



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia**

**BRADIARRITMIAS COM NECESSIDADE IMPLANTE DE
MARCA-PASSO DEFINITIVO EM UMA COORTE DE
1251 PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS:
INCIDÊNCIA, PREDITORES E MORTALIDADE.**

Marcelo Teixeira de Holanda

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

**Rio de Janeiro
Setembro, 2008**

BRADIARRITMIAS COM NECESSIDADE IMPLANTE DE
MARCA-PASSO DEFINITIVO EM UMA COORTE DE
1251 PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS:
INCIDÊNCIA, PREDITORES E MORTALIDADE.

Marcelo Teixeira de Holanda

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

Tese submetida ao Corpo Docente do curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Cardiologia.

Rio de Janeiro
Setembro, 2008

BRADIARRITMIAS COM NECESSIDADE IMPLANTE DE MARCA-PASSO DEFINITIVO EM UMA COORTE DE 1251 PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS: INCIDÊNCIA, PREDITORES E MORTALIDADE

Marcelo Teixeira de Holanda

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

Tese de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Aprovada em:

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dr. Luis Augusto Feijó

Prof. Dr. Marcelo Iorio Garcia

Rio de Janeiro, RJ
Setembro, 2008

Holanda, Marcelo Teixeira de

Bradiarritmias com necessidade de impante de marca-passo definitivo em uma coorte de 1251 pacientes com doença de Chagas: incidência, preditores e mortalidade / Marcelo Teixeira de Holanda. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2008.

xv, 86 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Sérgio Salles Xavier

Dissertação (mestrado) – UFRJ/FM, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, 2008.

Referências bibliográficas: f. 75-84

1. Bradicardia - mortalidade. 2. Bradicardia – epidemiologia. 3. Doença de Chagas - complicações. 4. Marca-passo artificial. 5. Incidência. 6. Análise de sobrevida. 7. Grupos de risco. 8. Eletrocardiografia. 9. Ecocardiografia. 10. Humanos. 11. Cardiologia – Tese. I. Xavier, Sérgio Salles. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia. III. Título.

À minha querida esposa, companheira de sonhos e conquistas.

À meus pais, exemplo-fonte de meu saber, integridade e caráter.

Esta conquista é tão sua quanto minha.

À minhas irmãs: Michele, pela grande ajuda com as “continhas” e

Maria, por sua alegria contagiante.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador Dr. Sergio Salles Xavier, o “Serginho” por todo o apoio e orientação desde o meu internato, quando mesmo sem perceber, provocou imensa admiração por seu saber e por sua consideração pelos pacientes que a ele recorriam.

Meu sincero agradecimento por me “levar” para a Fiocruz, onde pude entender que atrás de cada diagnóstico existe a vida de um ser humano, complexo, com histórias e limitações, onde podemos interferir e até aprender. Ensinou-me que um método complementar só tem sentido quando correlacionado com o todo, sua história, seus sinais e sintomas.

Trabalhar e conviver com ele tornam-se estimulantes pela possibilidade de aprender continuamente. Obrigado por me guiar na busca do conhecimento necessário para estruturar este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Pedrosa, por todos os conselhos durante minha residência em cardiologia no HUCFF e por sua participação nesta banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Jacob Atiê, por suas sugestões e participação na banca examinadora desta tese.

Ao Dr. Marcelo Iorio Garcia, pela sempre acolhedora receptividade e por sua participação nesta banca examinadora.

Ao Dr Luis Feijó, presente em minha vida desde a época de acadêmico de Medicina, no CTI do HSE, durante a faculdade e a residência em Cardiologia. Muito obrigado por tudo que sempre me ensinou.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Leão, por todos os ensinamentos durante minha residência em Cardiologia e em especial por me ensinar os segredos da cintilografia miocárdica.

Ao Dr. Rodrigo Salomão, da Casa de Saúde São José, pela paciência com minhas ausências nas sessões clínicas do Serviço de Ecocardiografia durante a conclusão deste trabalho.

A querida Arminda e prezada Terezinha Castilho, pelas sugestões na revisão ortográfica deste trabalho.

A enfermeira Rosângela, do IPEC, pela ajuda no atendimento aos pacientes neste período de conclusão da tese.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APRV:	alteração primária da repolarização ventricular;
AAS:	ácido acetilsalicílico;
AS:	arritmia sinusal;
AVE:	acidente vascular encefálico;
BAVT:	bloqueio átrio-ventricular total;
BAV 1G:	bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau;
BAV 2G MI:	bloqueio átrio-ventricular do segundo grau, Mobitz I;
BAV 2G MII:	bloqueio átrio-ventricular do segundo grau, Mobitz II;
BDASE:	bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo;
BRA:	bloqueador do receptor de angiotensina;
Bradi-Mp:	bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo;
BRE:	bloqueio do ramo esquerdo;
BRD:	bloqueio do ramo direito;
BRD + BDASE:	bloqueio do ramo direito concomitante a bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo;
dC:	doença de Chagas;
DM:	diabetes mellitus;
DNS:	doença do nó sinusal;
ECG:	eletrocardiograma de 12 derivações;
Eco:	ecocardiograma bidimensional com doppler colorido;
EV:	extra-sístole ventricular;
FC:	frequência cardíaca;
FE:	fração de ejeção;

FIOCRUZ:	Fundação Instituto Oswaldo Cruz;
HAS:	hipertensão arterial sistêmica;
ICC:	insuficiência cardíaca congestiva;
IECA:	inibidor da enzima de conversão de angiotensina;
IPEC:	Instituto de Pesquisas Evandro Chagas;
MP:	marca-passo definitivo;
MS:	morte súbita;
PA:	pressão arterial;
OPAS:	Organização Pan-Americana da Saúde;
RX:	radiografia de tórax;
WHO:	World Health Organization;
ZEI:	zona eletricamente inativa;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas da coorte	42
Tabela 2: Características ecocardiográficas e radiológicas	43
Tabela 3: Variáveis eletrocardiográficas	44
Tabela 4: Variáveis categóricas e contínuas dos pacientes que abandonaram o estudo em comparação ao grupo que permaneceu no estudo	46
Tabela 5: Variáveis de acordo com o tipo de bradiarritmia	47
Tabela 6: Frequência de óbitos por grupo	50
Tabela 7: Análise multivariada (Cox) para mortalidade geral	52
Tabela 8: Análise multivariada (Cox) para mortalidade por doença de Chagas	52
Tabela 9: Parâmetros da regressão multivariada para predição de bradi-Mp	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição populacional por faixas etárias	39
Figura 2: Distribuição por procedência	39
Figura 3: Gráfico da distribuição da naturalidade	40
Figura 4: Anos de afastamento dos estados de origem	41
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a ocorrência de bradi-Mp	48
Figura 6: Incidência de bradi-Mp por variáveis	49
Figura 7: Mortalidade total estratificada pela presença de bradi-Mp	50
Figura 8: Mortalidade por doença de Chagas estratificada por bradi-Mp	51
Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para mortalidade geral estratificada para bradi-Mp em pacientes com $FE \leq 45\%$	53
Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para morte por doença de Chagas estratificada para bradi-Mp em pacientes com $FE \leq 45\%$	54
Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para mortalidade geral estratificada por Bradi-Mp em pacientes com $FE > 45\%$	55
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para morte por doença de Chagas estratificada por bradi-Mp em pacientes com $FE > 45\%$	56
Figura 13: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada por BAV 1G.....	58
Figura 14: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada	59
Figura 15: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada por idade.....	60
Figura 16: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada síncope	61
Figura 17: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada pela fração de ejeção	62

RESUMO

Holanda, Marcelo Teixeira. **Bradiarritmias com necessidade de implante de marca-passo definitivo em uma coorte de 1251 pacientes com doença de Chagas: Incidência, Preditores e Mortalidade.** Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Objetivo: Avaliar a incidência, mortalidade e os preditores de bradiarritmias com necessidade de implante de marca-passo definitivo (bradi-Mp) em uma coorte de pacientes na fase crônica da doença de chagas (dC).

Pacientes e métodos: estudo observacional, prospectivo, de corte, composta por 1251 pacientes com sorologia positiva para dC recrutados no período de março de 1990 a dezembro de 2006. Todos foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica na admissão à coorte e acompanhados ambulatorialmente. Holter de 24 hs e estudo eletrofisiológico foram realizados sempre que necessário. Indicação de marca-passo foi baseada nas recomendações das diretrizes vigentes. Análise uni e multivariada (Cox) foi realizada para definir preditores de bradi-Mp. Curvas de sobrevida livre de bradi-Mp foram construídas e comparadas com o teste de log-rank.

Resultados: O tempo médio de acompanhamento foi de 63±41 meses, com seguimento completo obtido em 90% dos pacientes. Na avaliação inicial ECG normal foi encontrado em 44% e ECO normal em 78% dos pacientes. A incidência de bradi-Mp foi de 3,9% (0,78% anual) e a etiologia átrio-ventricular foi 3 vezes mais frequente. Na análise multivariada os preditores de bradi-Mp foram a idade, síncope, fração de ejeção (FE), BAV 1 grau e associação BRD+BDASE. A mortalidade geral (22,4% vs 8% - $p=0,002$) e por Chagas (18,4% vs 6,1% - $p=0,003$) foi maior no grupo bradi-Mp, sem diferença estatística na taxa de morte súbita (8,7% vs 4,2% - $p > 0,05$). Após ajuste para a FE, a bradi-Mp deixou de ser associada a maior mortalidade geral ($p=0,231$) e por Chagas ($p=0,230$).

Conclusões: A incidência anualizada de bradi-Mp nesta coorte foi 0,78%. Idade, síncope, FE, BAV 1 grau e BRD+BDASE foram preditores independentes de bradi-Mp. A ocorrência de bradi-Mp foi associada a maior mortalidade na análise univariada, mas sem diferença estatística após ajuste para a FE.

ABSTRACT

Objective: Estimate the incidence of bradycardia which demanded pacemaker (Bradi-Mp) in one cohort of chronic chagasic patients.

Methods: It's an observational, prospective cohort study of 1251 patients with positive serology carried out from 1990 to 2006. All patients were submitted to clinical, radiologic, electrocardiographic and echocardiographic evaluations in the beginning of the follow up and all were followed ambulatorially. Dynamic ECG recordings (Holter) and electrophysiologic study were done only when necessarily. Pacemaker installation was based in the guidelines in use. Cox univariate and multivariate analysis were enrolled to define bradi-Mp's predictors. Survivor curves with and without bradi-Mp were done and compared using log-rank test.

Results: The follow up mean time was 63 ± 41 months with complete follow up in 90% of the patients. In the beginning of the study normal ECG was found in 44% and normal echocardiogram was found in 78% of the patients. Bradi-Mp incidence was 3,9% (0,78% annually) and atrioventricular block etiology was three times more frequent than sinus node dysfunction. In the multivariate analysis bradi-Mp predictors were age, ejection fraction values, syncope, first degree atrioventricular block and right bundle-branch block associated to left anterior fascicular block. All causes mortality (22,4% vs 8% - $p=0,002$) and Chagas' related mortality (18,4% vs 6,1% - $p=0,003$) were higher in the bradi-Mp group, without statistical difference to the sudden death rates (8,7% vs 4,2% - $p > 0,05$). After adjust to the ejection fraction values bradi-Mp lost association with all causes ($p=0,231$) and Chagas' ($p=0,230$) mortality rates.

Conclusion: Annual incidence of bradi-Mp in this cohort was 3.9%. Age, ejection fraction values, syncope, first degree atrioventricular block and right bundle-branch block associated to left anterior fascicular block were independent predictors of bradi-Mp. Bradi-Mp occurrence was associated to higher mortality in the univariate analysis but lost statistical significance when adjust to ejection fraction was done.

SUMÁRIO

	página
Lista de Siglas e Abreviaturas	vii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	x
Resumo	xi
Abstract	xii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1. Fases Clínicas	8
3.1.1 Forma Aguda	8
3.1.2 Formas crônicas	9
3.1.2.1 Indeterminada	10
3.1.2.2 Cardíaca	10
3.1.2.3 Digestiva	12
3.1.2.4 Mista.....	13
3.2 Patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica	14
3.2.1 Disautonomia.....	14
3.2.2 Distúrbios vasculares	16
3.2.3 Dano miocárdico diretamente relacionado à persistência do parasitismo	17
3.2.4 Respostas imunológicas	18
3.3 As bradiarritmias na doença de Chagas	19
3.3.1 Conceitos	19
3.3.2 Estudos sobre bradicardia na doença de Chagas	21
4. PACIENTES E MÉTODOS	27

4.1 Delineamento do Estudo	27
4.2 Seleção de Pacientes.....	28
4.2.1 Critérios de Inclusão	28
4.2.2 Critérios de Exclusão.....	28
4.3 Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas	29
4.4 Protocolo de Avaliação	29
4.4.1 Avaliação Clínica	29
4.4.2 Avaliação Eletrocardiográfica	30
4.4.3 Avaliação Radiológica	31
4.4.4 Avaliação Ecocardiográfica	31
4.4.5 Avaliação por Holter e estudo eletrofisiológico	32
4.5 Constituição e tipo da Coorte	32
4.6.1 Bradicardia com necessidade de marca-passo definitivo	33
4.6.2 Morte por Chagas e morte geral	35
4.7 Tratamento farmacológico.....	35
4.8 Estimativa de parâmetros estatísticos	36
5. RESULTADOS	38
5.1 Características gerais da coorte	38
5.1.1 Dados epidemiológicos	42
5.1.2 Características clínicas da coorte	41
5.1.3 Variáveis ecocardiográficas e radiológicas	42
5.1.4 Variáveis eletrocardiográficas	44
5.2 Análise do seguimento.....	45
5.2.1 Tempo de Seguimento	45
5.3 Análise de Incidência da bradiarritmia.	46
5.3.1 Incidência por subgrupo	48
5.4 Mortalidade	49
5.4.1 Análise multivariada ajustada pela fração de ejeção do VE	52

5.4.2 Análise Multivariada – Preditores de Bradi-Mp.....	57
6. DISCUSSÃO	63
6.1 Aspectos Gerais da Coorte	63
6.2 Seguimento dos pacientes	66
6.3 Análise de Incidência	67
6.4 Bradi-MP e mortalidade	69
6.5 Preditores de bradi-Mp na cardiopatia chagásica crônica	70
7. CONCLUSÕES.....	72
8. LIMITAÇÕES	73
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
10. ANEXO	85

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

É impressionante observar as mudanças pelas quais a Medicina passou nas últimas décadas. O desenvolvimento de métodos de imagem cada vez mais aprimorados e pouco invasivos, a progressão terapêutica com novos antibióticos, antivirais e drogas oncológicas e o desenvolvimento do campo genômico e molecular serviram como inspiração até para várias produções cinematográficas em que o enfoque variava desde uma cura milagrosa e rara até as produções-catástrofes em que mutações e efeitos adversos provocavam drásticas mudanças na forma e no comportamento dos seres humanos. Desconsiderando-se a ficção, é inegável que com a industrialização e com a disseminação das melhorias de higiene e saneamento a população mundial passou a viver mais e atingiu maiores faixas etárias. Notou-se significância estatística no predomínio de doenças degenerativas e redução de doenças infecciosas para algumas populações mundiais. Isto também foi observado nos países ditos em desenvolvimento, onde a população, mais idosa, começou a sofrer com doenças crônico-degenerativas, como as oncológicas e as cérebro-vasculares.

No Brasil, seguindo o curso da tradição do genial pesquisador Carlos Chagas, temos a FIOCRUZ, instituição de renome internacional e financiamento público que continuamente busca inovações que possibilitem o tratamento de várias dessas doenças negligenciadas.

Como presta assistência especializada aos pacientes portadores da doença de Chagas, seria natural que os profissionais médicos se interessassem pelas pesquisas para uma eventual cura ou alentecimento das suas características mórbidas. Nesse contexto existe o Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, onde se inserem o hospital Evandro Chagas, o ambulatório de especialidades médicas e os laboratórios de diagnóstico e pesquisas. No

ambulatório encontram-se os indivíduos a quem são oferecidos tratamento clínico e medicamentoso e eventualmente a participação nos estudos clínicos e epidemiológicos, fonte de várias publicações nas mais diversas revistas médicas.

A doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. Este parasito foi identificado pela primeira vez por Carlos Chagas, que descobriu a presença do flagelado nas fezes de “barbeiros”, insetos hematófagos que habitavam as choupanas e casas de estuque no norte de Minas Gerais. Este grande pesquisador descreveu a morfologia do parasito, o ciclo evolutivo, a presença em animais e o primeiro caso humano da doença (CHAGAS, 1909). Apesar dos recentes avanços na tecnologia médica, a doença de Chagas permanece como grave problema de saúde pública, principalmente na América Latina (WHO, 2002). Mesmo com os programas de erradicação do vetor domiciliado e peridomiciliado e das moradias favoráveis ao mesmo, realizados no Brasil, na década de 80, o contágio ainda ocorre esporadicamente nas áreas rurais, onde o homem se coloca em freqüente contato com hospedeiros e vetores ao destruir a mata nativa (MARSDEN, 1997). Estatística disponível no banco de dados do Ministério da Saúde ainda revela número crescente de mortes pela doença quando se analisa o período 2001-2007 (DATASUS, 2007). Em 1990 estimava-se em 18 milhões o número de pessoas infectadas, dos quais cerca de 5 milhões no Brasil, a maioria habitando extensas áreas do nordeste e centro-oeste do país. Estimativas mais recentes, entretanto, informam que 5-6 milhões de indivíduos estão infectados na América latina e cerca de 25 milhões estão sob risco (WHO, 2002). É inegável a redução da incidência da doença, com relato de interrupção da transmissão no Uruguai em 1997, no Chile em 1999, em 8 dos 12 estados endêmicos do Brasil em 2000. A expectativa de novos casos caiu de 700 mil no ano de 1983 para algo próximo a 200 mil no ano 2000, entretanto como se trata de uma zoonose, a doença de Chagas não pode ser erradicada. O grande número de reservatórios naturais torna quase impossível eliminar todas as fontes de

infecção, não existe vacina disponível para proteger os indivíduos sob risco e não existem drogas de larga escala com poucos efeitos colaterais para a redução da transmissão. O controle do vetor pelo uso de inseticidas foi efetivo e provocou a interrupção da transmissão das espécies que habitavam as casas e o peridomicílio. A melhoria das condições habitacionais como a substituição do piso, forro e dos tetos domiciliares mostrou-se eficaz no controle de espécies de vetores como o *T. dimidiata* e *R. prolixus*. A eliminação de reservatórios como cães e gatos do interior da casa rural também foi eficaz na redução da transmissão da doença (DIAS, 2007).

Entretanto, a integração das economias em escala global, as constantes viagens intercontinentais e os movimentos migratórios em direção a países mais desenvolvidos propiciam o estabelecimento de condições para a transmissão de uma doença que não é normalmente rastreada em áreas não endêmicas. Atualmente existem mais de 100 mil pessoas infectadas vivendo nos Estados Unidos da América (MAGUIRE, 2006). Tanto na Europa quanto na América do Norte, a inexistência de testes sorológicos amplamente disponíveis impede a testagem nos bancos de sangue, sendo apenas utilizada para diagnóstico clínico. Assim, casos de transmissão congênita, bem como transfusional (MAGUIRE, 2006) e até mesmo transmissão após transplantes têm sido relatados (LEIBY, 2002). Estas formas de transmissão passaram a preocupar as autoridades dos países que normalmente recebem grande número de imigrantes da América latina. Discute-se a realização rotineira da sorologia para doença de Chagas em potenciais doadores de órgãos provenientes dos países sob maior risco epidêmico, assim como a maior assistência no pré-natal das mulheres latinas, incluindo-se a sorologia para a tripanossomíase. Na década de 90, um movimento multilateral que envolveu os países do cone sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e posteriormente o Peru), com o imprescindível auxílio financeiro e técnico da OPAS estabeleceu um programa, nestes países, para se controlar a transmissão da doença, utilizando-se inseticida piretróide em

larga escala nas zonas domiciliares e peridomiciliares e instituiu a testagem em bancos de sangue progressivamente adotada por todos os países sob risco, o que provocou a queda das taxas de transmissão vetorial e transfusional (MAGUIRE, 2006; DIAS, 2007). Embora drasticamente reduzida, a transmissão vetorial ainda ocorre, não só por intermédio de outros triatomíneos que não o *Triatoma infestans*, mas mesmo por este último. A transmissão acidental em laboratórios, bem como a transmissão por via oral são outras formas que eventualmente são relatados. Ao ingerir alimentos contaminados (o açaí *in natura*, por exemplo) com o triatomíneo, surtos epidêmicos localizados são noticiados pela imprensa.

A região amazônica surge como potencial foco de interesse (AGUILAR, 2007), não só pelas precárias condições sócio-econômicas da região, onde ainda se encontram povos ribeirinhos e/ou indígenas quase isolados da civilização, mas pela inexistência de controle adequado da doença. Torna-se um provável local de reinfecção de reservatórios silvestres pelas migrações populacionais difundidas pelas novas fronteiras agrícolas. A globalização leva a mecanização das culturas, com exploração de novas áreas para cultivo que empurram o homem rural para os limites ou o interior da floresta. O baixo interesse em manter e ampliar os programas estatais de controle de reservatórios e a baixa disponibilidade de treinamento profissional na região implicam em relatos de casos e eventualmente microepidemias localizadas. Com a migração de indivíduos infectados para as áreas mais distantes do território amazônico e as grandes distâncias a serem percorridas para obter auxílio médico, o tratamento dos indivíduos acaba sendo prioritariamente realizados nas grandes cidades ou através de intervenções periódicas das forças armadas brasileiras nas regiões ribeirinhas. Este contexto de dificuldade de diagnóstico, associado a pequena disponibilidade de recursos médicos na região, grandes distâncias a serem percorridas para tratamento e intervenções pontuais estatais estimula os pesquisadores a desenvolverem escores prognósticos ou testes de baixa complexidade para detecção dos indivíduos com maior propensão a apresentar

descompensação clínica ou complicações da cardiopatia chagásica. O uso do ecocardiograma é consagrado como de grande utilidade na adequada estratificação clínica, na detecção da progressão da doença e complicações como aneurismas apicais, trombos intracavitários e grandes áreas com alteração de contratilidade. Aparelhos portáteis, com bateria de longa duração e com boa qualidade de imagem são ferramentas de grande utilidade para o acompanhamento dos pacientes chagásicos.

