clínicas, a etiologia vasovagal em chagásicos nem sempre é benigna, uma vez que a disautonomia cardíaca está relacionada à redução da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e à ocorrência de arritmias ventriculares complexas[10]. A disfunção autonômica pode ser detectada antes da disfunção ventricular na Doença de Chagas a partir da análise da SBR, que quantifica a capacidade de incremento da atividade vagal além da VFC, e da cintilografia do miocárdio com metaiodobenziguanidina marcada com Iodo-123 (123I-MIBG). Em estudo com pacientes com CCC e função do VE normal ou discretamente reduzida, a presença de taquicardia ventricular sustentada esteve associada com áreas mais extensas de miocárdio viável e denervado identificado pelo emprego de 123I-MIBG[35].

No escore de Rassi, síncope não constitui variável clínica preditora de mortalidade, uma vez que sua elaboração foi baseada em uma revisão sistemática de 12 artigos sobre fatores prognósticos na doença de Chagas nos quais não houve relatos de síncope nesse contexto[11]. Sua incorporação como um critério de risco poderia aumentar a sensibilidade da estratificação sem alterar a simplicidade do método.

Poucos são os estudos que avaliaram o valor prognóstico do EEF em portadores de miocardiopatia chagásica. Leite e cols[30] utilizaram o exame complementar em pacientes com TVS espontânea a despeito do uso de antiarrítmicos da classe III. Naqueles nos quais houve indução de TV associada a instabilidade hemodinâmica, o prognóstico foi significativamente pior comparado aos

pacientes nos quais não houve indução de TVS ou a mesma foi tolerável. Na maioria dos indivíduos com FEVE preservada e TVNS em Holter ou sem arritmias espontâneas, a ferramenta não fornece informações prognósticas relevantes[36,37]. Os pacientes do presente estudo foram submetidos a EEF para investigação de síncope conforme recomendações das diretrizes[7], após avaliação não invasiva inconclusiva, uma vez que apresentavam síncope associada à miocardiopatia e distúrbio de condução intraventricular.

A indução de TVS durante a estimulação ventricular programada constitui preditor de morte por causa arrítmica e mortalidade geral conforme demonstrado por Silvia e col[28]. O mecanismo fisiopatológico da arritmia ventricular grave na CCC está primordialmente relacionado à presença de fibrose regional, em particular na região posterior-lateral do VE, que, por sua vez, gera circuitos de reentrada[38-41]. Na amostra estudada, mais da metade dos pacientes apresentou indução de AVM. Tal achado é compatível com o estudo publicado por Martinelli e cols. no qual as causas mais prevalentes de síncope foram AVM (43%) e paroxismos de bloqueios atrioventriculares (21%) [27].

Na população aqui avaliada, constituíram preditores de AVM o uso de amiodarona e betabloqueador, a classe funcional > I, a fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (< 50%), a largura do QRS e o intervalo HV prolongado (70ms).

Infere-se que a maior ocorrência de AVM em indivíduos em uso de antiarrítmicos seja secundária à maior gravidade desses pacientes com provável diagnóstico de insuficiência cardíaca ou arritmias prévias. O mesmo achado foi observado no estudo de Cardinalli e col[32], no qual a terapia com amiodarona constituiu variável independente de risco.

Assim como ocorre em portadores de cardiomiopatia dilatada não isquêmica e isquêmica, a disfunção ventricular constitui importante preditor de indução de arritmias ventriculares no EEF em pacientes chagásicos. Na população do presente estudo, a cada redução de 10 pontos na FEVE, observou-se aumento de 75% na chance de indução de AVM e o valor de 48% apresentou sensibilidade de 73,1% e especificidade de 68,4%, na predição de AVM. Por outro lado, não se observou associação entre a densidade de arritmias ventriculares em Holter de 24 horas e indução de AVM, diferentemente dos resultados publicados por Souza e cols[29], nos

quais a presença de síncope, o intervalo QT, a disfunção ventricular e a presença de ectopias ventriculares foram preditores de morte súbita cardíaca em chagásicos.

