

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Infectologia e Medicina Tropical

Sônia Francisca de Souza

**INFLUÊNCIA DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL EM
VENTRÍCULO DIREITO NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES CHAGÁSICOS**

Belo Horizonte

2014

Sônia Francisca de Souza

**INFLUÊNCIA DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL EM
VENTRÍCULO DIREITO NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES CHAGÁSICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Linha de pesquisa: Doença de Chagas.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.

Belo Horizonte

2014

Souza, Sônia Francisca de.

SO729i Influência do sítio de Estimulação Cardíaca Artificial em Ventrículo Direito na Função Ventricular Esquerda de pacientes chagásicos [manuscrito]. / Sônia Francisca de Souza. - - Belo Horizonte: 2014.

120f.: il.

Orientador (a): Antônio Luiz de Pinho
Ribeiro. Coorientador (a): Manoel
Otávio da Costa Rocha. Área de
concentração: Ciências da Saúde.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697




FOLHA DE APROVAÇÃO

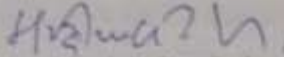
"INFLUÊNCIA DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL EM
VENTRÍCULO DIREITO NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES CHAGÁSICOS"


SÔNIA FRANCISCA DE SOUZA

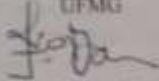
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para
obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS
DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

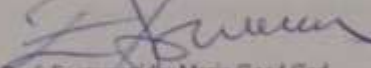
Aprovada em 28 de novembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:

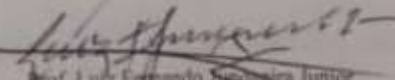

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador
UFMG


Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha
UFMG


Profa. Cláudia Drummond Guimarães Abreu
UFMG


Prof. Francisco Carlos da Costa Darrieux
FMLS/P


Prof. Epotamendis Maria Good God
Soeur


Prof. Luiz Fernando Junqueira Junior
UNB

Belo Horizonte, 28 de novembro de 2014.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA SÔNIA FRANCISCA DE SOUZA

Realizou-se, no dia 28 de novembro de 2014, às 14:00 horas, Sala 138 - 1º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada "INFLUÊNCIA DO SÍTIO DE ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL EM VENTRÍCULO DIREITO NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE PACIENTES CHAGÁSICOS", apresentada por SÔNIA FRANCISCA DE SOUZA, número de registro 2009689598, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador (UFMG), Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha (UFMG), Profa. Cláudia Drummond Guimarães Abreu (UFMG), Prof. Francisco Carlos da Costa Darrieux (FMUSP), Prof. Epotamenides Maria Good God (Socor), Prof. Luiz Fernando Junqueira Junior (UNB).

A Comissão considerou a tese

- Aprovada *com ressalvas, devendo representar o trabalho em 90 dias para apreciação do Presidente da banca.*
 Reprovada *de 90 dias.*

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 28 de novembro de 2014.


Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro


Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha


Profa. Cláudia Drummond Guimarães Abreu


Prof. Francisco Carlos da Costa Darrieux


Prof. Epotamenides Maria Good God


Prof. Luiz Fernando Junqueira Junior

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, os Professores Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro e Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, pela oportunidade de crescimento profissional, transformando o olhar assistencial de especialista em um olhar mais crítico, profundo e contestador, digno de um pesquisador da ciência. Agradeço pela tolerância e paciência, extensivo a todo o Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Ao Dr. Epotamenides Maria Good God, grande mestre, que me apresentou a arritmologia e a estimulação cardíaca artificial, ainda no início de minha formação, durante a Residência Médica em Cardiologia no Hospital Vera Cruz. O saudoso ambulatório de marca-passos do Serviço Único de Saúde (SUS) desse hospital foi uma grande escola e serviu de incentivo para buscar mais e mais conhecimentos nessa área tão “estimulante”.

Ao Dr. Josep Brugada, grande figura da arritmologia mundial, pelos ensinamentos durante meu *follow* em Barcelona, Espanha, onde fui calorosamente recebida no mundo catalão. Além de cultura, arte, história e muitas arritmias e estudos eletrofisiológicos, aprendi muito sobre a vida, sendo um grande divisor de águas em minha existência. *Gràcies, Brug!*

Ao Dr. Thiago Rodrigues, pelos ensinamentos na área de arritmia e sempre uma referência na discussão de casos do dia-a-dia.

Ao Serviço de Arritmias do INCOR, especialmente ao Dr. Francisco Carlos da Costa Daurieux e a Dr^a. Denise Tessariol Rachul, pelos ensinamentos em arritmia clínica e síncope, fundamentais em minha formação.

A Erick Cuvillier, pelas preciosas dicas bibliográficas sobre a tecnologia da estimulação cardíaca artificial. *Merci!*

À Professora Dr^a. Maria do Carmo Pereira, colega, amiga, grande exemplo para mim, a quem eu devo muito. Sem ela eu não teria terminado este trabalho. Obrigada, Carminha, por não me deixar desistir .

Ao Professor Dr. Bruno Ramos do Nascimento, outrora um residente inquieto e brilhante, hoje uma referência para a comunidade acadêmica, com o qual tive a oportunidade de participar em sua formação, durante a residência em Clínica Médica

no Hospital Militar. Obrigada pelo apoio técnico e estatístico, sem você eu não teria conseguido.

Ao Laboratório de Marca-passos e Arritmias do Hospital das Clínicas, cenário de todo o meu trabalho, onde eu aprendo todos os dias sobre estimulação cardíaca e doença de Chagas. Especial agradecimento aos pacientes, que abraçaram conosco a pesquisa como uma forma legítima de aprendermos mais sobre essa doença e revertermos tais conhecimentos em benefício deles. Aos funcionários desse setor, pelo apoio incondicional, especialmente Maryanne, Elsa, Alessandra, Edson e Janaína.

Ao Serviço de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas, em especial aos médicos Dr. Bráulio Muzzi, Dr. Vinícius Tostes, Dr. Danilo Cunha Nascimento e Dr. Márcio Vinícius Lins de Barros por atenderem tão prontamente aos meus pedidos de ecocardiogramas. Às funcionárias Vanuza e Cátia, pela paciência e prontidão.

A Magda Barbosa Roquete, pelo apoio técnico na formatação da tese e diversas outras dicas. Obrigada pelo interesse e disponibilidade.

Aos colegas da Comissão de Alto Custo em Cardiologia, sobretudo Dra. Maria Cristina Drummond e Dr. José Pedro Jorge Filho pela compreensão e apoio.

Aos colegas do Hospital Militar, em especial aos Coronéis Médicos da Reserva Dr. Carlito Fiebig e Dr. João Luiz Cioglia Pereira Diniz, pelo apoio incondicional.

A minha família, eterno porto seguro, especialmente minha “irmã”, Eliane de Souza, exemplo de retidão profissional e de vida. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Ao meu filho querido, Augusto, minha maior motivação, por sua existência tão feliz em minha vida. Para você, dedico este trabalho, como exemplo de superação e de crescimento, mesmo que, por algumas vezes, ele nos tenha separado fisicamente.

Aos meus amigos do mergulho e da Maramar, dos quais me afastei circunstancialmente para terminar este trabalho, por me ensinarem que lá no fundo, bem fundo, a vida vale a pena. E como vale!

Aos meus amigos mais íntimos, por compreenderem minha ausência relativa, agradeço pelo apoio e a paciência. Estou de volta! Agradecimento especial a D. Imaculada e Andréa Martins, pelas tardes de domingo fazendo fuxico e filosofando ao sabor de um bom chá.

À dança flamenca e todas as amizades e presentes que ela me trouxe, em que a firmeza dos passos e o rigor dos compassos só deixaram minha alma ainda mais leve! Obrigada, Mila Conde, por me ensinar essa arte com tanto amor e perseverança. *Olè!*

Memória

Amar o perdido deixa confundido este coração.
Nada pode o olvido contra o sem sentido apelo do Não.
As coisas tangíveis tornam-se insensíveis à palma da mão.
Mas as coisas findas, muito mais que lindas, essas ficarão”.

Carlos Drummond de Andrade.

“O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem”.

João Guimarães Rosa.

Resumo

Há crescentes evidências de que a estimulação convencional do ventrículo direito (VD) na região apical pode ter efeitos deletérios na estrutura e função do ventrículo esquerdo (VE). Este estudo investigou a contribuição dos sítios de estimulação do VD sobre a função cardíaca, comparando níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (BNP), fração de ejeção (FE) e volumes do VE antes e após a estimulação apical e não apical do VD. Métodos: foram incluídos 70 pacientes consecutivos chagásicos e não chagásicos (18 a 80 anos) referendados para implante de marca-passos eletivos e de urgência no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), modos de estimulação em câmara única (VVI) e de estimulação cardíaca em modo dupla-câmara (DDD), de acordo com as diretrizes atuais. Os pacientes foram estratificados de acordo com o sítio de estimulação no VD, radiografia do tórax, avaliação clínica, ecocardiograma e dosagem de BNP antes, seis e 12 meses após o implante. Resultados: dos 70 pacientes, 14 foram excluídos por não completarem o protocolo da pesquisa. Dos 56 incluídos, 16 pertenciam ao grupo de estimulação não apical (NAP) e 40 ao grupo de estimulação apical (AP). As características clínicas e ecocardiográficas foram similares entre os NAP e AP: idade média = $57,4 \pm 15,4$ vs. $62,7 \pm 13,3$ anos ($p=0,24$), 25% vs. 47,5% masculinos ($p=0,11$), oito (50%) vs. 26 (65%) eram chagásicos ($p=0,23$), FE de VE=60% (IQ 41-66) vs. 49% (IQ 35-64), $p=0,36$. A indicação de marca-passo foi bloqueio atrioventricular total (BAVT) em 43,8% vs. 17,5% ($p=0,54$). Os volumes sistólicos (VES) e diastólicos (VED) basais de VE foram similares. Houve tendência do VES a aumento no grupo AP (de $41,8 \pm 10,0$ a $43,7 \pm 10,8$ mL, $p=0,05$), mas não no grupo NAP. O volume diastólico (VED) e a FE de VE não se modificaram significativamente quanto aos valores basais e no seguimento em ambos os grupos. Níveis séricos de BNP aumentaram significativamente no grupo AP: de 271 (115-1160) pg/mL a 405 (155-1884) pg/mL, $p=0,008$, e teve redução não significativa no grupo NAP: de 343 (78-1448) pg/mL a 190 (79-644) pg/mL, $p=0,28$. Houve tendência a aumento da variação nos níveis de BNP (Δ BNP) no grupo AP: 121(-28-981) pg/mL vs. NAP = -22 (-259-33) pg/mL, $p=0,056$. Conclusão: houve tendência do VES a aumento e do BNP a aumento significativo com a estimulação apical, comparada à não apical. Constatou-se tendência do Δ BNP a ser diferente entre o grupo NAP e o AP, sugerindo que a estimulação apical pode ser deletéria para a função de VE.

Palavras-chave: Marca-passo cardíaco. Doença de Chagas. Função ventricular esquerda. Estimulação cardíaca artificial.

Abstract

Background: There is increasing evidence that conventional right ventricular (RV) apical pacing may have detrimental effects on cardiac structure and left ventricular (LV) function. This study investigated the contribution of RV pacing sites to the cardiac function, comparing plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels and left ventricle (LV) volumes before and after RV apical and non-apical stimulation. **Methods:** Seventy consecutive Chagasic and non-Chagasic patients (18 to 80 years old) referred to HC-UFGM for elective or urgent permanent pacemaker implantation (VVI or DDD), according to current guidelines, were included. Patients were stratified according to pacing site, and underwent clinical evaluation, chest X-ray, echocardiogram and plasma BNP dosing before and 12 months after implantation. **Results:** Among the 70 patients, 14 were excluded for not meeting the protocol requirements. Fifty-six patients were included, 16 in the non-apical (NAP) and 40 in the apical (AP) stimulation groups. Clinical and echocardiographic characteristics were similar between NAP and AP: mean age = 57.4 ± 15.4 vs. 62.7 ± 13.3 years ($p = 0.24$), 25% vs. 47.5% males ($p = 0.11$), 8 (50%) vs. 26 (65%) were Chagasic ($p = 0.23$), LV ejection fraction (LVEF) = 60% (IQ 41 - 66) vs. 49% (35 - 64), $p = 0.36$. Pacemaker indication was complete atrioventricular block in 43.8% vs. 17.5% ($p = 0.54$). Baseline LV systolic volume (LVS) and diastolic volume (LVD) were similar. LVS tended to increase in the AP (from 41.8 ± 10.0 to 43.7 ± 10.8 ml, $p = 0.05$), but not in the NAP. LVD and LVEF did not change from baseline to follow-up in both groups. Plasma BNP levels significantly increased in the AP: from 271 (115 - 1160) pg/ml to 405 (155 - 1884) pg/ml, $p = 0.008$, and had a non-significant decrease in the NAP: from 343 (78 - 1448) pg/ml to 190 (79 - 644) pg/ml, $p = 0.28$. The variation (Δ) in BNP levels tended to be higher in AP: NAP = -22 (-259 - 33) pg/ml vs. AP: 121 (-28 - 981) pg/ml, $p = 0.056$. **Conclusion:** Apical pacing tended to increase LVSv and significantly increased BNP levels compared to non-apical stimulation. Δ BNP tended to be different between NAP and NA groups, suggesting that apical pacing may be detrimental to LV function.

Key words: Cardiac pacemaker. Chagas's left ventricular function. Artificial cardiac stimulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - Classificação da CCC baseada no grau de cardiopatia estrutural (ECG, radiografia do tórax e ecocardiograma), manifestações clínicas da insuficiência cardíaca e resposta ao tratamento.....	29
FIGURA 2 - ECG de paciente do estudo de 31 anos, sexo feminino, com BAVT e bradicardia acentuada de 33 bpm.....	34
FIGURA 3 - Perfil de um modelo mais moderno de marca-passo cardíaco, comparado a um perfil de um modelo mais antigo.....	38
FIGURA 4 - Eletrodo de estimulação cardíaca de fixação ativa.....	40
FIGURA 5 - Traçado de monitorização da oximetria de pulso que evidencia a redução imediata da amplitude do pulso arterial provocada pela estimulação cardíaca artificial.....	43
FIGURA 6 - Imagem radiográfica em PA do eletrodo ventricular na ponta do VD.....	44
FIGURA 7 - Remodelamento histológico do miocárdio do VE, por meio da estimulação septal do VD, comparada à região mediosseptal..	45
FIGURA 8 - Eixo no plano frontal do QRS durante estimulação unicameral e biventricular.....	52
FIGURA 9 - ECG pré-implante de um paciente não chagásico, portador de BAVT e QRS estreito (60 mm/seg).....	53
FIGURA 10 - ECG pós-implante de marca-passo do mesmo paciente da FIG. 9 (eletrodo na região apical do VD), QRS alargado (140 mm/seg), com morfologia de BRE e desvio axial para a esquerda.....	54
FIGURA 11 - Ecocardiograma demonstrando aneurismas ventriculares apicais na cardiopatia chagásica.....	56
FIGURA 12 - Exame radiológico em PA e perfil E após implante de MP DDD. A posição do eletrodo em VD é compatível com implante subtricuspídeo.....	67

FIGURA 13 - Exame radiológico em PA e perfil E após implante de MP DDD com cabo eletrodo ventricular implantado em região apical do VD.....	67
FIGURA 14 - ECG pré-implante de paciente não chagásico que apresenta BAV avançado sintomático durante holter de 24h.....	68
FIGURA 15 - ECG pós-implante da mesma paciente da FIG. 14.....	69
FIGURA 16 - ECG pré-implante paciente chagásico: ritmo sinusal.....	69
FIGURA 17 - ECG pós-implante de MP DDD do paciente da FIG. 16.....	70

Quadros

QUADRO 1 – Preditores de risco de morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica.....	35
QUADRO 2 – Modificações estruturais deletérias observadas após estimulação crônica apical do VD nos cardiomiócitos.....	42
QUADRO 3 – Efeitos deletérios da estimulação unifocal na ponta do VD..	46
QUADRO 4 – Classificação de IC AAC/AHA.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Análise descritiva das características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e BNP entre os grupos de chagásicos e não chagásico.....	73
TABELA 2 - Comparação entre valores basais e tardios do intervalo QRS, VED, VES, VESi e BNP, e das variações entre chagásicos e não chagásicos.....	76
TABELA 3 - Comparação dos valores de BNP e da variação do BNP com estimulação ventricular $\geq 75\%$ e $< 75\%$	77
TABELA 4 - Correlação entre variações de BNP, volume sistólico e fração de ejeção (momento 3 x 1) em chagásicos e não chagásicos.....	78
TABELA 5 - Comparação dos valores de BNP (medidas 1 x 3), da sua variação e variação da classe funcional entre pacientes estimulação apical e não apical.....	79
TABELA 6 - Comparação dos valores de Δ BNP entre as diferentes classes funcionais (NYHA) ao início do estudo e entre chagásicos e não chagásicos.....	80
TABELA 7 - Comparação dos valores de volumes sistólico e diastólico, índice de volume sistólico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (medidas 1 x 3) e variações (Δ) desses índices entre pacientes com estimulação apical e não apical.....	81
TABELA 8 - Comparação das características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre os grupos de pacientes com estimulação apical e não apical.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS , SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentual ou por cento
<	Inferior a
=	Igual a
>	Superior a
±	Mais ou menos
≤	Inferior ou igual a
≥	Superior ou igual a
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AP	Posição apical
AV	Atrioventricular
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
BDAE	Bloqueio da divisão anterior esquerdo
BDAS	Bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo
BDPI	Bloqueio da divisão posteroinferior do ramo esquerdo
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BNP	Peptídeo natriurético cerebral tipo B
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
BRD	Bloqueio do ramo direito
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CCC	Cardiopatia chagásica crônica
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
cm	Centímetros
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
d.C.	Depois de Cristo

DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCEI	Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DDD	Estimulação cardíaca em modo dupla-câmara
DDDR	Estimulação cardíaca em modo dupla-câmara com resposta de frequência cardíaca
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DECA	Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial
DEPE	Departamento de Pesquisa do Hospital das Clínicas
DNS	Doença do nó sinusal
DP	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecodopplercardiograma
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAI	Hemaglutinação indireta
HC	Hospital das Clínicas
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN-γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IQ	Intervalo interquartil
kg	Quilograma
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mcg	Micrograma
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
mL	Mililitros
mm	Milímetros
MOST	<i>Mode Selection Trial</i>
MP	Marca-passo
ms	Milissegundos

N	Número
NA	Não apical
NAP	Posição não apical do eletrodo de estimulação ventricular direito
NBR	Norma Brasileira
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Posteroanterior
PAHO	<i>Organización Panamericana de la Salud</i>
PP	Parede posterior
PUBMED	<i>National Library of Medicine</i>
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma
RBM	Registro Brasileiro de Marcapassos
RV	Resposta ventricular
SBCCV	Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SIV	Septo interventricular
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i> (Imagem Tecidual ao Doppler)
TPEVE	Tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VD	Ventrículo direito
VDFVE	Volume sistólico final de ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VED	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VES	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VESi	Índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VSFVE	Volume sistólico final de ventrículo esquerdo
VSFVEi	Índice de volume sistólico final de ventrículo esquerdo
VSVD	Via de saída de ventrículo direito

VVI	Modo de estimulação em câmara única
WHO	<i>World Health Organization</i>
Δ	Varição ou diferença entre um valor inicial e final

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1 A doença de Chagas.....	22
2.1.1 Epidemiologia.....	22
2.1.2 Patogênese.....	23
2.1.3 História natural e formas clínicas.....	25
2.2 Sistema de condução elétrico do coração.....	30
2.3 Acometimento do sistema de condução cardíaca na doença de Chagas.....	31
2.3.1 A doença do nó sinusal na doença de Chagas.....	32
2.3.2 Os bloqueios atrioventriculares (BAV) e a doença de Chagas.....	32
2.4 A estimulação cardíaca artificial.....	35
2.4.1 Estimulação cardíaca artificial e doença de Chagas.....	39
2.4.2 Efeitos deletérios da estimulação artificial unifocal do ventrículo direito.....	42
2.5 Avaliação da repercussão da estimulação cardíaca artificial sobre a função cardíaca.....	49
2.5.1 Avaliação clínica.....	50
2.5.2 Análise eletrocardiográfica.....	51
2.5.3 Avaliação ecocardiográfica.....	54
2.5.4 Avaliação laboratorial pró-BNP (brain natriuretic peptide).....	57
3 JUSTIFICATIVA.....	60
4 OBJETIVOS.....	61
4.1 Objetivo geral.....	61
4.1 Objetivos específicos.....	61

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

5 MÉTODOS.....	62
5.1 Características da amostra.....	62
5.1.1 Local do estudo.....	62
5.1.2 População do estudo.....	62
5.1.3 Critérios de inclusão.....	63
5.1.4 Critérios de exclusão.....	63
5.2 Desenho do estudo e cálculo amostral.....	63
5.3 Critérios de avaliação dos pacientes.....	64
5.3.1 Avaliação clínica.....	64
5.3.2 Avaliação do sistema marca-passo (telemetria).....	65
5.3.3 Exames laboratoriais.....	65
5.3.4 Exames radiológicos.....	66
5.3.5 Eletrocardiograma (ECG).....	68
5.3.6 Avaliação ecocardiográfica.....	70
5.4 Análise estatística.....	71
5.5 Pesquisa e normatização bibliográfica.....	71
6 RESULTADOS.....	73
6.1 Análise descritiva.....	73
6.2 Comparação entre valores basais e tardios do intervalo QRS, variáveis ecocardiográficas e BNP entre os grupos.....	75
6.3 Comparação dos valores de BNP e de sua variação com o percentual de estimulação ventricular.....	77
6.4 Comparação entre variações de BNP, volume sistólico (VES e VESi) e da fração de ejeção (FE) no momento 3x1, em chagásicos e não chagásicos.....	77
6.5 Comparação dos valores de BNP (medidas 1x3), da sua variação e da classe funcional entre os pacientes com estimulação apical e não apical.....	78
6.6 Comparação entre valores de Δ BNP entre as diferentes classes funcionais (NYHA) ao início do estudo e entre chagásicos e não chagásicos.....	80

6.7 Comparação dos valores dos volumes ventriculares esquerdos (VES, VED e VESi) com os valores da FE (medidas 1x3) e das variações (Δ) desses índices entre os pacientes com estimulação apical e não apical.....	80
6.8 Comparação das características clínicas, eletrocardiográficas entre os grupos de pacientes com estimulação apical e não apical.....	82
7 CONCLUSÕES.....	84
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
REFERÊNCIAS.....	87
ANEXOS E APÊNDICES.....	106

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ainda representa um dos mais graves problemas de saúde pública na América Latina, apesar dos programas de controle e erradicação da doença (DIAS, 2007). A cardiopatia chagásica crônica (CCC) ou cardiomiopatia chagásica é uma das complicações mais graves da doença, associada à alta morbidade e mortalidade, afetando 20 a 40% dos pacientes na fase crônica (PRATA, 2001).