Conhecer as formas clínicas da doença, bem como identificar precocemente o acometimento cardíaco, avaliar sua gravidade, conhecer suas taxas de mortalidade e morbidade, mecanismos de óbito e determinar preditores prognósticos, são etapas fundamentais para que uma abordagem terapêutica mais eficaz possa ser oferecida aos pacientes infectados.

Esta dissertação aborda, dentre todos os assuntos pertinentes à doença de Chagas, as bradiarritmias. Destas, as que requerem intervenção especializada com o implante de marcapasso definitivo, sendo em especial o bloqueio átrio-ventricular total (BAVT) e a doença do nó sinusal. Sabe-se que estas podem ocorrer em qualquer momento da evolução da cardiopatia chagásica, porém, não há na literatura, dados específicos relacionados à incidência de bradi-Mp em populações regularmente acompanhadas. Os relatos que mencionam esta arritmia são antigos, com desenho de estudo direcionado a outros objetivos e que não acompanharam prospectivamente a coorte com relação à mortalidade. Interessante abordar que não há descrição de relação entre o grau de disfunção ventricular esquerda e a incidência de implante de marcapasso definitivo, provavelmente pela maior dificuldade de utilização do ecocardiograma na época em que estes estudos foram realizados. Considerando-se que os pacientes podem manifestar sinais e sintomas da cardiopatia chagásica cerca de 20 anos após a infecção, que geralmente acontece na infância, seu custo para a saúde pública é alto e o impacto social é relevante. Ao afetar pacientes jovens, durante a fase mais economicamente

produtiva de suas vidas, é, nas zonas endêmicas, causa de afastamento laborativo e aposentadoria precoce (JUNIOR, 1990). A carga econômica e de sofrimento humano representada pela doença de Chagas é grande, já que implica no uso de equipes multidisciplinares para acompanhamento das suas várias formas clínicas, e naqueles que apresentam cardiopatia, requer o uso crônico de medicamentos para controlar a insuficiência cardíaca, gastos com internações hospitalares frequentes para compensação clínica, tratamentos caros e especializados para a ablação de focos arrítmicos, implante de marcapassos, desfibriladores automáticos implantáveis e transplante cardíaco. Os eventos embólicos causam grande morbidade e os eventos arrítmicos levam a grande mortalidade. Especula-se que os gastos podem ser maiores que os da malária, da esquistossomose e de outras doenças comuns em nosso meio. O custo da implantação de 25000 marcapassos, além de 10000 cirurgias de correção de megacólon e 15000 de megaesôfago nos pacientes chagásicos implicaria em gastos da ordem de US\$248milhões, já no ano de 1986 (DIAS, 1986).

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

O foco desta dissertação se encontra, então, no estudo da forma cardíaca crônica da doença de Chagas e sua manifestação arritmica que implica intervenção médica rápida e especializada: as bradiarritmias que requerem o implante de marcapasso definitivo (Bradi-Mp).

Assim, como objetivo primário apresenta-se:

Determinar a incidência de bradiarritmias que necessite de marcapasso definitivo nesta população.

E como objetivos secundários:

- ✓ Determinar o tipo de bradiarritmia mais encontrada (doença do nó sinusal X bloqueio átrio-ventricular);
- ✓ Avaliar a sobrevida dos pacientes submetidos ao implante do marcapasso durante o período de acompanhamento;
- ✓ Identificar preditores de bradiarritmias que necessitem de marcapasso definitivo;
- ✓ Relacionar o grau de acometimento miocárdico com o tipo de bradi-mp.

CAPÍTULO 3

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo pretende-se relacionar, dentre todos os aspectos referentes à doença de Chagas, os mais pertinentes à importância do desfecho deste estudo. Assim, descrevem-se sucintamente as formas clínicas, de importância para o acompanhamento ambulatorial dos pacientes e para o tratamento, e os conhecimentos mais atuais acerca da patogênese, que podem explicar a ocorrência dos eventos analisados neste trabalho.

3.1 Fases Clínicas

A doença pode ser reconhecida em uma fase aguda, uma fase indeterminada e uma fase crônica.

3.1.1 Forma Aguda

A fase aguda se caracteriza pela presença dos parasitos no sangue periférico, comprovada pela demonstração dos métodos diretos de exame. Esta forma, subdiagnosticada, geralmente é encontrada em trabalhos sistemáticos feitos com finalidade de pesquisa, microepidemias ou no encontro acidental de parasitos em exames hematológicos de rotina. Ela pode se apresentar como uma fase aparente, com manifestações comuns a qualquer infecção sistêmica, como febre, taquicardia, esplenomegalia e adenomegalia. A presença do edema palpebral unilateral, com adenite satélite pré-auricular levanta a suspeita diagnóstica, mesmo que este sinal (Sinal de Romana) só seja encontrado em cerca de 50% dos casos agudos. Eventualmente pode-se notar, nos braços ou outras áreas da pele (geralmente as que ficam expostas durante o período noturno), uma lesão nodular, focal, endurecida e arroxeadada,

que pode descamar e que geralmente dura cerca de 2 semanas (chagoma de inoculação). Tanto o Sinal de Romaña quanto o chagoma de inoculação representam a porta de entrada dos parasitos, que são inoculados pelas fezes e urina do vetor durante o repasto. Os parasitos penetram pelo ferimento da picada ou pelas mucosas íntegras e atingem a circulação sangüínea, onde iniciam seu ciclo reprodutivo dentro do hospedeiro vertebrado. Podem-se detectar parasitos no líquor, porém os sintomas deste geralmente são mínimos. Um provável envolvimento cardíaco evoluirá a partir de uma miocardite aguda difusa, causada pela multiplicação parasitária acompanhada por reações de hipersensibilidade humoral e celular, com destruição de fibras miocárdicas parasitadas ou não. As manifestações podem variar desde discreta taquicardia, aumento da área cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. O eletrocardiograma pode revelar bloqueios variáveis, geralmente do primeiro grau, complexo QRS de baixa amplitude e raramente, com um prognóstico muito ruim, os bloqueios de ramo ou o bloqueio átrio-ventricular total (PEDROSA, 1993). Como a forma aguda tende a apresentar uma evolução auto-limitada, mesmo na ausência de tratamento, a mortalidade situa-se próximo a 5% dos casos.

3.1.2 Formas crônicas

Subdivide-se em:

- ✓ indeterminada;
- ✓ cardíaca;
- ✓ digestiva;
- ✓ mista;

3.1.2.1 Indeterminada

Encontrada em indivíduos assintomáticos que apresentam evidências sorológicas e/ou parasitológicas mas que apresentam eletrocardiograma e exames radiológicos de tórax e tubo digestivo sem alterações. Grande parte dos infectados são diagnosticados nesta fase clínica, e podem assim permanecer por até toda a vida, porém uma percentagem deles evolui para a forma crônica cardíaca, digestiva ou mista após longos intervalos de tempo desde a infecção inicial.

3.1.2.2 Cardíaca

A forma cardíaca é caracterizada por um acometimento predominantemente inflamatório, baseado em uma miocardite crônica fibrosante, destrutiva para o miocárdio e para o sistema de condução. Há graus variáveis de alterações segmentares ao ecocardiograma (frequentemente em região apical, paredes inferior e póstero-lateral do ventrículo esquerdo), podendo ou não haver dilatação ventricular. Áreas de trombose mural podem não estar associadas necessariamente à presença de insuficiência cardíaca.

Com intuito de permitir maior associação de estágio e risco de morte, além de organizar a classificação de pacientes, o consenso brasileiro de doença de Chagas (2005) dividiu os pacientes em:

- ✓ sem cardiopatia - eletrocardiograma e radiografia de tórax normais;
- ✓ estágio A - eletrocardiograma alterado e ecocardiograma normal;
- ✓ estágio B1 - eletrocardiograma e ecocardiograma alterados, porém com fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 45%;
- ✓ estágio B2 - eletrocardiograma e ecocardiograma alterados, mas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 45%);

- ✓ estágio C - insuficiência cardíaca compensada;
- ✓ estágio D - insuficiência cardíaca refratária.

Esta classificação, bastante simples e prática, necessita de poucos recursos tecnológicos (eletrocardiograma e ecocardiograma), permitindo adequada estratificação do risco de morte de acordo com o estágio da cardiopatia (XAVIER, 2005a). Tradicionalmente se relaciona o grau de disfunção ventricular detectado no ecocardiograma ao risco de morte por complicações arrítmicas, embólicas e por insuficiência cardíaca. Recentemente foi descrito pelo nosso grupo de estudo a incidência de morte súbita em uma coorte de pacientes chagásicos com pouca agressão miocárdica, evidenciada por fração de ejeção normal ou pouco alterada e ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca. A morte súbita do tipo inesperada (isto é, em pacientes sem insuficiência cardíaca) ocorreu em uma incidência de 0,56/100pacientes/ano, sendo o mecanismo de morte mais freqüente nestes pacientes com menor dano miocárdico, o que caracterizou o ineditismo deste trabalho (XAVIER, 2005b).

Arritmias cardíacas são freqüentes, desde as extra-sístoles atriais e ventriculares até bloqueios de ramo, como o bloqueio de ramo direito concomitante ao bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, que são altamente sugestivos de miocardiopatia chagásica. Os bloqueios combinados associados a arritmias ventriculares implicam em risco aumentado de morte súbita, o que também pode ocorrer em corações considerados como estruturalmente normais ao ecocardiograma, mas com alterações no ECG (XAVIER, 2007). Outra característica da forma cardíaca é a manifestação dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, acompanhadas ao ecocardiograma por alterações segmentares ou difusas da contratilidade ventricular esquerda, que podem ou não estar acompanhadas de disfunção ventricular direita. Clinicamente o paciente apresenta-se edemaciado, com grande aumento de peso às custas de retenção hídrica, aumento da pressão venosa central, redução da diurese, hiporexia, adinamia, dispnéia relacionada aos esforços, dispnéia paroxística noturna e no seu

extremo a ortopnéia. A internação hospitalar para medicação parenteral é então necessária para o uso de diuréticos e medicações inotrópicas. Esta evolução pode ainda ser complicada com os perigosos eventos trombo-embólicos, também comuns na forma cardíaca da doença de Chagas. Os trombos se formam nas cavidades dilatadas e hipocontráteis, ou quando não há dilatação significativa podem se formar nos característicos aneurismas ventriculares apicais, implicando em embolização tanto para a circulação pulmonar (quando nas cavidades direitas) quanto para a circulação sistêmica, com os infartos viscerais e os acidentes vasculares encefálicos (SOUSA, 2003).

3.1.2.3 Digestiva

A forma digestiva se caracteriza pela destruição das terminações nervosas do plexo mio-entérico do sistema digestivo, levando a graus diferentes de alteração de peristalse e conseqüentemente à dilatação esofágica e colônica. Apesar de apresentar grande morbidade por provocar disfagia, regurgitação alimentar e perda de peso, a forma digestiva só apresenta risco de mortalidade quando alguma complicação sobrevém em um indivíduo já portador de dilatação digestiva. A torção e perfuração colônica, o câncer de esôfago e cólon e a broncoaspiração de alimentos podem até evoluir para o óbito, mas são pouco freqüentes.

O objetivo do tratamento do megaesôfago é a melhora da função esofagiana. Anteriormente o tratamento consistia em dilatação forçada do cárdia com métodos pneumáticos ou balão. Este tratamento mostrou-se insatisfatório a longo prazo e, com a melhoria técnica, a cirurgia passou a ser a primeira opção de tratamento. Novas modalidades de tratamento endoscópico como a injeção de toxina botulínica no esfíncter esofagiano inferior parecem ser paliativas e são usadas em situações específicas, geralmente quando o risco cirúrgico torna-se muito elevado ou nos estágios muito iniciais da doença.

A substituição visceral do esôfago é feita geralmente com o estômago, pois é mais resistente do que o cólon ou jejuno e facilmente alcança o pescoço, permitindo a substituição do esôfago torácico. A cirurgia está indicada nos pacientes portadores de megaesôfago grau II (conforme a intensidade dos sintomas), III e IV e naqueles sem resposta adequada ao tratamento clínico (mastigação intensa dos alimentos, alimentação líquida e pastosa, se necessário, evitar ingestão de alimentos antes de deitar-se e evitar ingestão de comprimidos à noite). A técnica cirúrgica preferencial é a cardiomiectomia com funduplicatura por videolaparoscopia para os pacientes com megaesôfago grau II e III e para pacientes com megaesôfago grau IV não existe, no momento, procedimento de consenso entre os cirurgiões. As técnicas cirúrgicas propostas variam desde esofagectomia com anastomose esofagogástrica cervical até cirurgia por videolaparoscopia com ressecção do segmento redundante do esôfago, associada a cardiomiectomia com funduplicatura.

3.1.2.4 Mista (cardiomegalia + megaesôfago e/ou megacólon)

Em uma percentagem de pacientes observa-se a concomitância de acometimento cardíaco e digestivo. A morbidade da doença torna-se ainda maior, já que, além da dificuldade alimentar, esses pacientes passam a ter a clínica da cardiopatia, ou seja, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva. Eles toleram mal as refeições, não conseguem utilizar os medicamentos adequadamente e por isso descompensam clinicamente. Com certa frequência as dificuldades alimentares levam vários pacientes ao estado de desnutrição e caquexia, requerendo intervenção cirúrgica para reconstrução do trato digestivo. Quanto mais evoluída a cardiopatia, maior risco cirúrgico inerente a esta correção.

3.2 Patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica

Das evidências obtidas de estudos animais e em humanos, atualmente existem algumas hipóteses que tentam explicar a ocorrência da cardiopatia chagásica crônica.

3.2.1 Disautonomia

Evidências de alterações autonômicas na doença de Chagas foram inicialmente relatadas pela ausência de resposta cronotrópica na administração de atropina nos pacientes chagásicos (CHAGAS,1922). Posteriormente houve relato na literatura de dano neuronal. (ORIA,1949). Estudos morfológicos evidenciam denervação parasimpática, o que é consistente com a regulação autonômica anormal encontrada nos pacientes. Vários agentes já foram utilizados para provar a desregulação parasimpática: metaraminol, fenilefrina, atropina, imersão facial, manobra de Valsalva, testes de elevação e abaixamento da cabeça, arritmia sinusal respiratória, “hand grip”, exercícios dinâmicos graduados e análise espectral de registros Holter. Todos os agentes mostram a redução do tônus inibitório exercido pelo parassimpático no nodo sinusal, e os pacientes chagásicos não apresentam o mecanismo mediado pelo vago para resposta com bradicardia ou taquicardia a mudanças transitórias na pressão arterial ou no retorno venoso.

A disfunção autonômica nos pacientes chagásicos pode ser detectada em todas as fases da doença antes do aparecimento de disfunção ventricular, o que difere daquela que ocorre na disfunção ventricular de outras etiologias, a qual está relacionada com a ativação neurohumoral e a dessensibilização pós-sináptica dos receptores beta-adrenérgicos e que pode ser pelo menos parcialmente revertida com o controle clínico. A destruição neuronal ocorre invariavelmente em pacientes com megaesôfago e megacolon, e a redução da peristalse é

considerada como o mecanismo principal do envolvimento orgânico digestivo (MENENGHELLI, 2004). A hipótese de disfunção autonômica sugeriria que um desbalanço entre o simpático e o parassimpático, que está disfuncionante, geraria uma cardiomiopatia induzida por catecolaminas.

Os estudos sobre disautonomia basearam-se nas alterações da frequência cardíaca, o que dependeria do dano neuronal das estruturas sino-atriais. A presença de anticorpos que se ligam aos receptores adrenérgicos e colinérgicos desencadearia alterações morfológicas, fisiológicas, enzimáticas, moleculares, capazes de potencializar o dano miocárdico, a dessensibilização e a intromissão desses receptores (ALTSCHÜLLER, 2007; LANDESMANN, 2007; GOIN, 1999).

É sabido que a disfunção autonômica tem participação no desenvolvimento da cardiopatia chagásica crônica. A disfunção autonômica precoce pode ser um mecanismo que desencadeia a morte súbita, pelo fato de alguns corações apresentarem-se altamente desnervados na autópsia de pacientes que morreram subitamente (LOPES, 1983). Ainda que o coração chagásico com desnervação parassimpática possa estar mais vulnerável a arritmias malignas que potencialmente podem desencadear a morte súbita, esta hipótese nunca foi adequadamente testada em estudos clínicos corretamente projetados para este desfecho (MARIN-NETO, 2007). Áreas dissinérgicas aparecem em ambos os ventrículos em fases precoces da cardiopatia chagásica crônica. Ainda que a disfunção autonômica não seja responsável pelas anormalidades contráteis, ela pode agravar estes distúrbios e levar à depressão da função global ventricular de uma forma sutil: o coração chagásico desnervado está privado do mecanismo fisiológico de auto-regulação garantido por respostas rápidas da frequência cardíaca a uma variedade de estímulos fisiológicos. Sem o mecanismo vagal para responder com rápidas respostas cronotrópicas, o coração chagásico depende mais de ajustes

que requerem variações conspícuas do volume e forma ventricular durante aumentos do retorno venoso e da pós-carga ventricular.

3.2.2 Distúrbios vasculares

O conceito de que distúrbios microvasculares levam a processos de isquemia miocárdica foi explorado desde o início das pesquisas com a fase aguda da doença (VIANNA, 1911).

Há descrição de colapso difuso das arteríolas intramiocárdicas, com constricção luminal atribuída à proliferação intimal (TORRES, 1960). Estas anormalidades microvasculares foram responsabilizadas pela miocitólise focal observada em estudos de necropsia e também em espécimes de biópsias que mostravam espessamento importante da membrana basal celular (FERRANS, 1988).

Baseando-se na distribuição focal da necrose celular e subsequente fibrose intersticial reparativa, distúrbios isquêmicos transientes de baixa intensidade e pequena duração têm sido postulados como sendo os mecanismos causadores da cardiomiopatia chagásica (MORRIS, 1990; ROSSI, 1990). Dentre os mecanismos que levam à formação dos aneurismas nos pacientes chagásicos, os infartos coalescentes têm sido propostos como mecanismos causais que ocorrem pela não oposição da superestimulação simpática (OLIVEIRA, 1985).

Uma substancial proporção de pacientes chagásicos apresenta queixa de dor torácica que lembra angina em localização e característica, mas esta dor não tem relação consistente com esforço e não é aliviada por nitratos. Muitos pacientes têm concomitantes alterações do segmento ST e ondas Q compatíveis com áreas ventriculares eletricamente inativas. Apesar destes achados, que sugerem a ocorrência de isquemia coronariana, as coronariografias e os

estudos de necropsia invariavelmente demonstram a ausência de doença obstrutiva significativa em níveis epicárdicos (GURGEL, 2007). Estes dados sugerem o conceito de uma regulação de fluxo sanguíneo miocárdico anormal ao nível microvascular (TORRES, 1995). As coronárias não apresentam obstrução ao fluxo, porém este se faz de maneira lenta (MARIN-NETO, 1995).

3.2.3 Dano miocárdico diretamente relacionado à persistência de parasitismo

A cardiomiopatia chagásica é essencialmente uma miocardite, e o processo inflamatório, ainda que mais discreto na fase aguda, é clinicamente silencioso, mas incessante nas fases indeterminada e crônica da doença (LOPES, 1975; BARRETO, 1986; CARRASCO GUERRA, 1987). A prevalência de miocardite se correlaciona com a severidade da falência cardíaca e uma significativa relação entre dilatação ventricular, mudanças inflamatórias e fibrose já foi descrita em modelos animais (BILATE, 2003). A progressão clínica e a taxa de sobrevivência são piores na doença chagásica quando comparada com as cardiomiopatias dilatadas não inflamatórias (FREITAS, 2005).

Recentes estudos têm questionado a efetiva participação parasitária na gênese do dano miocárdico durante a fase crônica da doença (KALIL, 1996). Técnicas provavelmente insensíveis à detecção do parasita podem ter sido utilizadas para comprovar a relação entre sua presença e as áreas de fibrose observadas no miocárdio (TARLETON, 2001). Com o uso da imunohistoquímica, da reação da polimerase em cadeia e da hibridização *in situ* foi possível identificar antígenos ou genoma do parasita em áreas focais de inflamação (HIGUCHI, 1993; JONES, 1993; BELLOTTI, 1996; AÑEZ, 1999). O exato mecanismo pelo qual o parasitismo causa dano tecidual na fase crônica é indeterminado e ainda que o dano direto do parasita ao miocárdio seja uma possibilidade não comprovada e a apoptose seja descrita nas fases mais avançadas da insuficiência cardíaca, a estimulação de respostas

imunológicas contra o parasita e contra tecidos próprios do indivíduo parece ser a causa provável de inflamação e miocitólise.

Evidências de recrudescência do parasitismo têm sido relatadas em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (RIARTE, 1999). Há ainda relatos de diferentes freqüências de recidivas quando se comparam diferentes esquemas de imunossupressão pós-transplante cardíaco em pacientes chagásicos (azatioprina contra o micofenolato de mofetil além das demais drogas imunossupressoras) (BACAL, 2005). Estes relatos evidenciam a retomada do parasitismo no músculo miocárdico em situações de queda da imunidade individual. Os pacientes infectados pelo HIV e com sorologia positiva para o *T. cruzi* têm indicação, durante as fases de imunossupressão acentuada e comprovada reativação parasitária, de usar benzonidazol por 60 dias. Aqueles tratados por reativação que alcançaram remissão clínica completa e negatificação parasitológica, principalmente quando apresentarem $CD4 < 200$ células/mm³ fazem uso de benzonidazol três vezes por semana como profilaxia secundária (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2006).

3.2.4 Respostas imunológicas

Como a intensidade da parasitemia não está diretamente relacionada à evolução clínica de alguns pacientes na forma crônica da doença de Chagas, algum outro fator deve corroborar com a persistência parasitária para justificar a progressão desses pacientes para o dano miocárdico progressivo e incessante. A quebra da tolerância imunológica e conseqüentemente o dano miocárdico poderiam ser secundários a uma resposta originalmente protetora direcionada a um antígeno parasitário que teria estrutura molecular similar a componentes miocárdicos específicos.

Na fase crônica da infecção, o padrão de citocinas se caracteriza pelo aumento dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e se mantém ativado em direção às citocinas dos linfócitos T helper 1, como o interferon gama, com a supressão das citocinas dos linfócitos T helper 2, como a interleucina 4 (IL-4). Além disso, as células mononucleares CD4 produzem mais interferon gama e menos interleucina 10 (IL-10) que os pacientes chagásicos na fase indeterminada (ABEL, 2001; FERREIRA, 2003; GOMES, 2003). Estes dados sugerem a resposta dos linfócitos T helper 1 exacerbada nos pacientes que evoluem para a cardiomiopatia chagásica crônica (FERREIRA, 2003). Evidências sugerem envolvimento cardíaco mais severo em pacientes com níveis elevados do fator de necrose tumoral alfa (DRIGO, 2005).