Tanto o complexo QRS alargado quanto o prolongamento do intervalo HV são marcadores de doença cardíaca estrutural relacionados a maior área de fibrose e/ou disfunção ventricular, no qual a despolarização ventricular é mais lenta e dessincronizada, resultando em um miocárdio instável, substrato de focos reentrantes. Sendo assim, a simples aferição da despolarização ventricular por meio do eletrocardiograma de 12 derivações pode apontar indivíduos com pior prognóstico, indicando a necessidade de investigação mais específica com EEF. Apesar de não estatisticamente significativo, observamos que a cada incremento de 10 ms no intervalo HV, houve incremento em 51% na chance de indução de AVM. O tamanho limitado da amostra pode justificar tais achados. Por outro lado, a cada aumento de 10ms na duração do QRS, observou-se aumento de 29% na chance de indução de AVM e valor de 127 ms apresentou sensibilidade de 80,8% na predição de indução de AVM.

O EEF fora realizado em vigência de medicações, assim como no estudo de Leite e cols[30], que demonstrou que tal exame pode predizer a eficácia do uso prolongado de antiarrítmicos e, logo, auxiliar na indicação de implante de CDI. Desse modo, a população do presente estudo pode ser considerada de alto risco, uma vez que 80% vinha em uso de antiarrítmico e, a despeito disso, em metade desses houve indução de arritmias ventriculares complexas.

O prolongamento do intervalo HV é um fator de risco controverso para desenvolvimento de bloqueio AV. Estudos mostram que valores superiores a 70ms predizem maior risco de bloqueio AV, principalmente em pacientes sintomáticos. Valores de HV maiores que 100 ms identificam um grupo de muito alto risco de bloqueio AV (25% em 22 meses) [42]. Na presença de bloqueio de ramo direito com ou sem bloqueio fascicular, o intervalo HV é normal desde que a condução pelo ramo esquerdo esteja inalterada. Entretanto, 50% dos pacientes com bloqueio de ramo direito associado a bloqueio divisional anterossuperior e 75% com bloqueio de ramo esquerdo tem prolongamento do intervalo HV[43]. Apesar da nossa amostra ser composta por pacientes com distúrbio condução cardíaca, apenas 22,2% apresentavam intervalo HV prolongado (11% dos pacientes com BRE e 34,8% com BRD). Nesses casos, a etiologia da síncope pode ser multifatorial, secundária a

paroxismos de bloqueios atrioventriculares, doença do nó sinusal, disautonomia ou AVM.

No estudo ISSUE[44], o intervalo HV prolongado não se associou à necessidade de implante de dispositivo cardíaco, em contraposição às publicações de Dhingra e cols[45], Scheinman e cols[46] e Bergfeldt e cols[47]. Na amostra aqui avaliada, fatores preditores de implante de MP/CDI foram pior classe funcional, uso de betabloqueadores e indução de AVM, o que indica pacientes mais graves.

A indicação de MP na CCC segue as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis[48], na vigência de sintomas relacionados a disfunção do nó sinusal ou bloqueios atrioventriculares avançados. Quanto ao implante de CDI, não há evidência científica que sustente a indicação de CDI na prevenção primária de MS em indivíduos portadores de cardiomiopatia chagásica, limitando-se apenas à prevenção secundária. Atualmente, estudo multicêntrico brasileiro CHAGASICS (*CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study*) está em andamento para avaliar o benefício do implante de CDI em prevenção primária de morte súbita em pacientes com CCC e elevado escore de Rassi. A amostra será composta por pacientes com CCC, escore de Rassi $\geq$10 e pelo menos 1 episódio de TVNS em Holter-24h, randomicamente selecionados para o implante de CDI ou tratamento com amiodarona[49].

Nesse estudo as causas de síncope foram mais relacionadas à indução de AVM do que distúrbio da condução atrioventricular. Esse fato sugere que a indicação de CDI na prevenção primária para complicações arrítmicas graves poderia ser contemplada em população de características similares com histórico de síncope.