O acometimento do sistema elétrico de condução cardíaco é achado comum e responsável por expressivo percentual dos tratamentos com dispositivos de estimulação cardíaca artificial em nosso meio. Em Minas Gerais, de maio de 2012 a maio de 2013, foram realizados 2491 implantes de marca-passos (MP) cardíacos convencionais (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS) e estima-se que a doença de Chagas seja responsável por quase metade deles. O primeiro implante de marca-passo cardíaco interno ocorreu em Estocolmo - Suécia, em 1957 (ZOLL, 1972). Desde então, a estimulação cardíaca artificial chegou ao Brasil ainda no início da década de 60 e representou um grande avanço no tratamento dos pacientes chagásicos, devido às bradiarritmias e bloqueios atrioventriculares. Mais recentemente registrou-se expectativa de aumento da sobrevida com o advento da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e dos cardiodesfibriladores implantáveis (CDI), porém não há dados consistentes sobre a CCC.

As bradiarritmias associadas aos bloqueios atrioventriculares constituem as principais indicações para a estimulação cardíaca artificial convencional na doença de Chagas (COSTA; RASSI; LEÃO, 2004; MELO *et al.*, 2007), sendo a ponta do ventrículo direito (VD) o sítio mais preconizado, desde o início, como o ideal para o eletrodo de estimulação. A preocupação com possíveis efeitos deletérios dos dispositivos cardíacos implantáveis (DCEI) surgiu em meados da década de 1990, com o conceito de dessincronia eletromecânica induzida pela estimulação unifocal endocárdica, na ponta do VD, principalmente pelos marca-passos convencionais (PACHON *et al.*, 1999). Desde então, vários estudos tentaram demonstrar benefícios com sítios alternativos de estimulação no VD isolados ou combinados, assim como algoritmos de manutenção da condução

atrioventricular intrínseca presentes em quase todos os modelos de fabricantes de MP (PACHON *et al.*, 2006a).

Apesar dos pacientes chagásicos contribuírem com crescente número de implantes de DCEI, a quantidade de estudos que avaliam a repercussão funcional desses dispositivos sobre a evolução da cardiopatia ainda é muito reduzida (SILVA JR. *et al.*, 2011). Não se sabe se a dessincronia causada pelo MP seria capaz de deteriorar a função cardíaca em chagásicos e se haveria diferenças significativas no grau de repercussão, quando comparados diferentes sítios de implante no VD.

A técnica da estimulação septal do VD tem sido estudada desde o final da década de 1990, apresentando-se como alternativa simples, de baixo custo e de menor potencial deletério (MANOLIS, 2006). Todavia, os dados sobre seu benefício clínico são conflitantes, principalmente se haveria diferenças na evolução de pacientes sem cardiopatia estrutural significativa (FRANCIS *et al.*, 2010). Portanto, ainda não há uma orientação formal, baseada em evidências, para que os implantes de eletrodos de estimulação do VD sejam fixados primariamente na região septal.

Nos pacientes com bloqueio atrioventricular total (BAVT) e função ventricular normal, o sítio de estimulação cardíaca artificial na ponta do VD parece não interferir na evolução natural desses pacientes, apresentando bons resultados no seguimento. Entretanto, na cardiopatia chagásica há poucos estudos que contemplem essa questão.

Silva Jr. (2012) testou o implante septal em um grupo e o implante na via de entrada de VD em outro grupo. Seu estudo concluiu que a posição septal média em comparação com a via de entrada foi associada à menor progressão do estágio evolutivo da miocardiopatia chagásica, geração de complexos QRS mais estreitos e outros benefícios nos pacientes não chagásicos. No entanto, esse sítio alternativo parece não ser capaz de interferir na pior evolução associada à etiologia chagásica, particularmente nos pacientes com algum grau de cardiopatia estrutural. A etiologia chagásica e alterações eletrocardiográficas basais que caracterizam cardiopatia estrutural (aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo - DDVE - e/ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE) representaram marcadores de pior evolução nos pacientes submetidos a implante de marca-passo convencional. Por outro lado, independentemente da estimulação

cardíaca artificial, a cardiopatia chagásica parece ter evolução muito desfavorável, comparada a outras cardiopatias . A patogenia complexa, como a parasitemia persistente, processo inflamatório e fibrosante, disfunção autonômica e neurogênica e fenômenos de autoimunidade contribuem para o caráter progressivo e muitas vezes até inexorável da doença (RIBEIRO *et al.*, 2012).

O ambulatório de regulação de dispositivos eletrônicos implantáveis da Comissão Municipal de Alto Custo em Cardiologia de Belo Horizonte funciona no laboratório de MP do Hospital das Clínicas (HC). Tem sido frequente o encaminhamento de pacientes chagásicos portadores de MP endocavitários que estejam em piora de classe funcional para a terapia de ressincronização cardíaca, sob o argumento de que a estimulação cardíaca artificial levaria a bloqueio do ramo esquerdo (BRE) com consequente dessincronia. Todavia, a Portaria Reguladora de 8 de março de 2007 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (ANEXO A) não contempla esse tipo de indicação, nem as diretrizes abordam essa indicação como classe I. A possibilidade de acompanhar a evolução clínica de pacientes chagásicos submetidos ao implante de MP endocavitário e encontrar possíveis preditores de pior prognóstico motivou a desenvolver o atual estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (CHAGAS, 1909a; 1909b), um protozoário da família *Trypanosomatidae*, subgênero *Schizotrypanum*. Parte de seu ciclo vital ocorre em artrópodes da ordem Hemíptera e subfamília *Triatominae* e outra em vertebrados. O ciclo vital pode variar entre diferentes espécies de triatomíneos e animais. Há alto número de cepas de *T. cruzi*, com distintas morfologia, patogênese, imunologia, bioquímica e suscetibilidade a quimioterápicos (PRATA, 1994).

A doença, iniciada há milhões de anos como uma enzootia de animais silvestres, passou a atingir o homem, acidentalmente, sob a forma de uma antropozoonose, quando este invadia os ecótopos silvestres. Estudos empregando biologia molecular em cadáveres sul-americanos mumificados de 9000 anos atrás detectaram material genético do *T. cruzi* (AFDERHEIDE *et al.*, 2004). Mas nos últimos 200 a 300 anos, com os desmatamentos para a agricultura e pecuária e adaptação dos triatomíneos ao ambiente domiciliar, tendo o homem e animais domésticos como fonte alimentar, tornou-se uma endemia (COURA, 2007).

Charles Darwin, naturalista inglês, descreveu a picada do inseto transmissor, durante sua expedição à América do Sul, por volta de 1832 (ADLER, 1959). Entretanto, somente em 1909 Carlos Chagas, em uma das descobertas mais espetaculares da Medicina, descreveu, praticamente sozinho, a entidade em sua completude, imortalizando-a com seu nome (CHAGAS, 1909a; 1909b; 1911; 1922, CHAGAS; VILELA, 1922; MARIN-NETO *et al.*, 2007).

2.1.1 Epidemiologia

No Brasil, há estimativa de cerca de 3 a 6 milhões de portadores da doença, que apesar dos avanços obtidos no controle da transmissão vetorial,

ainda prevalece elevado número de doentes crônicos (DIAS, 2007; GALVÃO, 2008; ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2006). Em junho de 2006, o Brasil recebeu da Organização Mundial de Saúde (OMS) o certificado de eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo vetor silvestre *Triatoma infestans*. Porém, em decorrência da migração de indivíduos infectados, seja do interior para as cidades, seja para países onde a doença não existia, torna-se necessário adotar medidas que possibilitem adequado manejo das condições sociais e médicas para contenção da doença.

A OMS estima que haja 8 a 10 milhões portadores da doença de Chagas. Felizmente, houve redução na mortalidade anual total de 1990 a 2009 de 45,000 para 11,000 casos. Além disso, a incidência anual da doença caiu de 700.000 para 56.000. Entretanto, a doença ultrapassou as fronteiras da América Latina, alcançando países europeus, Austrália, Japão, Canadá e Estados Unidos, graças à transmissão por transfusão sanguínea e doação de órgãos de imigrantes latinos contaminados, uma vez que nesses países a pesquisa de Chagas não é compulsória (MANZARDO *et al.*, 2008; SCHMUNIS, 2007a ; 2007b).

Mesmo com as dificuldades de estimar corretamente o número de imigrantes latino-americanos, acredita-se existir nos Estados Unidos aproximadamente 300.000 indivíduos chagásicos. Estima-se que 30 a 45 mil do total dos infectados possam apresentar manifestações clínicas. Com esses fatos foi criada a obrigatoriedade da triagem da doença nos doadores de sangue e órgãos a partir de 2007 (I DIRETRIZ LATINO-AMERICANA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA, 2011). No Brasil, o controle sorológico das transfusões nas últimas três décadas fez com que as formas agudas praticamente desaparecessem, porém contando com 2 a 3 milhões de portadores da forma crônica da doença de Chagas (MONCAYO; SILVEIRA, 2009).

2.1.2 Patogênese

A resposta à infecção ao *T. cruzi* é complexa e modelos animais têm sido cruciais para a definição dos mecanismos moleculares associados à resposta imune (TALVANI; TEIXEIRA, 2011). Várias teorias são propostas para explicar a

fisiopatogenia da cardiopatia chagásica crônica (CCC). Atualmente as teorias autoimune, neurogênica e microvascular são propostas para explicar tão complexa fisiopatogenia.

Resposta imune linfócito T tipo 1, mediada pela interleucina 12 (IL-12), na qual predomina a produção da citocina interferon gama (IFN- γ), é crítica para o controle da fase aguda da infecção. IFN- γ induz a produção de várias moléculas, principalmente óxido nítrico, responsável pela morte do parasita no macrófago. Anticorpos líticos também desempenham importante papel, reduzindo a replicação parasitária na infecção aguda (GUTIERREZ *et al.*, 2009). Essa resposta imune pode eventualmente conter a replicação parasitária, porém sem eliminá-la por completo. De fato, a parasitemia persistente tem significativa influência na doença crônica (NAGAJYOTHI *et al.*, 2012).

A doença crônica de Chagas é caracterizada por infiltrado inflamatório mononuclear multifocal, com graus variáveis de fibrose, parasitismo tissular constante de baixo grau e baixa ou indetectável parasitemia. Pesquisas em animais revelam mais sobre a forma aguda que a crônica, além da falta de estudos prospectivos sobre a resposta imune em humanos antes da progressão da doença. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a evolução desfavorável da cardiopatia chagásica em alguns pacientes comparados a outros. Mecanismos neurogênicos (KOBBERLE, 1968a; 1968b), disfunção microvascular (PRADO *et al.*, 2011), autoimunidade (CUNHA-NETO *et al.*, 2011) e lesão direta pelo parasita (MACHADO *et al.*, 2012) parecem ser fatores contribuintes para a progressão da doença.

Portadores da cardiomiopatia chagásica geralmente possuem resposta aumentada do tipo 1 do linfócito T e falência de mecanismos de controles imunológicos particulares como a expressão de IL-10 e células T regulatórias (DUTRA; ROCHA; TEIXEIRA, 2005). Além disso, vários autoanticorpos têm sido detectados e podem contribuir para a progressão da doença, mas essa autoimunidade depende da presença contínua do parasita.

2.1.3 História natural e formas clínicas

A história natural da doença de Chagas divide-se em duas fases distintas: aguda (inicial, rápida, elevada parasitemia) e crônica (tardia, evolução lenta, baixa parasitemia). A reagudização foi descrita como uma nova forma de apresentação em pacientes chagásicos crônicos com imunodepressão induzida ou adquirida (FERREIRA *et al.*, 1997; SARTORI *et al.*, 1998a; SIMÕES; SOARES; MARIN-NETO, 1995).

A fase aguda tem início após período médio de incubação de sete a 10 dias e dura quatro a 12 semanas, ao fim das quais o quadro febril e a parasitemia tendem a desaparecer. Após período de latência de dois a quatro meses, tem início a fase crônica, que pode se apresentar como forma indeterminada, cardíaca, digestiva, cardiodigestiva ou nervosa (CHAGAS, 1922; LARANJA *et al.*, 1956; PRATA, 1999). O comprometimento do sistema digestivo corresponde a 6% dos casos, do sistema neurológico 3% e a forma cardíaca pode atingir até um terço dos indivíduos com sorologia positiva (RINCON, 2003).

A forma aguda pode ser aparente ou não. Ocorre mais frequentemente em crianças de baixa idade. A morbidade é sempre maior nessas crianças, com sinais e sintomas de cardiopatia aguda, meningoencefalite e hepatoesplenomegalia.

A forma indeterminada representa a forma clínica mais frequente nas áreas endêmicas. Conceitualmente, implica positividade de reações sorológicas específicas e/ou parasitemia positiva, além de nenhuma alteração atribuível à doença ao estudo eletrocardiográfico e radiológico de esôfago e cólon, assim como ausência completa de alterações estruturais e sintomas atribuíveis à doença de Chagas. O aparecimento de quaisquer dessas alterações clínicas ou laboratoriais encerra, por definição, essa fase (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999). Entretanto, estudos com métodos diagnósticos complementares mais sofisticados mostram que, nessa fase da doença, já existe algum grau de alteração estrutural e/ou funcional cardíaca ou digestiva (BARRETO *et al.*, 1990; BELLOTTI; PILLEGRI, 1990).

Têm sido descritas algumas alterações ao teste ergométrico de pacientes com a forma indeterminada: dificuldade de elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e arritmias ventriculares desencadeadas pelo esforço

físico (BARRETO, 1985; BARRETO *et al.*, 1990; RIBEIRO; ROCHA, 1998; SMITH, 1990). Da mesma forma, ao estudo ecocardiográfico já são relatados aumento dos diâmetros cavitários e alterações da mobilidade segmentar, da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE) (PAZIN FILHO *et al.*, 2007).

Ainda na forma indeterminada, foram observadas alterações eletrocardiográficas e arritmias complexas por meio da eletrocardiografia dinâmica pelo sistema holter (BARRETO, 1985; BARRETO *et al.*, 1990; RIBEIRO *et al.* 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998). E também alterações na função autonômica avaliada por técnicas radioisotópicas e testes clínico-funcionais, além de alterações no eletrocardiograma de alta resolução (BARRETO, 1985; CORREIA, 2007; CORREIA; REZENDE; SILVA, 2002; MARIN-NETO, 1998; MARIN-NETO *et al.*, 1998; MARIN-NETO; OLIVEIRA, 1998; RESENDE *et al.*, 2003). As implicações prognósticas das anormalidades na estrutura e função cardíaca na forma indeterminada da doença de Chagas ainda não totalmente conhecidas.

Estudos longitudinais em áreas endêmicas evidenciaram que cerca de 50% dos infectados são classificados como portadores da forma indeterminada e demonstraram evolução favorável desses pacientes a médio e longo prazo (GONÇALVES *et al.*, 2010; PRATA, 1999; 2001). A evolução para as outras formas alcança taxas anuais de 1% a 3% e deve-se a fatores ainda desconhecidos para a ciência médica (MANZULLO; CHUIT, 1999; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A forma cardíaca crônica (CHAGAS; VILLELA, 1922; VIANNA, 1991), também denominada cardiopatia chagásica crônica (CCC), chega a representar 30% dos pacientes infectados cronicamente, sendo a manifestação mais importante, mais limitante e mais letal da doença (WANDERLEY; CORRÊA, 1995). Ela é responsável por significativo impacto médico-social, como aposentadoria precoce, absenteísmo e custos previdenciários muito elevados.

A CCC é essencialmente uma miocardiopatia dilatada em que há inflamação crônica de baixa intensidade, mas incessante, levando à destruição tissular progressiva e a extensa fibrose no coração.

O sistema nervoso autônomo intracardíaco apresenta ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite crônicas, com diminuição da densidade de gânglios e, conseqüente, rarefação neuronal (KOBBERLE, 1961; LOPES, 1966;

1970; LOPES; CHAPADEIRO, 1997; MARIN-NETO; SIMÕES; MACIEL, 1998; MARIN-NETO; SIMÕES, 2000). O estudo da associação entre essas alterações e a CCC ficou conhecido como a “teoria neurogênica”. Apesar das alterações morfológicas e funcionais do sistema autonômico cardíaco serem detectáveis em pacientes chagásicos crônicos, elas ocorrem com intensidade variada, sem correlação direta com o grau de depressão da função ventricular e, portanto, insuficientes para justificar a destruição miocárdica da CCC.

Muitos pacientes com CCC manifestam sintomas anginoides e exibem alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, cursando com defeitos perfusionais variados à cintilografia miocárdica. As artérias coronárias epicárdicas desses pacientes são angiograficamente normais, mas apresentam reatividade anormal a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores. Admite-se que distúrbios microcirculatórios detectados em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* em humanos com doença de Chagas contribuam como amplificadores dos efeitos inflamatórios, levando à isquemia miocárdica. Denominado de “hipótese microvascular”, esse fenômeno fisiopatogênico ainda carece de evidência mais científica como um mecanismo fundamental e independente.

Existem inequívocas comprovações de que reações patogênicas de autoimunidade ocorram na CCC, seja por mimetismo molecular, ativação policlonal ou outros mecanismos. Entretanto, não é sabido se a agressão às estruturas cardíacas dependentes de autoimunidade é decisiva para instalação das lesões características da miocardiopatia crônica na doença de Chagas. Por outro lado, admite-se que a vigência de mecanismo adequado de imunorregulação seja fator crucial para diferenciar indivíduos que controlariam sua infecção sem desenvolver dano tecidual importante, a partir de resposta inflamatória limitada, daqueles que evoluiriam com doença grave, inflamação intensa, necrose e fibrose reativa (HIGUCHI *et al.*, 2003). Com base em evidências de ordem experimental e clínica firmadas recentemente, estabelece-se o consenso de que a essência da patogenia da CCC reside no mecanismo de inflamação diretamente dependente da persistência parasitária e de conseqüente reação imunológica adversa, elicitada pela mesma, resgatando-se, assim, a teoria de que, mesmo em fase crônica, a cardiopatia seja essencialmente um processo inflamatório infeccioso .

A CCC possui caráter clínico evolutivo e assume manifestações graves, como insuficiência cardíaca congestiva, forma arritmogênica, fenômenos tromboembólicos e morte súbita, acometendo adultos em fase produtiva da vida (DIAS, 2007; DIAS; COURA, 1997; LARANJA *et al.*, 1956; PRATA, 2001).

A lesão considerada patognomônica da doença de Chagas é chamada lesão vorticelar ou lesão da ponta, representada por afilamento da região apical acompanhada de desaparecimento total ou parcial do miocárdio, que é substituído por fibrose, podendo ou não estar associado à trombose mural. O dano miocárdico progressivo gera extensa fibrose e dilatação cardíaca, que se apresentam na fase crônica da doença (KOBERLE, 1961; 1968a; 1968b; LOPES, 1975; LOPES *et al.*, 1981; LOPES; CHAPADEIRO, 1995; 1997), levando a quadro de insuficiência cardíaca (IC) de padrão cardiomiopático dilatado (HIGUCHI, 2001).

A IC crônica habitualmente se instala 20 anos ou mais após a primoinfecção. A apresentação clínica mais frequente é a IC biventricular, às vezes com predominância do VD. Os pacientes queixam-se muito mais de fraqueza, que de dispneia, e de dor torácica (usualmente uma angina atípica) (MARIN-NETO *et al.*, 2007).

Os ventrículos dilatados e com áreas discinéticas (aneurismas), além de elevada prevalência de fibrilação atrial em estágios avançados, constituem importantes fontes de trombos murais, ocasionando fenômenos tromboembólicos sistêmicos, pulmonares e cerebrais. O prognóstico se agrava à medida que o quadro de IC progride e as arritmias se tornam recorrentes e refratárias (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A CCC pode ser classificada em estágios (A, B, C e D), de acordo com o grau de cardiopatia estrutural avaliada por exames complementares (eletrocardiograma - ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma), manifestações clínicas e resposta ao tratamento, conforme recomendações internacionais adaptadas à etiologia chagásica (FIG. 1).

FIGURA 1 - Classificação da CCC baseada no grau de cardiopatia estrutural (ECG, radiografia do tórax e ecocardiograma), manifestações clínicas da insuficiência cardíaca e resposta ao tratamento

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

Fonte: I Diretriz Latino-americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica (2011).

A disfunção do sistema de condução elétrico cardíaco está inserido no complexo mecanismo fisiopatogênico da CCC, como resultante da destruição das células especializadas na geração e condução do estímulo elétrico (LOPES; CHAPADEIRO, 1995). Essas alterações no automatismo e dromotropismo são responsáveis pelas graves bradiarritmias associadas à necessidade de implante de MP definitivo e podem surgir a qualquer momento da história natural da doença, além de representar marcadores de pior prognóstico.

Outro aspecto muito conhecido da CCC é seu potencial arritmogênico, seja com taquiarritmias atriais decorrentes da disfunção do nó sinusal, seja com as arritmias ventriculares, desde as mais benignas até as mais ameaçadoras à vida (RASSI JR. *et al.*, 1995). Os pacientes portadores de arritmias ventriculares podem se apresentar dentro de um grande espectro clínico, desde aqueles com extrassístoles ventriculares isoladas ou curtos episódios de taquicardias ventriculares não sustentadas, condições sabidamente benignas. No outro extremo encontram-se pacientes com arritmias ventriculares complexas, taquicardias ventriculares sustentadas, mal toleradas, episódios de síncope e até morte súbita. Esse subgrupo, sobretudo naqueles com baixa fração de ejeção de VE ao ecodopplercardiograma (ECO), beneficia-se do implante do

cardiodesfibrilador implantável (CDI) (CARDINALLI-NETO, 2006; ROSA; FRANKEN, 2006).

2.2 Sistema de condução elétrico do coração

A forma como as células marca-passo funcionam é fascinante e complexa (ABRAMOVICH-SIVAN; AKSELROD, 1998). O sistema de condução do coração é constituído por uma rede de fibras especializadas na geração e condução do estímulo elétrico. Trata-se de uma rede interligada composta de nó sinusal, feixes internodais, junção atrioventricular (AV), feixe de His com seus dois ramos (direito e esquerdo) e o plexo subendocárdico de Purkinje (rede de Purkinje) (FITZGERAL; LAZZARA, 1988).