Assim, vários mecanismos tendem a explicar as alterações fisiopatológicas encontradas na doença de Chagas, o que poderia orientar o desenvolvimento de terapêuticas mais direcionadas a não progressão do dano miocárdico. Entretanto, pela complexidade das relações acima descritas, ainda não se encontrou uma direção terapêutica capaz de impedir a progressão da doença.

3.3 As bradiarritmias na doença de Chagas

3.3.1 Conceitos

Normalmente definida como menos de sessenta sístoles por minuto, a bradicardia pode normalmente ser encontrada em atletas de desempenho profissional, refletindo um estado de bom condicionamento físico. Entretanto, a fundamental diferença entre a normalidade e a patologia existe no fato de que estes indivíduos são capazes de aumentar sua frequência cardíaca em situações de demanda cardiovascular, como por exemplo, nos exercícios físicos,

durante episódios de febre ou estresse emocional, o que não é observado nos estados patológicos (ÁLVARES, 1985).

O espectro de manifestações das bradiarritmias inclui:

- ✓ Bradicardia sinusal: em que o ritmo é sinusal, porém com frequência ventricular inferior a sessenta batimentos;
- ✓ Parada sinusal: onde o nódulo sinusal não se despolariza, deixando de haver a inscrição da onda P no momento esperado do ECG e emergindo um marcapasso acessório para comandar o ritmo, o qual pode ter origem no átrio, na junção AV ou nos ventrículos.
- ✓ Bloqueio sino-atrial: na situação em que o estímulo gerado pelo nódulo sinusal é bloqueado em sua saída para o átrio, de modo que não ocorre a despolarização atrial, não se observando onda P no ECG. Pode-se eventualmente observar, no bloqueio sino-atrial 2:1 queda da frequência cardíaca pela metade, com o intervalo RR tornando-se o dobro do observado anteriormente.
- ✓ Bloqueio átrio-ventricular: Quando há comprometimento da condução átrio-ventricular, alguns estímulos gerados no nódulo sinusal não conseguem chegar aos ventrículos. Isto pode ser devido à lesão do nódulo átrio-ventricular, do feixe de His ou dos fascículos. Pode ser do segundo grau, subdividido em Mobitz tipo I (em que se pode observar o fenômeno de Wenckebach, que é o aumento progressivo do intervalo PR até que a onda P não seja acompanhada de despolarização ventricular) e Mobitz tipo II (em que subitamente há a perda da condução átrio-ventricular, inscrevendo-se

ondas P sem a despolarização ventricular na ausência de aumento do intervalo PR precedente ao bloqueio). Ou pode ser do terceiro grau, onde há completa dissociação entre a despolarização e conseqüente contração atrial e a despolarização ventricular, que passa a ocorrer pelo aparecimento de um foco situado abaixo do nível do bloqueio. Quando o bloqueio ocorre no nódulo AV, em geral surge um foco no feixe de His, que emite estímulos em uma freqüência média de 40 batimentos por minuto, originando complexos QRS de morfologia e duração normais, a não ser que haja bloqueio de ramo concomitante. Quando o bloqueio está situado mais abaixo, por exemplo no feixe de His ou fascículos, o estímulo se origina nas fibras de Purkinje, num foco com baixa freqüência (30 a 40 batimentos por segundo), com complexos QRS alargados, espessados, com morfologias semelhantes a extrassístoles ventriculares. Pode-se observar o ritmo supraventricular comandando os átrios (sinusal ou até mesmo a fibrilação atrial) e um ritmo idioventricular comandando os ventrículos, provocando complexos QRS dissociados das ondas P.

3.3.2. Estudos sobre bradicardia na doença de Chagas

Na cardiopatia chagásica crônica, as bradiarritmias têm importância aumentada por sua freqüência e gravidade. A sintomatologia relacionada varia desde astenia, com episódios de tonteados, que muitas vezes evoluem para pré-síncope e/ou síncope podendo propiciar crises convulsivas, até quadros de insuficiência cardíaca e o extremo arritmico, a morte súbita.

O substrato para estas ocorrências parece estar relacionado a um acometimento inflamatório com resultante fibrose do nódulo sinusal e do sistema de condução, prejudicando o automatismo e a condutividade tecidual (ANDRADE, 1978). O acometimento fibrótico do

sistema de condução, associado à infiltração gordurosa, atrofia e fragmentação das fibras condutoras, tortuosidade e dilatação do sistema venoso e capilar, além de fibrose intimal e da média estariam fortemente relacionados às alterações do ECG (ANDRADE, 1978). Todas estas evidências ressaltam a importância do acometimento do sistema de condução pelo processo patológico. A consequência clínica desses eventos é a ocorrência das mais diferentes arritmias e morte súbita, preocupando, neste momento, a necessidade de implante de marcapassos definitivos em pacientes sintomáticos ou com bradiarritmias graves. Em 1987, estimativa de gastos predominantemente estatais para custear marcapassos e cirurgias de megavísceras aproximou-se de \$250 milhões (Dias 1987), demonstrado o peso financeiro destas manifestações. Considerando-se que a maior parte dos indivíduos com cardiopatia chagásica se encontra em idade produtiva, cerca de 45% têm menos de 50 anos (JUNIOR, 1990), o custo para a sociedade brasileira é gigantesco.

Clinicamente os pacientes com doença de Chagas toleram mal o bloqueio átrio-ventricular total, haja visto que esta bradiarritmia reduz de forma importante o débito cardíaco, além de propiciar o aparecimento de outras perigosas arritmias, como a taquicardia e a fibrilação ventriculares. Geralmente pode-se suspeitar desta bradiarritmia quando ocorrem sintomas de baixa perfusão cerebral (tonturas, vertigens, escurecimento visual, síncope ou convulsões) ou insuficiência cardíaca em vigência de baixa frequência cardíaca ao exame físico.

A prevalência de BAVT é extremamente variável na literatura, tendo sido encontrada de 3% a 20% (ALBANESI FILHO, 1991). Não houve menção à presença ou não de disfunção ventricular ou à etiologia do BAVT. São estudos em que se relata a frequência dos bloqueios tendo sido objetivada análise de outras variáveis. Com os métodos mais modernos de investigação, têm sido relatadas diversas alterações eletrofisiológicas que poderiam estar relacionadas à evolução para bradicardias sintomáticas, entretanto, não se encontrou adequada

correlação com o grau de disfunção ventricular esquerda.

Sabe-se que em experimentos animais, o soro de pacientes chagásicos tem a propriedade de inibir a condução átrio-ventricular e induzir bradicardia, provavelmente por estimular receptores muscarínicos, efeito parcialmente revertido por atropina (DE OLIVEIRA, 1997). A hipótese de participação autoimune têm sido relatada já algum tempo, entretanto, o ineditismo e a especificidade deste relato mostram, por correlação, a possível importância para os pacientes chagásicos crônicos. Não só a fibrose e inflamação seriam causas de bradicardia como também a produção de auto-anticorpos poderia estar relacionada com estes eventos. Se a produção destes puder ser demonstrada em estágios precoces do acometimento cardíaco, sem que haja necessariamente disfunção ventricular, a ocorrência de arritmias poderia ser justificada por um mecanismo auto-imune, e portanto, reversível ou controlável com medicamentos que pudessem inibir esta produção.

Desde o início das descrições da doença de Chagas há relatos sobre a incidência das alterações do ECG com referência ao progressivo acometimento do sistema de condução e nó sinusal conforme o indivíduo se torna mais idoso. Os distúrbios de condução foram descritos em todos os estudos que acompanharam prospectivamente os pacientes após fase aguda ou mesmo nas fases crônicas. Frequências variáveis de distúrbios de condução e, sobretudo, dos diferentes graus de bloqueio átrio-ventricular foram relatadas.

PUIGBÓ e colaboradores (1966) descrevem aproximadamente 6% dos pacientes estudados como sendo portadores de distúrbios átrio-ventriculares. MOLERO e colaboradores (1973) relatam 22% de ECGs evidenciando bradicardia na primeira avaliação transversal de seu acompanhamento e 25% de novos eventos bradicárdicos após revisão dos pacientes (em 4 anos). Em sua casuística, a variabilidade de idade foi grande (5 a 60 anos), entretanto, o grupo etário entre 25-40 anos foi o que teve maior incidência de novos casos de cardiopatia, demonstrando, na opinião do autor, o papel do ECG em determinar novos casos e a

progressão daqueles sem cardiopatia. Não se detém ou analisa o papel da bradicardia no grupo que evoluiu para cardiopatia, e como já mencionado anteriormente, não traça correlação com o grau de função ventricular esquerda.

No estudo de Albanese Filho (1991), parte-se de um grupo de 36 pacientes com cardiopatia crônica, evidenciada pelo aneurisma apical na ventriculografia. Após um período médio de 82,63 meses de acompanhamento encontra-se uma incidência de 33% de pacientes que necessitaram de marcapasso definitivo por bradicardia sintomática (20% por BAVT, 11% por disfunção do nó sinusal e 1,8% por parada sinusal). Ressalte-se o número muito pequeno de pacientes, que pode ter sofrido viés. Certamente esta incidência pode estar superestimada pela gravidade dos pacientes selecionados para o estudo (pacientes cardiopatas acompanhados em centro especializado em área não endêmica de doença de Chagas – o que, segundo alguns autores, não corresponderia ao prognóstico da infecção das áreas endêmicas) e mesmo com a correlação entre o aneurisma apical e insuficiência cardíaca mostrando-se significativa, não houve, por parte dos autores, preocupação em subdividir os pacientes que necessitaram de marcapasso definitivo em grupos de acordo com a função ventricular para acompanhamento evolutivo. A curva de sobrevivência mostra tempo médio de 42 meses livre de eventos para os pacientes sem disfunção miocárdica em comparação aos portadores de falência cardíaca, mas não faz nenhuma estratificação quanto aos implantes de marcapasso, o que seria extremamente interessante de ser analisado evolutivamente.

DIAS e KLOETZEL (1968) ao estudarem os ECGs de 1088 indivíduos de Bambuí, com sorologia positiva, em acompanhamento ambulatorial por 18 anos encontraram mortalidade global de 16%, com incidência de 2,2% de BAVT nesta população, não tendo sido descrita incidência de doença do nó sinusal ou grau de disfunção ventricular (provavelmente pela indisponibilidade da ecocardiografia). Pelo longo período de estudo, houve grande perda de seguimento (41% - 451 pacientes), o que pode ter subestimado a

incidência anual desta bradiarritmia.

PORTO (1964) relata incidência de 3% de BAVT em sua casuística. Seu estudo levou em consideração eletrocardiogramas de 503 pacientes provenientes de ambulatórios, divididos em 2 grupos de acordo com a evolução clínica (mortos x vivos) acompanhados por períodos variáveis de tempo (2, 3 e 5 anos). A bradiarritmia foi duas vezes mais freqüente nos casos fatais. Afirma, portanto, tratar-se de pacientes com evolução maligna, por provável mecanismo de acometimento fibrótico do sistema de condução. A mortalidade desses indivíduos foi alta para um período de três anos com 50-75% de mortes em menos de um ano. Essas freqüências poderiam ser justificadas pela ausência da ampla disponibilidade da estimulação cardíaca artificial, além da exígua farmacoterapia, hoje disponível. Novamente não se dispõe de dados referentes ao grau de disfunção ventricular ou até mesmo a incidência de disfunção do nó sinusal.

RASSI JR e colaboradores (1995), em seu artigo de análise de arritmias ventriculares na doença de Chagas, relatam análise de Holter de 200 pacientes chagásicos crônicos assintomáticos ou oligossintomáticos, livres da ação de drogas antiarrítmicas, atendidos em consultas de rotina e estudados por apresentarem qualquer alteração no ECG convencional. Neste estudo transversal a prevalência de BAVT foi de 0,5% (1 caso) com relato de coexistência de taquicardia ventricular sustentada e bradiarritmias em 6% dos casos. Outro estudo do mesmo grupo (RASSI, 1992), ressalta a ocorrência de associação de arritmias ventriculares em pacientes com BAVT, enfatizando a reduzida expectativa de sobrevida e a elevada prevalência de morte súbita neste grupo de pacientes. Certamente por apresentarem arritmias ventriculares e disfunção, estes pacientes estejam sob maior risco de eventos como a morte súbita.

IANNI e colaboradores (2001), ao estudar por 15 anos, 160 pacientes na forma indeterminada da cardiopatia chagásica crônica, com função ventricular normal, encontraram

0,6% (1 caso) de incidência de BAVT, enfatizando caráter benigno deste estágio da dC.

Em resumo, a revisão da literatura sobre bradiarritmias na doença de Chagas revela número pequeno de estudos, com incidência bastante variável do desfecho, em populações pequenas e/ou selecionadas de pacientes, ou em coortes rurais que não possuíam metodologia adequada para avaliação do acometimento miocárdico (análise objetiva da função ventricular) nem recursos terapêuticos modernos. O impacto da bradiarritmia na mortalidade dos pacientes não pôde ser adequadamente avaliada nestes estudos devido a não utilização de modelos multivariados que ajustassem para outros preditores de mortalidade (principalmente a função ventricular). Além disso nenhum destes estudos procurou determinar possíveis preditores das bradiarritmias.

Neste contexto, a presente dissertação pretende contribuir para uma maior compreensão da importância das bradiarritmias que necessitam de implante de marca-passo definitivo na fase crônica da doença de Chagas, analisando sua incidência, tipos de bradiarritmias, preditores e impacto na sobrevida.

CAPÍTULO 4

PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Este trabalho faz parte de um projeto amplo e multidisciplinar de pesquisa em doença de Chagas, iniciado em 1988 a partir da reestruturação do Hospital Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, e da criação do Grupo de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas. A associação do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) com o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, permitiu a criação de um projeto interinstitucional, cujo principal objetivo foi realizar um estudo longitudinal da morbi-mortalidade da fase crônica da doença de Chagas em um grande centro urbano, através do acompanhamento de uma coorte de pacientes residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro.

Foram incluídos no projeto pacientes encaminhados à Fundação Oswaldo Cruz com diagnóstico prévio ou suspeita diagnóstica de doença de Chagas, que têm o diagnóstico sorológico confirmado no Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz e concordaram em permanecer em acompanhamento no ambulatório do IPEC. Após confirmação sorológica, todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-epidemiológica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica na semana de admissão, conforme metodologia descrita nas seções seguintes. Os dados obtidos na avaliação inicial e no acompanhamento ambulatorial foram coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados, no programa *SPSS*, onde foram analisados.

Para realização do presente estudo foram analisados os dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos obtidos na avaliação inicial e no período de acompanhamento, disponíveis nos bancos de dados.

4.2 Seleção de Pacientes

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos, no estudo, pacientes admitidos consecutivamente no período de março de 1990 a dezembro de 2006, com sorologias positivas para doença de Chagas, que concordaram em manter acompanhamento no ambulatório do IPEC. O grupo de pacientes recrutados no período de março de 1990 a março de 2002 teve o seu seguimento encerrado em março de 2003. O grupo de pacientes admitidos entre abril de 2003 e dezembro de 2006 teve o seu seguimento encerrado em dezembro de 2007. Em ambos os períodos de recrutamento adotou-se o objetivo de manter um acompanhamento mínimo de 1 ano, período considerado necessário para que o desfecho em estudo pudesse ocorrer.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios:

- ✓ Pacientes que não completaram o protocolo inicial de admissão;
- ✓ Pacientes que após a realização dos exames admissionais optaram por não manter acompanhamento no IPEC (retornaram ao serviço médico de origem);
- ✓ Pacientes que foram admitidos para acompanhamento já portadores de MP definitivo;
- ✓ Pacientes com evidências clínicas de cardiomiopatia não-chagásica, confirmada com exames complementares como ecocardiograma e coronariografia.

4.3 Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* no Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, através de 3 técnicas sorológicas distintas:

- a) hemaglutinação indireta: positiva em caso de títulos superiores a 1/64;
- b) imunofluorescência indireta: positiva em caso de títulos superiores a 1/80;
- c) teste imunoenzimático (ELISA, “*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*”): positiva quando superior a 1,2 (razão entre a densidade ótica e o valor limiar de reatividade).

O diagnóstico sorológico da doença de Chagas foi realizado quando pelo menos duas das três técnicas empregadas foram positivas. Em caso de resultados incongruentes ou limítrofes, novas amostras foram colhidas e testadas. Na persistência de resultados incongruentes, a prioridade foi dada ao resultado do teste de imunofluorescência indireta.

4.4 Protocolo de Avaliação

4.4.1 Avaliação Clínica

O exame clínico foi realizado na consulta inicial de todos os pacientes com sorologia positiva, sem conhecimento dos resultados de qualquer método complementar. Anamnese dirigida, história epidemiológica e exame físico foram realizados com especial atenção à presença de sinais e sintomas cardiovasculares relacionados à cardiopatia chagásica. Os dados clínicos foram registrados em ficha específica, baseada nas recomendações contidas no relatório técnico n° 1 do CNPq (1974) sobre a epidemiologia da doença de Chagas – objetivos e metodologia dos estudos longitudinais.

Consultas ambulatoriais foram realizadas com objetivo de estabelecer o

acompanhamento clínico dos pacientes com cardiopatia chagásica. A periodicidade de acompanhamento variou de acordo com a gravidade da forma clínica. Os pacientes tinham a sua disposição atendimento ambulatorial, bem como a possibilidade de serem atendidos pelo serviço de pronto-atendimento, quando fora dos dias de consulta. Este atendimento foi realizado por médicos infectologistas que contavam com o auxílio dos cardiologistas para o manejo clínico dos pacientes que apresentavam disfunção ventricular ou evidências de descompensação clínica.

4.4.2 Avaliação Eletrocardiográfica

Eletrocardiograma de doze derivações foi realizado na admissão à coorte em todos os pacientes, em repouso, com um registro longo em D2 (30 segundos) para avaliação de arritmias. Anualmente, a critério do médico assistente, ou em qualquer situação em que fosse detectada alteração do ritmo cardíaco ou que fosse referida pelo paciente qualquer sintomatologia compatível com alteração do ritmo era realizada nova avaliação eletrocardiográfica.

Os traçados foram analisados de forma independente por dois observadores. Em caso de discordância entre as 2 análises (variação interobservador), um diagnóstico de consenso é obtido após discussão conjunta do traçado eletrocardiográfico.

A análise eletrocardiográfica é realizada de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares. As alterações eletrocardiográficas são classificadas de acordo com os critérios da New York Heart Association (. O código de Minnesota (ROSE, 1982), modificado para doença de Chagas (MAGUIRE, 1982) foi utilizado para padronizar a interpretação do eletrocardiograma.

4.4.3 Avaliação Radiológica

Todos os pacientes foram submetidos a estudo radiológico do tórax, na incidência pósterio-anterior e perfil esquerdo com esôfago contrastado. A identificação de cardiomegalia foi feita pelo índice cárdio-torácico superior a 0,5.

A análise das radiografias foi realizada por uma observadora independente, radiologista, de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares.

4.4.4 Avaliação Ecocardiográfica

Ecocardiograma uni e bidimensional foi realizado em todos os pacientes pelo mesmo ecocardiografista. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais para-esternais, supra-esternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares).

A função sistólica global do VE foi avaliada de forma objetiva ao modo M, através do cálculo da FE pelo método de Teicholz e Kreulen (1976), sendo classificada em: normal ($FE \geq 55\%$), levemente deprimida ($45\% \leq FE < 55\%$), moderadamente deprimida ($35\% \leq FE < 45\%$) ou gravemente deprimida ($FE < 35\%$).

Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica (XAVIER, 1997), a função sistólica global do VE também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida (AMICO, 1989).

Alterações segmentares detectadas pela avaliação subjetiva também foram relatadas,

sendo descritas como normal, hipocinesia para as hipocontráteis, acinesia para as regiões sem espessamento sistólico durante o ciclo cardíaco e discinesia quando apresentavam movimento contrátil de abaulamento durante a sístole ventricular.

4.4.5 Avaliação por Holter e estudo eletrofisiológico

Os pacientes que referiram sintomas compatíveis com baixo débito cardíaco e que apresentavam ECG sem alterações de ritmo ou alterações de frequência cardíaca foram submetidos à avaliação por Holter para diagnóstico de possíveis bradiarritmias e de sua correlação com os sintomas. A avaliação do Holter foi feita por examinador independente, informado apenas do diagnóstico da doença de Chagas e da sintomatologia referida pelo paciente. Nos casos em que a causa da sintomatologia permanecia indefinida após a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas, estudo eletrofisiológico foi indicado para esclarecimento diagnóstico.

4.5 Constituição e tipo da Coorte

Esta é uma coorte de fase crônica de dC. O momento de início da coorte é o momento de chegada ao IPEC com realização de avaliação admissional completa e não o início da doença. Os pacientes foram, portanto, recrutados em pontos diferentes no curso da doença de Chagas e a descrição dos eventos, como as curvas de sobrevida, tiveram como ponto de partida a entrada na coorte. Apesar de não ser a forma ideal, já que para estudos prognósticos dever-se-ia usar uma coorte dita de origem (de fase inicial), na qual um grupo de pessoas é reunida em torno do início de sua doença e então acompanhado, poucos estudos deste tipo

foram feitos na doença de Chagas, ainda assim com limitações. Como a doença de Chagas aguda é frequentemente sub-clínica, somente os casos mais graves são diagnosticados, o que determina um viés de seleção, já que a gravidade da fase aguda guarda relação com a gravidade da fase crônica (DIAS, 1982). Além disso, a natureza lentamente progressiva da doença de Chagas na sua fase crônica dificulta o acompanhamento destes pacientes, já que muitos anos são necessários até o aparecimento dos eventos, o que resulta em importantes perdas de seguimento.

4.6 Definição de Evento

4.6.1 Bradiarritmia com necessidade de marca-passo definitivo

Foi considerado desfecho do presente estudo a ocorrência de qualquer bradiarritmia de origem sinusal ou átrio-ventricular com necessidade de implante de marca-passo definitivo durante o período de acompanhamento descrito.