Apesar da pequena amostra nesse estudo, foi possível demonstrar, de maneira similar a outras publicações, que pacientes chagásicos com história de sincope têm AVM como principal fator determinante da perda de consciência, apesar de apresentarem distúrbios da condução intraventricular ao eletrocardiograma, que intuitivamente seriam a causa mais provável.

## Limitações

As principais limitações desse estudo foram a inclusão de pacientes de um único centro, a natureza retrospectiva e o reduzido tamanho amostral.

# *5. CONCLUSÕES*

Mais de metade dos pacientes chagásicos com distúrbio de condução cardíaca e indução de AVM. Em apenas um quinto da população estudada, observou-se intervalo HV prolongado. Durações aumentadas dos intervalos QRS e HV, escore de Rassi elevados e fração de ejeção reduzida associaram-se à maior indução de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico. Estudos maiores são necessários para confirmar os achados.

# *6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Dias JCP, Ramos JAN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR et al . II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2016 Jun [citado 2021 Mar 07] ; 25( esp ): 7-86.

2. Feitosa GS, Nicolau JC, Lorga A, Lorga FA, D'avila A, Rassi AJ et al . Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 27] ; 79( Suppl 5 ): 1-50.

3. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018 Sep 18;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599. PMID: 30354432.

4. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, Conceição-Souza GE, Salemi VMC, Chizzola PR et al. (2018) Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. PLOS Neglected Tropical Diseases 12(2): e0006207.

5. Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 1983 June [cited 2021 Mar 11] ; 16( 2 ): 79-84.

6. Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1992; 59: 3-4.

7. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), *EP Europace*, Volume 15, Issue 8, August 2013, Pages 1070–1118

8. Rassi AJ, Rassi SG, Rassi A. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2001 Jan [cited 2021 Mar 11] ; 76( 1 ): 86-96.

9. I Diretriz Latino-Americana para Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol Volume 97, Nº 2, Suplemento 3, 2011.

10. Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Ianni B, Melo SL, Pisani C et al . A Sensibilidade do Barorreflexo e sua Associação com Eventos Arrítmicos na Doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2014 June [cited 2021 Mar 11] ; 102( 6 ): 579-587.

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

12. Rassi AJ, Rassi A, Rassi SG 2007. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation 115*: 1101-1108.

13. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948. doi: 10.1093 /eurheartj/ehy037. PMID: 29562304.

14. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2018; 138; 272-391.

15. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):713-21. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.049. PMID: 20170806.

16. Sule S, Palaniswamy C, Aronow WS, Adapa S, Khera S, Peterson SJ et al. Etiology of Syncope in Patients Hospitalized With Syncope and Predictors of Mortality and Readmission for Syncope at 17-Month Follow-Up: A Prospective Study. Am J Ther. 2016 Jan-Feb;23(1):e2-6. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459957. PMID: 22878409.

17. Sun BC, McCreath H, Liang LJ, Bohan S, Baugh C, Ragsdale L et al. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission. Ann Emerg Med. 2014 Aug;64(2):167-75. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.10.029. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239341; PMCID: PMC4019722.

18. Gurevich T, Machmid H, Klepikov D, Ezra A, Giladi N, Peretz C. Head-up tilt testing for detecting orthostatic hypotension: how long do we need to wait? Neuroepidemiology. 2014;43(3-4):239-43. doi: 10.1159/000368699. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25531748.

19. Sagristà-Sauleda J, Romero-Ferrer B, Moya A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin. Eur Heart J. 2001 May;22(10):857-65. doi: 10.1053/euhj.2000.2398. PMID: 11350095.

20. Gatzoulis KA, Karystinos G, Gialernios T, Sotiropoulos H, Synetos A, Dilaveris P et al. Correlation of noninvasive electrocardiography with invasive electrophysiology in syncope of unknown origin: implications from a large syncope database. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2009 Apr;14(2):119-27. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00286.x. PMID: 19419396; PMCID: PMC6932650.

21. Miller JM, Zipes DP. Tratamento para as Arritmias Cardíacas. Mann, Zipes, Libby, Bonow. Braunwald Tratado de doenças cardiovasculares 10ª edição. Elsevier 2018. Cap 34; p 1729-1766.