O nó sinusal está localizado na parede posterior do átrio direito, entre a veia cava e o apêndice atrial esquerdo. É composto de células nodais (ou células P), que são a fonte do impulso elétrico, responsáveis pelo automatismo e estão dispostas de forma central. As células de transição (ou células T) são intermediárias, envolvendo as células P, formando a transição com células nervosas adrenérgicas pós-ganglionares e colinérgicas pré-ganglionares (FITZGERAL; LAZZARA, 1988).

Há evidências anatômicas que permitem a existência de três vias de condução intra-atrial, denominadas vias internodais anterior, média e posterior, respectivamente. O feixe anterior continua com o feixe de Bachmann, que faz a condução do impulso elétrico do átrio direito para o esquerdo, atravessando o septo interatrial (JAMES, 1963). Esses tratos internodais são formados por músculo atrial diferenciado, através do qual o impulso elétrico tem uma via preferencial rápida, não existindo célula de condução especializada, como no sistema His-Purkinje (GREINER; STRICHARTS; LILLY, 1998).

A junção AV é formada de três porções: a) a primeira, de células de transição, diferenciadas do miocárdio atrial e que fazem a ligação entre este último e o nó AV, propriamente dito (porção compacta); b) a porção compacta do nó AV é uma estrutura superficial logo abaixo do endocárdio atrial direito, junto à inserção do folheto septal da valva tricúspide e disposto anteriormente em relação ao óstio do seio coronário (MALL, 1912); c) o nó AV se transforma na

terceira porção, denominada de penetrante ou tronco de His, ao atravessar o corpo fibroso central do coração (JAMES, 1961).

A região do nó AV e do feixe de His é inervada por fibras colinérgicas e adrenérgicas. A estimulação vagal do nó AV prolonga o tempo de condução e a refratariedade, enquanto a eferência simpática tem efeito oposto (GREINER; STRICHARTS; LILLY, 1998).

O feixe de células condutoras especializadas segue através do septo membranoso e se divide em ramos direito e esquerdo, a partir do início da parte muscular do septo interventricular (SIV) (RACKER; KADISH, 2000). O ramo esquerdo logo se divide em seus três fascículos : ântero-medial, pósteroinferior e ântero-superior. Já o ramo direito do feixe de His segue um trajeto intramiocárdico, através do lado direito do SIV, em direção ao ápice do VD, até a base do músculo papilar anterior (TESTUT; LATARJET, 1952).

Os dois ramos se espraiam na região subendocárdica de ambos os ventrículos . Essa rede complexa permite uma transmissão do impulso quase que simultaneamente para o VD e VE (PURKINJE, 1839).

Na sequência de ativação elétrica intrínseca , o estímulo se origina no nó sinusal e se propaga para o nó AV através de vias eletrofisiológicas que não são anatomicamente distinguíveis do miocárdio contrátil (RUBART; ZIPES, 2001). Na ausência dessa atividade, ou na claudicação da mesma, as células imediatamente abaixo na sequência de formação e condução do estímulo , assumem essa função. Esse ritmo de suplência pode originar em qualquer das estruturas descritas e quando mais distante do nó sinusal , mais baixa será a frequência cardíaca de escape (FITZGERAL; LAZZARA, 1988).

2.3 Acometimento do sistema de condução cardíaca na doença de Chagas

O acometimento do sistema de condução é uma manifestação comum e importante na cardiopatia chagásica. Ocorrem fibrose intensa, atrofia e fragmentação das fibras, levando à verdadeira subversão da trama conjuntiva interfascicular e a alterações vasculares como fibrose da média das arteríolas e espessamento irregular da íntima. Essas lesões acontecem em diferentes proporções, que variam de indivíduo para indivíduo e habitualmente envolvem

diferentes segmentos do sistema de condução. E são responsáveis pela gênese da doença do nó sinusal (DNS) e dos bloqueios atrioventriculares (BAV) (RINCON, 2003).

2.3.1 A doença do nó sinusal na doença de Chagas

A disfunção do nó sinusal é caracterizada por infiltrado inflamatório escasso, atrofia, necrose e substituição das fibras especializadas, com perda da conexão com o resto do tecido atrial. O acometimento do nó sinusal na doença de Chagas é bastante comum (HERNANDEZ-PIERETTI, 1974). Alguns estudos sugerem que a lesão mais importante aconteça ainda na fase aguda da infecção. Essa hipótese baseia-se em dados de necropsia, em que quase não se encontra processo inflamatório ativo na análise histológica, mas sim um aspecto mais cicatricial na região do nó sinusal (ANDRADE *et al.*, 1988). A manifestação clínica mais comum é uma bradicardia persistente associada a sintomas de baixo débito cerebral e/ou cardíaco, além de incompetência cronotrópica. Graus variáveis de bloqueio sinoatrial ou de paradas sinusais, além de extrassístoles atriais e ritmos atriais ectópicos, podem também ocorrer. A denominada síndrome braditaqui é caracterizada por períodos de instabilidade atrial (taquicardia paroxística supraventricular, *flutter* e fibrilação atrial de alta resposta) intercalados com bradicardia sinusal acentuada ou paradas sinusais prolongadas. Curiosamente, não é tão comum na doença de Chagas comparada a outras etiologias. Acredita-se que alterações autonômicas típicas da doença de Chagas tenham influência sobre esta, com menor incidência.

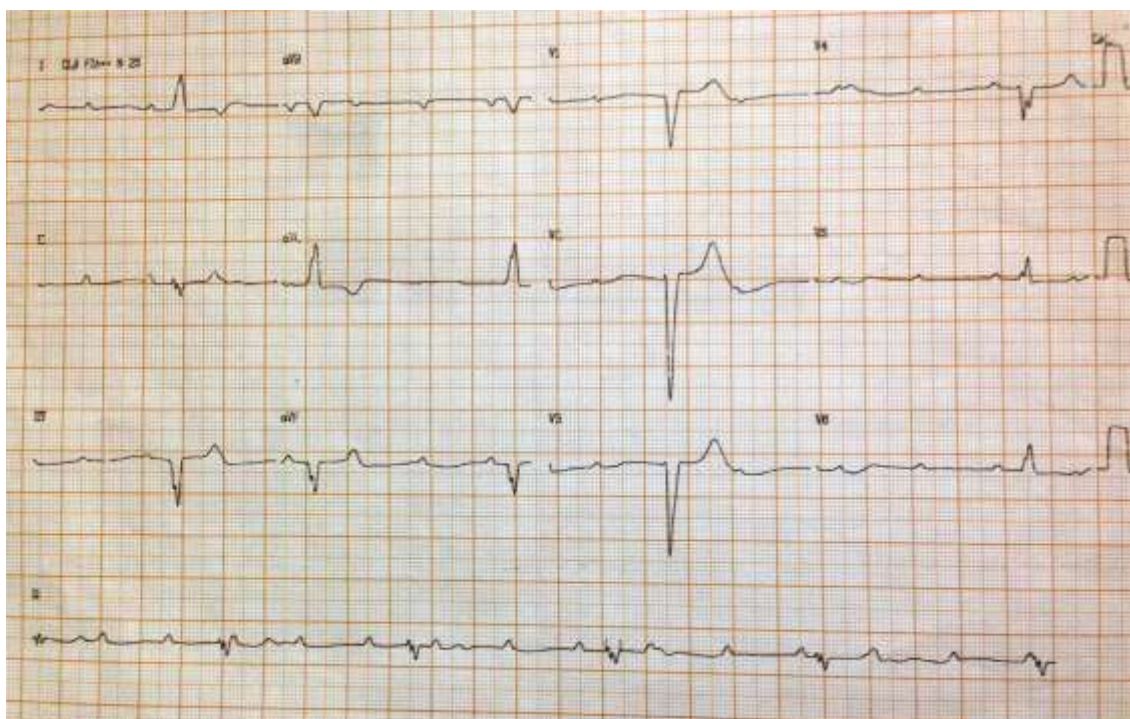
2.3.2 Os bloqueios atrioventriculares (BAV) e a doença de Chagas

O acometimento do sistema de condução é difuso, composto de atrofia das fibras, infiltrado mononuclear, miocitólise e substituição por tecido fibroso e adiposo ao longo de todo o complexo estimulante. O padrão de lesão é variável e disseminado, de caráter descendente desde o nó sinusal até o plexo subendocárdico de Purkinje (RINCON, 2003). Apesar do padrão difuso das

lesões, foi observada distribuição característica da doença, atingindo preferencialmente a porção inferior do nó AV, ramo direito do feixe de His e divisão anterior do ramo esquerdo (ANDRADE *et al.*, 1988). Essas alterações são a base estrutural das alterações mais comumente encontradas em chagásicos: bloqueio do ramo direito (BRD) e bloqueio da divisão anterossuperior esquerdo (BDAS). Em estudo em região endêmica observou-se BRD em 29,46% dos casos e BDAS em 28,65% (PRATA *et al.*, 1993).

As lesões mais graves e potencialmente fatais são os BAVs de segundo grau e o BAV total. Essas formas de bradiarritmias geralmente são acompanhadas de sintomas de baixo débito cerebral e/ou cardíaco e frequentemente associam-se a frequências cardíacas muito baixas. Tais bloqueios podem ocorrer a qualquer momento da evolução da cardiopatia chagásica e em alguns casos estão associados à morte súbita como primeira manifestação da doença (LORGA; GARZON; JACOB, 1979; LOPES, 1975; LOPES; CHAPADEIRO, 1995; LOPES *et al.*, 1981; PRATA; LOPES; CHAPADEIRO, 1986). Em outros pacientes, os BAVs têm caráter progressivo, desde o BAV de primeiro grau até o BAV total (BAVT) (HOLANDA, 2008; PORTO, 1963). Na FIG. 2 observa-se o ECG de uma paciente do sexo feminino de 31 anos pertencente à amostra do estudo, com BAVT e bradicardia importante .

FIGURA 2 - ECG de paciente do estudo de 31 anos, sexo feminino, com BAVT e bradicardia acentuada de 33 bpm



Fonte: Arquivo de exames de pacientes do Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.

A bradicardia associada ao BAVT, desde os estudos clínicos iniciais, foi reconhecida como aspecto característico da doença (CHAGAS; VILLELA, 1922). O BAVT na cardiopatia chagásica é um evento da terceira década de vida, geralmente. Apresenta-se com ritmos de escape idioventricular, complexos QRS largados e bradicardia acentuada, com períodos de assistolia e risco de morte súbita (LORGA; GARZON; JACOB, 1979; PORTO, 1963; RASSI; RASSI JR.; FARIA, 1992). O BAVT é indubitavelmente um fator de evolução desfavorável se não tratado, com sobrevida de algumas semanas até o máximo de quatro anos a partir do diagnóstico (PORTO, 1963; RASSI; RASSI JR.; FARIA, 1992; RINCON, 2003). O padrão evolutivo das lesões no sistema de condução segue os complexos mecanismos da história natural da doença, alguns ainda muito pouco compreendidos (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Na doença de Chagas, todos os pacientes com evidências de comprometimento estrutural cardíaco devem ser considerados potencialmente sob risco de morte súbita. Segundo Rassi Jr. *et al.* (2006), variáveis como pré-síncope e síncope, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca,

taquiarritmias ventriculares sustentadas e não sustentadas, bradiarritmias graves (DNS e BAV avançado) e parada cardíaca prévia têm sido identificadas como preditoras de elevado risco de morte súbita cardíaca em chagásicos (QUADRO 1).

QUADRO 1 - Preditores de risco de morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica

Preditores de risco maiores
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção ventricular • Taquicardia ventricular não sustentada (holter ou TE) com disfunção sistólica • Taquicardia ventricular sustentada • Parada cardíaca recuperada • Bradiarritmia grave (DNS ou BAV avançado) • Síncope • Taquicardia ventricular induzida pelo EEF
Preditores de risco menores
<ul style="list-style-type: none"> • Potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução (ECG AR) • Pré-síncope
Variáveis sem valor diagnóstico [ou prognóstico]
<ul style="list-style-type: none"> • Extrassístole ventricular isolada • Bloqueio completo de ramo direito

Fonte: adaptado de Rassi Jr. *et al.* (2006).

2.4 A estimulação cardíaca artificial

A eletroterapia já era conhecida há séculos e o primeiro relato do seu uso ocorreu em 49 d.C. , por Scribonius Largus, que utilizou descargas elétricas do *Torpedo oscelata* (peixe elétrico) no controle clínico da cefaleia e do reumatismo. Mais tarde, Luigi Galvani (1737-1798) investigou a capacidade de resposta muscular à estimulação elétrica, por meio de experimentos nos quais utilizava uma corrente elétrica para estimular a contração muscular de pernas de batráquios (MELO *et al.*, 2010).

A natureza sincicial do tecido miocárdico transforma-o em excelente meio de transmissão elétrica de impulsos e garante um dos princípios fundamentais da fisiologia cardíaca, que é a atividade elétrica preceder a contração mecânica. A divisão da musculatura cardíaca em dois sincícios funcionais (atrial e ventricular)

permite que a contração atrial anteceda a contração ventricular e garanta a efetividade do coração como bomba propulsora (GUYTON; HALL, 2006).

A base da estimulação cardíaca consiste na interposição de um cabo eletrodo de mão dupla em contato com o tecido muscular cardíaco, onde ele tanto é capaz de transmitir eletricidade (*pacings*) de uma unidade fornecedora (gerador), quanto sentir a atividade intrínseca do coração (*sensing*). A resistência tecidual que se faz a essa onda de despolarização, seja por inflamação, seja por fibrose, chama-se impedância tecidual, que em última análise definirá o limiar de estimulação, ou seja, a menor energia capaz de promover a contração mecânica, sem perda da captura.

O conhecimento crescente da fisiologia cardíaca ao longo dos anos permitiu que a eletroterapia cardíaca se desenvolvesse paralelamente ao avanço tecnológico. O primeiros experimentos envolvendo os dispositivos de estimulação cardíaca artificial datam de 1925, quando Wiggers, Marmorstein e Du Bois Reymond estimularam corações de cães com um aparelho especial desenvolvido por este último (WIGGERS, 1925).

Já os créditos pelo pioneirismo da estimulação cardíaca externa em humanos foram divididos entre o anestesiolegista australiano Mark Lidwell e o fisiologista americano Albert Hyman (HYMAN, 1932). Com trabalhos independentes, em lados opostos do planeta, eles desenvolveram os primeiros dispositivos de estimulação cardíaca utilizados em humanos, por volta do ano de 1932 (MELO *et al.* 2007). O sistema de Hyman estimulava o coração a partir de uma agulha que era introduzida através da parede torácica até atingir o átrio direito e era movido à manivela.

Os primeiros marca-passos móveis com fonte de energia elétrica foram desenvolvidos no início da década de 1950. Eram desmesuradamente grandes e não tinham como serem implantados. Necessitavam estar próximo das tomadas de força na parede para obterem a corrente elétrica alternante (MELO *et al.*, 2010). Porém, foi Paul Zoll, cardiologista de Boston, quem recebeu o crédito pelo início da era moderna da estimulação cardíaca artificial. Ele desenvolveu em 1951 um marca-passo externo portátil que foi aplicado com sucesso no tratamento do bloqueio cardíaco. Esse sistema tinha a desvantagem de causar queimaduras na pele, dor intensa e contrações musculares em toda a parede torácica (ZOLL, 1952).

Na segunda metade da década de 50, Weirich e Lillehei (1957), da Universidade de Minnesota, em Mineápolis, desenvolveram o eletrodo miocárdico para estimulação temporária nos casos de bloqueio AV no pós-operatório de cirurgia cardíaca. O eletrodo era multifilamentar, em aço inoxidável e com revestimento de teflon. Uma ponta era fixada diretamente no miocárdio e a outra exteriorizada por uma incisão e conectada a um estimulador do laboratório de fisiologia. Não havia rejeição, nem competição com o ritmo próprio e o fio poderia ser removido facilmente assim que a condução normal fosse recuperada. Ainda no ano de 1957, o engenheiro eletricitista Earl E. Bakken produziu o primeiro marca-passo com bateria interna, utilizando transistores de altofalantes modificados (MELO *et al.*, 2007).

Em outubro de 1958, o primeiro implante de marca-passo definitivo endocárdico foi realizado na Suécia. O sistema foi desenvolvido pelo cirurgião Ake Senning e pelo médico e inventor Elmqvist e implantado no engenheiro de 43 anos, Arne Larson. Essa primeira experiência com um marca-passo totalmente implantável foi anunciada na Segunda Conferência Internacional de Eletrônica Médica, em 1958, e publicado em 1960 (MELO *et al.*, 2010).

Os primeiros implantes de MP no Brasil ocorreram em 1963 no Hospital Souza Aguiar, no Rio de Janeiro, divulgados em revista comum (MELO *et al.*, 2010). A primeira documentação em revista médica internacional de um implante de MP no Brasil ocorreu em 1964, realizado pelo cirurgião Hugo Felipozzi, na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (MELO *et al.*, 2010).

Com o avanço tecnológico relacionado à fabricação de eletrodos e introdutores venosos, o acesso endovenoso para o implante endocárdico substituiu progressivamente os implantes epicárdicos, permitindo procedimentos sem toracotomia e com anestesia local. Essa mudança multiplicou a possibilidade da realização do procedimento. Com isso, cardiologistas passaram a realizá-lo, surgindo a especialidade em estimulação cardíaca artificial, em meados da década de 1970. Esse mesmo avanço tecnológico continuado possibilitou o surgimento de sistemas de estimulação cada vez mais seguros e eficazes. Circuitos eletrônicos cada vez mais complexos permitiram mais interação desses dispositivos com o aparelho cardiovascular. Eletrodos cada vez mais flexíveis, de menor calibre e mais durabilidade permitiram mais segurança e durabilidade dos sistemas marca-passos. Inclusive o advento de os eletrodos serem hoje, em sua

maioria, de fixação ativa permitiu o implante em locais mais propícios como a região septal, por exemplo. Já os circuitos eletrônicos dos geradores de marca-passos têm passado por constante e crescente evolução, surgindo algoritmos interativos com o ritmo próprio, sensores de frequência cardíaca para adequação ao grau de atividade do paciente, além dos sistemas de armazenamento de dados.

Nas últimas décadas a finalidade terapêutica dos marca-passos vem se estendendo, deixando de ser apenas dispositivos antibradicardia, para serem utilizados também como cardiodesfibriladores e ressincronizadores, que aparecem no cenário como recursos que visam a melhorar a qualidade e prolongar a vida (MELO *et al.*, 2010). No seu conjunto, essas próteses são denominadas dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). Os marca-passos cardíacos convencionais podem ser uni ou bicamerais. Os unicamerais estimulam apenas um câmara cardíaca, ou átrio ou ventrículo. Já os bicamerais estimulam átrios e ventrículos, sendo dispositivos mais fisiológicos, por manterem o sincronismo atrioventricular. Hoje os MPs mais modernos podem ter sua longevidade estendida até oito a nove anos e exibem um perfil mais fino, portanto, mais confortável para o implante (FIG. 3 e 4).

FIGURA 3 – Perfil de um modelo mais moderno de marca-passo cardíaco, comparado a um perfil de um modelo mais antigo



Fonte: Arquivo fotográfico particular da pesquisadora.

2.4.1 Estimulação cardíaca artificial e doença de Chagas

As bradiarritmias típicas, como a DNS e os BAVs da doença de Chagas representam uma das principais indicações para implante de MP no Brasil e na América Latina, desde o primeiro implante ocorrido em 1963 (COSTA; RASSI; LEÃO, 2004; MELO *et al.*, 2007). Apesar da redução do número de pacientes chagásicos submetidos a implante de marca-passo em relação às outras etiologias observadas nos últimos 10 anos, ainda há um contingente muito expressivo de portadores da doença que evoluem com a necessidade do procedimento. A diminuição de reinfecções pelo controle da transmissão vetorial tem propiciado crescente aumento da população de chagásicos idosos (DIAS; SILVEIRA; SCHOFIELD, 2002) e esses pacientes serão candidatos a implantes de MP no futuro.

A estimulação cardíaca artificial mudou a história natural da doença de Chagas e hoje não está direcionada apenas para a correção das bradiarritmias, mas para a interrupção de taquiarritmias, prevenção de morte súbita arritmogênica e como tratamento coadjuvante da insuficiência cardíaca (DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARRITMIAS CARDÍACAS, 2002; CARDINALLI-NETO, 2006; GALVÃO; BARCELLOS; VASCONCELOS, 2002; MARTINELLI FILHO; PEDROSA; COSTA, 2002, PORTO *et al.*, 2009).

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (2003), no Registro Brasileiro de Marca-passos (RBMP), ressalta a etiologia chagásica como responsável por 19,47% de todos os procedimentos relacionados aos DCEI no país. Quando se restringe a MP convencional, esse percentual sobe para 20,65%. Provavelmente, o que ocorre é uma subestimação do número real de chagásicos, uma vez que outros itens que não identificam a etiologia somam 39,85%, representando uma limitação desse registro.

Em regiões como o Triângulo Mineiro, em Minas Gerais e em Goiás, a etiologia chagásica é a principal etiologia dos implantes. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG, onde funcionam o Ambulatório de Referência em arritmias e marca-passos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e um dos dois centros de referência do estado, foram realizados

aproximadamente 300 implantes de MP convencionais no ano de 2012. Cerca de 40% foram de etiologia chagásica.

Em países latino-americanos, como a Bolívia, 60% dos implantes chegam a ser de etiologia chagásica (MORA *et al.*, 2007).

A cardiopatia chagásica guarda algumas particularidades em relação ao implante endocárdico. O acometimento do VD, característico da doença, leva à redução do trabeculado endocárdico, aumento dos diâmetros cavitários e dilatação do anel valvar, resultando em insuficiência tricúspide. A movimentação acentuada dos folhetos da valva tricúspide pode implicar dificuldades na entrada do eletrodo no VD, no seu posicionamento final, assim como provocar deslocamentos precoces. Essas alterações são mais comuns quando se utilizam eletrodos de fixação passiva (ponta em formato de aletas). A utilização de eletrodos de fixação ativa minimiza esses efeitos indesejáveis e facilita a eleição de um sítio de implante (FIG. 4).

FIGURA 4 – Eletrodo de estimulação cardíaca de fixação ativa



Fonte: Arquivo particular da pesquisadora.

As alterações estruturais cardíacas na região da ponta do VD observadas na miocardiopatia chagásica motivaram a busca de sítios alternativos de estimulação ventricular direita, na década de 1970: adelgaçamento parietal e espessamento endocárdico, presentes em 20% a 30% dos pacientes, além de trombo intracavitário em expressivo número dos casos na região da ponta. Estudo sugeriu como alternativa a posição da via de entrada do VD ou subtricuspídea (KORMANN; JATENE, 1977). Esse estudo foi uma marco na conduta de vários

cirurgiões na América Latina, que passaram a utilizar a posição da via de entrada do VD (ou subtricuspídea) como sítio preferencial de implante do eletrodo VD em pacientes chagásicos (GAUCH *et al.*, 1980; RINCON *et al.*, 2006).