Marcapasso definitivo foi indicado de acordo com as recomendações das diretrizes vigentes durante o período de acompanhamento. De uma forma geral, este dispositivo é indicado nas situações abaixo:

Doença do nó sinusal, caracterizada pelo espectro de distúrbios eletrocardiográficos e eletrofisiológicos que envolvem o nódulo sino-atrial e suas conexões associados a sintomas.

Bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau (BAV 1G) associado a síncope, pré-síncope ou tonturas com agravamento por estimulação atrial ou teste farmacológico ou BAV 1G com sintomas conseqüentes a falta de sincronismo átrio-ventricular.

Bloqueio átrio-ventricular do segundo grau (BAV 2G) permanente ou intermitente,

irreversível, independente do tipo e localização, com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral e/ou insuficiência cardíaca conseqüentes a bradicardia. BAV 2G Mobitz II assintomático, permanente ou intermitente e irreversível.

Flutter ou fibrilação atrial, com períodos de resposta ventricular baixa, em pacientes com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral e/ou insuficiência cardíaca conseqüentes a bradicardia.

BAVT permanente ou intermitente, irreversível, de qualquer etiologia ou local, com sintomas de hipofluxo cerebral e/ou insuficiência cardíaca conseqüente a bradicardia; Adquirido, irreversível, assintomático, com frequência cardíaca média inferior a 40 batimentos/minuto.

Bloqueio de ramo alternante com síncope, pré-síncope ou tonturas recorrentes. Bloqueio bifascicular, associado ou não a BAV 1G, com episódios sincopais sem documentação de BAVT paroxístico, afastadas outras causas de sintomas.

Os pacientes que procuravam atendimento no serviço de pronto-atendimento ambulatorial do IPEC e apresentavam bradi-Mp foram levados ao implante de marcapasso definitivo no hospital universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), retornando, após alta, ao seu acompanhamento clínico habitual no IPEC e iniciando acompanhamento do marcapasso com o ambulatório de arritmia do serviço de cardiologia do HUCFF.

Aqueles pacientes que não procuraram o IPEC na vigência de bradiarritmias e em quem foram implantados marcapassos definitivos em locais que não o HUCFF, iniciaram seu acompanhamento com os serviços de arritmia responsáveis pelo implante e mantiveram o seu acompanhamento no IPEC, tendo sido recuperadas todas as informações relevantes ao contexto do implante através da troca de relatórios médicos, cópias de eletrocardiogramas ou qualquer informação interinstitucional.

4.6.2 Morte por Chagas e morte geral

Os óbitos foram classificados como de origem chagásica ou geral. Foram considerados óbitos de origem chagásica os causados por:

a) Morte súbita: definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência dentro de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável.

b) Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de IC descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações (BESTETTI, 1994).

c) Morte por um evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio cerebral isquêmico sistêmico, presumivelmente embólico, segundo critérios do estudo TOAST (ADAMS, 1993).

Os demais óbitos foram considerados como óbitos por causas gerais.

4.7 Tratamento farmacológico

Através de freqüente e contínuo contato com o serviço de farmácia, os pacientes retiraram os medicamentos prescritos pelos médicos assistentes na farmácia do IPEC. Controle sobre a quantidade de medicação fornecida, bem como sobre a disponibilidade das drogas utilizadas para manejo da cardiopatia chagásica é fundamental para bom manejo clínico dos pacientes, freqüentemente provenientes de nível sócio-econômico baixo e que não poderiam arcar com os custos mensais da obtenção de sua medicação. Ao fornecer a medicação, o IPEC garante maior adesão ao tratamento proposto, permitindo avaliação mais fidedigna da evolução das diferentes formas clínicas e estágios da doença de Chagas.

A terapia farmacológica seguiu as diversas diretrizes publicadas durante o longo

período de acompanhamento para tratamento dos estágios clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com o uso de diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida), IECA (captopril e enalapril), inibidores da aldosterona (espironolactona), betabloqueadores (carvedilol), BRA (losartan) quando indicados e de AAS, varfarina e amiodarona quando necessários.

4.8 Estimativa de parâmetros estatísticos

Os dados deste estudo foram organizados em banco de dados, através de planilha eletrônica, contendo as diferentes variáveis de informações coletadas no acompanhamento dos pacientes (ANEXO). O software estatístico utilizado foi o SPSS versão 15.0.

A incidência de bradiarritmias que motivaram o implante de marcapasso definitivo foi descrita para a população geral da coorte e para subgrupos específicos. Na coorte foram encontrados 25 pacientes que já possuíam marca-passos definitivos, tendo sido excluídos do estudo de incidência.

A distribuição de normalidade foi verificada através do teste de Kolgomorov-Smirnov. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de variáveis contínuas de distribuição não normal e o teste t de Student para aquelas de distribuição normal. O teste de Qui-quadrado foi utilizado na análise univariada para comparar variáveis categóricas e a regressão de Cox foi utilizada para análise multivariada dos preditores do desfecho.

Curvas atuariais de sobrevida de Kaplan-Meier foram construídas para avaliar a probabilidade do evento ao longo do tempo do estudo, tanto no grupo geral dos pacientes, como em subgrupos específicos. O teste log-rank foi utilizado para a comparação das curvas entre os subgrupos analisados (BEWICK, 2004).

O modelo de regressão de Cox permite avaliar a influência simultânea das variáveis explicativas sobre o desfecho (implante de marcapasso), considerando o tempo de observação

livre do evento. Os dados foram previamente analisados de forma a identificar interações entre as variáveis independentes, e outros possíveis problemas que diminuiriam a precisão do modelo de regressão de Cox, como a violação de riscos proporcionais, além de procurar analisar possíveis informações redundantes através da pesquisa de variáveis colineares (CONCATO, 1993).

O nível de significância estabelecido para todos os testes foi de 5%.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 Características gerais da coorte

O grupo de pacientes incluído no estudo foi composto por 1251 indivíduos. As características gerais incluindo dados epidemiológicos, clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e radiográficos estão descritos nas figuras 1, 2, 3 e nas tabelas 1,2 e 3. As variáveis são descritas pelo valor percentual, com o número absoluto (n) entre parênteses, pela média \pm desvio padrão ou mediana quando informado.

5.1.1 Dados epidemiológicos

A média de idade dos pacientes se situou na quinta década de vida, com praticamente 80% dos mesmos nos limites entre 20 e 60 anos (figura 1). Aproximadamente 46% dos pacientes eram provenientes de banco de sangue ou de busca ativa (figura 2) e cerca de 47% dos pacientes eram naturais de estados do nordeste brasileiro (figura 3).

Figura 1: Distribuição populacional por faixas etárias

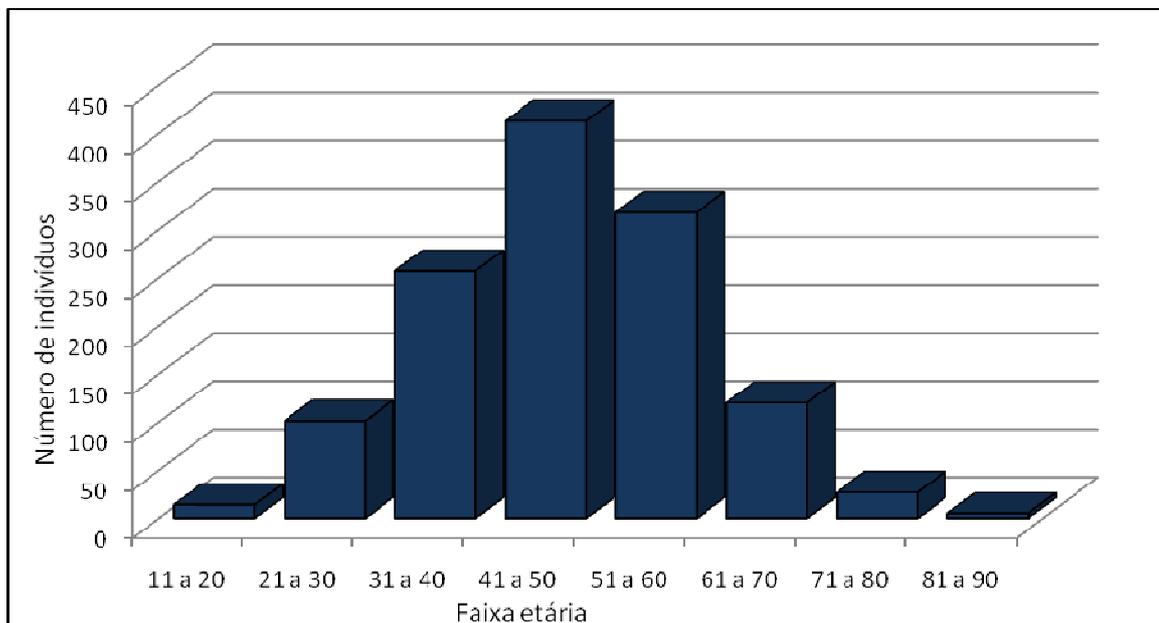


Figura 2: Distribuição por procedência

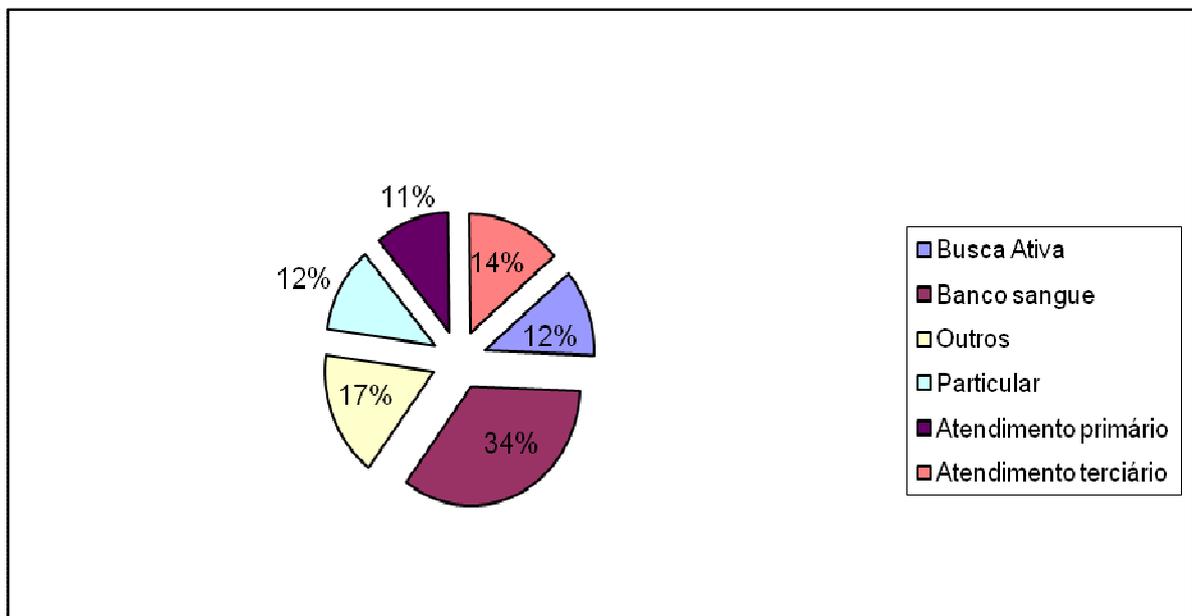
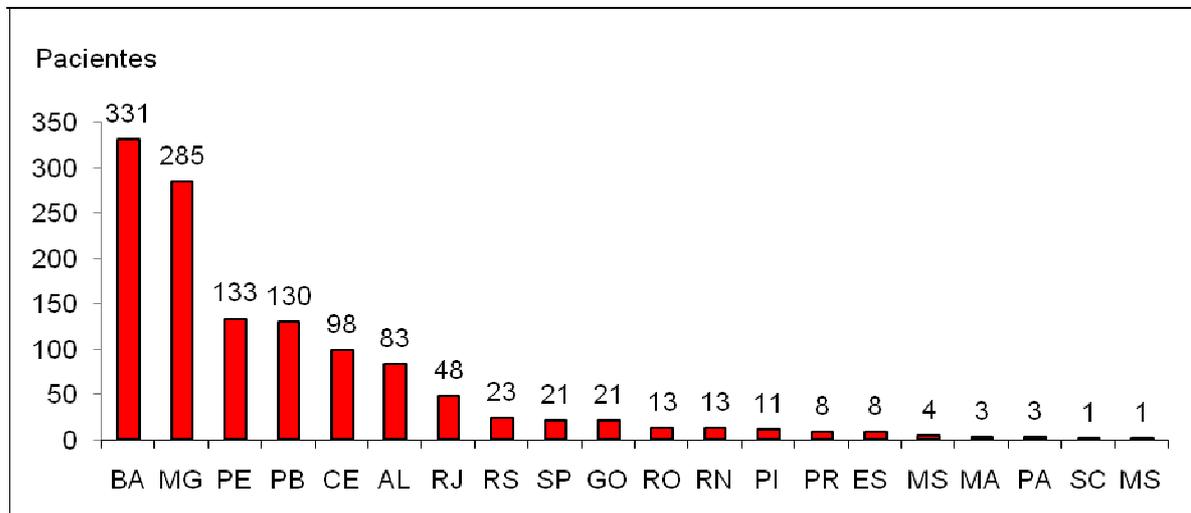
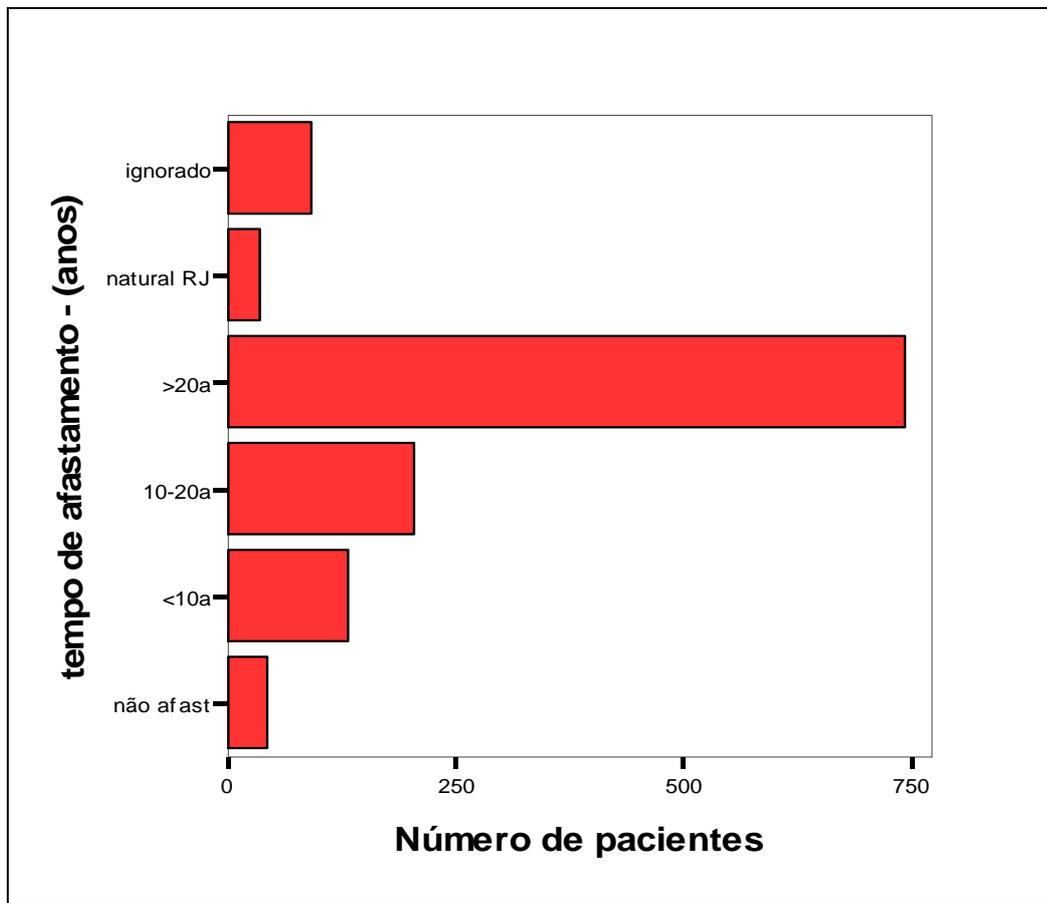


Figura 3: Gráfico da distribuição da naturalidade



A grande maioria dos pacientes (59%) se manteve afastada de seu estado de origem por período de tempo superior a 20 anos (figura 4). Neste critério, incluem-se todos os pacientes que não mais retornaram ao seu território natural para residir. Aqueles que eventualmente visitaram parentes ou passaram pequeno período de tempo em férias não foram computados como tendo retornado ao estado de origem.

Figura 4: Anos de afastamento dos estados de origem



5.1.2 Características clínicas da coorte

Organizando-se os dados da coorte em grupos, um que apresentou bradiarritmia que necessitou do implante de marcapasso definitivo [Bradi-MP (+)] e outro que não apresentou [Bradi-MP Ø], não se observou diferença estatística significativa entre os dois grupos com relação ao sexo, às comorbidades e entre as queixas mais comuns dos pacientes. O grupo de pacientes com Bradi-Mp era ligeiramente mais velho do que o outro grupo (52 ± 10 anos e 47 ± 12 anos – $p=0,001$). De uma forma geral, houve diferença entre os grupos no que se refere à menção de dispnéia como sintoma e maior frequência de eventos como pré-síncope, síncope e

síncope evolutiva no grupo de desfecho, além de maior número de pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca (Tabela 1).

Tabela 1: Características Clínicas da Coorte

	Coorte geral (1251)	Ø Brad-MP^a (1202)	(+) Brad-MP^b (49)	p
Sexo	♂=47,3% (592)	♂=47,2% (567)	♂=51,0% (25)	0,350
HAS	35,8% (448)	35,7% (429)	38,8% (19)	0,382
DM	5,1% (64)	5,0% (64)	--- ^c	0,072
Dispnéia [*]	22,1% (277)	21,2% (255)	44,9% (22)	< 0,001
Dor precordial	14,2% (178)	14,1% (170)	16,3% (8)	0,396
Palpitação	20,5% (257)	20,2% (243)	28,6% (14)	0,110
IC [*]	12,5% (156)	11,3% (136)	38,8% (19)	< 0,001
Pré-síncope [*]	4,7% (59)	4,3% (52)	14,3% (7)	< 0,001
Síncope [*]	4,4% (55)	3,5% (42)	26,5% (13)	< 0,001
Síncope evolutiva [*]	3,6% (45)	2,7% (32)	24,5% (12)	< 0,001
Idade	47 ± 11	47 ± 12	52 ± 10	0,001
PA sistólica ^d	130 (110-140)	125 (110-140)	130 (120-150)	0,023
PA diastólica ^d	81 (70-90)	80 (70-90)	80 (80-90)	0,141
FC ^{* d}	73 (64-80)	72 (64-80)	64 (57-72)	< 0,001

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiência cardíaca congestiva prévia; ^a Ø Brad-MP: Ausência de bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^b (+) Brad-MP: Presença de bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^c Nenhum paciente se enquadrou nesta variável; ^d Variáveis que não obedeceram a distribuição normal, valores da mediana (percentil 25-percentil 75); * denota diferença estatística significativa entre os grupos para um valor de p <0,05.

5.1.3 Variáveis ecocardiográficas e radiológicas

Na Tabela 2 foram relacionadas variáveis ecocardiográficas e radiográficas. Do ponto de vista ecocardiográfico, os pacientes com bradi-Mp apresentaram maiores diâmetros cavitários, menor fração de ejeção, evidências de disfunção miocárdica com maior frequência de disfunção sistólica e diastólica. A frequência de aneurisma ventricular foi significativamente maior nos pacientes que receberam marcapasso, assim como houve maior detecção de cardiomegalia (ICT>0,5).

Tabela 2: Características ecocardiográficas e radiológicas

	Coorte geral (1251)	Ø Brad-MP^a (1202)	(+) Brad-MP^b (49)	p
VEs ^c	36 (29-38)	33 (29-37)	40 (32-49)	< 0,001
VEd ^c	53 (48-56)	51 (48-55)	55 (50-63)	< 0,001
FE ^c	61 (56-70)	65 (58-70)	52 (37-65)	< 0,001
Função Sistólica				
Normal [*]	78,1% (977)	79,3% (953)	48,9% (24)	
Disf. Leve [*]	7,1% (89)	7,0% (84)	10,2% (5)	< 0,001
Disf. Moderada [*]	6,5% (81)	6,0% (72)	18,3% (9)	
Disf. Grave [*]	8,3% (104)	7,7% (93)	22,4% (11)	
Função diastólica				
Normal [*]	50,7% (635)	52,0% (625)	20,4% (10)	
Indeterminada [*]	18,7% (234)	17,5% (210)	49,0% (24)	< 0,001
Grau I [*]	24,1% (301)	24,0% (289)	26,5% (13)	
Grau II [*]	4,4% (55)	4,5% (54)	2,0% (1)	
Graus III e IV [*]	2,1% (26)	2,1% (25)	2,0% (1)	
Aneurisma VE[*]	12,5% (157)	11,7% (141)	32,7% (16)	< 0,001
Radiografia tórax				
ICT>0,5 [*]	21,4% (205)	20,2% (186)	52,8% (19)	< 0,001

^a Pacientes que não apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^b Pacientes que apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; Grau I: Déficit de relaxamento; Grau II: Pseudonormal; Grau III: Restritivo reversível; Grau IV: Restritivo irreversível; ICT: Índice cardio-torácico; ^c Variáveis que não obedeceram a distribuição normal, valores da mediana (percentil 25-percentil 75);

* denota diferença estatística significativa entre os grupos para um valor de $p < 0,05$.

5.1.4 Variáveis eletrocardiográficas

Eletrocardiograma alterado foi muito mais freqüente no grupo que desenvolveu bradi-Mp. Em relação às variáveis eletrocardiográficas, a alteração mais freqüente do ECG foi a associação BRD + BDAS. Houve diferença estatística significativa, entre os grupos, na maior freqüência de BAV de primeiro grau, BAV de segundo grau Mobitz 2, na presença de extrasístole ventricular e na freqüência de arritmia sinusal (Tabela 3).