22. Fogoros RN, Mandrola JM. Principles of the Electrophysiology Study. Electrophysiologic Testing, 6 ªedição. 2017 cap 4, p 37-62.

23. Wellens HJJ, Brugada P, Penn OC. The management of preexcitation syndromes. JAMA 1987;257:2325.

24. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1576-83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202. PMID: 9411221.

25. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials, *European Heart Journal*, Volume 21, Issue 24, 1 December 2000, Pages 2071–2078, https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476

26. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. Circulation. 2000 Apr 11;101(14):1660-4. doi: 10.1161/01.cir.101.14.1660. PMID: 10758047.

27. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol. 1994 Jul;5(7):563-70. doi: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01297.x. PMID: 7987526.

28. Silva RMFL, Távora MZP, Gondim FAA, Metha N, Hara VM, Paola AAV. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. Arq. Bras. Cardiol. 2000 Jul [citado 2021 Mar 15] ; 75( 1 ): 41-47.

29. de Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. Int J Cardiol. 2015;187:700-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.372. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25919755.

30. Leite LR, Fenelon G, Simoes AJ, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Jun;14(6):567-73. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.02278.x. PMID: 12875414.

31. Valente N, Pimenta J, Paola AAV. Estudos eletrofisiológicos seriados do sistema éxcito-condutor do coração de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Oct 07] ; 86( 1 ): 19-25.

32. Cardinalli-Neto A, Lorga-Filho AM, Silva EF, Lima RP, Palmegiani E, Bestetti RB. Clinical predictors of inducible sustained ventricular tachycardia during electrophysiologic study in patients with chronic Chagas' heart disease. Int J Cardiol Heart Vasc. 2015 Oct 19;9:85-88. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.10.001. PMID: 28785714; PMCID: PMC5497327.

33. Cedraz SS, Silva PCC, Minowa RKY, Aragão JF, Silva DV, Morillo C et al. Electrophysiological characteristics of Chagas disease. Einstein (Sao Paulo). 2013 Jul-Sep;11(3):291-5.

34. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Oct 15] ; 106( 4 Suppl 1 ): 1-23

35. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Med. 2011 Apr;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032. PMID: 21441532.

36. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J. 1995;113(2):841-50.

37. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Cardiomiopatia da doença de chagas. Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)173-189

38. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. Int J Cardiol. 2005 Jun 22;102(1):9-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.087. PMID: 15939094.

39. 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 Oct 18;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067. Epub 2005 Sep 23. PMID: 16226184.

40. Mello RP, Szarf G, Schvartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. Arq Bras Cardiol. 2012;98(5):421-30.

41. Schmidt A, Romano MM, Maciel BC, Marin-Neto JA. Cardiac magnetic resonance imaging for sudden cardiac death: much more than another method to measure LVEF. Current Cardiovascular Imaging Reports. 2013;6(6):431-4.

42. Kaneko Y, Nakajima T, Saito A, Irie T, Ota M, Kato T et al. Discrimination between His-bundle and the right bundle branch during electrophysiologic studies. Pacing Clin Electrophysiol. 2009 Mar;32 Suppl 1:S72-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.02231.x. PMID: 19250116.

43. Issa ZF, Miller JM, Zipes D. IntraventricularConduction Abnormalities. In: Issa ZF, Miller JM, Zipes D, editors. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: 3rd Edition. 2019; p286-304

44. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation. 2001 Oct 23;104(17):2045-50. doi: 10.1161/hc4201.097837. PMID: 11673344.

45. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CR et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. Circulation. 1981 Dec;64(6):1265-71.

46. Scheinman MM, Peters RW, Suavé MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol. 1982 Dec;50(6):1316-22.

47. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. Am J Cardiol. 1994 Dec 1;74(11):1129-32.

48. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). Arq. Bras. Cardiol. 2007 Dec [cited 2020 Oct 27] ; 89( 6 ): e210-e237.

49. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI et al. CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. Am Heart J. 2013 Dec;166(6):976-982.e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24268211.