Atualmente, com o estudo da dessincronia ventricular mecânica decorrente da estimulação artificial, têm sido avaliados sítios alternativos para o posicionamento do eletrodo ventricular como a via de saída do ventrículo direito (VSVD), a região septal média e a estimulação do feixe de His ou para-His (ALHOUS *et al.*, 2008; 2009; 2011; BLANC *et al.*, 1997; KAYE; STRAMBLER; YEE, 2009; KROMBORG; MORTENSEN; NIELSEN, 2010; MANOLIS, 2006; MAZZOCCA *et al.*, 2005; MERA *et al.*, 1999; MOLINA; LARA; LIMÓN, 2005; PACHON *et al.*, 2006a; SCHWAAB; FROEHLIG; ALEXANDER, 1999; VICTOR *et al.*, 2006). A estimulação septal já foi testada em pacientes chagásicos e descrita como segura e efetiva (PACHON *et al.*, 2006a; PENTEADO; PENTEADO; PACHON, 2007; SÁ; RASSI; LUDOVICO, 2009; SILVA JR. *et al.*, 2007).

A miocardite chagásica acomete com muita frequência o nó AV, com estudos realizados no Triângulo Mineiro e no estado de Goiás, mostrando taxas acima de 60% (SÁ; RASSI; LUDOVICO, 2009; SILVA JR. *et al.*, 2007). Essa característica aumenta a possibilidade de estimulação do canal ventricular em pacientes chagásicos e já há correlação bem definida entre o índice de estimulação ventricular e piora da insuficiência cardíaca e mortalidade em outras etiologias, notadamente nos pacientes com cardiopatia estrutural e disfunção sistólica (SHARMA *et al.*, 2002; 2005; STEINBERG; FISHER; WANG, 2005; SWEENEY; HELLKAMP, 2006; SWEENEY; HELLKAMP; ELLENBOGEN, 2003). É possível que a estimulação unifocal endocárdica do VD possa piorar o prognóstico dos pacientes chagásicos, em função dos altos índices de estimulação ventricular. Nesse sentido, torna-se relevante o dado que os BAVs de alto grau (BAV 2º grau e BAVT) correspondem à maioria das indicações nesses pacientes, assim como a dependência da estimulação artificial pode ser observada em vários casos.

A ressincronização cardíaca, assim como o implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI), também tem se apresentado como uma opção segura e eficaz para pacientes selecionados para essas terapias. Em estudo realizado no Laboratório de Marca-passo do HC da UFMG, verificou-se que os pacientes

chagásicos possuem o mais alto percentual de choques apropriados pelo CDI, comparados com outras etiologias (BARBOSA *et al.*, 2013).

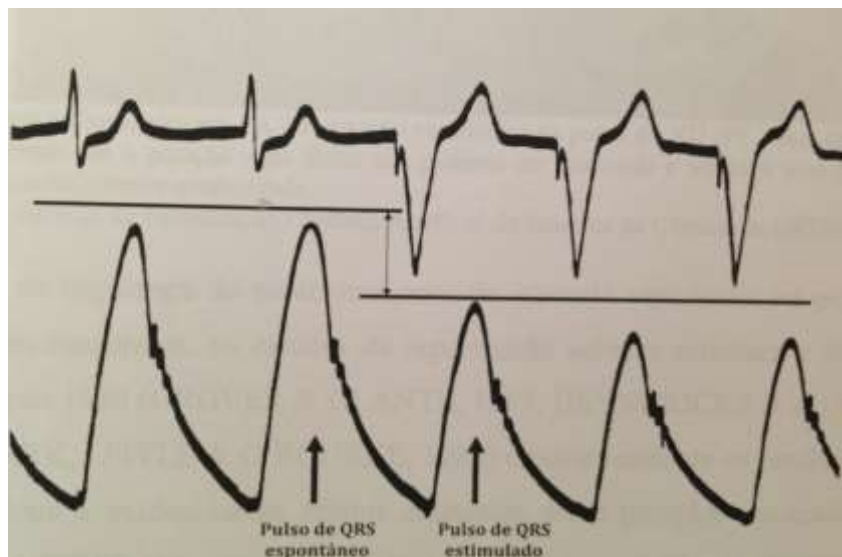
2.4.2 Efeitos deletérios da estimulação artificial unifocal do ventrículo direito

A estimulação cardíaca artificial unifocal do VD leva a BRE funcional. O BRE espontâneo pode ser encontrado em até 30% das miocardiopatias dilatadas sintomáticas (BRADLEY *et al.*, 2003). Foi amplamente estudado, estando relacionado a pior prognóstico e à dessincronia inter e intraventricular, responsável por uma sequência de eventos deletérios ao funcionamento cardíaco que, em última análise, incrementa o remodelamento miocárdico. O BRE em miocardiopatias dilatadas graves, com FEVE inferior a 30%, naqueles pacientes em classes funcionais II ou III de *New York Heart Association* (NYHA), cujo tratamento clínico e farmacológico estiver otimizado tornou-se critério para a indicação da terapia da ressincronização cardíaca (2010 *FOCUSED UPDATE OF ESC GUIDELINES ON DEVICE THERAPY IN HEART FAILURE*). Esse conhecimento sobre os efeitos deletérios do BRE nas miocardiopatias foi hipoteticamente transferido aos possíveis efeitos deletérios do BRE induzido pela estimulação cardíaca unifocal do VD sobre a função do VE. Várias correntes nessa linha de pesquisa surgiram para melhor compreender esses efeitos.

Em 1925, Wiggers demonstrou que o estímulo artificial resultava na redução da função de bomba em estudo experimental em cães (WIGGERS, 1925).

Esse efeito deletério da estimulação cardíaca artificial baseia-se no princípio de que a otimização da atividade mecânica ventricular esquerda requer uma sequência de ativação elétrica normal, dependente da participação sincronizada dos componentes distais do sistema de condução especializado (os ramos principais do feixe de His e as terminações do complexo endocárdico de Purkinje) (GAMMAGE, 2008; MUTO *et al.*, 2007; NG *et al.*, 2009, SWEENEY; PRINZEN, 2006). A alteração da força contrátil cardíaca pode ser evidenciada de forma simples por meio da observação da curva de pulso na oximetria digital (PACHON *et al.*, 2011). O início da estimulação artificial gera redução na pressão de pulso, como pode ser observado na FIG. 5.

FIGURA 5 – Traçado de monitorização da oximetria de pulso que evidencia a redução imediata da amplitude do pulso arterial provocada pela estimulação cardíaca artificial



Os dois primeiros batimentos à esquerda, com complexo QRS estreito, geram maior amplitude de pulso periférico, que reflete o débito cardíaco associado ao complexo QRS espontâneo. A redução da amplitude da curva do oxímetro (pulso de QRS estimulado) pode ser observada nos três últimos batimentos, que representam a ativação artificial associada aos três últimos complexos QRS da direita.

Fonte: adaptado de Pachon *et al.* (2011).

A região da ponta do VD foi amplamente utilizada em todo o mundo como sítio preferencial de posicionamento do eletrodo endocárdico desde a década de 1960. A facilidade de posicionamento e por questão de segurança justificaria essa conduta. Os eletrodos da época apresentavam muito mais riscos de deslocamento, perfuração, aumento do limiar de estimulação e consequente perda de comando. Os eletrodos então de fixação passiva se direcionavam facilmente para a ponta do VD, onde ficavam bem ancorados e com boa curvatura (FIG. 6).

FIGURA 6 – Imagem radiográfica em PA do eletrodo ventricular na ponta do VD



Nesse sítio de implante, o eletrodo é direcionado até a posição mais distal possível e forma uma curvatura no átrio direito (AD), conferindo mais estabilidade.

Fonte: arquivo do Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.

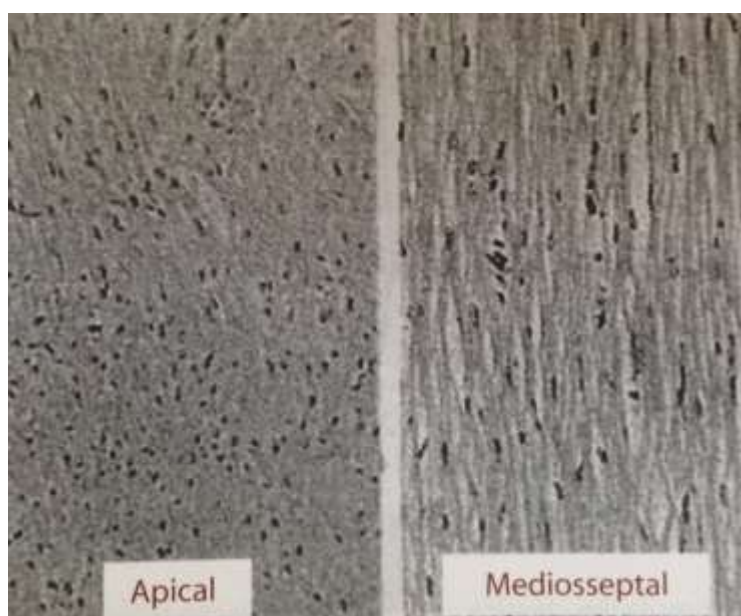
Apesar da segurança desse procedimento, os estudos de repercussão sobre a estrutura e função cardíaca desde a década de 1980 (GROVER; GLANTZ, 1983; HEYNDRICKS *et al.*, 1985; LITTLE *et al.*, 1982; PARK; LITTLE; O'ROURKE, 1985) e posteriormente os resultados de ensaios clínicos passaram a evidenciar os efeitos deletérios dessa posição, associados à piora ou ao surgimento de insuficiência mitral, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade (QUADROS 2 e 3). Essas alterações foram demonstradas histologicamente, comparando-se o sítio apical e mediosseptal (FIG. 7) (KARPAWICH; MITAL, 1997).

QUADRO 2 - Modificações estruturais deletérias observadas após estimulação crônica apical do VD nos cardiomiócitos

Desarranjo e hipertrofia das miofibrilas do VE
Vacuolização com fibrose
Degeneração com fibrose
Depósito de gordura
Alterações do tamanho das mitocôndrias
Calcificação distrófica

Fonte: Karpawich, Rabah e Haas (1999).

FIGURA 7 – Remodelamento histológico do miocárdio do VE, por meio da estimulação septal do VD, comparada à região mediosseptal



Fonte: adaptado de Karpawich e Mital (1997).

QUADRO 3 - Efeitos deletérios da estimulação unifocal na ponta do VD

Aumento do atraso da condução intraventricular iatrogênica
Dessincronia ventricular esquerda elétrica e mecânica
Remodelamento ventricular esquerdo Anormalidades da histologia miocárdica
Disfunção ventricular esquerda (sistólica e diastólica)
Insuficiência cardíaca congestiva
Defeitos de perfusão miocárdica e alterações na mobilidade segmentar
Regurgitação mitral funcional
Aumento do risco de fibrilação atrial (disfunção sinusal e QRS basal normal)
Dilatação do átrio esquerdo
Arritmias ventriculares
Ativação do sistema nervoso simpático

Fonte: Occheta, Bortnik e Marino (2007).

No final da década de 1990, surgiu o conceito da dessincronia elétrica e mecânica associada à estimulação cardíaca artificial. Esse conhecimento possibilitou a compreensão do provável mecanismo responsável pelo conjunto de efeitos deletérios comuns à eletroterapia cardíaca e a busca de soluções para o problema. A primeira evidência desse conceito é resultado de uma análise retrospectiva do estudo *Mode Selection Trial* (MOST, 2004), no qual ficou demonstrado que o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) está diretamente relacionado à percentagem cumulativa de estimulação do ápice do VD (MOST, 2004; SWEENEY; HELLKAMP; ELLENBOGEN, 2003). Em seguida, o estudo DAVID foi interrompido precocemente e de forma não esperada, em função da elevada ocorrência e IC e morte no grupo com predomínio de estimulação ventricular, programado modo - estimulação cardíaca em modo dupla-câmara com resposta de frequência cardíaca DDDR (atrioventricular com resposta de frequência cardíaca) a 70 batimentos por minuto (bpm).

No grupo-controle, a estimulação era mínima, já que o marca-passo era programado no modo de estimulação em câmara única (VVI) - unicameral - com frequência cardíaca de 40 bpm. Ficou demonstrado o efeito deletério da estimulação ventricular unifocal (SHARMA *et al.*, 2002; 2005; WILKOFF *et al.*,

2002). Análise do MADIT II mostrou relação similar entre porcentagem de estimulação do VD e IC, arritmias ventriculares e morte (STEINBERG; FISHER; WANG, 2005). Mais recentemente, Zhang *et al.* (2008) demonstraram, após seguimento médio de 7,9 anos, que a estimulação da ponta do VD foi associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 26% dos pacientes submetidos a implante de marca-passo por bloqueio AV adquirido.

Após a constatação dos efeitos deletérios da estimulação convencional na ponta do VD, os sítios endocárdicos alternativos como a via de saída (VSVD), a região septal média, a estimulação do feixe de His ou para-His passaram a ser avaliados e comparados entre si (CAI *et al.*, 2007; CATANZARITI *et al.*, 2006, CEBRON *et al.*, 2010; ERDOGAN; AKTOZ; ALTUN, 2008; FRANCIS *et al.*, 2010, GIUDICI; KARPAWICH, 1999; SILVESTRINI *et al.*, 2011).

Nos casos mais graves de miocardiopatia dilatada, com disfunção sistólica e IC refratária ao tratamento clínico otimizado, além de outros critérios específicos, foi proposta a TRC, a partir do sistema bifocal do VD (CHUDZIK *et al.*, 2010; KINDERMANN *et al.*, 2006; PACHON *et al.*, 1999; ROCHA *et al.*, 2007; ZAMPARELLI; MARTINIELLO, 2005) e sistema atrioventricular (ABRAHAM, 2000; BAKKER; MEIJBURG; DE JONGE, 1994; BRADLEY *et al.*, 2003; BRIGNOLE; GAMMAGE; PUGGIONI, 2005; BRISTOW; FELDMAN; SAXON, 2000; CAZEAU *et al.*, 1996; 2004; CAZEAU; LECLERCQ; LAVERGNE, 2001; CLELAND *et al.*, 2001; GALVÃO; BARCELLOS; VASCONCELOS, 2002; LECLERCQ, 2004; LECLERCQ; CAZEAU; LELLOUCHE, 2003; LECLERCQ; WALTER; LINDE, 2002; MARTINELLI FILHO; PEDROSA; COSTA, 2002; SALUKHE; DIMOPOULOS; FRANCIS, 2004; SILVA *et al.*, 2008; YU *et al.*, 2003; 2005).

Na ressincronização atrioventricular, além do sistema convencional nas câmaras direitas, o VE é estimulado por via endocárdica (via seio coronário) ou, quando não possível, por via epicárdica.

O desenvolvimento tecnológico aplicado aos novos eletrodos representou um avanço para o implante em sítios alternativos. Os eletrodos de fixação ativa, com diâmetros reduzidos, maleáveis e altamente confiáveis passaram a ser utilizados na busca de sítios endocárdicos alternativos. Os estudos têm destacado ótimos parâmetros eletrofisiológicos com a utilização dos eletrodos na VSVD a longo prazo e o perfil de segurança não difere do observado com o eletrodo na ponta do VD (HILLOCK; STEVENSON; MOND, 2007; LUNDEEN; GIBSON;

KRISTALL, 1997; MEDI; MOND, 2009; VLAY, 2006). Por outro lado, PASTORE *et al.* (2006) salientaram, por meio de mapeamento eletrocardiográfico de superfície, que o BRE induzido pela estimulação artificial não tem exatamente as mesmas características do BRE espontâneo. Este achado permite inferir que o BRE decorrente da estimulação unifocal do VD pode não ter o mesmo impacto negativo sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular descritas para o BRE espontâneo (BALDASSERONI; OPASICH; GORINI, 2002).

O coração estruturalmente normal, sem disfunção sistólica pode ser capaz de compensar os efeitos deletérios da estimulação artificial convencional (COSTA *et al.*, 2009; DE COCK; GIUDII; TWISK, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2009; PACHON *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2009; SÁ; RASSI; LUDOVICO, 2009; SILVA *et al.*, 2007). Vários centros ainda consideram a ponta do VD o sítio preferencial de implante, principalmente naqueles sem cardiopatia estrutural, com função sistólica normal e nos casos em que é possível minimizar a estimulação do canal ventricular, por meio de algoritmos na telemetria (BRITO JR., 2009).

Apesar dos dados resultantes de estudos experimentais e clínicos, o risco de desenvolvimento de IC associado à estimulação apical do VD depende da interação entre fatores específicos de cada indivíduo, como o ritmo de base, a condução atrioventricular e intraventricular intrínseca, FEVE e da cardiopatia de base. Além desses, há outras condições relacionadas à estimulação artificial, como o modo de programação, sítio de estimulação endocárdica, duração e eixo de ativação do complexo QRS estimulado e percentagem de duração da estimulação artificial (SIU *et al.*, 2008; SU *et al.*, 2009).

Análise do perfil clínico dos pacientes chagásicos submetidos à estimulação cardíaca artificial no Laboratório de Marca-passos do Hospital das Clínicas revelou que os chagásicos submetidos à estimulação cardíaca artificial apresentavam menor FEVE ao ecocardiograma e maior incidência de arritmia ventricular ao holter 24h. Observou-se, ainda, correlação positiva entre a baixa FEVE e a intensidade da arritmia ventricular ao holter 24h. Em pacientes com marca-passo, a doença de Chagas está associada a marcadores cardíacos de prognóstico adverso (RINCON *et al.*, 2006). Esses dados sugerem que o estado dos pacientes chagásicos é mais grave e isso pode influenciar possível evolução desfavorável quando submetidos à estimulação cardíaca artificial unifocal em VD.

Metanálise enfatizou que a estimulação não apical, principalmente a septal, teve desempenho do eletrodo de VD mais satisfatório, a longo prazo, comparado à estimulação apical. Apresentou, ainda, efeitos benéficos sobre a FEVE após seis meses de seguimento clínico. Provou ser superior à estimulação apical em termos de sincronia interventricular e função cardíaca (WEIZONG *et al.*, 2013). A superioridade da estimulação não apical torna-se de fundamental importância quando se analisam esses efeitos deletérios sobre pacientes já portadores de algum grau de disfunção miocárdica, com volumes ventriculares já em expansão e FEVE inferior a 45%.

Estudo recente envolvendo 92 pacientes com BAV de alto grau e disfunção moderada de VE (FE entre 35% e 50%) alocou randomicamente 45 pacientes para estimulação apical de VD e 47 pacientes para estimulação não apical (septo médio). Esses pacientes foram acompanhados por 18 meses e comparados quanto à classe funcional, teste de caminhada de seis minutos, FEVE e níveis de BNP. Houve significativa diferença entre os dois grupos a favor da estimulação não apical, sobretudo nos pacientes com função de VE moderadamente deprimida, com FE entre 35% e 40% (CHEN *et al.*, 2014). Os grandes estudos para avaliação desses efeitos deletérios da estimulação unifocal do VD dificilmente contemplam os pacientes chagásicos, sendo o comportamento destes uma área desconhecida na estimulação cardíaca artificial, carente de estudos e evidências.

2.5 Avaliação da repercussão da estimulação cardíaca artificial sobre a função cardíaca

A avaliação da provável repercussão da estimulação artificial unifocal pode ser feita por meio de critérios clínicos, como a classificação funcional da NYHA e acompanhamento ambulatorial da evolução clínica, por meio de questionários de qualidade de vida, da análise eletrocardiográfica, provas funcionais (teste ergométrico e teste de caminhada de seis minutos), métodos de imagem como ECO, cintilografia miocárdica e ventriculografia radioisotópica, assim como a quantificação do peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP) (ABREU, 2008;

ABREU *et al.*, 2011; LAFITTE *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2006; SÁ; RASSI; LUDOVICO, 2009; THAMBO *et al.*, 2004).

Nunes *et al.* (2011) compararam 85 pacientes chagásicos com 24 não chagásicos, quando submetidos à estimulação cardíaca artificial convencional de VD, por meio da análise ecocardiográfica da função de VD e VE e pela pesquisa de dessincronia, a partir do *Tissue Doppler Imaging* (TDI). Concluíram que a estimulação apical de VD não afeta a função sistólica de VD, apesar da dessincronia eletromecânica induzida.

2.5.1 Avaliação clínica

A classificação funcional da NYHA constitui parâmetro largamente utilizado e proporciona um meio simples de avaliar o grau de repercussão da miocardiopatia, baseado na limitação às atividades habituais (CRITERIA COMMITTEE, 1994). Essa classificação pode ser utilizada para avaliar a resposta ao tratamento e quantificar o impacto da insuficiência cardíaca na qualidade de vida dos pacientes, apesar das limitações relacionadas principalmente à baixa reprodutibilidade e à baixa predição de capacidade de exercício ao teste ergométrico (CARVALHO *et al.*, 2009)

Desde 2001 o *American College of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA) utilizam a divisão de estágio para a classificação da IC quanto à disfunção do VE e às manifestações clínicas.

QUADRO 4 - Classificação de IC AAC/AHA

Estágio A	Pacientes com alto risco de desenvolver IC no futuro, mas nenhuma alteração cardíaca estrutural ou funcional
Estágio B	Doença cardíaca estrutural assintomática
Estágio C	Sintomas anteriores ou atuais de IC associados à doença cardíaca estrutural subjacente
Estágio D	Doença avançada exigindo tratamento hospitalar, transplante ou cuidados paliativos

Recentemente foi feita uma adaptação dessa classificação em estágios para a miocardiopatia chagásica (I DIRETRIZ LATINO-AMERICANA PARA O DIAGNÓSTICO TRATAMENTO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA, 2011).