Tabela 3: Variáveis eletrocardiográficas

	Coorte geral (1251)	Ø Brad-MP ^a (1202)	(+) Brad-MP ^b (49)	p
ECG				
Normal [*]	44,0% (551)	45,7% (549)	4,1% (2)	< 0,001
BRE [*]	2,6% (33)	2,4% (29)	8,2% (4)	0,037
BRD [*]	16,5% (207)	16,0% (196)	22,4% (11)	0,048
BDAS	7,5% (94)	7,5% (91)	6,1% (3)	0,510
BRD+BDAS [*]	23,9% (299)	22,5% (271)	57,1% (28)	< 0,001
BAV 1G [*]	4,0% (51)	0,4% (43)	16,3% (8)	0,001
BAV 2G M1	0,8% (11)	0,7% (9)	4,0% (2)	0,066
BAV 2G M2 [*]	0,2% (3)	-- ^c	6,1% (3)	< 0,001
APRV	9,0% (113)	9,2% (110)	6,1% (3)	0,338
EV [*]	19,3% (242)	18,9% (228)	28,6% (14)	0,037
ZEI	4,1% (51)	4,1% (50)	2,0% (1)	0,604
Arritmia sinusal [*]	4,7% (59)	4,4% (53)	12,2% (6)	0,024

BRE: Bloqueio do ramo esquerdo; BRD: Bloqueio do ramo direito; BDAS: Bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; BRD + BDAS: Bloqueio do ramo direito com bloqueio divisional ântero-superior esquerdo; BAV 1G: Bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau; BAV 2G M1: Bloqueio átrio-ventricular do segundo grau Mobitz 1; BAV 2G M2: Bloqueio átrio-ventricular do segundo grau Mobitz 2; APRV: Alteração primária da repolarização ventricular; EV: Extra-sístole ventricular; ZEI: Zona eletricamente inativa; ^a Pacientes que não apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^b Pacientes que apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^c Não houve casos; * denota diferença estatística significativa entre os grupos para um valor de p < 0,05.

5.2 Análise do seguimento

5.2.1 Tempo de Seguimento

Os pacientes foram acompanhados por período de tempo médio de 63 ± 41 meses (faixa de 1 a 156 meses) ou 6579 pacientes-ano.

Houve 10,1% de abandonos (126), considerados desta forma quando não se conseguiu contato por meio telefônico ou quando não houve resposta à tentativa de contato por telegrama. Os que responderam a contato telefônico, esclarecendo questionamentos relativos aos desfechos do acompanhamento perfizeram 4,4% pacientes (55) do grupo total. Todos

foram convidados a retornar ao IPEC para acompanhamento. Aqueles que permaneceram na coorte pelo tempo mínimo, mas que não puderam mais ser acompanhados por motivo de viagem para outro domicílio e que comunicaram ao médico assistente a intenção ou necessidade de mudança de domicílio constituíram 3,9% do total de pacientes (49).

O grupo de pacientes que abandonou o estudo tem suas variáveis discriminadas na tabela 4, não tendo sido observada diferença estatística significativa para o conjunto de pacientes que permaneceu em acompanhamento, e conseguinte, participou do estudo.

Tabela 4: Variáveis categóricas e contínuas dos pacientes que abandonaram o estudo em comparação ao grupo que permaneceu no estudo.

	Abandono (126)	Sem abandono (1125)	p
Sexo			
Masculino	50,0% (63)	47,0% (529)	0,294
IC	12,7% (16)	12,4% (139)	0,501
ECG normal	47,6% (60)	43,6% (491)	0,224
BRD	16,7% (21)	16,5% (186)	0,526
BDAS	5,5% (7)	7,7% (87)	0,248
BRD + BDAS	23,8% (30)	23,9% (269)	0,540
BRE	4,0% (5)	2,5% (28)	0,233
ZEI	1,6% (2)	4,4% (49)	0,096
APRV	6,3% (8)	9,3% (105)	0,173
BAV 1G	6,3% (8)	3,8% (43)	0,132
BAV 2G M1	1,6% (2)	0,8% (9)	0,306
Arritmia sinusal	2,4% (3)	5,0% (56)	0,136
EV	16,7% (21)	19,6% (221)	0,251
Eco Normal	74,6% (94)	70,5% (793)	0,196
Eco disf grave	7,1% (9)	8,4% (95)	0,835
Eco disf mod a grave	13,5% (17)	14,9% (168)	0,391
Aneurisma	12,7% (16)	12,5% (141)	0,893

IC: Insuficiência cardíaca congestiva prévia; BRD: Bloqueio do ramo direito; BDAS: Bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; BRD + BDAS: Bloqueio do ramo direito com bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; BRE: Bloqueio do ramo esquerdo; ZEI: Zona eletricamente inativa; APRV: Alteração primária da repolarização ventricular; BAV 1G: Bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau; BAV 2G M1: Bloqueio átrio-ventricular do segundo grau Mobitz I; EV: Extrassístole ventricular; Eco: Ecocardiograma;

5.3. Análise de Incidência da bradiarritmia.

O número de pacientes que recebeu o implante de marcapasso foi 49. A incidência calculada foi de 3,9% para um período médio de cinco anos de seguimento, o que permite inferir incidência anual de 0,78%. Quando se especifica o tipo de bradiarritmia, observou-se maior incidência de acometimento átrio-ventricular [36 casos - (73,5%)] em relação ao sinusal (26,5%).

Na tabela 5 descrevem-se as variáveis contínuas e categóricas de acordo com o tipo de bradiarritmia, tendo sido observada significância estatística apenas para a diferença de frequência encontrada para arritmia sinusal.

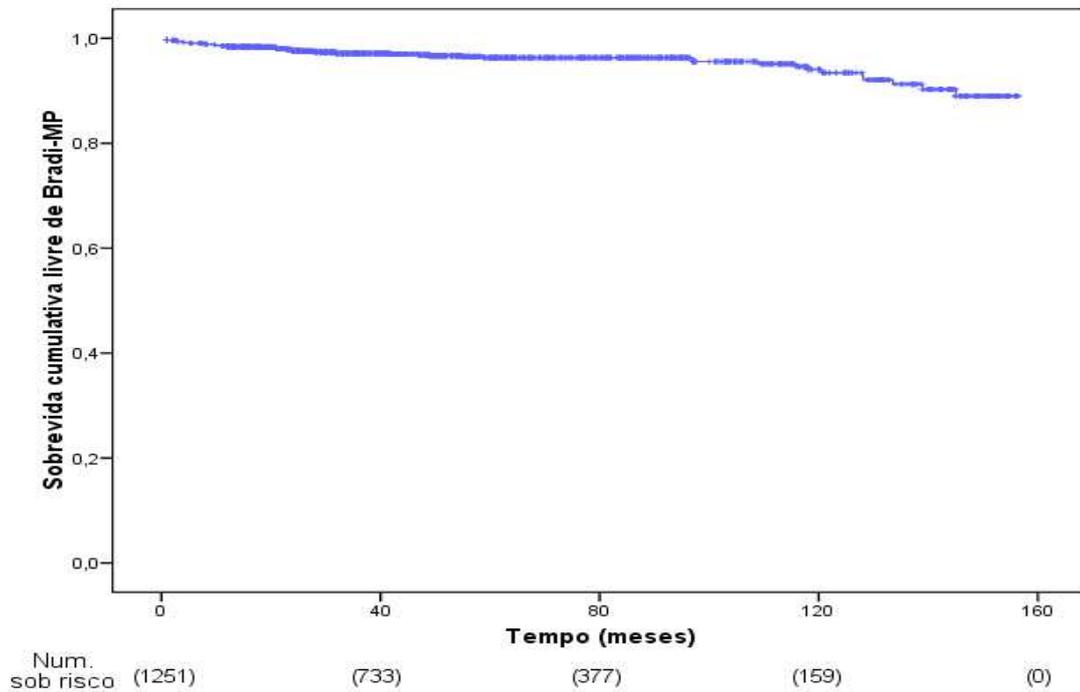
Tabela 5: Variáveis de acordo com o tipo de bradiarritmia.

	Sinusal (13)	Átrio-ventricular (36)	P
Sexo			
Masculino	38,5% (5)	55,5% (20)	0,187
Palpitação	23,1% (3)	30,5% (11)	0,449
Rx tórax			
ICT>0,5	10,2% (5)	4,1% (2)	0,701
Pré-síncope	30,8% (4)	8,3% (3)	0,070
Síncope	15,4% (2)	30,5% (11)	0,547
Síncope evolutiva	15,4% (2)	30,5% (11)	0,210
IC	30,8% (4)	41,7% (1)	0,362
ECG			
Normal	0 ^a	5,5% (2)	0,536
BRD	46,2% (2)	19,4% (7)	0,069
BRD + BDAS	69,2% (9)	55,5% (5)	0,301
BRE	0 ^a	11,1% (4)	0,278
BAV 1G	15,4% (2)	16,7% (6)	0,400
BAV 2G M1	0 ^a	5,6% (2)	0,536
BDAS	23,1% (3)	2,8% (1)	0,052
AS *	30,8% (4)	5,6% (2)	0,036
EV	23,1% (3)	33,3% (12)	0,376
APRV	15,4% (2)	2,8% (1)	0,168
ZEI	0 ^a	5,5% (2)	0,536
Eco			
Normal	61,5% (8)	44,4% (16)	0,763
Disf. Leve	7,7% (1)	11,1% (4)	0,446
Disf. Moderada	15,4% (2)	19,4% (7)	0,424
Disf. Grave	15,4% (2)	25,8% (9)	0,420
Aneurisma	30,8% (4)	33,3% (2)	0,577

IC: Insuficiência cardíaca congestiva prévia; IC evolutiva: Novo episódio de insuficiência cardíaca congestiva; ECG: Eletrocardiograma; BRD: Bloqueio do ramo direito; BDAS: Bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; BRD + BDAS: Bloqueio do ramo direito com bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; BRE: Bloqueio do ramo esquerdo; APRV: Alteração primária da repolarização ventricular; BAV 1G: Bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau; BAV 2G M1: Bloqueio átrio-ventricular do segundo grau Mobitz I; AS: Arritmia sinusal respiratória; EV: Extra-sístole ventricular; ZEI: Zona eletricamente inativa; Eco: Ecocardiograma. ^aNenhum paciente se enquadrava nesta variável.

Na figura 5 apresenta-se a curva de sobrevida livre de Bradi-MP para a população total da coorte, com a indicação do número de pacientes sob risco do evento.

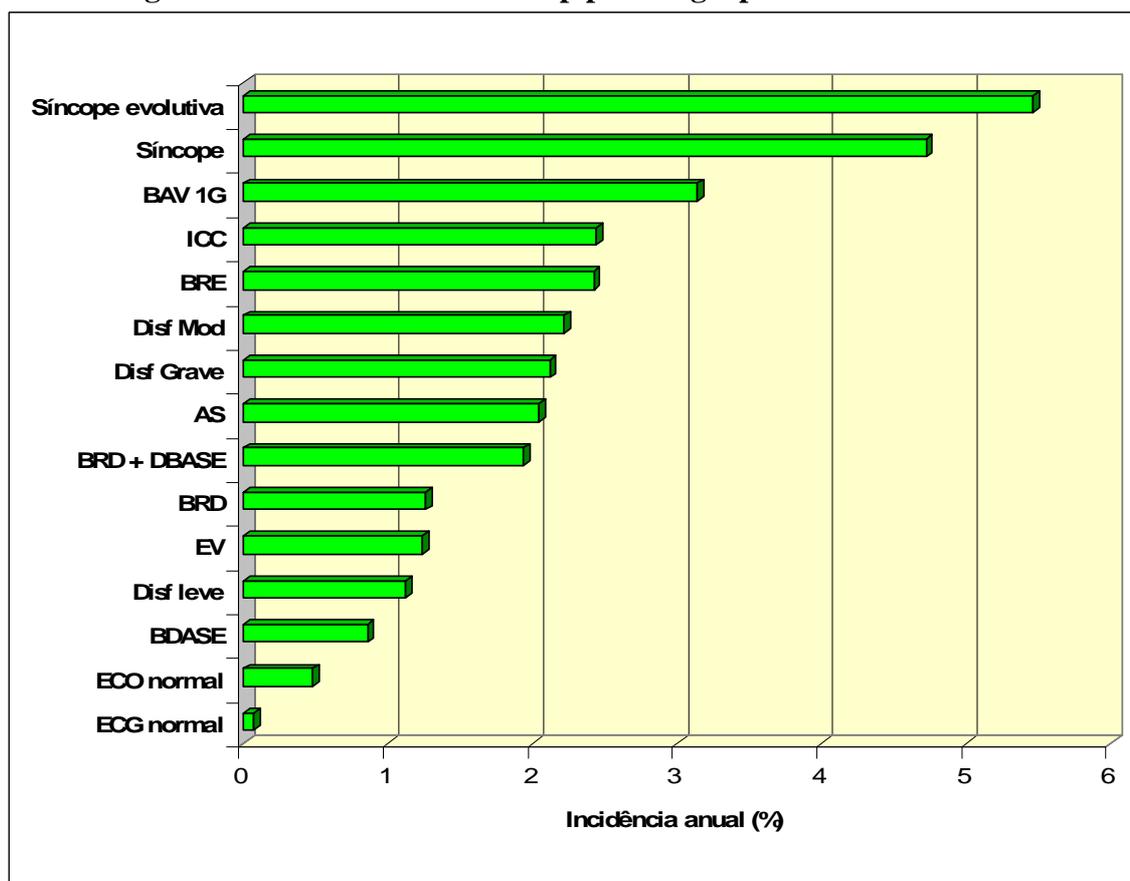
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para a ocorrência de bradi-Mp



5.3.1 Incidência por subgrupo

Na figura 6 estão representadas as incidências de Bradi-Mp por subgrupo de variável. Optou-se por representar as incidências que apresentaram diferença estatística significativa.

Figura 6: Incidência de bradi-Mp por subgrupos de variáveis



ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; ECO: Ecocardiograma bidimensional; Disf. Leve: Disfunção leve do VE ao ecocardiograma; Disf. Mod: Disfunção moderada do VE ao ecocardiograma; Dif. Grave: Disfunção grave de VE ao ecocardiograma; ECG: Eletrocardiograma; BRE: Bloqueio do ramo esquerdo; BRD: Bloqueio do ramo direito; BRD + BDASE: Bloqueio do ramo direito e bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo; BAV 1G: Bloqueio átrio-ventricular do primeiro grau; EV: Extra-sístole ventricular;

5.4 Mortalidade

As frequências de óbito encontradas para a população geral puderam ser divididas de acordo com a causa em: geral, por doença de Chagas e morte súbita (tabela 6). Observou-se maior mortalidade para os pacientes que apresentaram o evento Bradi-Mp, tanto para óbito geral quanto para óbito por doença de Chagas. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos com relação à morte súbita.

Tabela 6: Frequência de óbitos por grupo

	Coorte geral (1251)	Ø Bradi -Mp ^a (1202)	(+) Bradi-Mp ^b (49)	p
Óbito geral	8,5% (107)	8,0% (96)	22,4% (11)	0,002
Óbito por Chagas	6,5% (82)	6,1% (73)	18,4% (9)	0,003
Morte Súbita	4,3% (55)	4,2% (51)	8,7% (4)	0,164

^a Pacientes que não apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo; ^b Pacientes que apresentaram bradicardia que necessitou de implante de marcapasso definitivo;

As curvas de sobrevida para morte geral e por Chagas são mostradas nas figuras 7 e 8.

Figura 7: Mortalidade total estratificada pela presença de bradi-Mp

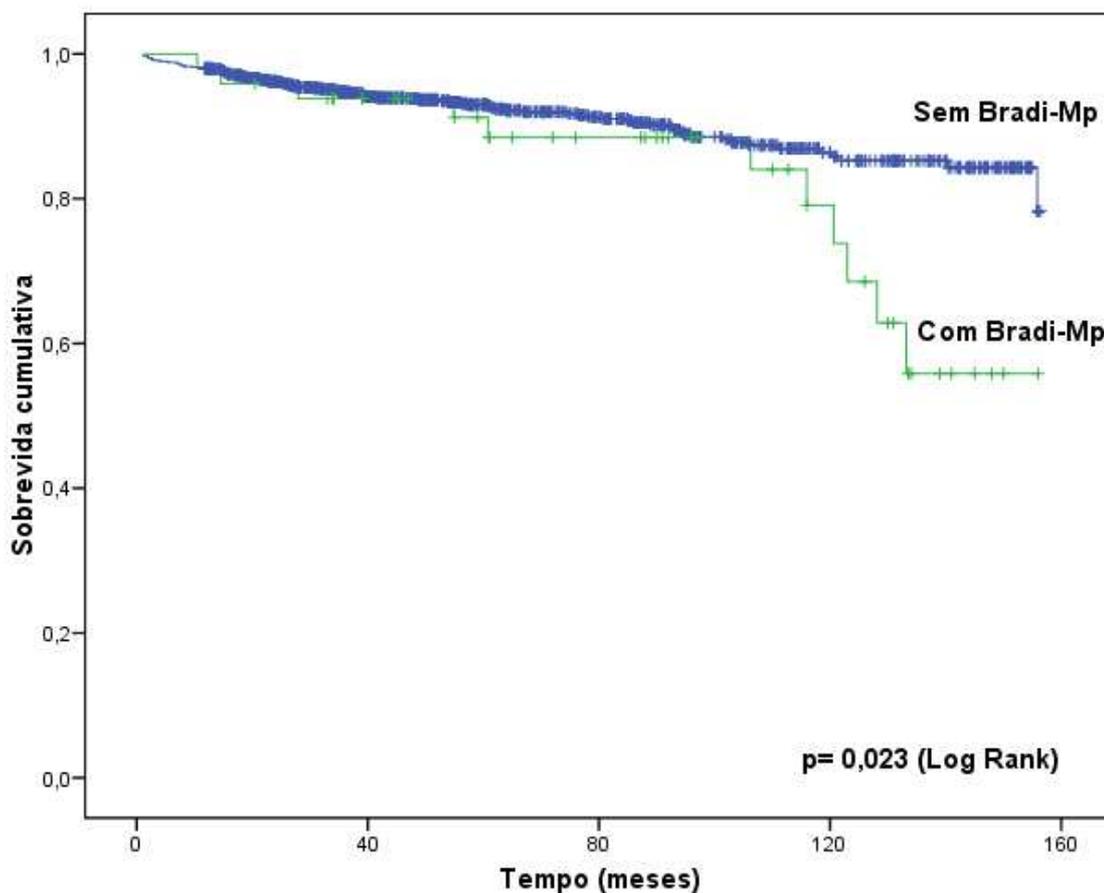
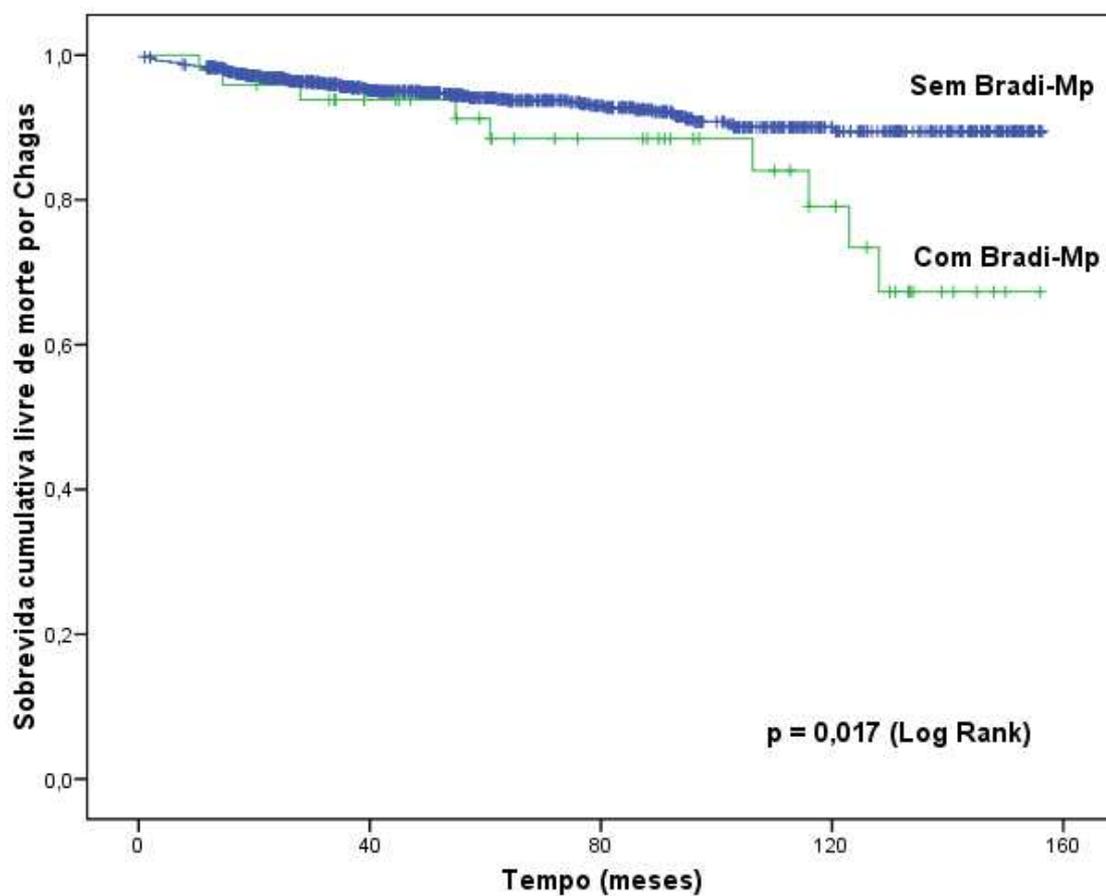


Figura 8: Mortalidade por doença de Chagas estratificada por bradi-Mp



5.4.1 Análise multivariada ajustada pela fração de ejeção do VE

Considerando-se que os pacientes que apresentaram Bradi-Mp apresentavam maiores diâmetros cavitários e grau de disfunção ventricular, procurou-se determinar o valor

prognóstico independente da bradi-Mp, ajustada para a fração de ejeção, através de modelos de Cox. Nas tabelas 7 e 8, discriminam-se os parâmetros da análise multivariada de Cox, evidenciando-se que a fração de ejeção mantém-se relacionada com a mortalidade total e para Chagas, enquanto a bradi-Mp perde significância estatística.

Tabela 7: Análise multivariada (Cox) para mortalidade geral

	B	SE	Wald	p	HR	IC (95%)
Bradi-Mp	0,407	0,340	1,437	0,231	0,665	0,342-1,295
FE	-0,090	0,006	225,249	<0,001	0,914	0,903-0,925

B: Constante de regressão; SE: Erro padrão; p= p valor; HR: Razão de risco; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 8: Análise multivariada (Cox) para mortalidade por doença de Chagas

	B	SE	Wald	p	HR	IC (95%)
Bradi-MP	0,455	0,379	1,443	0,230	0,634	0,302-1,333
FE	-0,103	0,007	211,549	< 0,001	0,902	0,890-0,915

B: Constante de regressão; SE: Erro padrão; p= p valor; HR: Razão de risco; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%.

Nas figuras 9, 10, 11 e 12 representam-se as curvas de sobrevida para a presença de Bradi-Mp de acordo com a fração de ejeção. Em nenhuma delas há diferença estatística significativa entre as curvas para o evento bradi-Mp.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para mortalidade geral estratificada para bradi-Mp em pacientes com FE \leq 45%

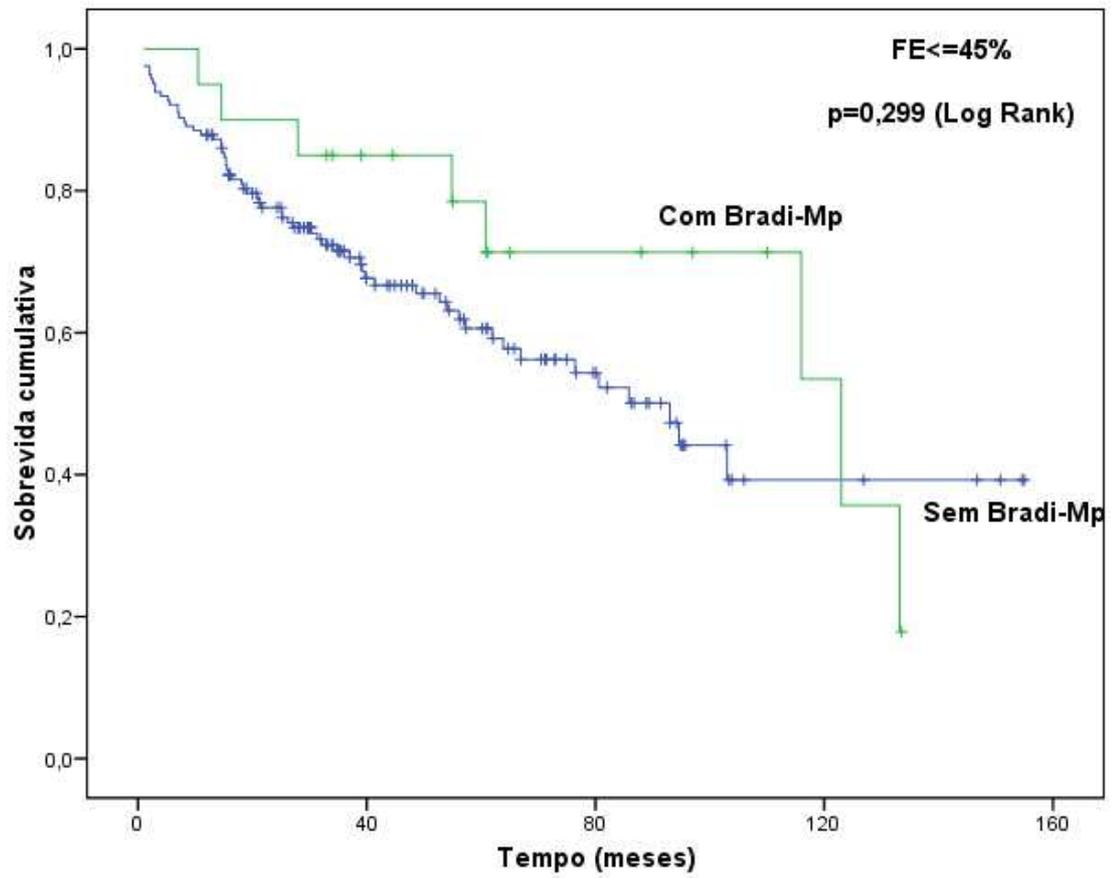


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para morte por doença de Chagas estratificada para bradi-Mp em pacientes com FE \leq 45%

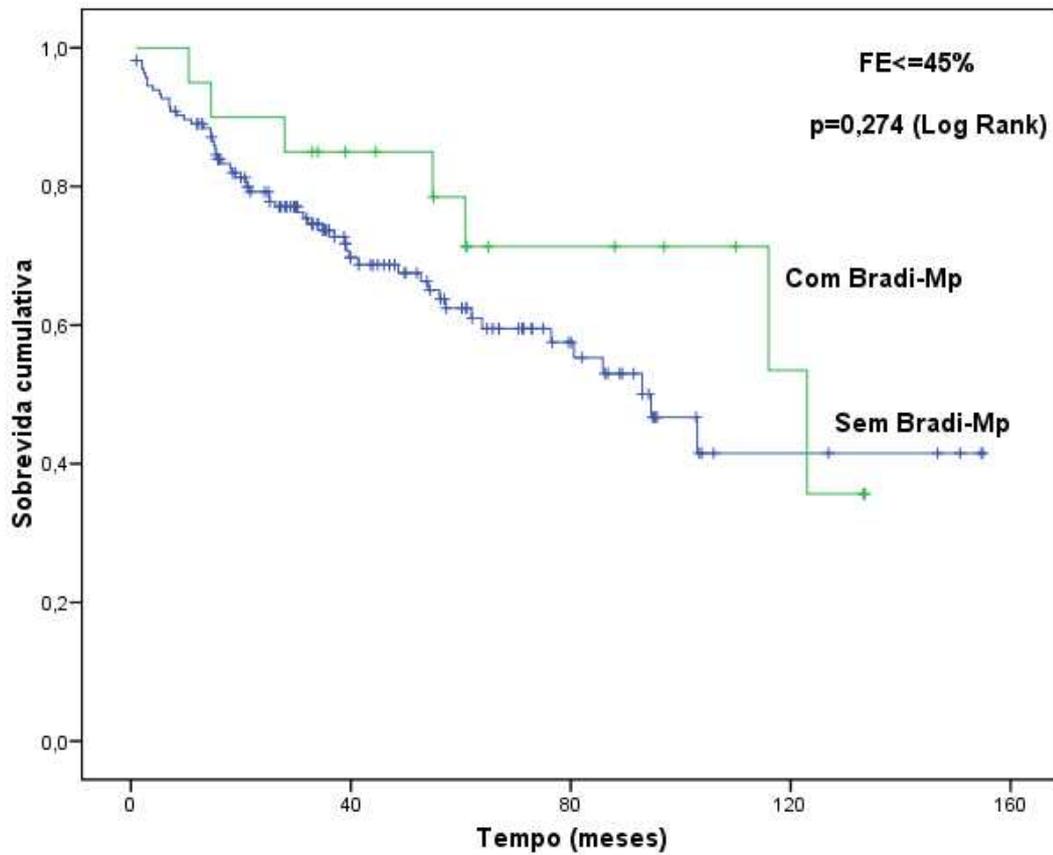


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para mortalidade geral estratificada por bradi-Mp em pacientes com FE > 45%

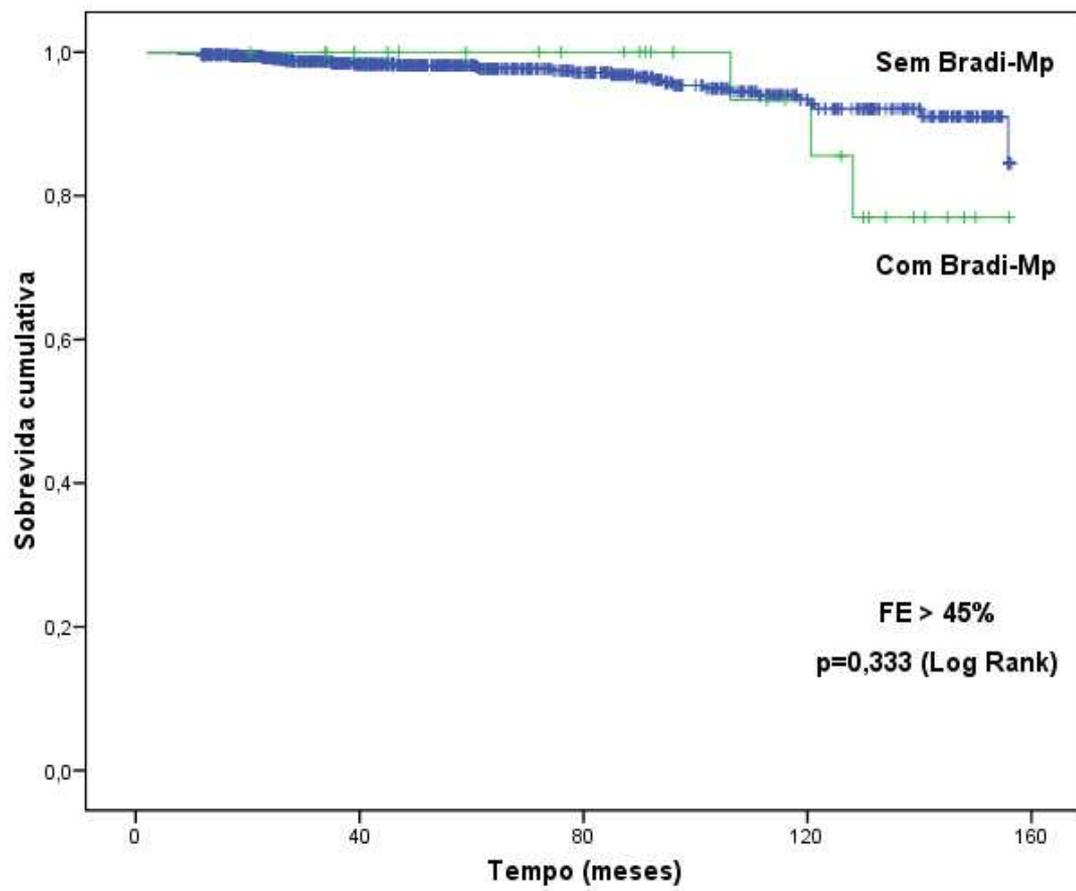
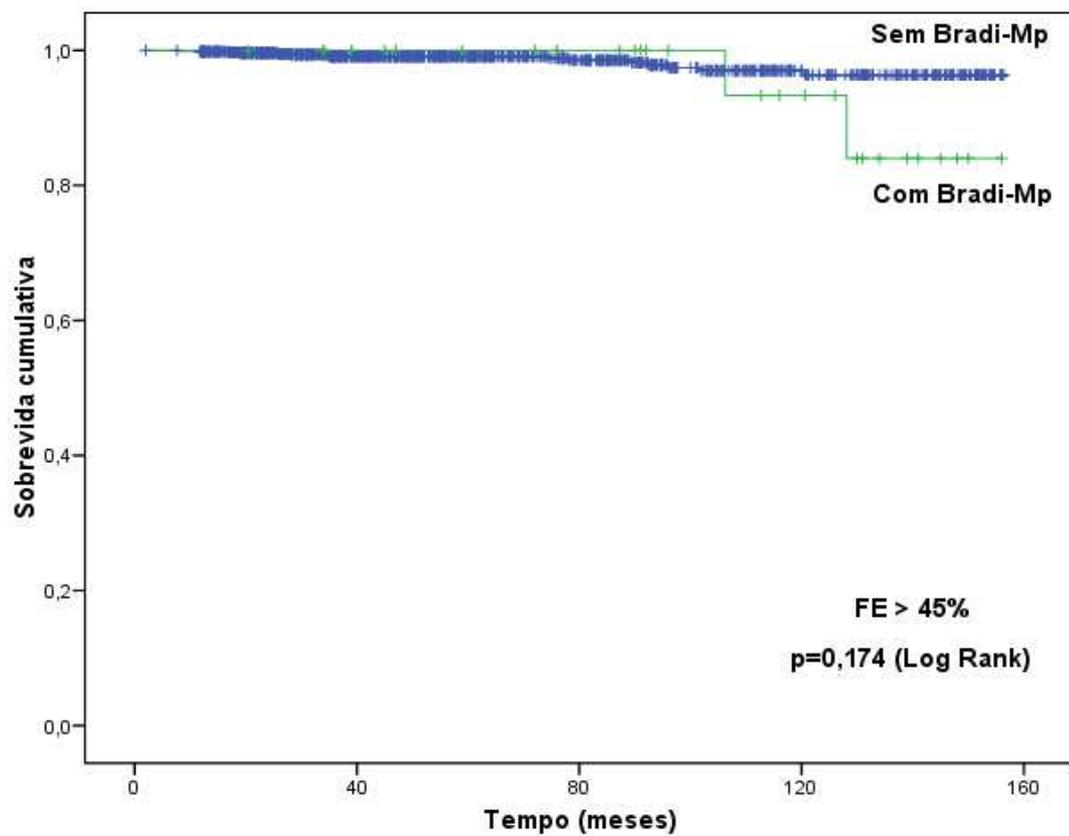


Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para morte por doença de Chagas estratificada por bradi-Mp em pacientes com FE > 45%



5.4.2 Análise Multivariada – Preditores de bradi-Mp

Utilizando-se variáveis que apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos estudados, construiu-se modelo de análise multivariada como forma de estimar a participação de preditores na ocorrência de bradi-Mp.

Considerando-se as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas criou-se dois modelos de regressão multivariada. Inicialmente construiu-se modelo com as variáveis síncope, FE (fração de ejeção), BAV 1G (bloqueio AV do primeiro grau), AS (arritmia sinusal) e BRD + BDASE (associação bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo). Para este modelo não houve significância estatística para a presença de arritmia sinusal ($p= 0,112$, com IC 95% = 0,847 - 4,964).

Um segundo modelo foi construído com as variáveis síncope, FE (fração de ejeção), BAV 1G (bloqueio AV do primeiro grau), idade e BRD + BDASE (associação bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo). Para este modelo obteve-se os parâmetros descritos na tabela 9.

Tabela 9: Parâmetros da regressão multivariada para predição de bradi-Mp

	B	SE	Wald	p	HR	IC (95%)
BRD + BDAS	1,021	0,316	10,448	0,001	2,776	1,495-5,155
BAV 1G	0,924	0,408	5,136	0,023	2,520	1,133-5,604
FE	-0,030	0,010	9,907	0,002	0,970	0,952-0,989
Síncope	1,330	0,360	13,613	< 0,001	3,779	1,865-7,659
Idade	0,031	0,013	5,968	0,015	1,032	1,006-1,058

B: Constante de regressão; SE: Erro padrão; p: p valor; HR: Razão de risco; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%.

Com base nos parâmetros de significância informados pela análise multivariada, construiu-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas para os parâmetros em questão.

Figura 13: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada por BAV 1G

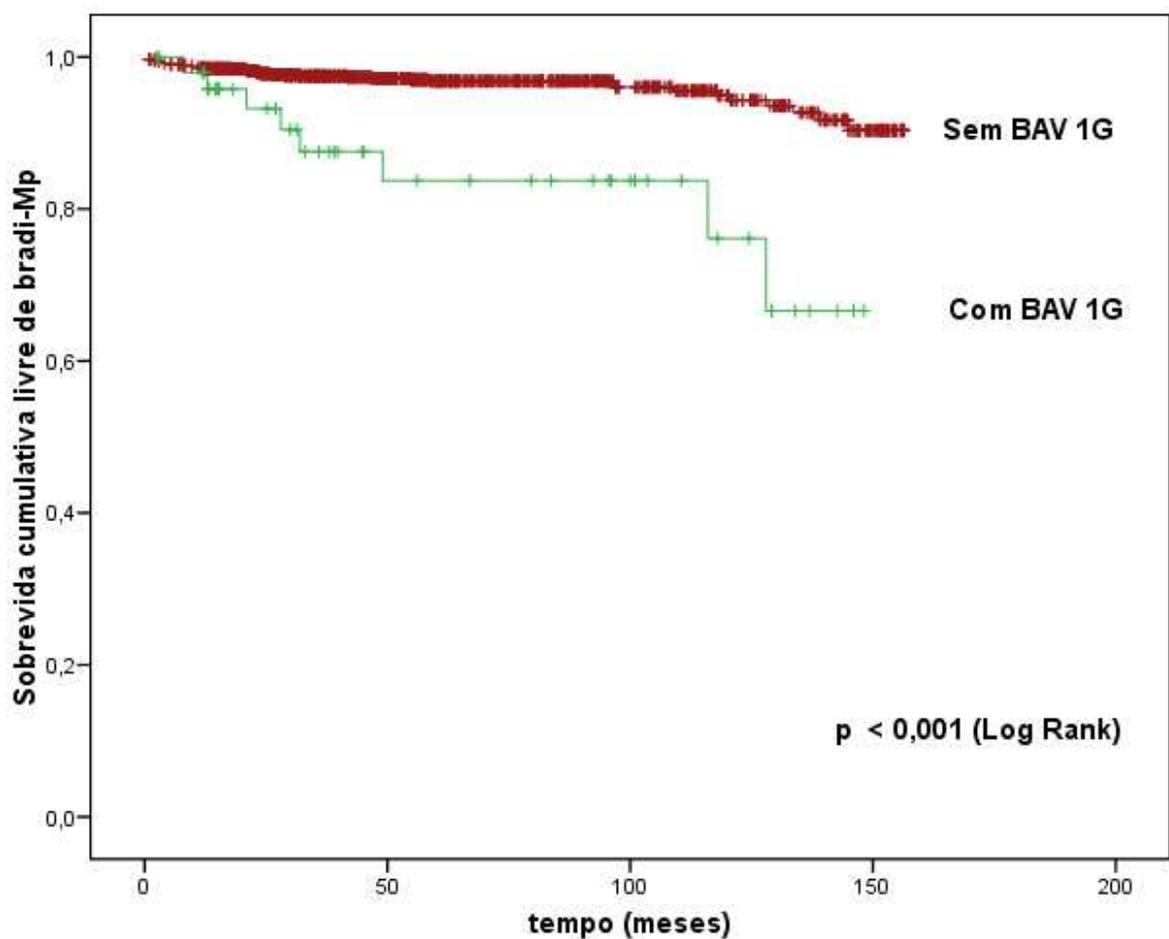


Figura 14: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada por BRD + BDAS