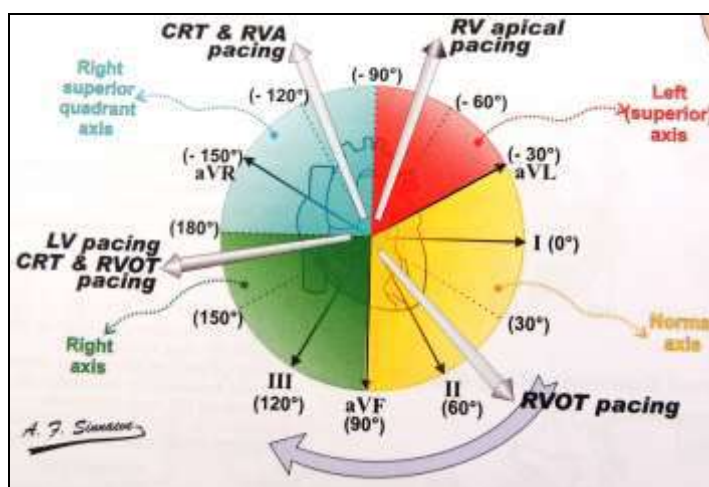
A piora progressiva da miocardiopatia pode estar associada ao surgimento de IC. O paciente no estágio C, ou IC sintomática, é classificado, segundo a NYHA, de I a IV.

2.5.2 Análise eletrocardiográfica

O ECG é exame fundamental para acompanhamento de pacientes com marca-passo. É exame de baixo custo, simplicidade, reprodutibilidade e disponibilidade.

Na estimulação cardíaca artificial, o ECG é fundamental desde a indicação do dispositivo, a seleção do modo de estimulação mais adequado, a confirmação do sítio de estimulação planejado, até a avaliação da repercussão funcional. A análise do eixo, no plano frontal, do QRS resultante da estimulação do eletrodo em VD permite identificar o sítio estimulado. Durante a estimulação não apical (septal e VSVD), o eixo pode ser normal, dentro do quadrante inferior esquerdo (entre -30° e $+90^\circ$). À medida que o sítio de estimulação se desloca superiormente em direção à valva pulmonar, há desvio do eixo do QRS estimulado para a direita, para o quadrante inferior direito (entre $+90^\circ$ e $+180^\circ$) (FIG. 8).

FIGURA 8 - Eixo no plano frontal do QRS durante estimulação unicameral e biventricular



RV apical pacing = estimulação apical de VD; **RVOT pacing** = estimulação da via de saída de VD; **LV pacing/ CRT & RVOT pacing** = estimulação do VE e ressincronização com estimulação da via de saída de VD; **CRT & RVA pacing** = ressincronização com estimulação apical do VD; **Left (superior) axis** = eixo para a esquerda ou superior; **Normal axis** = eixo normal; **Right axis** = eixo para direita; **Right superior quadrant axis** = eixo para o quadrante direito superior.

Fonte: Cardiac pacemakers and resynchronization step-by-step: an illustrated guide. S. Serge Barold; Roland X. Strobant; Alfins F. Sinnaeve. – 2nd ed. 2010 - Wiley-Blackwell.

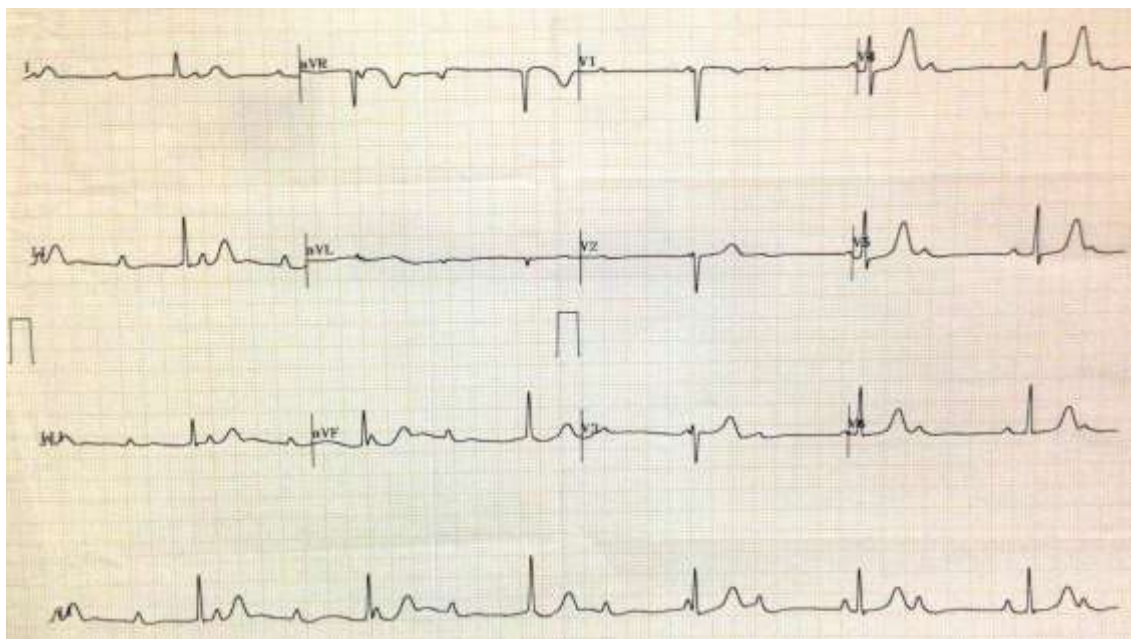
A otimização da atividade mecânica ventricular esquerda requer uma sequência de ativação elétrica normal que depende da participação de todos os componentes do sistema de condução especializado (GAMMAGE, 2008; MUTO *et al.*, 2007; NG *et al.*, 2009; SWEENEY; PRINZEN, 2006).

Há forte associação entre a estimulação cardíaca artificial e o aumento da duração do complexo QRS (PACHON *et al.*, 2006a), assim como correlação positiva entre essa variável e a dessincronia (ALHOUS *et al.*, 2008). A estimulação unifocal de VD está associada à alteração do complexo QRS, assim como às alterações secundárias da repolarização ventricular, em função do surgimento de um BRE iatrogênico (FIG. 13 e 14). É possível que a sequência de ativação do BRE decorrente do marca-passo não tenha a mesma sequência de ativação que o espontâneo (PASTORE *et al.*, 2006), mas a dessincronia eletromecânica decorrente dessa mudança do padrão de despolarização ventricular tem potenciais efeitos deletérios, sobretudo nos portadores de cardiopatia estrutural (BALDASSERONI; OPASICH; GORINI, 2002; PACHON *et al.*, 2011; SWEENEY; HELLKAMP; ELLENBOGEN, 2003).

A posição septal está relacionada a complexos QRS mais estreitos em comparação à estimulação da ponta do ventrículo direito (NAKAMURA *et al.*,

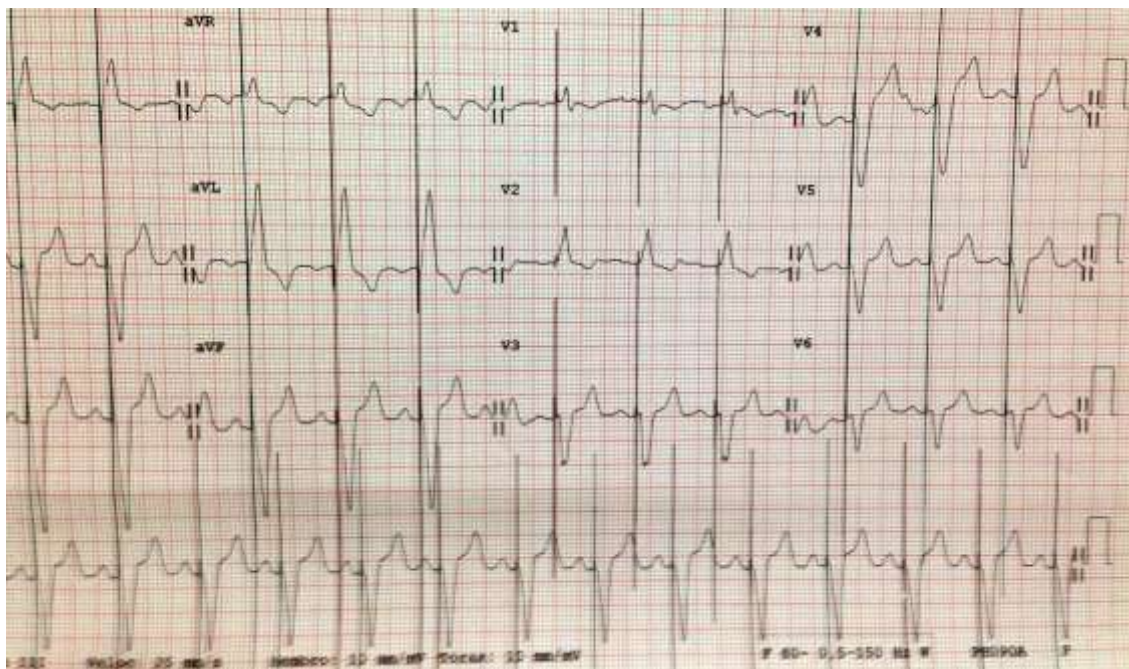
2011; PACHON *et al.*, 2006a; 2006b; PENTEADO; PENTEADO; PACHON, 2007; PICON *et al.*, 2010). Já no que se refere à via de entrada do VD, não há dados acerca da duração do complexo QRS obtido nessa posição ou da comparação com outros sítios alternativos.

FIGURA 9 - ECG pré-implante de um paciente não chagásico, portador de BAVT e QRS estreito (60 mm/seg)



Fonte: arquivo do Laboratório de marca-passos do Hospital das Clínicas da UFMG.

FIGURA 10 - ECG pós-implante de marca-passo do mesmo paciente da FIG. 9 (eletrodo na região apical do VD), QRS alargado (140 mm/seg), com morfologia de BRE e desvio axial para a esquerda



Fonte: arquivo do Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas da UFMG.

2.5.3 Avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma é um recurso diagnóstico por meio do qual o ultrassom é usado para avaliar características anatômicas e fisiológicas do sistema cardiovascular. As várias modalidades de aquisição de imagens utilizadas atualmente fundamentaram-se no mesmo princípio básico de reflexão do som em faixas de frequências ultrassônicas. Essa reflexão possibilita o registro de informações acerca da presença e localização de uma fronteira refletiva ou da direção e velocidade de um alvo em movimento, como hemácias ou tecidos (FEIGENBAUM; ARMSTRONG; RYAN, 2007).

O ECO convencional utiliza duas técnicas principais: modo M e doppler pulsátil. E é o método complementar mais utilizado para avaliação do impacto da estimulação artificial contínua sobre a função cardíaca. Os principais parâmetros analisados incluem a FEVE, os volumes ventriculares sistólicos e diastólicos e as

medidas de dessincronia eletromecânica (PITZALIS *et al.*, 2002; SILVA *et al.*, 2007; VAN OOSTERHOUT *et al.*, 1998; YU *et al.*, 2005) (QUADRO 5).

QUADRO 5 – Parâmetros ecocardiográficos nos modos 2D e doppler pulsátil utilizados para avaliação da repercussão funcional da estimulação artificial

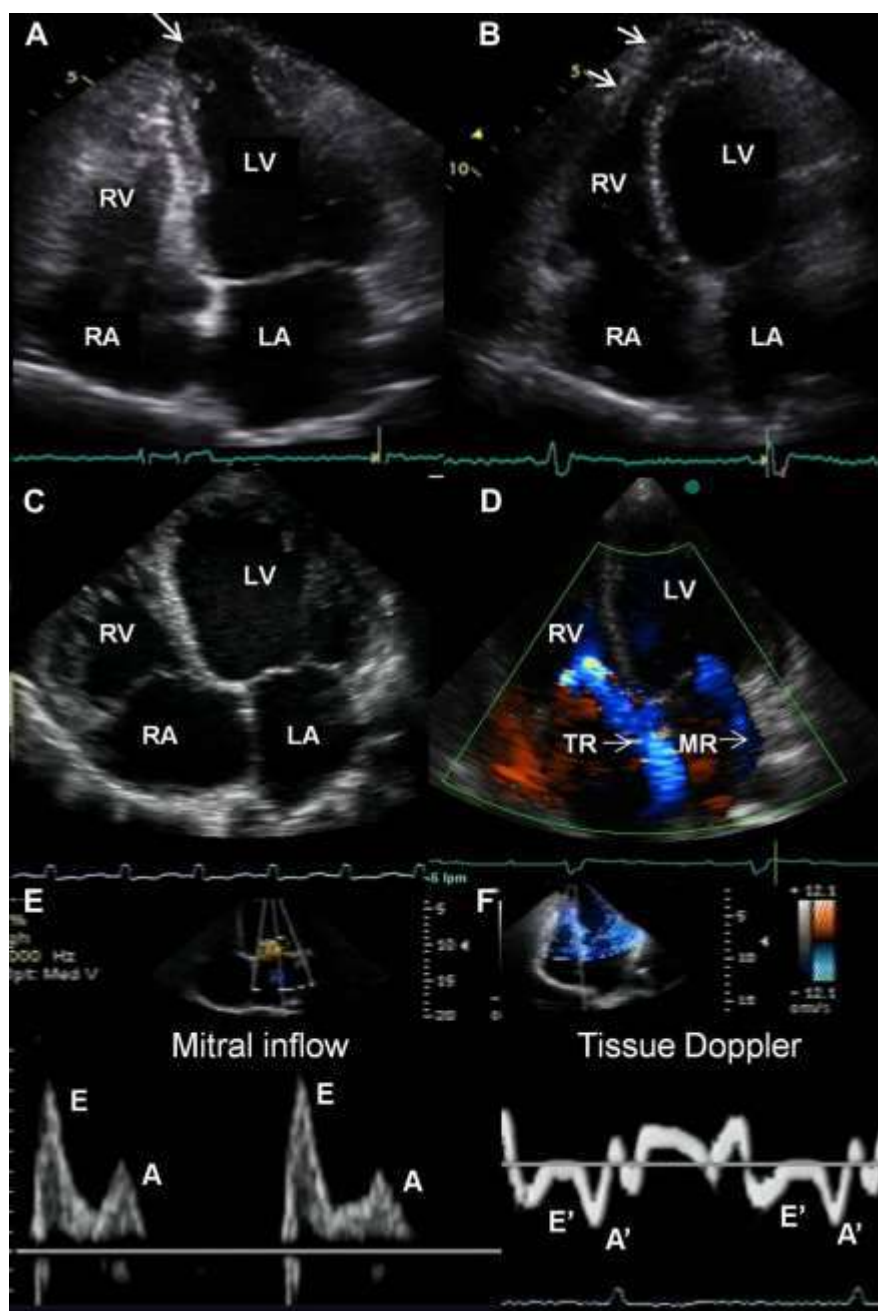
Remodelamento ventricular	FE (%)
	DDVE (mm)
Parâmetros de dessincronia	TPEVE (ms)
	Retardo SIV/PP (modo M) (ms)
	TPEVE – VD

FE: fração de ejeção; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; TPEVE: tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo; TPEVE-VD: diferença entre os tempos pré-ejetivos do VE e VD; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior.

Fonte: elaborado pela autora a partir de Pitzalis *et al.* (2002), Silva *et al.* (2007), Van Oosterhout *et al.* (1998) e Yu *et al.* (2005).

A ecocardiografia tem se apresentado, com novos *softwares* e medidas de avaliação da função cardíaca, como o TDI e meios específicos de avaliação da função de VD (NUNES *et al.*, 2011), excelente método de diagnóstico e acompanhamento da cardiopatia chagásica (BARROS *et al.*, 2001; PAZIN-FILHO *et al.*, 2006) (FIG. 11).

FIGURA 11 - Ecocardiograma demonstrando aneurismas ventriculares apicais na cardiopatia chagásica



Cardiopatia chagásica (setas) à esquerda (A) e à direita (B); dilatação de todas câmaras cardíacas (C) com regurgitação tricúspide (TR) e mitral (MR) (D); padrão de fluxo mitral (E) e *tissue doppler* em ânulo septal mitral (F) para calcular a razão (E/e').
Fonte: Nunes *et al.* (2013) *in press*.

Vários parâmetros foram propostos para acompanhamento tanto do remodelamento, quanto da dessincronia ventricular induzida pela estimulação cardíaca artificial, ou mesmo para se avaliar o efeito reverso benéfico de alterações cardíacas nos pacientes submetidos à TRC (VERHAERT *et al.*, 2010). Apesar de toda a evolução tecnológica do método ecocardiográfico, com o surgimento de novos *softwares*, sondas especiais e metodologias de avaliação diferentes, o ECO bidimensional continua sendo a ferramenta mais acessível e reproduzível na prática clínica. Nesse sentido, o alto custo dos aparelhos com tecnologia 3D e mesmo com o doppler tecidual, assim como a variabilidade intra e interobservador descrita para essas técnicas, representa limitações significativas para a sua utilização rotineira, notadamente na América Latina. A metodologia para avaliação de dessincronia está em aperfeiçoamento e ainda não existe método ideal. As técnicas mais simples e rotineiras ainda apresentam bom desempenho nos estudos multicêntricos (ABREU, 2008).

Dessa forma, a técnica de avaliação ecocardiográfica pelo método bidimensional está definido para acompanhamento dos pacientes submetidos à estimulação cardíaca artificial, sobretudo após os resultados questionáveis do PROSPECT (CHUNG *et al.*, 2008; KINDERMANN *et al.*, 2007) e das conclusões relacionadas à importância do valor do TPEVE, na avaliação de dessincronia (ABREU, 2008, 2011; SÁ; RASSI; LUDOVICO, 2009).

A maioria dos estudos contidos nas duas metanálises que estudaram os efeitos deletérios da estimulação unifocal de VD, comparando estimulação apical e não apical, elegeu o ecocardiograma como avaliação de imagem no seguimento, utilizando a FEVE e os volumes ventriculares esquerdos sistólicos e diastólicos como parâmetros (SHIMONY *et al.*, 2012; WEIZONG *et al.*, 2013).

2.5.4 Avaliação laboratorial pró-BNP (*brain natriuretic peptide*)

Os peptídeos natriuréticos são produzidos de forma diferenciada pelos tecidos: o do tipo A é liberado pelas células atriais; o tipo C, pelo endotélio vascular. Somente o tipo B (BNP) é produzido essencialmente pelos miócitos ventriculares, tornando-se praticamente específico para doenças nos ventrículos (LATOUP-PÉREZ *et al.*, 2006). O aumento da tensão na parede ventricular, com

estiramento das fibras miocárdicas, é o estímulo para que o miócito clive o pré-pró BNP em pró-BNP. O pró-BNP formado é novamente quebrado em BNP e em porção N-terminal pró-BNP, designado somente como pró-BNP. Tanto o BNP como o pró-BNP têm ação natriurética e vasodilatadora (HALL, 2004).

O efeito do BNP e do peptídeo N-terminal (pró-BNP) consiste em ser antagonista do efeito vasoconstritor do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A compensação da insuficiência cardíaca ocorre devido à sua ação vasodilatadora e natriurética, na fase inicial da doença. Os estudos revelam que tanto o BNP como o pró-BNP são igualmente importantes no diagnóstico e acompanhamento pós-tratamento da ICC (JANUZZI *et al.*, 2006). Não há, portanto, diferenças clínicas entre ambos. Entretanto, por ser o pró-BNP uma molécula de maior meia-vida (duas horas), tem, ao contrário do BNP, mais estabilidade para análise, podendo ser avaliado em laboratórios fora do ambiente hospitalar (BALION *et al.*, 2006).

Tanto o BNP como o pró-BNP têm valor prognóstico nos quadros de ICC: quanto mais elevados seus níveis, pior o prognóstico (pacientes com BNP > 1.000 pg/mL têm sobrevida pior que indivíduos com BNP < 1.000 pg/mL). Doentes ambulatoriais podem ser beneficiados com a dosagem de pró-BNP e ter o tratamento modificado, já que, por ser um índice sensível de descompensação cardíaca, seus níveis se mostram altos ainda que o paciente não apresente sinais de descompensação ou pequenas alterações clínicas (JANUZZI *et al.*, 2006).

Resultados falso-positivos são vistos na insuficiência renal crônica, no infarto, nos quadros de sepse e cor pulmonale. Resultados falso-negativos ocorrem em indivíduos obesos, na insuficiência mitral aguda, estenose mitral e no mixoma atrial. Os métodos utilizados são a eletroquimioluminescência e imunoensaio fluorimétrico. O sangue deve ser colhido em um tubo com heparina (BALION *et al.*, 2006).

A dosagem do BNP tem exibido utilidade no diagnóstico de disfunções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo (MAISEL *et al.*, 2001; LUBIENE; DEMARIA; KRISNASWAMY, 2002; S HERINGER-WALTHER *et al.*, 2005). O BNP é um peptídeo hormonalmente ativo, secretado pelos ventrículos e suas concentrações plasmáticas aumentam de acordo com a gravidade da IC baseada na classificação da NYHA (EWALD *et al.*, 2008).

Muitos estudos nacionais e internacionais (ABREU *et al.*, 2011; LEVINER; GARDNER; SAMSON, 1998; LIMA-COSTA *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2002; TALVANI *et al.*, 2005) realçaram seu poder de predição também nos pacientes chagásicos, seja na disfunção sistólica e/ou diastólica, além de correlacionar-se com arritmias.

3 JUSTIFICATIVA

A repercussão da estimulação cardíaca artificial no grupo dos chagásicos ainda é um campo de pesquisa com muitas perguntas a serem respondidas. Como os chagásicos possuem o BAVT como um das principais manifestações da doença do sistema de condução, presume-se que essa população esteja especialmente suscetível à estimulação unifocal do VD e, portanto, exposta às prováveis complicações desse tratamento. A maioria das publicações sobre a influência da estimulação cardíaca artificial do VD sobre o desempenho cardíaco é composta de pacientes portadores de doenças degenerativas do sistema de condução. Torna-se fundamental identificar técnicas ou fatores que sejam favoráveis ou desfavoráveis à evolução dos pacientes chagásicos, quando submetidos à estimulação cardíaca artificial.

O Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas, em Belo Horizonte, onde se deu o estudo, é um centro de referência municipal e estadual do SUS para implante de DCEI, com papel regulatório, desenvolvido pela pesquisadora. Não é raro que pacientes chagásicos portadores de MP convencional e com piora progressiva da função cardíaca sejam encaminhados para terapia de ressincronização cardíaca, sob o argumento de que a estimulação artificial unifocal do VD é a causa dessa piora. Não há evidências científicas dessa afirmação, sequer se conhece totalmente a evolução longitudinal desses pacientes. O serviço de cirurgia cardíaca do HC da UFMG ainda adota a técnica de implante do eletrodo na posição apical na maioria dos casos, segundo levantamento do presente estudo.

A proposta de seguimento clínico prospectivo dos pacientes chagásicos submetidos a implante de MP convencional devido a bloqueio AV pretende investigar o comportamento das alterações decorrentes dessa forma de estimulação, sobretudo quando se utiliza o sítio apical na função cardíaca esquerda desses pacientes, potencialmente já portadores de cardiopatia estrutural.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estudar pacientes encaminhados para implantes de MP devido a BAV e avaliar prospectivamente a repercussão clínica da estimulação cardíaca artificial convencional sobre a função ventricular esquerda, sobretudo o sítio de estimulação no VD.