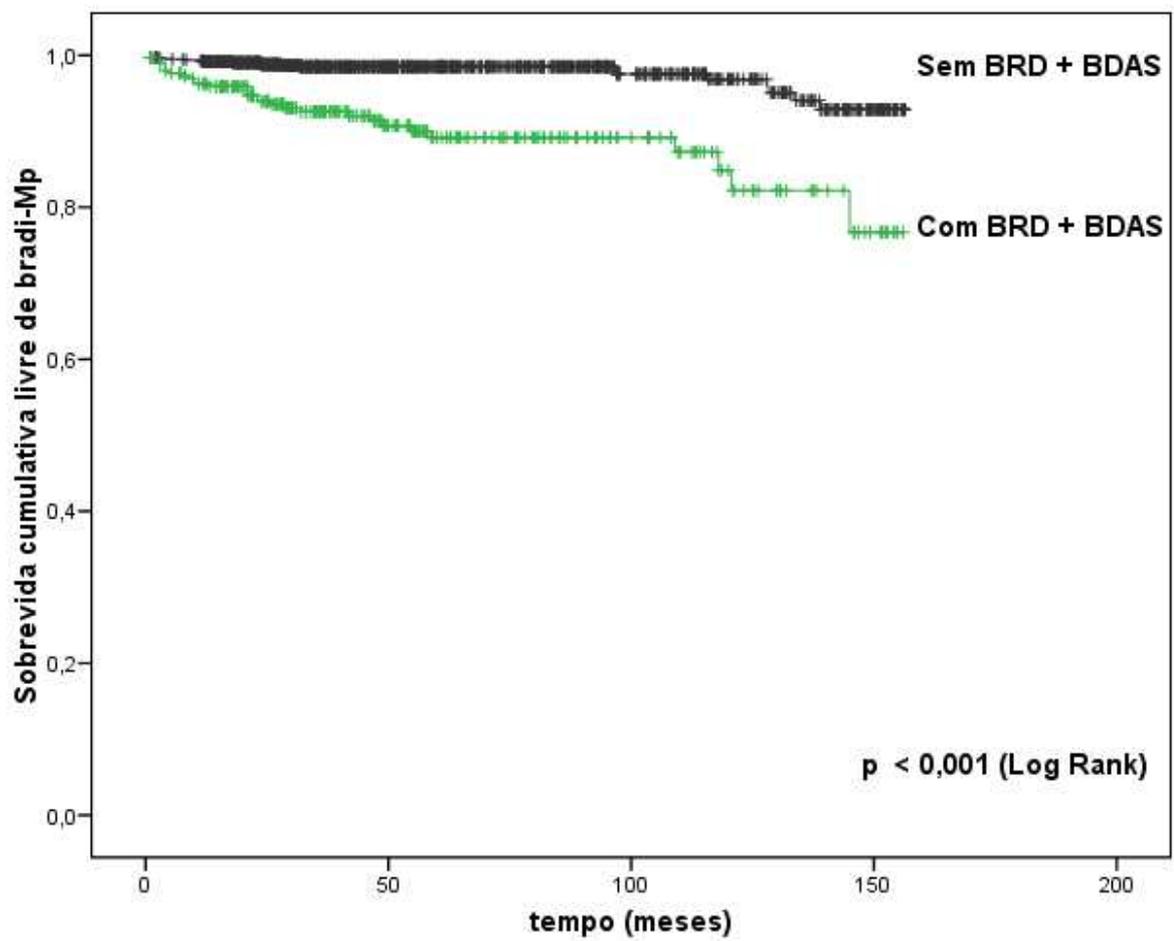


Figura 15: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada por idade

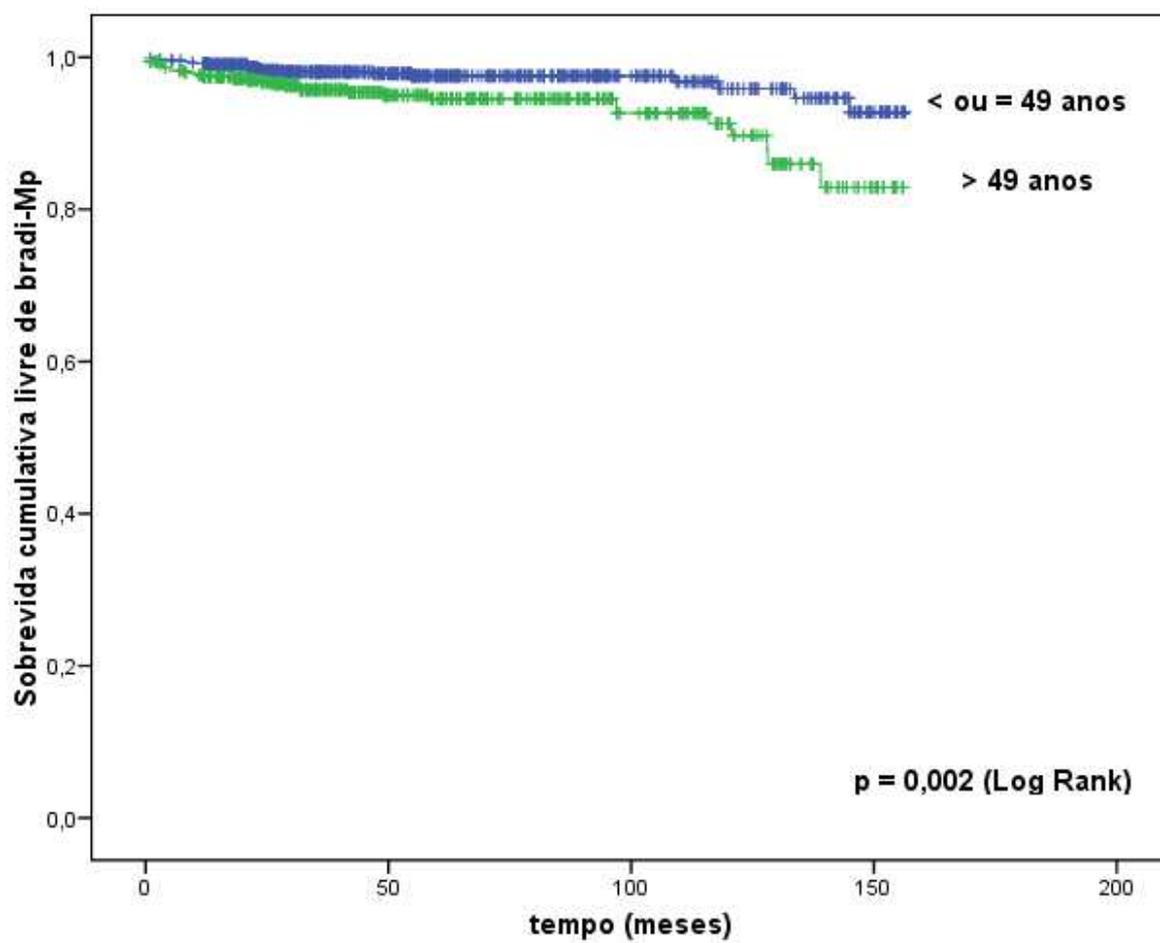


Figura 16: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada síncope

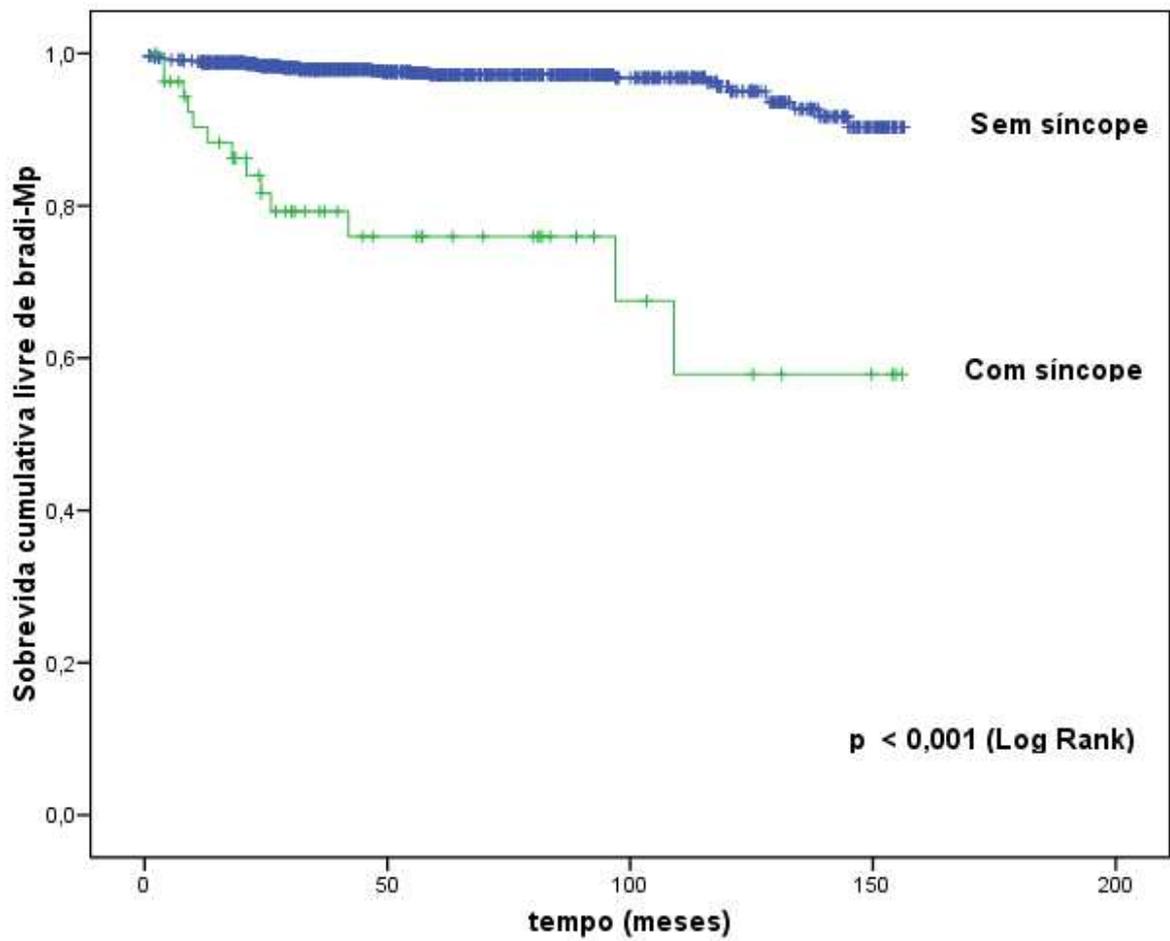
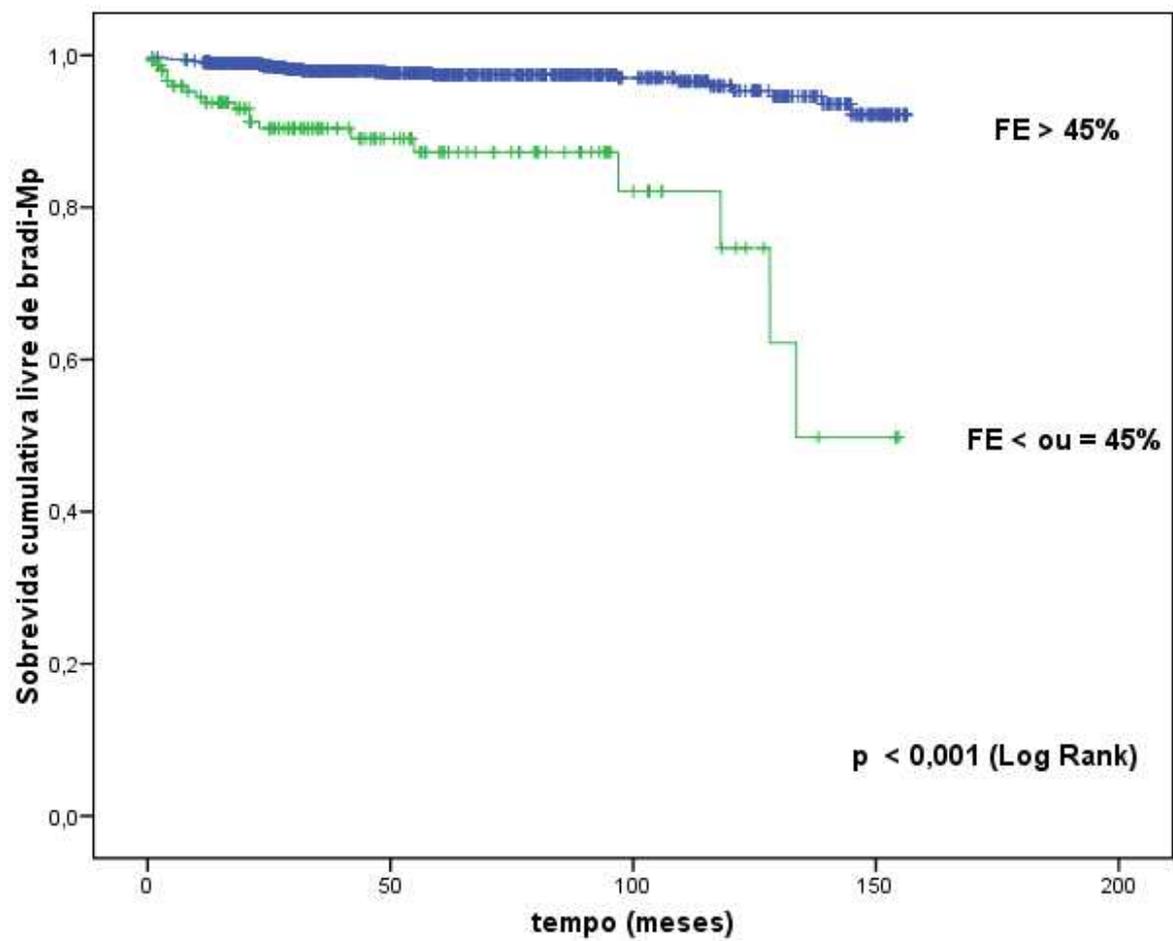


Figura 17: Curva de sobrevida livre de bradi-Mp estratificada pela fração de ejeção



CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO

6.1 Aspectos Gerais da Coorte

A casuística final de 1251 pacientes é bastante significativa para um estudo longitudinal urbano sendo inclusive superior a vários outros estudos urbanos (BESTETTI et al, 1994: 56 pacientes; BESTETTI et al, 1996: 74 pacientes; MADY et al, 1994: 104 pacientes; ESPINOSA et al, 1991: 104 pacientes; CARRASCO et al, 1994: 556 pacientes). Por ser oriunda de um grande centro urbano, originalmente não endêmico, sem transmissão vetorial, a coorte aqui avaliada é composta basicamente por imigrantes, de nacionalidades distintas, predominando Bahia e Minas Gerais, além dos estados nordestinos, o que reflete o perfil das correntes migratórias internas ocorridas nas últimas décadas. Grande parte dos pacientes não retornou por muito tempo aos seus estados de origem. Esta heterogeneidade está presente também em outras casuísticas urbanas (Coura, Anunziato & Willcox, 1983) e é um aspecto que as difere das populações de estudos de campo.

Nesta coorte houve um discreto predomínio do sexo feminino, e isto provavelmente reflete a maior disponibilidade das mulheres, de uma forma geral, de se manterem em acompanhamento médico. Em função da sua maior participação na força de trabalho, os homens têm menor disponibilidade de tempo e tendem a procurar assistência médica apenas quando sintomáticos, o que pode até constituir em um viés de seleção, principalmente nas coortes urbanas de hospitais terciários, onde um perfil mais grave do sexo masculino, já foi descrito (Barreto et al, 1993). A representação gráfica da distribuição por faixas etárias permite inferir que a bradi-Mp incide no momento de maior importância econômica para suas famílias, o que é consistente com tempo médio de 20-30 anos para o aparecimento da cardiopatia chagásica.

Um aspecto muito importante da presente coorte, que a diferencia das demais casuísticas urbanas, é a origem dos pacientes. Aproximadamente 47% dos pacientes tiveram como origem do encaminhamento unidades de sangue ou são provenientes de busca ativa. Por ser um centro de referência em doença de Chagas, a FIOCRUZ recebe um grande contingente de indivíduos assintomáticos encaminhados de bancos de sangue, o que, associado a uma busca ativa de pacientes, determina um perfil de morbidade diferente dos demais estudos urbanos, geralmente realizados em hospitais terciários, aos quais os pacientes têm acesso a partir de sintomas.

Quando dispostos em grupos de acordo com o desfecho (presença ou não de Bradi-Mp), não se observou diferenças significantes entre os grupos com relação às comorbidades mais comuns. A frequência de hipertensão arterial e diabetes mellitus foi semelhante nos dois grupos, doenças que poderiam estar indiretamente relacionadas ao desfecho por serem conhecidos fatores de risco para cardiopatia dilatada e doença coronariana, respectivamente.

O grupo com desfecho (Bradi-Mp) apresentou maior média de idade, menor frequência cardíaca, maior prevalência de dispnéia, insuficiência cardíaca, pré-síncope, síncope e novos eventos de insuficiência cardíaca. A relação da idade com a ocorrência de bradiarritmias que necessitam de marcapasso era até esperada, já que, considerando-se a doença de Chagas uma doença evolutiva, os pacientes mais idosos deveriam apresentar uma pior performance clínico-funcional, o que foi relatado por outros trabalhos (PUGLIESE, 1976; BARUFFA, 1985; DIAS, 1997).

A prevalência das diversas alterações eletrocardiográficas encontradas nesta coorte é semelhante à da maioria dos estudos, com bloqueio de ramo direito, isolado ou associado a bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, bloqueio de ramo esquerdo, extra-sístolia ventricular, alteração primária da repolarização ventricular e arritmia sinusal predominando como as alterações mais frequentes. Houve um pequeno subgrupo de pacientes, com

eletrocardiograma normal, em que houve necessidade de se implantar marca-passo por bradiarritmia. Apesar de pequeno (apenas 2 pacientes), esta evolução inesperada merece realce pela implicação de importância clínica: existe um subgrupo de pacientes com ECG normal que pode evoluir para implante de marca-passo, sem que se tenha algum indício eletrocardiográfico de risco para esta possibilidade. Entretanto, não se pode excluir completamente a possibilidade destes pacientes terem etiologia degenerativa como causa da bradi-Mp, já que ambos se apresentavam na sétima década de vida.

O ecocardiograma, pela capacidade de identificar, de forma precisa e não invasiva, a presença, tipo e gravidade do acometimento miocárdico, é de grande potencial na avaliação da morbidade cardíaca da doença de Chagas, com importantes implicações prognósticas e terapêuticas. Nesta coorte, a normalidade da fração de ejeção foi encontrada em quase metade dos pacientes com Bradi-Mp e em 79% do pacientes sem Bradi-Mp, o que corrobora o fato de ser uma coorte semelhante às encontradas em áreas endêmicas e não uma coorte de hospital terciário, com pacientes supostamente mais graves. No grupo com o desfecho, observaram-se menores frações de ejeção e maiores diâmetros cavitários em comparação ao grupo sem desfecho, o que pode indicar que um maior grau de acometimento miocárdico acompanha o acometimento do sistema especializado de formação e condução do impulso cardíaco. No grupo com Bradi-Mp, descontando-se a indeterminação da função diastólica, a disfunção diastólica mais freqüente foi a de grau I (déficit de relaxamento), que caracteriza estágio inicial de disfunção diastólica e pode estar relacionada tanto ao fato desses pacientes terem tido maior média de idade, denotando alteração das propriedades de relaxamento do músculo miocárdico, quanto ao acometimento miocárdico da dC. Já no grupo sem Bradi-Mp, a maior freqüência de normalidade da função diastólica provavelmente reflete a ausência de alterações do ecocardiograma como um todo. Aneurisma apical foi mais freqüente no grupo com Bradi-Mp, o que pode ser interpretado conjuntamente com os diâmetros cavitários, onde maior

freqüência de aneurismas, maiores diâmetros cavitários e menores frações de ejeção refletem maior gravidade de doença muscular e dos tecidos de condução.

6.2 Seguimento dos pacientes

Um aspecto importante da coorte a ser discutido é o seguimento dos pacientes. O tempo médio de cerca de 5 anos é relativamente curto para o estudo da doença de Chagas, em função do seu caráter lentamente progressivo. Entretanto, esta “janela” de seguimento se localiza em um período de maior possibilidade de eventos, já que, por incluir pacientes em estágios diferentes da doença, a maioria com mais de 40 anos de idade e, portanto, com mais de 20 anos de infecção (considerando que em áreas endêmicas a infecção geralmente ocorre na infância ou adolescência) um número significativo de eventos pôde ser observado e avaliado. Assim, o período de cinco anos reflete-se longo e perfeitamente aceitável para o estudo da incidência das bradiarritmias que necessitaram de marca-passo definitivo.

Um aspecto fundamental a ser analisado em estudos longitudinais é a perda de seguimento. De uma forma geral, os estudos longitudinais em doença de Chagas, rurais ou urbanos, têm se caracterizado por grandes perdas de seguimento (viés de migração), o que pode comprometer significativamente o valor dos seus resultados. Tentativas de estimar o tamanho possível deste viés através do cálculo da pior situação (todas as perdas tendo o evento analisado) e da melhor situação (nenhuma das perdas tendo o evento) normalmente não são realizadas nestes estudos.

Nesta coorte um percentual de seguimento completo satisfatoriamente elevado (89,9%) foi obtido, o que valoriza os resultados apresentados nos estudos longitudinais de morbidade e mortalidade. A inclusão, no seguimento completo, dos pacientes que sabidamente viajaram (contanto que tivessem pelo menos 12 meses de acompanhamento, prazo mínimo estipulado) é justificável, considerando que até o momento da saída da coorte a sua condição de saúde (presença ou ausência de eventos) era inteiramente conhecida.

Em 4,4% dos pacientes informações sobre o estado de saúde no final do período de seguimento foram obtidas por via telefônica. Embora o evento principal (implante ou não de marcapasso) pudesse ser facilmente constatado, os outros eventos mórbidos (insuficiência cardíaca, arritmias e episódios embólicos) podem não ter sido adequadamente avaliados nestes pacientes.

A análise pormenorizada do grupo de pacientes que abandonaram o estudo não mostra diferenças significativas para o grupo que permaneceu em acompanhamento, o que em contrário, poderia ser interpretado como um viés. Os pacientes mais graves deixariam o acompanhamento seja por morte ou incapacidade de manter o acompanhamento por serem mais doentes. Isto não acontece nesta coorte. O grupo que abandonou o acompanhamento tem características eletrocardiográficas e ecocardiográficas que não são diferentes para o grupo que permaneceu, assim como a frequência de insuficiência cardíaca.

6.3 Análise de Incidência

A incidência cumulativa de bradiarritmias, necessitando de implante de marca-passo definitivo, foi pequena no período estudada (3,9%) e muito próxima da incidência de 3,3% descrita por Silva (1994) em estudo retrospectivo com um tempo médio de acompanhamento de $7,8 \pm 6,1$ anos. No entanto, uma alta taxa de perda de seguimento (26,3%) pode ter resultado em subestimação da real incidência se for considerado que casos de bradiarritmias podem ter ocorrido neste grupo sem terem sido computados. Por ser um estudo retrospectivo, a correlação com a função ventricular foi feita com base na sintomatologia clínica sugestiva de insuficiência cardíaca e no aparecimento de cardiomegalia na radiografia de tórax, sem ter sido realizado ecocardiograma.

Não foi encontrado na revisão da literatura nenhum outro estudo prospectivo que tenha descrito especificamente a incidência de bradiarritmias que necessitaram do implante de marca-passo definitivo em grande coorte de pacientes com características semelhantes às de

uma coorte de fase crônica de área endêmica e que tenha sido correlacionada com o estudo ecocardiográfico dos pacientes.

A causa mais freqüente do implante de marca-passo foi o bloqueio atrioventricular total ou avançado, com uma relação 3:1 para os casos de bradiarritmias de origem sinusal. Este achado está de acordo com estudo de Maia (1983) que, embora tenha demonstrado, através de estudo eletrofisiológico, uma elevada prevalência de transtornos do nóculo sinusal e do tecido peri-sinusal em pacientes com doença de Chagas, salientou que raramente eram acompanhados de sintomas, que são necessários para que seja indicado o implante de marca-passo.

Tabelando-se os dados do grupo que recebeu marcapasso, observa-se a quase inexistência de diferenças entre os subgrupos de acordo com a etiologia do bloqueio. Não houve diferença estatística significativa para disfunção ventricular sistólica, cardiomegalia, aneurismas ventriculares ou extra-sístoles ventriculares. A única diferença observada foi a maior prevalência de arritmia sinusal nos pacientes com etiologia sinusal. Este achado também está de acordo com os achados de Maia (1984). Dos pacientes em cada grupo que necessitaram de marcapasso, em mais da metade dos pacientes individualmente ou por subgrupo a função ventricular era normal ou apenas discretamente deprimida. Estes dados são importantes por demonstrar que a lesão dos tecidos responsáveis pela geração e condução do estímulo elétrico cardíaco é de certa forma independente do acometimento miocárdico, responsável pela contração ventricular. A implicação prognóstica e terapêutica deste dado é importante. O implante de marca-passo definitivo, ao corrigir a bradiarritmia, pode proporcionar uma sobrevida mais prolongada a estes pacientes sem acometimento miocárdico importante, melhorando significativamente um prognóstico que, de outra forma, poderia ser reservado (GINEFRA, 1983).

A identificação de pacientes que apresentaram Bradi-Mp demonstra a importância de se prover adequados recursos de saúde pública para o atendimento desses pacientes, mesmo para aqueles que não apresentam critérios clássicos de risco para evolução com bradiarritmias. Independentemente dos gastos envolvidos com o tratamento de descompensações por insuficiência cardíaca, existe um subgrupo de pacientes que poderá necessitar de marca-passo sem que apresente cardiopatia. Considerando-se o número de pacientes chagásicos brasileiros em 1,9 milhões (Schmuñis, 2000) e a incidência de 0,78% ao ano de novas bradi-Mp(s), haveria necessidade de implante de 14820 marcapassos/ano, com um custo estimado de R\$ 111,15 milhões, que pode superar estes valores se forem levadas em conta demais custos envolvidos (internação em unidade fechada, medicações e insumos) em situações sem complicações.

6.4 Bradi-MP e mortalidade

Como objetivo secundário deste estudo, procurou-se avaliar o impacto da Bradi-Mp na mortalidade. Quando se considera os desfechos óbito (geral), óbito por Chagas e morte súbita houve diferença estatística significativa entre os grupos para morte geral e óbito por Chagas.

As curvas de mortalidade geral, estratificadas pela ocorrência de Bradi-Mp mostraram-se diferentes estatisticamente (pelo teste Log Rank), com separação entre os grupos a partir de 110 meses, fato que provavelmente representa a evolução da própria doença de Chagas, já que o implante do MP restauraria a morbidade dos pacientes em questão. O mesmo pode ser dito da curva de mortalidade por doença de Chagas, que apresenta diferença estatística significativa entre os subgrupos e cuja separação provavelmente também se deve à evolução da dC, haja visto que o MP reverte a sintomatologia de baixo débito por frequência cardíaca.