4.1 Objetivos específicos

- a) Comparar os valores basais e tardios do intervalo QRS, variáveis ecocardiográficas e BNP entre os grupos chagásicos e não chagásicos.
- b) Comparar os valores de BNP e de sua variação com o percentual de estimulação ventricular.
- c) Comparar as variações BNP, volume sistólico (VES e VESi) e fração de ejeção (FE) no momento 3x1, em chagásicos e não chagásicos.
- d) Comparar os valores de BNP (medidas 1x3), de suas variações e da classe funcional entre os pacientes com estimulação apical e não apical.
- e) Comparar os valores de Δ BNP entre as diferentes classes funcionais (NYHA) ao início do estudo e entre chagásicos e não chagásicos.
- f) Comparar os valores dos volumes ventriculares esquerdos (VES, VED e VESi) com os valores da FE (medidas 1x3) e das variações (Δ) desses índices entre os pacientes com estimulação apical e não apical.
- g) Comparar as características clínicas e eletrocardiográficas entre os grupos de pacientes com estimulação apical e não apical.

5 MÉTODOS

5.1 Características da amostra

5.1.1 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG (HC-UFMG), situado em Belo Horizonte (BH), centro de referência municipal e estadual em arritmias e DCEI. Nesse ambulatório, com base em um convênio com a Secretaria Municipal de Saúde, a Comissão de Alta Complexidade em Cardiologia do SUS-BH e o HC-UFMG, funciona um ambulatório de Regulação da Alta Complexidade, onde a pesquisadora trabalha desde 2002.

O HC-UFMG recebe pacientes encaminhados de todo o estado para implantes em caráter eletivo e de urgência. O laboratório de MP do HC-UFMG realizou 386 procedimentos de DCEI, de 30/06/2012 a 30/06/2013, entre trocas de geradores, implantes de MPC, CDI e ressincronizadores.

A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG com o parecer número 364/09 e pelo Departamento de Pesquisa (DEPE) do HC-UFMG parecer número 123/09.

5.1.2 População do estudo

Foram selecionados e convidados a participar do estudo todos os pacientes que eram encaminhados para implante de MP convencional devido a BAV no HC-UFMG, fosse uni (VVI) ou bicameral (DDD), em caráter eletivo ou de urgência, segundo as recomendações vigentes (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS, 2007; I DIRETRIZ LATINO-AMERICANA PARA O TRATAMENTO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA, 2011) e que preenchem os critérios de inclusão. Foram selecionados 70 pacientes de janeiro de 2011 a junho de 2012.

5.1.3 Critérios de inclusão

- a) Idade entre 18 e 80 anos;
- b) concordar em participar e assinar o termo de consentimento informado, livre e esclarecido (TCLE);
- c) pacientes eletivos ou no fluxo da urgência, com indicações clássicas para implante de marca-passo convencional definitivo, com alta probabilidade de estimulação ventricular direita: BAV 2º grau e BAV total, bradicardia sintomática ou naqueles em que um fármaco com propriedade dromotrópica negativa fosse essencial;
- d) sorologia para *T. cruzi* conhecida;
- e) paciente em condições clínicas e sociais de comparecer ao Laboratório de MP para as revisões programadas (seis e 12 meses após implante).

5.1.4 Critérios de exclusão

- a) Doença grave com expectativa de vida menor que um ano;
- b) não concordar em assinar o TCLE;
- c) paciente sem condições clínicas ou sociais de comparecer ao Laboratório de MP do HC-UFMG;
- d) a não realização do primeiro ECO no tempo programado (até 24h do implante).

5.2 Desenho do estudo e cálculo amostral

Trata-se de estudo prospectivo, unicêntrico, observacional, que pretende avaliar os efeitos da estimulação cardíaca artificial unifocal em VD, em pacientes chagásicos e não chagásicos, sobre a função cardíaca por meio de avaliação clínica (classificação de NYHA), largura do QRS, pró-BNP, percentual de estimulação ventricular pelo MP e dados do ECO (FE, VDFVE, VSFVE e VSFVEi), em três momentos: data do pré-implante (T1), seis (T2) e 12 meses após (T3) (APÊNDICE A).

O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0. Baseando-se em estudos anteriores, calculou-se um aumento de 15% do VED nos pacientes com estimulação apical em relação à não-apical (51.4 ± 9.5 vs 59.1 ± 7.4). Dessa forma, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,20 (poder estatístico de 80%), obteve-se uma amostra de 42 pacientes, com 21 pacientes em cada grupo.

5.3 Critérios de avaliação dos pacientes

5.3.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes foram esclarecidos e orientados, em linguagem acessível, quanto ao tipo de avaliação a ser realizada, bem como aos objetivos. Após assinarem o TCLE, foram submetidos à rotina de investigação proposta pela pesquisa. No dia do implante era colhida a primeira dosagem do BNP e realizado o ECO. No caso de implantes de urgência, o prazo para coleta do sangue e realização do ECO era de até 24 horas do implante, exigência que gerou perda de alguns casos.

Cada paciente foi submetido a: anamnese dirigida, questionamento sobre medicamentos em uso, mudanças na qualidade de vida e exame físico, realizados sempre pela pesquisadora. Cabe salientar que nenhuma mudança na medicação dos pacientes era feita no Laboratório de MP, mas sim pelos médicos assistentes dos pacientes. Os pacientes cumpriram o protocolo do Laboratório de MP no HC da UFMG, para onde retornavam para revisões telemétricas previstas com 30 e 90 dias. Nessa última visita dos 90 dias já se agendava o ECO para a visita dos seis meses. Após anamnese e exame clínico, o paciente era classificado funcionalmente pelos critérios de NYHA. Os prazos de retorno no tempo 2 (T2) e tempo 3 (T3) variaram em cerca de um mês, mas todos completaram a avaliação ao final dos 12 meses (APÊNDICE A).

5.3.2 Avaliação do sistema marca-passo (telemetria)

No Laboratório de MP do HC existem quatro tipos de indústrias fornecedoras das próteses e dos aparelhos de telemetria, que são específicas para cada um dos fabricantes. São elas: Saint Jude Medical®, Medtronic®, Biotronik® e Boston Scientific®. Essas empresas fazem rodízio semanal na oferta das próteses. Atualmente não há diferenças significativas entre as próteses dos diferentes fornecedores em relação aos *softwares*, perfil dos geradores e, sobretudo, os eletrodos, todos de fixação ativa nessa amostra.

As avaliações telemétricas periódicas fornecem informações muito importantes sobre os DCEIs e sua interação com o paciente. Os principais parâmetros são:

- a) Frequência cardíaca mínima e máxima programadas;
- b) histograma de variação da frequência cardíaca;
- c) grau de atividade do sensor;
- d) alertas de eventos ocorridos;
- e) integridade dos eletrodos e do circuito eletrônico;
- f) tempo estimado de duração da bateria;
- g) limiares de estimulação e sensibilidade;
- h) percentual de estimulação ventricular.

Após a análise telemétrica é impressa um informe sobre os parâmetros e realizado ECG. Os dados são arquivados em prontuário eletrônico do Laboratório de MP do HC e cada paciente recebe um relatório sobre o seu MP para ser entregue ao seu médico assistente.

5.3.3 Exames laboratoriais

Todos os pacientes que não possuíam sorologia positiva para *T. cruzi* realizada na instituição foram submetidos à coleta de sangue para realização dos testes sorológicos no laboratório central do HC-UFMG. Foram considerados positivos os casos que apresentaram pelo menos duas técnicas distintas positivas

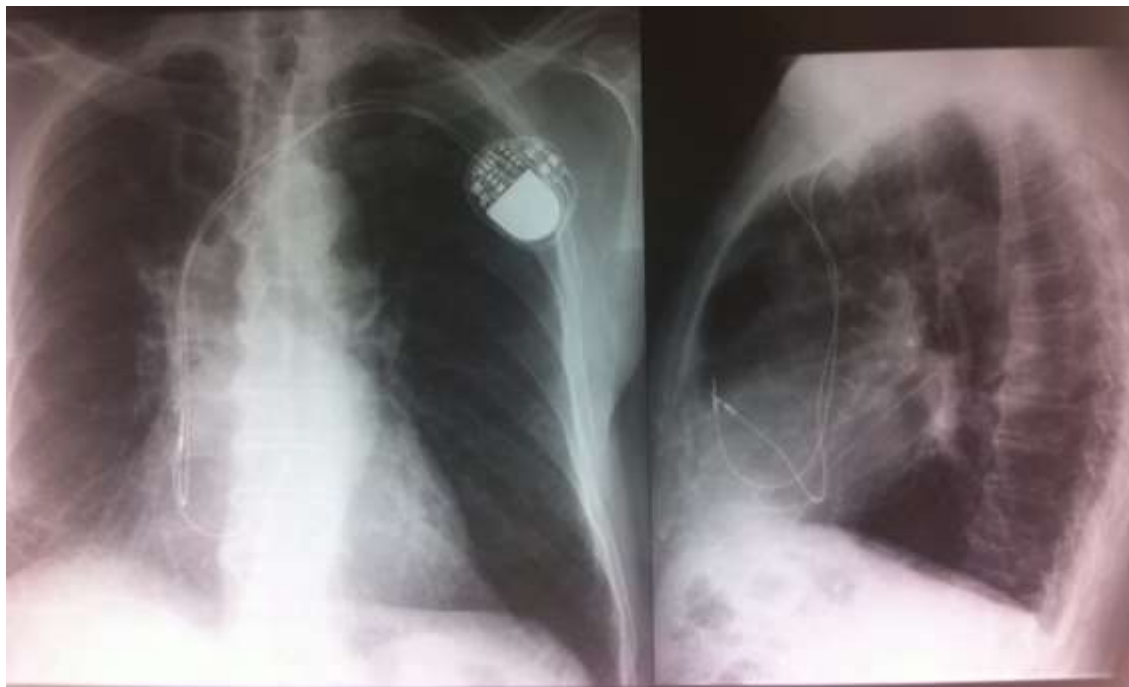
das três realizadas (*enzyme-linked immunoabsorbent assay* - ELISA, imunofluorescência indireta - IFI, hemaglutinação indireta - HAI), segundo técnicas padronizadas (CAMARGO, 1966; CAMARGO *et al.*, 1971; VOLLER *et al.*, 1975).

O *kit* utilizado para coleta do pró-BNP foi VIDAS® NT pró-BNP, da empresa Biomérieux, lote 10001984400, ref. 30449. As amostras de sangue foram processadas no Laboratório Central do HC.

5.3.4 Exames radiológicos

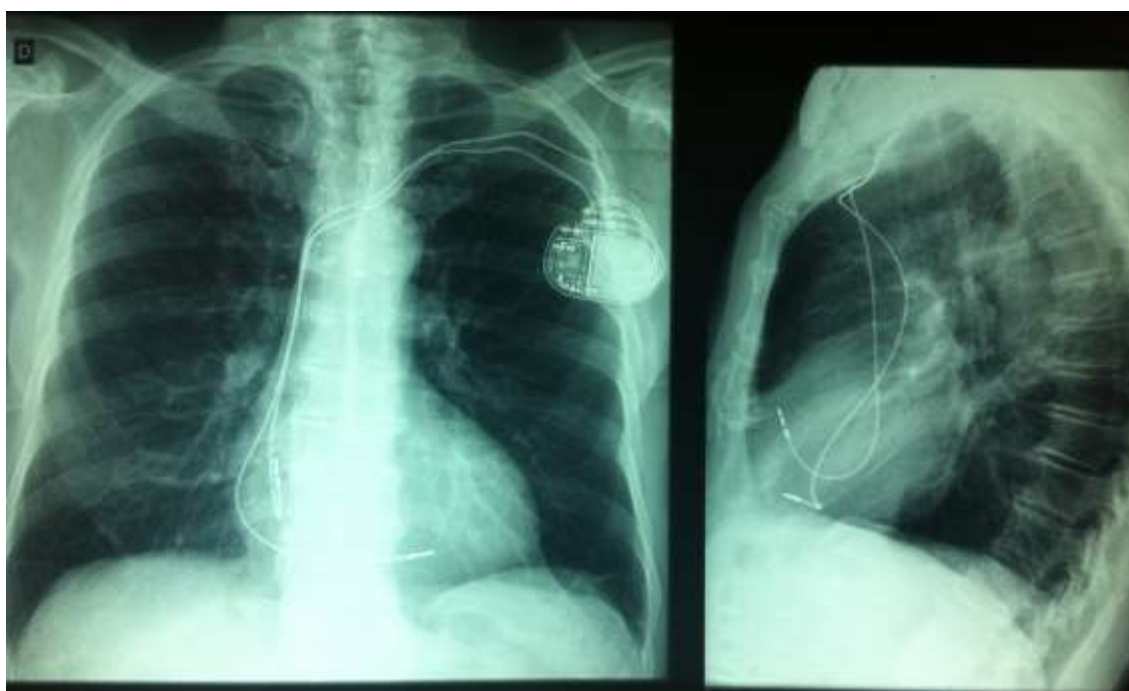
Todos os pacientes foram submetidos a exame radiológico do tórax nas incidências posteroanterior (PA) e perfil esquerdo, no primeiro dia de pós-operatório, de acordo com o protocolo do Laboratório de MP do HC. O exame radiológico permitia também a confirmação do sítio do implante do eletrodo no VD. Para se confirmar o sítio correto, além da posição na radiografia de tórax, foram utilizados dados eletrocardiográficos, dados descritivos do relatório cirúrgico, no prontuário e o preenchimento da folha do Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA) da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. O preenchimento desse documento pelo médico que faz o implante é uma exigência do DECA para todos os implantes de DCEI realizados no Brasil (APÊNDICE A).

FIGURA 12 - Exame radiológico em PA e perfil E após implante de MP DDD. A posição do eletrodo em VD é compatível com implante subtricuspídeo



Fonte: imagem de arquivo da pesquisadora.

FIGURA 13 - Exame radiológico em PA e perfil E após implante de MP DDD com cabo eletrodo ventricular implantado em região apical do VD



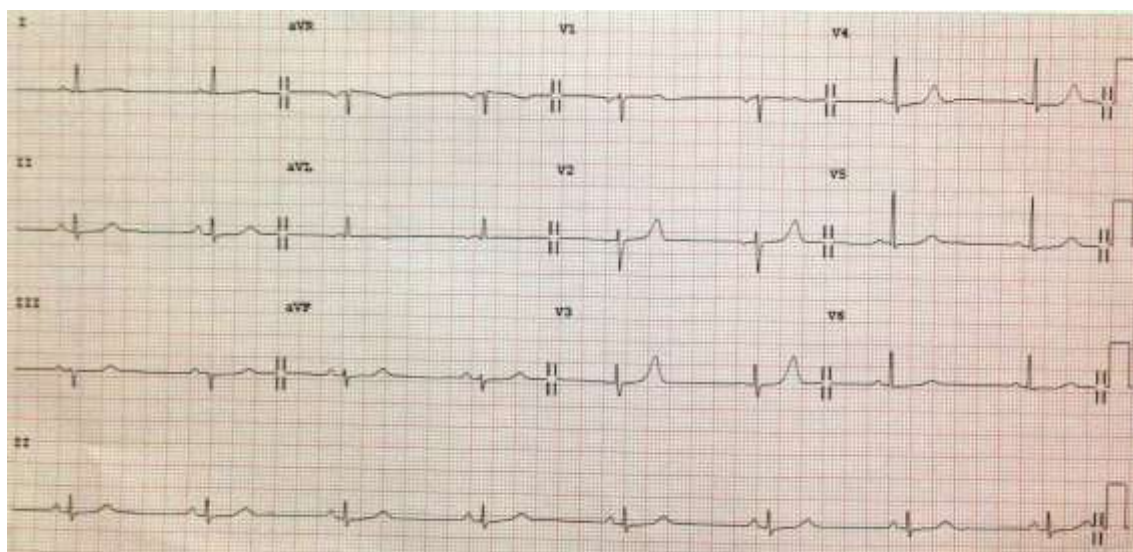
Fonte: arquivo de imagens da pesquisadora.

5.3.5 Eletrocardiograma (ECG)

Os registros de ECG eram feitos no pré-operatório, no primeiro dia pós-operatório e em todas as consultas no Laboratório de MP. Os aparelhos utilizados para o ECG de 12 derivações foram: Philips Trim III ®; Fukunda Denphi® modelo FCPT 2155; Micromed Wincardio®.

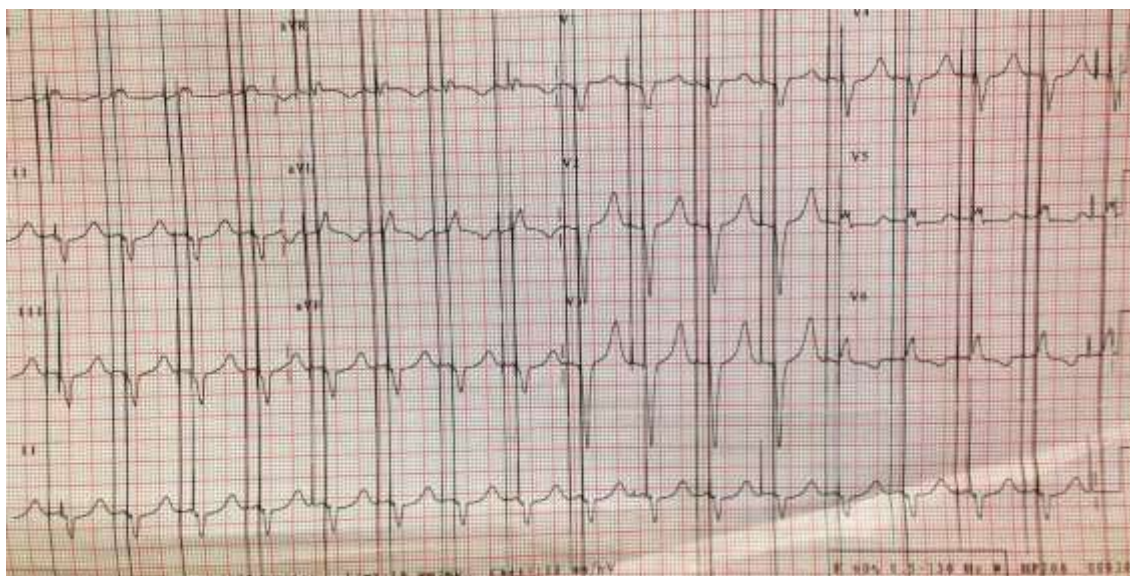
A análise dos traçados foram realizados pela pesquisadora, utilizando os critérios de diretrizes conhecidas, como o da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS, 2009; PASTORE *et al.*, 2009). O padrão do QRS estimulado permite confirmar o local do implante (FIG. 14, 15, 16, 17).

FIGURA 14 - ECG pré-implante de paciente não chagásico que apresenta BAV avançado sintomático durante holter de 24h



QRS estreito (80 mm/seg). Bradicardia de 46 bpm
Fonte: arquivo fotográfico da pesquisadora.

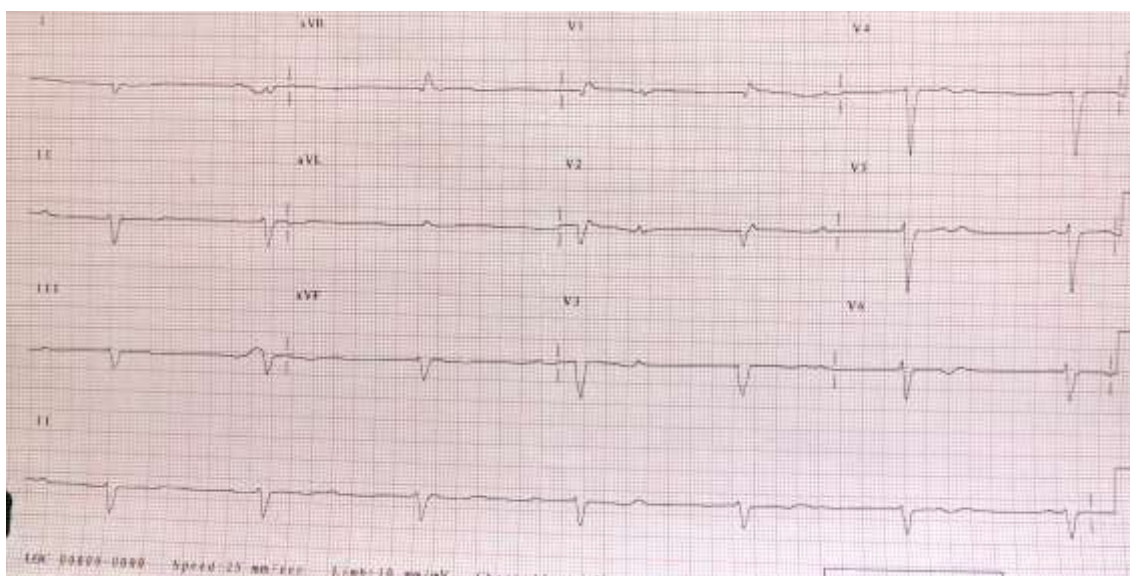
FIGURA 15 - ECG pós-implante da mesma paciente da FIG. 14



QRS estimulado apresenta atraso na condução em relação ao anterior, 100 mm/seg. Demais dados confirmam implante do eletrodo em região apical do VD. Eixo axial desviado para a esquerda e D1 e a VL positivos.

Fonte: arquivo fotográfico da pesquisadora.

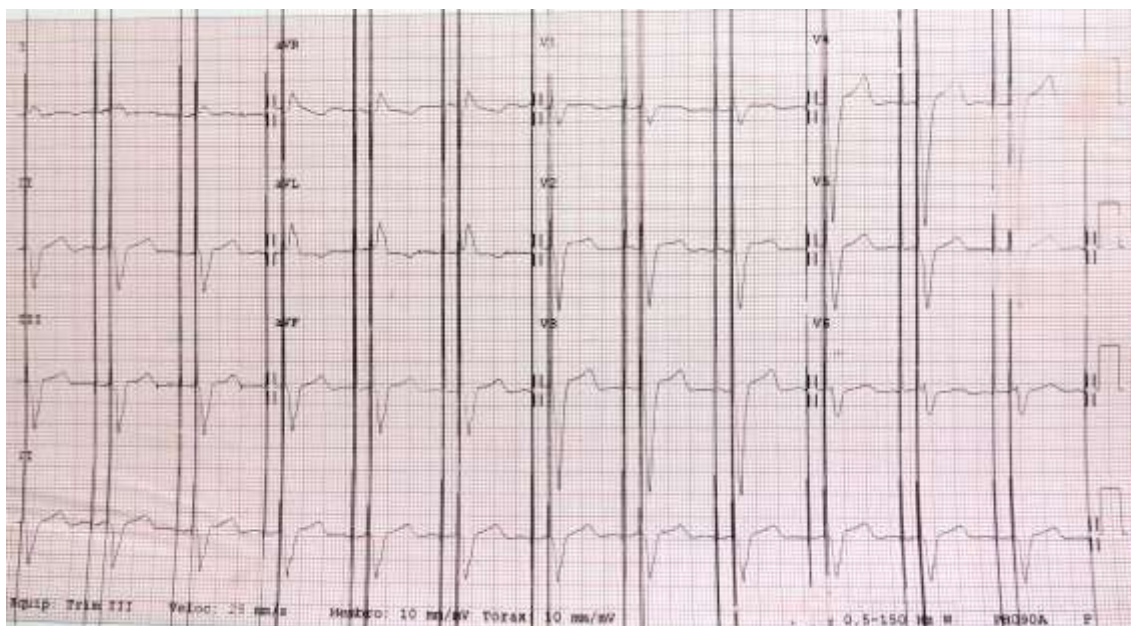
FIGURA 16 - ECG pré-implante paciente chagásico: ritmo sinusal



BAVT. BRD e BDAS. FC=38 bpm. QRS de 120 mm/seg.

Fonte: arquivo fotográfico da pesquisadora.

FIGURA 17 - ECG pós-implante de MP DDD do paciente da FIG. 16



QRS 140 mm/seg com morfologia de BRE. Desvio axial para a esquerda. Dados confirmam implante do eletrodo em região apical do VD.
 Fonte: arquivo fotográfico da pesquisadora.

5.3.6 Avaliação ecocardiográfica

O serviço de ECO do HC da UFMG funciona no mesmo andar do Laboratório de MP e os exames foram realizados por três médicos do setor no aparelho de ecocardiografia Philips® IE 33. Os exames foram gravados para eventuais consultas posteriores.

Os exames foram feitos no ECO bidimensional, modo M e com doppler. As variáveis de interesse foram a FEVE e volume sistólico final de ventrículo esquerdo (VSFVE). Verhaert *et al.* (2010) utilizaram o índice do VSFVE (VSFVEi) como parâmetro mais precoce de resposta à ressincronização. Essa medida está diretamente relacionada ao remodelamento reverso, ou seja, o volume ventricular dilatado diminui com a terapia de ressincronização efetiva, apresentando-se como um marcador precoce do sucesso terapêutico, o que ocorreu em até seis meses entre os respondedores. Por se tratar de uma medida ecocardiográfica de fácil execução e reprodutibilidade, propõe-se a utilizá-lo no sentido inverso, isto é, testar esse índice como preditor de dilatação dos volumes ventriculares e consequente dessincronia. A FE foi calculada pelo método de Teichloz, já bem

validado na doença de Chagas e de fácil obtenção e reprodutibilidade para avaliação da função de VE (ACQUATELLA *et al.*, 1980).

5.4 Análise estatística

Os dados foram compilados inicialmente para uma plataforma de entrada de dados gratuita e disponível na internet, denominada Epidata®, versão 3.1 em português (www.epidata.dk).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para Mac OSX (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Foi realizada análise descritiva de variáveis contínuas e discretas. A presença ou ausência de distribuição normal das variáveis foi feita com o teste de Shapiro-Wilk. Dados contínuos foram expressos como média \pm desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3) quando apresentavam distribuição não normal. Variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos e percentuais. As variações nas medidas no início e ao final do estudo foram expressas como valores delta (Δ).

Para avaliação das mudanças nas variáveis contínuas em relação à linha de base utilizou-se o teste T de Student pareado no caso de variáveis com distribuição normal ou o teste de Wilcoxon pareado se a distribuição era não normal. A comparação de médias entre os grupos foi realizada por meio do teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e do teste U de Mann-Whitney para aquelas com distribuição não normal. A comparação de variáveis discretas entre os grupos foi realizada pelo teste de qui-quadrado. Quando necessárias, transformações foram feitas para análise de variância. Nível de significância bicaudado de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5.5 Pesquisa e normatização bibliográfica

As palavras-chave utilizadas na busca eletrônica foram: doença de Chagas, marca-passo cardíaco, dessincronia ventricular, remodelamento ventricular esquerdo, estimulação septal, pró-BNP. A busca foi realizada na

página eletrônica da *National Library of Medicine* (PUBMED) e as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde/ Organización Panamericana de la Salud/ *World Health Organization* (BIREME/PAHO/WHO), *Virtual Health Library* (database *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* - MEDLINE 1993 a 2013), *Cochrane Library* e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), além do *Google*.

A normatização bibliográfica foi realizada de acordo com as normas vigentes (Normas Brasileiras - NBR 14724; 2011) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2011) para publicações técnico-científicas.

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

Dos 70 pacientes selecionados, 14 foram excluídos por não cumprirem as exigências do protocolo, como realizar o ECO em até 24 horas do implante. Destes, nove eram chagásicos e cinco não chagásicos, sendo a amostra composta, então, de 56 pacientes, sendo 34 chagásicos e 22 não chagásicos. Todos os 56 pacientes completaram o protocolo e foram seguidos por 12 meses.

TABELA 1 - Análise descritiva das características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e BNP entre os grupos de chagásicos e não chagásicos - continua

Parâmetro	Chagásicos N=34	Não chagásicos N=22	Valor-p
Idade (anos; média ± DP)	61,6 ± 13,6	64,7 ± 13,0	0,49
Peso (kg, média ± DP)	60,2 ± 8,4	64,2 ± 8,9	0,17
Altura (cm, média ± DP)	161,7 ± 8,7	161,1 ± 11,16	0,86
Sexo (N, %, masc.)	13 (38,2)	10 (45,5)	0,39
Implante de urgência (N, %)	10 (29,4)	7 (31,8)	0,54
Sintomas (N,%) Tonteira	7 (9,1)	4 (18,2)	0,67
Pré-síncope	3 (6,1)	1 (4,5)	
Síncope	9 (15,2)	4 (18,2)	
ICC	23 (39,4)	10 (45,5)	
Uso de drogas	11 (24,2)	3 (13,6)	
Outros	2 (6,1)	0	
Indicação (N,%) BAV avançado	10 (29,4)	9 (40,9)	
BAV (ECG)	11 (32,4)	3 (13,6)	
BAV (holter)	4 (11,8)	7 (31,8)	
FA, RV baixa	7 (20,6)	2 (9,1)	
Outros	2 (5,9)	1 (4,5)	
Classe NYHA I	7 (20,6)	5 (22,5)	0,112
II	21 (61,8)	7 (77,3)	
III	6 (17,6)	0	
IECA/BRA (%)	61,8	58,10	0,53
Beta-bloqueador (%)	41,2	22,7	0,13
Amiodarona (%)	14,7	13,6	0,62
Diurético (%)	67,6	59,1	0,36
Ritmo (N, %) Sinusal	24 (70,6)	19 (86,4)	0,197
FA	9 (26,5)	2 (9,1)	
Juncional	0	1 (4,5)	
Outros	1 (2,9)	0	

TABELA 1 - Análise descritiva das características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e BNP entre os grupos de chagásicos e não chagásicos - conclui

Parâmetro	Chagásicos N=34	Não chagásicos N=22	Valor-p
Bloqueio AV (N, %) Ausente	8 (23,5)	7 (31,8)	0,14
BAV 1º grau	6 (17,6)	1 (4,5)	
BAV 2º grau	2 (5,9)	1 (4,5)	
BAV av.	1 (2,9)	4 (18,2)	
BAVT	10 (29,4)	8 (36,4)	
FA baixa Rv	7 (20,6)	1 (4,5)	
BRD (N, %)	17 (50,0)	4 (18,2)	0,016*
BRE	3 (8,8)	4 (18,2)	0,26
BDAS	22 (64,7)	6 (27,3)	0,006*
BDPI	0	1 (4,5)	0,39
QRS (ms; mediana, IQ)	140,0 (120-160)	120,0 (117,5-140)	0,065
Tipo (N, % DDD)	25 (73,5)	19 (86,4)	0,21
Local de implante (N,%) Apical	26 (76,5)	14 (63,6)	0,083
Septal	4 (11,8)	8 (36,6)	
Outros	4 (11,8)	0	
Complicações (N, %)	2 (5,9)	1 (4,5)	0,66
Estimulação > 75% (N, %)	26 (76,5)	16 (72,7)	0,49
FE (%; mediana, IQ)	44,5 (33,7-59,5)	60,0 (55,0-68,3)	0,002*
VED (mL, média ± DP)	58,4 ± 8,1	51,5 ± 7,5	0,003*
VES (mL/m ² , média ± DP)	44,2 ± 10,3	35,3 ± 9,0	0,002*
VESi (mL/m ² , média ± DP)	27,5 ± 6,2	21,1 ± 6,1	< 0,001*
BNP (mcg/dL; mediana, IQ)	517,5(167,0-2782,0)	173,5 (69,0-548,6)	0,013*

Abreviaturas: DP: desvio-padrão; N: número; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; BAV: bloqueio atrioventricular; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial, RV: resposta ventricular; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BRD: bloqueio do ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; BDPI: bloqueio divisional posteroinferior; IQ: intervalo interquartil; DDD: bicameral; FE: fração de ejeção; VED: volume diastólico do ventrículo esquerdo; VES: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VESi: índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Os grupos foram semelhantes em relação às variáveis como sexo, idade, peso, indicação do implante, caráter do implante, se urgência ou eletivo. Os grupos não tiveram diferença quanto aos tipos de fármacos em uso no momento do implante.

Apesar de não haver diferença entre os grupos quanto ao tipo de bloqueio AV no momento do implante, nota-se que o grupo de chagásicos apresentou percentual mais elevado de pacientes em ritmo de fibrilação atrial no momento do implante (20,6% *versus* 4,5% dos não chagásicos). A maioria dos pacientes encontrava-se em classe II de NYHA no momento do implante, tanto no grupo de

chagásicos como entre os não chagásicos. Quanto aos bloqueios intraventriculares, os chagásicos exibiram significativamente mais bloqueio do ramo direito (BRD) e bloqueio da divisão anterior esquerdo (BDAE) que os não chagásicos, com tendência a QRS mais largos. Não houve diferenças quanto ao modo de estimulação, mas observa-se que o grupo chagásico teve percentual mais alto (76,5% *versus* 63,6%), porém não significativo, de estimulação apical. No entanto, não se constatou diferença significativa entre os grupos quanto ao percentual de estimulação ventricular acima de 75%.

Quanto às avaliações ecocardiográficas, os chagásicos apresentaram resultados significativamente piores quanto a FE, volume diastólico final do ventrículo esquerdo - VED -, volume sistólico final do ventrículo esquerdo - VES - e índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo - VESi - que os não chagásicos. Na avaliação laboratorial os chagásicos tiveram níveis significativamente mais elevados de BNP que os não chagásicos (TAB.1).

6.2 Comparação entre valores basais e tardios do intervalo QRS, variáveis ecocardiográficas e BNP entre os grupos

Foram comparados os valores basais e tardios entre o grupo chagásico e não chagásico. As variáveis de interesse foram o intervalo QRS, variáveis volumétricas do ecocardiograma como o VED, VES e VESi e as variações do BNP (TAB. 2).

TABELA 2 - Comparação entre valores basais e tardios do intervalo QRS, VED, VES, VESi e BNP, e das variações entre chagásicos e não chagásicos

Parâmetro		Basal	Medida 2	Medida 3	P (2 x 1)	P (3 x 1)	P (Δ : 2 x 1): Grupo I x Grupo II	P (Δ : 3 x 1): Grupo I x Grupo II
QRS (ms; mediana, IQ)	Grupo I	140,0 (120,0-160,0)	140,0 (120,0-160,0)	140 (120,0-160,0)	0,109	0,066	0,156	0,098
	Grupo II	120,0 (117,5-140,0)	120,0 (117,5-140,0)	120,0 (117,5-140,0)	1,0	1,0		
FE (%; mediana, IQ)	Grupo I	44,5 (33,7-59,5)	47,5 (33,0-60,0)	50,0 (31,5-61,3)	0,642	0,898	0,085	0,686
	Grupo II	60,0 (55,0-68,3)	60,0 (47,3-65,3)	59,0 (52,0-66,0)	0,071	0,14		
VED (mL, média \pm DP)	Grupo I	58,3 \pm 8,1	56,3 \pm 8,3	56,8 \pm 8,0	0,015*	0,114	0,008*	0,093
	Grupo II	51,6 \pm 7,5	53,4 \pm 8,7	52,4 \pm 8,3	0,093	0,37		
VES (mL, média \pm DP)	Grupo I	44,1 \pm 10,3	42,2 \pm 12,3	43,9 \pm 11,6	0,10	0,83	0,053	0,05
	Grupo II	35,3 \pm 9,0	37,8 \pm 10,1	38,4 \pm 11,1	0,035*	0,008*		
VESi (mL/ m ² , média \pm DP)	Grupo I	27,5 \pm 6,2	26,5 \pm 7,1	27,2 \pm 6,7	0,14	0,59	0,046*	0,042*
	Grupo II	21,1 \pm 6,1	22,9 \pm 7,9	23,4 \pm 8,3	0,026*	0,007*		
BNP (mg/dL; mediana, IQ)	Grupo I	517,5 (167- 2782)	615,0 (215,0-3413,5)	614 (225,5-2663,5)	0,555	0,149	0,508	0,164
	Grupo II	173,5 (69,0-548,8)	157,0 (36,5-386,0)	142 (42,8-631,3)	0,754	0,661		

Grupo I: Chagásicos; Grupo II: Não Chagásicos; QRS: complexo QRS; VED: volume diastólico do ventrículo esquerdo; VES: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VESi: índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético cerebral. *: p < 0,05.

Quando se compara o grupo de chagásicos (I) e não chagásicos (II) quanto à largura do QRS, FE, volumes ventriculares esquerdos (VES, VED e VESi) e níveis de BNP (TAB. 2), verifica-se que não diferiram significativamente. No entanto, no grupo I o VES foi maior que no grupo II (p=0,05), quando submetidos à estimulação cardíaca artificial. No parâmetro VESi, os índices no grupo I foram mais elevados que no grupo II, sobretudo na medida 3, com significância estatística (p=0,042). Apesar de o grupo chagásico apresentar níveis mais elevados de BNP, não houve diferença significativa entre as variações, comparado ao grupo não chagásicos.

6.3 Comparação dos valores de BNP e de sua variação com o percentual de estimulação ventricular

No intuito de avaliar se o percentual de estimulação ventricular influenciaria os níveis de BNP, foram comparados o percentual de estimulação <75% e >75% com os níveis de BNP nos tempos 1, 2, 3 e a variação entre eles, tanto no grupo chagásico quanto no não chagásico (TAB. 3).

TABELA 3 - Comparação dos valores de BNP e da variação do BNP com estimulação ventricular $\geq 75\%$ e $< 75\%$

Parâmetro	Estimulação < 75%	Estimulação $\geq 75\%$	P
Chagásicos			
BNP₁ (mg/dL, mediana, IQ)	290 (177-2678)	528 (137-3211)	0,889
BNP₂ (mg/dL, mediana, IQ)	1020 (112-1477)	612 (231-4570)	0,889
BNP₃ (mg/dL, mediana, IQ)	571 (254-2179)	751 (227-5120)	0,952
Δ BNP (mg/dL, mediana, IQ)	220 (-2107-1435)	171 (-130-981)	0,964
Não chagásicos			
BNP₁ (mg/dL, mediana, IQ)	734 (424-1171)	192 (74-398)	0,386
BNP₂ (mg/dl, mediana, IQ)	1618 (928-1910)	94 (38-305)	0,081
BNP₃ (mg/dL, mediana, IQ)	2239 (1210-3238)	132 (43-350)	0,118
ΔBNP (mg/dL, mediana, IQ)	1505 (785-2067)	-21 (-62-22)	0,012*

BNP : peptídeo natriurético cerebral; Δ BNP: variação do peptídeo natriurético cerebral.

Nos pacientes chagásicos, os níveis de BNP apresentados pelos pacientes nos tempos 1, 2 e 3 e o Δ BNP não diferiram significativamente quando estimulados em <75% ou quando em >75%. Os pacientes não chagásicos já apresentaram diferença estatisticamente significativa no Δ BNP quando comparados se a estimulação foi <75% ou maior.

6.4 Comparação entre variações de BNP, volume sistólico (VES e VESi) e da fração de ejeção (FE) no momento 3x1, em chagásicos e não chagásicos

Para pesquisar provável correlação entre as variações de BNP, variações de volumes ventriculares e as variações da FE, entre si, tanto nos pacientes

chagásicos quanto entre os não chagásicos, esses parâmetros foram cruzados entre si (TAB. 4).

TABELA 4 - Correlação entre variações de BNP, volume sistólico e fração de ejeção (momento 3 x 1) em chagásicos e não chagásico

Parâmetro	Δ BNP (mg/dL)	Δ VES (mL)	Δ VESi (mL/m ²)	Δ FE (%)
Chagásicos				
Δ BNP (mg/dL)	-	r=0,507, p=0,003	r=0,463, p=0,008	r= -0,645, p<0,001
Δ VES (mL)	r=0,507, p=0,003	-	r=0,992, p<0,001	r= -0,596, p<0,001
Δ VESi (mL/m ²)	r=0,463, p=0,003	r=0,992, p<0,001	-	r= -0,572, p<0,001
Δ FE (%)	r=-0,645, p<0,001	r=-0,596, p<0,001	r=-0,572, p<0,001	
Não chagásicos				
Δ BNP (mg/dL)	-	r=0,530, p=0,016	r=0,603, p=0,005	r= -0,055, p=0,818
Δ VES (mL)	r=0,530, p=0,016	-	r=0,941, p<0,001	r= -0,642, p=0,001
Δ VESi (mL/m ²)	r=0,603, p=0,005	r=0,941, p<0,001	-	r= -0,596, p=0,003
Δ FE (%)	r=-0,055, p=0,818	r=-0,642, p=0,001	r=-0,596, p=0,003	

BNP: peptídeo natriurético tipo B; VES: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VESi: índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

As variações dos níveis de pró-BNP, VES, VESi e FE correlacionaram-se de forma mais significativa no grupo chagásico, comparado ao grupo não chagásico. Neste último grupo não houve correlação entre a variação do BNP e a variação da FE.

6.5 Comparação dos valores de BNP (medidas 1x3), da sua variação e da classe funcional entre os pacientes com estimulação apical e não apical

No intuito de se comparar o efeito do sítio de estimulação sobre os pacientes quanto aos valores de BNP e sua variação e a variação na classe funcional, quando estimulados nas regiões apical e não apical, esses dados foram comparados (TAB.5).

TABELA 5 - Comparação dos valores de BNP (medidas 1 x 3), da sua variação e variação da classe funcional entre pacientes estimulação apical e não apical

Parâmetro		Estimulação não apical (N=16)	Estimulação apical (N=40)	p
BNP1 (mg/dL, mediana, IQ)		343 (78-1448)	271 (115-1160)	0,964
BNP3 (mg/dL, mediana, IQ)		190 (79-644)	405 (155-1884)	0,092
ΔBNP (mg/dL, mediana, IQ)		-22 (-259-33)	121 (-28-981)	0,056
P (1X3)		-.278	0,008*	-
Classe funcional basal NYHA (N,%)	I	7 (43,8)	5 (12,5)	0,035*
	II	8 (50,0)	30 (75,0)	
	III	1 (6,2)	5 (12,5)	
Mudança de classe funcional NYHA (N, %)	Igual	7 (43,8)	15 (37,5)	0,908
	Melhor	8 (50,0)	22 (55,0)	
	Pior	1 (6,2)	3 (7,5)	

BNP: peptídeo natriurético tipo B; Δ BNP: variação do BNP entre os momentos 1 e 3; NYHA: *New York Heart Association*; *: p < 0,05.

Comparados os grupos quanto ao local de estimulação, se apical ou não, em relação aos níveis de BNP, houve diferença estatisticamente significativa apenas no gradiente de BNP inicial e final, no grupo de estimulação apical, sugerindo realmente uma interação entre estimulação apical e níveis mais elevados de BNP. Em relação à classe funcional de NYHA, no grupo com estimulação apical 87,5% dos pacientes estavam entre as classes II e III, contra 56,2% do grupo de estimulação não apical.

6.6 Comparação entre valores de Δ BNP entre as diferentes classes funcionais (NYHA) ao início do estudo e entre chagásicos e não chagásicos

Com o objetivo de estudar a correlação entre os níveis de Δ BNP com as classes funcionais, no início do estudo foram comparados os respectivos dados de chagásicos e não chagásicos (TAB. 6).

TABELA 6 - Comparação dos valores de Δ BNP entre as diferentes classes funcionais (NYHA) ao início do estudo e entre chagásicos e não chagásicos

Sorologia	Δ BNP (mg/dL; mediana, IQ)			p
	NYHA 1 (N=12)	NYHA 2 (N=38)	NYHA 3 (N=6)	
Chagásicos	-24 (-340-27)	220 (19-921)	891 (84-1573)	0,377
Não chagásicos	5 (-21-50)	0 (-92-193)	-	0,777
p (chagásicos x não chagásicos)	0,624	0,257	N/A	-

BNP: peptídeo natriurético tipo B; NYHA: *New York Heart Association*; N/A: não se aplica.

OBS: também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as classes funcionais em relação ao Δ BNP avaliando-se chagásicos e não chagásicos conjuntamente ($p=0,187$). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as classes funcionais em relação ao Δ BNP avaliando-se chagásicos e não chagásicos conjuntamente ($p=0,187$).

6.7 Comparação dos valores dos volumes ventriculares esquerdos (VES, VED e VESi) com os valores da FE (medidas 1x3) e das variações (Δ) desses índices entre os pacientes com estimulação apical e não apical

Para se avaliar uma possível influência do sítio de estimulação sobre os volumes ventriculares e sobre a FE, os parâmetros foram comparados entre os grupos de estimulação apical e não apical (TAB. 7).