Estudos anteriores já ressaltaram a importância da disfunção ventricular esquerda na mortalidade dos pacientes chagásicos. Na dúvida se os pacientes com desfecho apresentaram maior mortalidade pela ocorrência de Bradi-Mp ou por conta de disfunção ventricular foi realizada regressão de Cox entre Bradi-Mp e a fração de ejeção. Possivelmente a Bradi-Mp carrega uma informação indireta de disfunção ventricular, o que justificaria a evolução com maior mortalidade. Isto pôde ser comprovado pela regressão, de modo que a ocorrência de bradi-Mp perde significância estatística.

6.5. Preditores de bradi-Mp na cardiopatia chagásica

Outro objetivo deste estudo foi identificar quais as variáveis preditoras de Bradi-Mp. Um modelo preditivo foi construído para se estimar o risco potencial do evento para os pacientes da coorte e utiliza apenas variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas como variáveis explicativas. Tomaram-se como parâmetros iniciais as variáveis que apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de desfecho e, a partir daí, optou-se por variáveis que tivessem representatividade dentro da coorte. A prevalência da variável foi o principal critério para se estabelecer a representatividade. Como o desfecho se apresentou em 49 casos, estabeleceu-se a relação de 1 variável para cada 10 casos, de forma a não violentar os critérios da regressão por “overfitting”. Dentre as variáveis clínicas, escolheu-se a síncope por ser esta uma queixa muito freqüente entre os pacientes que tem como diagnóstico síndrome de baixo débito cardíaco por bradiarritmias. As alterações eletrocardiográficas mereceram maior destaque pela sua importância e freqüência dentro das manifestações da cardiopatia chagásica. A associação bloqueio de ramo direito e bloqueio da divisão ântero-superior esquerda é considerada altamente sugestiva para cardiopatia chagásica em um

paciente com miocardiopatia dilatada, e além de sua alta prevalência nesta coorte, apresentou importância prognóstica na mortalidade, possivelmente por ser um marcador de maior lesão do sistema de condução. Arritmia sinusal foi escolhida por sua prevalência, já que os pacientes com cardiopatia chagásica freqüentemente apresentam sinais de disautonomia nos exames de integridade do sistema nervoso. A sua eliminação do modelo preditivo pode ter sido causada pelo pequeno número absoluto de pacientes que apresentaram esta variável. A idade foi escolhida pelo natural raciocínio de proporcionalidade entre a idade e a gravidade da cardiopatia chagásica, já que os mecanismos lesivos teriam mais tempo para se manifestar sobre o coração do paciente. Apesar da representação gráfica sugerir pouca diferença, as curvas de ocorrência de Bradi-Mp no modelo preditivo são significativamente distintas, sugerindo pior evolução para pacientes mais idosos, o que poderia ser esperado pelos motivos expostos anteriormente.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES

- 1- A incidência de bradiarritmias que necessitaram de marca-passo foi de 3,9% ou 0,78%/ano.
- 2- A bradiarritmia mais freqüente foi a do tipo átrio-ventricular, com cerca de 3 casos para cada caso do tipo sinusal.
- 3- Não houve diferenças no grau de acometimento miocárdico, avaliado ao ecocardiograma, entre os 2 tipos de bradiarritmias.
- 4- A Bradi-Mp não apresentou valor prognóstico independente para mortalidade nesta coorte de fase crônica da doença de Chagas, quando ajustada para a fração de ejeção do VE.
- 5- Na análise multivariada, as variáveis associadas de forma independente a maior risco de bradi-mp foram: BAV 1G, idade, BRD + BDASE, síncope e FE.

CAPÍTULO 8

LIMITAÇÕES

1-O fato de estes pacientes terem se afastado da zona endêmica há mais de duas décadas, evitando assim contínuas reinfecções, pode, talvez, ter contribuído para uma melhor evolução, já que estas parecem piorar a evolução da cardiopatia chagásica (DIAS, 1997). Por outro lado os resultados do presente estudo refletem a realidade atual em que o controle da transmissão vetorial e transfusional tem sido estabelecido mesmo em áreas endêmicas.

2-Considerando-se que transmissão vetorial foi controlada nas áreas endêmicas e que existem relatos de diferenças na patogenicidade de cepas de *T. cruzi*, é possível que diferenças de incidências de bradi-Mp possam ocorrer em diferentes áreas endêmicas. Os resultados da presente dissertação refletem a incidência de diversas regiões endêmicas do Brasil, com maior participação dos estados da Bahia e Minas Gerais. O número limitado de desfechos impossibilitou análise comparativa por região endêmica.

3- Se a perda de seguimento, que se situou em torno de 10%, fosse menor, poder-se-ia ter um valor de incidência de bradi-Mp superior ao valor obtido. No entanto como não houve diferenças no perfil de morbidade do grupo com perda de seguimento, acredita-se que não houve impacto significativo na estimativa da incidência .

4- Um modelo preditivo ideal deve levar em consideração todas as variáveis estudadas e que podem estar relacionadas com o desfecho. Ao escolher algumas das variáveis para construir um modelo, opta-se por aquelas que apresentem melhores coeficientes de correlação, o que implica em algum grau de inexatidão. A utilização de todas as variáveis

implicaria em uma equação de regressão com muitas variáveis, de análise complexa, que necessitaria de computação para decisão clínica, além de se propiciar situações em que variáveis agregariam valores inerentes a outras variáveis. Esta simplificação, por escolha de algumas variáveis, permite raciocínio clínico mais fácil e acessível, predizendo pacientes com maior risco de desfecho.

5- A construção de um modelo de desfecho na coorte exige a validação para população fora da mesma. Considerando-se que este não era objetivo primário, e o número de desfechos necessários para esta validação será grande, necessitando de longo período de acompanhamento para tal, esta validação não foi realizada neste estudo.

CAPÍTULO 9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, L.C. et al. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN- γ response to *Trypanosoma cruzi* infection. **Journal of Autoimmunity**, v.17, p. 99-107, 2001.
- ACQUATELLA, H. et al. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. Assesment by dobutamine stress echocardiography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, f.02, p. 522-529, 1999.
- ADAMS, H.P. Jr.; et al. TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. **Stroke**, v. 24, p. 34-51, 1993.
- ALBANESI FILHO, F.M. & FILHO, J.B.M.G. A lesão apical do ventrículo esquerdo na evolução clínica da cardiopatia chagásica crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.56, f.6, p.457-463, 1991.
- AGUILAR, H.M. et al. Chagas disease in the Amazon Region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v, 102 (supl. I), p. 47-55, 2007.
- ÁLVARES, J.M. Bradiarritmias. In: Cançado, J.M.; Chuster, M. (Ed.). **Cardiopatia Chagásica**, Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, p.266-273, 1985.
- ALTSCHÜLLER, M.B.C.M. et al. Pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal: a presença de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica independe da disfunção ventricular esquerda? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, f. 6, p.665-671, nov-dez, 2007.
- AMICO, A.F. et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. **The American Heart Journal**, v.118, p.1259-1265, 1989.
- ANDRADE, Z.A. et al. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. **American Heart Journal**, v.95, p.316-324, 1978.
- ANDRADE, Z.A.; et al. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 50, f. 03, p. 153-158, 1988.

- AÑEZ, N. et al. Myocardial parasite persistence in chronic Chagasic patients. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, p. 726-732, 1999.
- BACAL, F. et al. Mycophenolate Mofetil increased Chagas disease reactivation in Heart transplanted patients: comparison between two different protocols. **American Journal of Transplantation**, v.5, p.2017-2021, 2005.
- BARRETO, A.C.P. et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. **American Heart Journal**, v. 111, p.307-318, 1986.
- BARUFFA, G.; ALCANTARA FILHO, A.; AQUINO NETO, J. O. Estudo pareado da cardiopatia chagásica no Rio Grande do Sul. Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.80, n. 4, p. 457-463, 1985.
- BELLOTTI, G. et al. In vivo detection of T cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. **American Heart Journal**, v.131, p. 301-307, 1996.
- BESTETTI, R. B. et al. Clinical profile of patients with Chagas' disease before and during sustained ventricular tachycardia. **International Journal of Cardiology**, v. 29, p.39-46, 1990.
- BESTETTI, R.B. et al. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. **Cardiology**, v. 84, p. 261-267, 1994.
- BESTETTI, R.B. et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. **Cardiology**, v. 87, p. 481-487, 1996.
- BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review: Survival analysis. **Critical Care**, v. 8, f. 5, p. 389-394, Outubro de 2004. Disponível em <http://ccforum.com/content/8/5/389>. Acesso em 27 de setembro de 2007.
- BILATE, A.M. et al. The Syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. **Microbes and Infection**, Institute Pasteur, v.5, p. 1116-1124, 2003.
- BORGES-PEREIRA, J. et al. Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. IV. Aspectos clínicos e epidemiológicos do aneurisma ventricular esquerdo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, f. 5, p. 457-463, 1998.

- CAMARGO, M.E. et al. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil 1975-1980. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 26, p.192-204, 1984.
- CARRASCO, H.A. et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. **International Journal of Cardiology**, v. 43, p. 27-38, 1994.
- CARRASCO-GUERRA, H.A, et al. Clinical histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients. **American Heart Journal**, v.113, p.716 -724, 1987.
- CHAGAS, C. Nova Tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.1, p.1-80, 1909.
- CHAGAS, C.; VILELLA, E., Cardiac form of American trypanosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.14, p. 5-61, 1922.
- CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, supl. III, 2005.
- CONCATO, J.; FEINSTEIN, A. R.; HOLFORD, T. R. The risk of determining risk with multivariable models. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, 201-10, 1993.
- CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. In: **Relatório técnico nº 1**, 1974.
- DATA-SUS. Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>. Acesso em 27 de set. 2007.
- DE OLIVEIRA, S.F. et al. Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. **Circulation**, v. 96, f. 06 , p. 2031-2037, 1997.

- DIAS, J.C.P.; KLOETZEL, K. The Prognostic Value of the Electrocardiographic Features of Chronic Chagas' disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.10, f. 03, p.158-162, maio/junho, 1968.
- DIAS, J.C.P. Perspectivas de controle da doença de Chagas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.2, f.1, p.84-103, 1986.
- DIAS, J.C.P. **Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínicoepidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982**. Belo Horizonte, 1982, Tese (Doutorado em Medicina), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. **Epidemiologia**. In: Dias, J.C.P.; Coura, J.R. (Ed.). Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 1997, p. 33-65.
- DIAS, J.C.P. Southern cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusion Chagas disease. Historical aspects, present situation and perspectives. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 Janeiro 2008.
- DOMINGO, T. WHO Programmes and Projects. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np16/en/index.html>. Acesso em 01 de nov. 2007.
- DRIGO, S. A. et al. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas disease cardiomyopathy patients. **Microbes Infection**, v.8. f.3, p.598-603, 2005.
- ESPINOSA, R.; et al. Prognostic indicators in chronic chagasic cardiopathy. **International Journal of Cardiology**, v.30, 195-202, 1991.
- FILHO, F.M.A. & FILHO, J.B.M.G. A lesão apical do ventrículo esquerdo na evolução clínica da cardiopatia chagásica crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 56, f.6, p. 457-463, 1991.
- FEIGENBAUM, H.; Armstrog, W.F.; Ryan, T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In Feigenbaum, H. **Echocardiography**. 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 138-180.

- FERRANS, V.J. et al. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. **American Journal of Cardiology**, v.61, p.1137-1140, 1988.
- FERREIRA, R. et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.98, p. 407- 411, 2003.
- FREITAS, H.F. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, v.102, p. 239-247, 2005.
- GOIN, J.C. et al. Cardiac M2 muscarinic cholinceptor activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. **Heart**. 82.273-278, 1999.
- GOMES, J.A. et al. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. **Infection and Immunity**, v.71, p. 1185-1193, 2003.
- GURGEL, C. B. F. M.; ALMEIDA, E. A. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas' disease and its consequences on the heart: A Clinical and Pathological Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V.89, f.3, p.174-182, 2007.
- HAGAR, J.M.; RAHIMTOOLA, S.H. Chagas' heart disease. **Current Problems in Cardiology**. v.20, p. 827-924, 1995.
- HIGUCHI, M.L. et al. Correlation between *T. cruzi* parasitism and myocardial inflammation in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. **Cardiovascular Pathology**, v.2, p. 101-106, 1993.
- JONES, E.M. et al. Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.48, p. 348-357, 1990.
- JUNIOR, W.O. Forma indeterminada da doença de Chagas. Implicações trabalhistas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.54, f.2, p. 89-91, 1990.
- KALIL, J.; CUNHA-NETO, E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? **Parasitology Today**, v.12, p. 396 -399, 1996.

- LANDESMANN, M.C.P.P. et al. Cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 em pacientes no estágio inicial da fase crônica da doença de Chagas. **Revista da SOCERJ**, jan/fev, p. 40-46, 2007.
- LEIBY, D.A. et al. Trypanosoma cruzi in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. **Transfusion**, v. 42, p. 549-555, 2002.
- LOPES, E.R., et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 9, p. 269-282, 1975.
- LOPES, E.R.; TAFURI, W.L. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.16, p. 206-211, 1983.
- MADY, C. et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v. 90, p. 3098-3101, 1994.
- MADY, C. et al. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 6, f. 03, p. 220-224, 2000.
- MAGUIRE, J.H. et al. Eletrocardiographic classification and abbreviated lead system for population based studies of Chagas disease. **Bulletin Pan American Health Organization**, v. 16, p. 47-58, 1982.
- MAGUIRE, J.H. Chagas' Disease – Can we stop the deaths? **The New England Journal of Medicine**, v.355, f.08, p.760-761, 2006.
- MAIA, I.G. et al. The sinus node in chronic Chagas cardiopathy. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.40, p. 91-96, 1983.
- MAIA, I.G. et al. O nódulo átrio-ventricular na cardiopatia chagásica crônica. Estudo eletrofisiológico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 42/3, p. 191-195, 1984.
- MARIN-NETO, J.A. et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. **São Paulo Medical Journal**, v. 113, p. 826-834, 1995.
- MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, v.115, p. 1109-1123, 2007.

- MARSDEN, P.D. The control of Latin American Tripanosomiasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, f. 06, p. 521-527, 1997.
- MENENGHELLI, U.G. Chagasic enteropathy. **Revista de Medicina Tropical**, v. 307, p. 252-260, 2004.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* – vírus da imunodeficiência humana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, f. 04, 392-415, jul-ago, 2006.
- MOLERO, F. et al. La dinámica epidemiológica de la enfermedad de Chagas em el Valle de Los Naranjos Estado Carabobo, Venezuela. **Archivos Venezolanos de Medicina Tropical Y Parasitologia Medica**, v. V, f.2, 1973.
- MOLINA, R.B.G. et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. **International Journal of Cardiology**, v. 113, p.188-193, 2006.
- MORRIS, A.S. et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. **Circulation**, v.82, p.1900-1909, 1990.
- ODREMAN, R.O. et al. Valsalva maneuver in chagasic patients with documented past medical history of acute chagasic myocarditis. **International Journal of Cardiology**, v. 93, p. 163-167, 2004.
- OLIVEIRA, J.S.M. et al. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. **American Heart Journal**, v.109, p. 304-308, 1985.
- ORIA, J., RAMOS, J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 2, p. 311-316, 1949.
- PEDROSA, R. C.; CANÇADO, J. R.; DECACHE, W. Estudo Longitudinal do Eletrocardiograma na doença de Chagas desde a fase aguda. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 26, f.03, jul-set, 1993, p. 163-174.
- PORTO, C.C. O Eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. Belo Horizonte. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p.313-343, 1964.
- PUGLIESE, C.; LESSA, I. Estudo da sobrevida na miocardite crônica de Chagas descompensada. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 18, n. 3, p. 191-201, 1976.

PUIGBÓ, J.J. et al. World Health Organization, **Bulletim del Organisation Mondial Santé**, v.34, p. 655-669, 1966.

RASSI, A. et al. História natural do bloqueio átrio-ventricular total de etiologia chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 59, supl. II, 1992

RASSI Jr, A. et al. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 65, f.4, p.377-387, 1995.

RIARTE, A. et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. **Clinical Infectious Disease**, v.29, p. 561-567, 1999.

RASSI Jr, A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 76, f. 01, p. 75-85, 2001.

RIBEIRO, A.L. et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **American Heart Journal**, v. 141, n.02, p. 261-265, 2001.

ROSE, G. et al. Cardiovascular survey methods. World Health Organization, **Monograph Series** n° 56, 1982.

ROSSI, M.A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **American Heart Journal**, v.120, p. 233-236, 1990.

SALLES, G. Prognostic Value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. Results of a long-term follow up study. **Circulation**, v. 108, f.03, p. 305-312, 2003.

SCHMUÑIS, G.A, ZICKER, F.; MONCAYO, A. Interruption of Chagas' disease transmission through vector elimination. **Lancet**, v. 348, v.10, p.1171-1180, 1996.

SCHMUÑIS, G.A. A tripanosomíase Americana e seu impacto na saúde pública das Américas. In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Neto, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 1-15, 2000.

SÊNIOR, K. Chagas' disease: moving towards global elimination. WHO. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/ksenior.pdf. Acesso em 01 de nov. 2007.

- SILVA, M.A.D. et al. Fase crônica da doença de Chagas. Aspectos clínicos e evolutivos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 63, p. 281-285, 1994.
- SIMÕES, M. V. et al. Origem esofágica de dor precordial em pacientes chagásicos com artérias coronárias subepicárdicas normais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.64, f.02, p. 103-107, 1995.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com Arritmias Cardíacas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 9, supl. V, 2002.
- SOUSA, A.S. **Incidência e Escores de Risco de Acidente Vascular Encefálico Cardioembólico em uma coorte de 1043 Pacientes com Doença de Chagas: Avaliação do Prognóstico e Proposta de Estratégias de Prevenção**. Rio de Janeiro, 2003, 140p. Dissertação (Doutorado em Medicina). Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- SOUZA, M.M. et al. Trypanosoma cruzi strains and autonomic nervous system pathology in experimental Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 91, f. 02, p. 217-224, março/abril, 1996.
- TARLETON, R.L. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. **International Journal of Parasitology**, v. 31, p. 550-554, 2001.
- TEICHOLZ, L.E. & KREULEN, T. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **The American Journal of Cardiology**, v.37, p. 7-11, 1976.
- TORRES, C.M. Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.58, p. 161-182, 1960.
- TORRES, F.W. et al. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' disease. **American Heart Journal**, v. 129, p. 995-1001, 1995.
- VIANNA, G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Chagas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.3, p. 276-294, 1911.
- XAVIER, S.S. et al. Echocardiographic Features of Chronic Chagas' Heart Disease. **Anais do 46th Congress of American College of Cardiology**, 145, 1997.

- XAVIER, S.S. **Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da doença de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos.** Rio de Janeiro, 1999. 181 p. Tese (Doutorado em Medicina). Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- XAVIER, S.S. et al. Aplicação da nova classificação da insuficiência cardíaca (ACC/AHA) na cardiopatia chagásica crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. maio/jun, p. 227-232, 2005a.
- XAVIER, S.S. et al. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. set/out, p. 457-463, 2005b.
- XAVIER, S.S. et al. Mecanismo de morte e grau de acometimento miocárdico na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da SOCERJ**, v. 20, f.02, mar/abril, p. 133-139, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, EXPERT COMMITTEE ON THE CONTROL OF CHAGAS DISEASE. Second report of the WHO expert committee. WHO Technical Report Series. Geneva, p.1-120, 2002.

CAPÍTULO 10

ANEXO

Banco de Dados SPSS 15.0

Índice	Variável	Descrição da variável
1	qrsfinal	Largura max QRS
2	deriv	Derivação escolhida para medir a LQRS
3	n1nome	Nome do paciente
4	n2regist	Prontuário do paciente
5	var00001	tipo de <i>follow-up</i>
6	telef1	Telefone do paciente
7	telef2	Telefone de parentes e/ou amigos
8	obstelef	Campo livre para observações
9	datai	Data de Início
10	dataf	Data Final
11	follow	Período de acompanhamento
12	sexo	sexo
13	n3idade	idade
14	proceden	procedência
15	ic	Insuficiência cardíaca
16	icprevia	Insuficiência cardíaca prévia
17	icnovo	Insuficiência cardíaca evolutiva
18	n48ecgno	ECG normal
19	dataecg	data ECG
20	n57dciv	distúrbio de condução
21	n58brd	Bloqueio de ramo direito isolado
22	n60hbae	Hemibloqueio anterior esquerdo isolado
23	n61brdhb	Bloqueio de ramo direito+hemibloqueio anterior esq
24	n59bre	Bloqueio de ramo esquerdo
25	n42zei	Zona elétrica inativa
26	n44altis	Alteração primária da repolarização ventricular
27	n46sve	Sobrecarga ventricular esquerda
28	bav1	Bloqueio átrioventricular 1º grau
29	bav2m1	Bloqueio átrioventricular Mobitz 1
30	bav2m2	Bloqueio átrioventricular Mobitz 2
31	bavt	Bloqueio átrioventricular Total
32	as	arritmia sinusal
33	n45ev	Extra-sístole ventricular
34	econorma	Ecocardiograma normal
35	n24ves	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
36	n23ved	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
37	n6fe	Fração de ejeção
38	n25ae	Diâmetro do átrio esquerdo
39	pp	parede posterior do ventrículo esquerdo
40	siv	Septo interventricular
41	n7bidime	função ao bidimensional

42	n71mo dse	disfunção moderada a grave do VE
43	n53aneur	aneurisma
44	diastol	função diastólica do VE
45	rxnormal	Radiografia de tórax normal
46	n50obito	Óbito
47	n51causa	causa óbito
48	obitocha	Óbito por Chagas
49	subita	Morte súbita
50	databeta	Data do beta
51	n88espir	espironolactona
52	n89furos	furosemida
53	n90htz	hidroclorotiazida
54	n85digit	digital
55	n87amiod	amiodarona
56	n83aas	AAS
57	n84warfa	warfarin
58	n92antca	antagonista cálcio
59	hipogli	hipoglicemiante oral
60	estatina	estatina
61	fibrato	fibrato
62	n94benzo	benzonidazol
63	n62mp	marcapasso
64	tipobrad	tipo de bradi
65	tipomp	tipo de MP
66	mpprevia	MP previo
67	mpnovo	MP novo
68	datamp	data MP
69	folowmp	tempo folowup MP