TABELA 7 - Comparação dos valores de volumes sistólico e diastólico, índice de volume sistólico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (medidas 1 x 3) e variações (Δ) desses índices entre pacientes com estimulação apical e não apical

Parâmetro	Estratificação não apical (N=16)	Estratificação apical (N=40)	p
VES¹ (mL, média \pm DP)	37,7 \pm 11,8	41,8 \pm 10,0	0,22
VES³ (mL, média \pm DP)	36,9 \pm 12,4	43,7 \pm 10,8	0,07
ΔVES (mL, média \pm DP)	-0,8 \pm 4,6	1,8 \pm 5,8	0,09
P (VES 1 x 3)	p=0,52	p = 0,05*	-
VED¹ (mL, média \pm DP)	53,3 \pm 10,1	56,7 \pm 7,7	0,24
VED³ (mL, média \pm DP)	51,4 \pm 9,6	56,6 \pm 7,4	0,07
ΔVED (mL, média \pm DP)	-1,8 \pm 4,8	-0,1 \pm 5,3	0,25
P (VED 1 x 3)	p=0,15	p=0,90	-
VESi¹ (mL/m ² , média \pm DP)	22,5 \pm 7,1	26,0 \pm 6,6	0,10
VESi² (mL/m ² , média \pm DP)	22,1 \pm 7,5	27,1 \pm 7,1	0,03*
ΔVESi (mL/m ² , média \pm DP)	-0,4 \pm 2,8	1,1 \pm 4,2	0,11
P (VESi 1 x 3)	p=0,55	p=0,10	-
FE¹ (% , mediana, IQ?)	60 (41-66)	49 (35-64)	0,18
FE³ (% , mediana, IQ?)	62 (54-66)	51 (34-59)	0,008*
ΔFE (% , mediana, IQ?)	1,0 (-2,0-4,5)	-2,5(-9,0-4,0)	0,13
P (FE 1 x 3)	p=0,36	p=0,12	-

Abreviações: VES: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VED: volume diastólico do ventrículo esquerdo; VESi: índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo, FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DP: desvio-padrão; IQ: intervalo interquartil 25 - 75; *: p < 0,05.

Os VES de ambos os grupos não foram distintos estatisticamente, porém, ao se comparar o gradiente dos volumes sistólicos iniciais (VES1) com os volumes sistólicos finais (VES3), observa-se que a variação foi maior no grupo posição apical (AP) do eletrodo de estimulação ventricular (p=0,05), que apresentava, no final, VES maiores que o grupo não apical (NA).

Os VEDs não difeririam significativamente nos dois grupos, nem quando se compararam os gradientes (VED1 x VED3). O VESi no tempo 3 foi significativamente maior no grupo com estimulação apical. A FE foi significativamente menor no tempo 3 no grupo com estimulação apical.

6.8 Comparação das características clínicas, eletrocardiográficas entre os grupos de pacientes com estimulação apical e não apical

Os grupos de estimulação apical e não apical foram comparados em suas características basais no intuito de verificar se haveria homogeneidade entre eles (TAB. 8).

TABELA 8 - Comparação das características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas entre os grupos de pacientes com estimulação apical e não apical

Parâmetro	Estimulação não apical (N = 16)	Estimulação apical (N = 40)	P
Idade (anos, média ± DP)	57,4 ± 15,5	62,7 ± 13,3	0,24
Sexo (% masc.)	25,0	47,5	0,12
Chagásico (N, %)	8 (50%)	26 (65%)	0,30
Classe funcional NYHA 1, 2 e 3 (N, %)	I: 7 (44%) / II: 8 (50%) / III: 1 (6%)	I: 5 (13%) / II: 30 (65%) / III: 5 (12%)	0,04 *
Indicação para marca-passo	BAV avançado (N, %) BAVT (N, %) BAV ao holter 24h (N, %) FA com RV baixa (N, %)	17 (43%) 7 (18%) 6 (15%) 8 (20%)	0,059
Implante de urgência (N, %)	7 (44%)	10 (25%)	0,17
Sintomas	Síncope (N, %) Pré-síncope (N, %) ICC (N, %)	8 (20%) 2 (5%) 18 (45%)	0,06
Deslocamento ao implante (N, %)	1 (6%)	2 (5%)	0,85
Medicamentos	IECA/ BRA (N, %) Betabloqueador (N, %) Amiodarona (N, %)	25 (63%) 14 (35%) 6 (15%)	0,67 0,79 0,81
Estimulação > 75% (N, %)	13 (81%)	31 (78%)	0,76

DP: desvio-padrão; NYHA: *New York Heart Association*; BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; FA: fibrilação atrial; RV: resposta ventricular; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina.

Os grupos de estimulação apical (AP) e não apical (NA) não diferiram entre si significativamente. Em relação à classe funcional de NYHA, a maioria dos pacientes de ambos os grupos encontrava-se em classe II de NYHA. O grupo AP apresentou percentual mais alto de pacientes em classe funcional II e III (65% e 12%) de NYHA, comparado ao grupo NA (50% e 6%), respectivamente.

Apesar das indicações para marca-passo não serem estatisticamente distintas entre os grupos, o grupo AP apresentou percentual mais alto de indivíduos com fibrilação atrial de baixa resposta como indicação para o implante.

Os sintomas pré-implante também não diferiram significativamente entre os grupos, porém síncope e ICC foram percentualmente mais comuns no grupo AP.

7 CONCLUSÕES

As subpopulações descritas são distintas em diversos aspectos e observa-se que, desde o início do estudo, os chagásicos apresentaram características de mais gravidade clínica.

Nessa população com características particulares, houve tendência ao aumento do VES no grupo de pacientes submetidos à estimulação artificial apical do VD, com significativo aumento do BNP, na comparação com o grupo de estimulação não apical no seguimento de 12 meses. O Δ BNP teve tendência estatística a ser diferente entre os grupos (maior no grupo AP). Nossos achados são semelhantes aos de estudos prévios que sugerem que a estimulação apical pode ser deletéria para a função cardíaca ao longo do tempo. A utilização de sítios não apicais deve ser encorajada em populações referenciadas para implante de MP, sobretudo no grupo dos chagásicos, nos quais as correlações entre as variações nos níveis de BNP, volumes ventriculares e FE foram mais fortes que no grupo não chagásico.

Quando submetidos à estimulação cardíaca artificial, chagásicos e não chagásicos não apresentaram, nesta amostra, desfechos estatisticamente distintos em relação a níveis de BNP e classe funcional, apesar de volumes ventriculares maiores, características mais preditoras de piores desfechos clínicos. Variação mais significativa encontrada no grupo não chagásico poderia ser explicada pela resolução do distúrbio de condução AV, condição que explicaria níveis mais elevados de pró-BNP inicialmente.

Apesar de não ter sido demonstrado, neste estudo, malefício da estimulação apical sobre a função ventricular de pacientes chagásicos, QRS significativos mais alargados associados a volumes ventriculares maiores no seguimento sugerem que a região apical de estimulação nessa população deve ser evitada.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É sabido que a cardiopatia chagásica é uma entidade nosológica de comportamento muito variável e às vezes inexorável, independentemente das medidas instituídas no tratamento de suas principais complicações como a IC, o tromboembolismo e as arritmias cardíacas, entre elas os distúrbios graves de condução que requeiram estimulação cardíaca artificial. Logo, medidas que tenham impacto nos desfechos dos pacientes chagásicos são um desafio constante. Geralmente os distúrbios graves de condução que requeiram estimulação cardíaca artificial aparecem mais tardiamente na história natural da doença, podendo gerar um viés temporal na avaliação da piora funcional de alguns pacientes, atribuída, nessa fase, a um implante endocárdico de marca-passo cardíaco.

Nesse contexto, atribuir à estimulação cardíaca artificial uma piora funcional do paciente chagásico em um estudo clínico, pode ser metodologicamente muito difícil. No entanto, quanto maior a dessincronia imposta pela estimulação cardíaca artificial, como se observa nas estimulações apicais, maior será a repercussão sobre os volumes ventriculares, níveis de BNP e FE, índices sabidamente prognósticos em toda cardiopatia, inclusive a chagásica. Na impossibilidade de se discriminar ainda quais pacientes piorariam com a estimulação apical, o ideal é que se evitasse esse sítio de estimulação, sobretudo naqueles que já apresentam algum grau de disfunção ventricular e/ou índices como os volumes ventriculares, BNP e FE alterados.

Ainda não há uma recomendação formal nas diretrizes que definam o melhor sítio de estimulação como o não apical no paciente chagásico, provavelmente porque nesse grupo, devido às características de acometimento pela doença do VD, a escolha do sítio passa ainda por questões técnicas, como a escolha do local de melhor limiar de estimulação e dificuldade de fixar o cabo eletrodo, apesar dos eletrodos atualmente serem de fixação ativa, entre outras. Nesta amostra, a escolha do sítio de estimulação foi aleatória, sendo que a estimulação apical foi da ordem de 76,5% nos pacientes chagásicos, contra 63,6% nos não chagásicos.

O tamanho amostral pode não ter o poder de tornar as conclusões extensivas a toda a população de chagásicos, no entanto, reflete a experiência de um centro de referência em estimulação cardíaca, onde cerca de 50% dos implantes são compostos dessa população.

Amostra mais robusta e período mais longo de observação parecem ser necessários para identificar alguma diferença estatisticamente significativa da influência da estimulação cardíaca artificial sobre a função ventricular esquerda de pacientes chagásicos. Até então, em consonância com outras referências já publicadas nessa área, é recomendável que se evite o sítio apical de estimulação do VD nos pacientes chagásicos.

REFERÊNCIAS

I DIRETRIZ LATINO-AMERICANA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA. Resumo Executivo. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, p. 434-442, 2011.

2010 FOCUSED UPDATE OF ESC GUIDELINES ON DEVICE THERAPY IN HEART FAILURE. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. **Eur Heart J**, v. 31, p. 2677–87, 2010.

ABRAHAM, W.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). **J Card Fail**, v. 6, n. 2, p. 369-380, Dec. 2000.

ABRAMOVICH-SIVAN, S.; AKSELROD, S. A pacemaker cell pair model based on the phase response curve. **Biol Cybern**, v. 79, p. 77-86, 1998.

ABREU, C.D.G. **Análise da dessincronia ventricular e da resposta neuro-humoral em portadores de marca-passo**. 1v. 161p. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2008.

ABREU, C.D.G. *et al.* Dessincronia ventricular e aumento dos níveis de BNP na estimulação apical do ventrículo direito. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2, p. 156-162, 2011.

ACQUATELLA, H. *et al.* M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. **Circulation**, v. 62, p. 787-99, 1980.

ADLER, S. Darwin's illness. **Nature**, v. 184, p. 1102-1103, 1959.

AFDERHEIDE, A.C. *et al.* A 9,000-years Record of Chagas' disease. **Proceed Natl Acad Sci USA**, v. 101, p. 2034-2039, 2004.

ALHOUS, H.A. *et al.* Good correlation between LV dyssynchrony and ECG (QRS duration & axis) guides the selection of the optimal RV pacing sites in patients with permanent pacemaker indication. **Eur Heart J**, v. 30, p. 128, 2009. Abstract supplement.

ALHOUS, M.H. *et al.* Impact of temporary right ventricular pacing from different sites on echocardiographic indices of cardiac function. **Europace**, v. 13, n. 12, p. 1738-1746, Jul. 2011.

ALHOUS, H.A. *et al.* The impact of alternate right ventricular pacing sites on indices of left ventricular synchrony: an acute pacing study. Featured P01-91 poster session and reception. **Heart Rhythm**, San Francisco-CA, USA, 2008.

ANDRADE, Z.A. *et al.* Envolvimento do nó sinusal da doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, v. 50, n. 3, p. 153-158, 1988.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

BAKKER, P.F.; MEIJBURG, H.; DE JONGE, N. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. **PACE**, v. 17, p. 820, 1994. Abstract.

BALDASSERONI, S.; OPASICH, C.; GORINI, M. and the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left Bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. **Am Heart J**, v. 143, p. 398-405, 2002.

BALION, C. *et al.* Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. **Evid Rep Technol Assess (Full Rep)**, v. 142, p. 1-147, 2006.

BARBOSA, M.P. *et al.* Efficacy and safety of implantable cardioverter- defibrillators in patients with Chagas disease. **Europace**, v. 15, p. 957-962, 2013.

BARRETO, A.C.P. **Aspectos polimórficos da cardiopatia na forma indeterminada da doença de Chagas**: estudo através de métodos não invasivos. 98 f. Tese (Tese de Livre- Docência) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1985.

BARRETO, A.C.P. *et al.* Forma indeterminada da doença de Chagas. Uma doença polimórfica. **Arq Bras Cardiol**, v. 55, n. 6, p. 347-353, 1990.

BARROS, M.V. *et al.* Tissue doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' disease. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 14, p. 353-9, 2001.

BAX, J.J. *et al.* Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 1, p. 1-9, 2004.

BELLOTTI, G.; PILLEGGI, F. Forma indeterminada da doença de Chagas. Uma doença polimórfica. **Arq Brasil Cardiol**, v. 55, n. 6, p. 347-353, 1990.

BLANC, J.J. *et al.* Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: Results of an acute hemodynamic study. **Circulation**, v. 96, p. 3273-3277, 1997.

BOCCHI, E.A. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1, p. 1-33, 2012. Suplemento.

BRADLEY, D.J. *et al.* Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 289, n. 6, p. 730-740, Feb. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 152 de 8 de março**. Secretaria de Assistência à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRIGNOLE, M.; GAMMAGE, M.; PUGGIONI, E. On behalf of the Optimal Pacing Site (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. **Eur Heart J**, v. 26, p. 712-722, 2005.

BRISTOW, M.R.; FELDMAN, A.M.; SAXON, L.A. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. **J Card Fail**, v. 6, n.3, p. 276- 285, sep. 2000.

BRITO JR., H.L. Artigo de intercâmbio: a opinião de estimulista sobre o local ideal para o implante de cabos eletrodos no ventrículo direito e o uso de marca-passos monocamerais atriais exclusivos. **Relampa**, v. 22, n. 4, p. 257, 2009.

CAI, L. *et al.* Report on initiating clinical research for electrical and mechanical synchronism of selective region pacing in the right ventricular. **Chin J Cardiovasc Dis**, v. 35, n. 2, p. 147-150, 2007.

CAMARGO, M.E. *et al.* Hemagglutination test for Chagas' disease chromium chloride, formalin-treated erythrocytes, sensitized with *Trypanosoma cruzi* extracts. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 13, p. 45-50, 1971.

CAMARGO, M.E. Fluorescent antibody test for the diagnosis of American Trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 8, p. 227-234, 1966.

CARDINALLI-NETO, A. **Preditores de mortalidade geral em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica tratados com cardioversor-desfibrilador implantável**. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2006.

CARVALHO, V.O. *et al.* Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. **Arq Bras Cardiol**, v. 31, n. 1, p. 39-44, 2009.

CASSIDY, D.M. *et al.* Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrograms. **Circulation**, v. 70, p. 37-42, 1984.

CATANZARITI, D. *et al.* Permanent direct his bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing: an inpatient acute comparison study. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 16, n. 2, p. 81-92, Aug. 2006.

CAZEAU, S. *et al.* Cardiac resynchronization therapy. **Europace**, v. 5, p. 42-48, sep. 2004. Supplement 1.

CAZEAU, S. *et al.* Multisite pacing for end-stage heart Failure: early experience. **PACE**, v. 19, p. 1748-1757, 1996.

CAZEAU, S.; LECLERCQ, C.; LAVERGNE, T. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. **N Engl J Med**, v. 344, p. 873-880, 2001.

CEBRON, J.P. *et al.* RV septal pacing in clinical practice: long-term results of the NOVUS septal study. **Eur Heart J**, v. 31, p. 833, 2010. Abstract Supplement.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem. Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 3, p. 219-275, 1911.

CHAGAS, C. Nova espécie mórbida do homem produzida por um Trypanossoma (*Trypanossoma cruzi*). Nota prévia. *Brazil-méd*, 1909. 23(16): 161; **Gaz Méd Bahia**, v. 40, n. 10, p. 433-440, 1909a.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n.gen. n.sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, p.11-62, 1909b.

CHAGAS, C. The discovery of *Trypanossoma cruzi* and of american trypanosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 15, p. 1, 1922.

CHAGAS, C.; VILLELA, E. Forma cardíaca da Trypanosomíase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 14, p. 5-61, 1922.

CHEN, K. *et al.* Is right ventricular mid-septal pacing superior to apical pacing with high degree atrio-ventricular block and moderately depressed left ventricular function? **J Zhejiang Univ-Sci B**, v. 15, n. 6, p. 507-514, 2014.

CHUDZIK, M. *et al.* Bifocal pacing in the right ventricle: an alternative to resynchronization when left ventricular access is not possible in end-stage heart failure patients. **Cardiol J**, v. 17, n. 1, p. 35-41, 2010.

CHUNG, E.S. *et al.* Results of the Predictors of Response to CRT(PROSPECT) trial. **Circulation**, v. 117, n. 20, p. 2608-2616, 2008.

CLELAND, J.G. *et al.* CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. **Eur J Heart Fail.**, v. 3, n. 4, p. 481-489, Aug, 2001.

CORREIA, D. *et al.* Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 30, p. 772-780, 2007.

CORREIA, D.; REZENDE, L.A.P.R.; SILVA, V.J.D. Modulação autonômica no chagásico idoso na forma indeterminada. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, p. 147-149, 2002. Suplemento.

COSTA, R.V. *et al.* Dessincronia ventricular eletromecânica em pacientes com bloqueio atrioventricular adquirido submetidos à estimulação crônica do ventrículo direito. Tema livre n. 370. 64º Congresso Brasileiro de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3, p. 1-223, 2009. Suplemento.

COSTA, R.V.; RASSI, A.; LEÃO, M.I.P. Estudo clínico e epidemiológico de pacientes submetidos a implante de Marca-passo cardíaco artificial permanente: comparação dos portadores da doença de Chagas com os de doenças degenerativas do sistema de condução. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 19, n. 2, p. 107-114, 2004.

COURA, J.R. Origem, determinantes e morbidade da doença de Chagas. **Rev La Facultad De Ciencias De La Salud**, Universidad De Carabobo, v. 11, p. 62-66, 2007. Suplemento 1.

CRITERIA COMMITTEE. New York Heart Association. Inc. **Diseases of the heart and blood vessels**: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown, 1994.

CUNHA-NETO, E. *et al.* Autoimmunity. **Adv Parasitol**, v. 76, p. 129-152, 2011.

DE COCK, C.C.; GIUDICI, M.C.; TWISK, J.W. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. A quantitative review. **Europace**, v. 5, p. 275-278, 2003.

DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. Epidemiologia . *In*: DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. (org.). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997, cap. 3, p. 33-65.

DIAS, J.C.P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. **Cad Saúde Pública**, p. 13-22, 2007. Suplemento.

DIAS, J.C.P.; SILVEIRA, A.C.; SCHPFIELD, C.J. The impact of Chagas disease control in Latin America: A review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603-612, 2002.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n.1, p. 1- 19, 2009. Suplemento 1.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS (DCEI) - Parte II. **RELAMPA**, v. 21, n. 2, p. 112-124, 2007.

DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARRITMIAS CARDÍACAS. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, p. 37-41, 2002. Suplemento V.

DUTRA, W.O.; ROCHA, M.O.; TEIXEIRA, M.M. The clinical immunology of human Chagas disease. **Parasite immunol**, v. 31, p. 581-587, 2005.

ERDOGAN, O.; AKTÖZ, M.; ALTUN, A. Long-term safety and efficacy of right ventricular outflow tract pacing in patients with permanent pacemakers. **Anat J Cardiol**, v. 8, n. 5, p. 350-353.

EWALD, B. *et al.* Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. **Intern Med J**, v. 38, p. 101-13, 2008.

FEIGENBAUM, H.; ARMSTRONG, W.F.; RYAN, T. **Ecocardiografia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 729 p.

FERREIRA, M.S. *et al.* Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. **Clin Infect Dis**, v. 25, p. 1397-1400, 1997.

FITZGERALD, D.; LAZZARA, R. Functional Anatomy of the conduction system. **Hosp Practice**, v. 15, p. 81-92, 1988.

FRANÇA, J.L. *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 8. ed. Belo Horizonte: UFMG, 2007. 242 p.

FRANCIS, J. *et al.* Right ventricular septal pacing: has it come of age? **Ind Pacing Electrophysiol J**, v. 10, n. 2, p. 69-72, 2010.

GALVÃO, S.S.; BARCELLOS, C.M.; VASCONCELOS, J.T. Ventricular resynchronization through biventricular cardiac pacing for the treatment of refractory heart failure in dilated cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 78, n. 1, p. 39-50, 2002.

GALVÃO, S.S. Doença de Chagas na América Latina. **RELAMPA**, v. 21, n. 2, p. 85-86, 2008.

GAMMAGE, M.D. Base over apex: does site matter for pacing the right ventricle? **Europace**, v. 10, p. 572-573, 2008.

GAUCH, P.R.A. *et al.* Estudo comparativo do limiar de estimulação agudo e crônico em portadores de doença de Chagas e miocardioclerose com marca-passo cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, v. 35, p. 359-361, 1980.

GIUDICI, M.C.; KARPAWICH, P.P. Alternative site pacing: It's time to define terms. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 22, p. 551-553, 1999.

GONÇALVES, J.G.F. *et al.* Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. **Int J Cardiol**, v. 143, p. 235-242, 2010.

GREINER, K.; STRICHARTS, G.R.; LILLY, L.S. **Basic cardiac structure and function**. In: LILLY, L.S. Pathophysiology of heart disease: a collaborative projects of medical students and faculty. Williams & Wilkins, Chapter 1, 2. ed., p. 1-10, 1998.

GROVER, M.; GLANTZ, S.A. Endocardial pacing site affects left ventricular end-diastolic volume and performance in the intact anesthetized dog. **Circ Res**, v. 53, p. 72-85, 1983.

GUTIERREZ, F.R. *et al.* The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. **Parasite Immunol**, v. 31, p. 673-685, 2009.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Textbook of medical physiology**. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006. 11th International Edition ISBN 0-8089-2317-X. Chapter 10, p. 111-121.

HALL, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. **Eur J Heart Fail**, 2004;6: 257-60.

HERNANDEZ-PIERETTI, O. *et al.* Sick sinus syndrome in chronic Chagas' heart disease. **Am J Cardiol**, v. 33, p. 144, 1974.

HEYNDRICKS, G.R. *et al.* Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation. **Circulation**, v. 71, p. 1010-1016, 1985.

HIGUCHI M.L. A patogenia da insuficiência cardíaca congestiva na forma crônica cardíaca da doença de Chagas. **J Insuf Card**, v. 2, n. 3, p. 3-5, 2001.

HIGUCHI, M.L. *et al.* Pathophysiology of the heart in Chagas; disease: current status and new developments. **Cardiovascular Research**, v. 60, p. 96-107, 2003.

HILLOCK, R.J.; STEVENSON, I.H.; MOND, H.G. The right ventricular outflow tract: a comparative study of septal, anterior wall, and free wall pacing. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 30, n. 8, p. 942-947, 2007.

HOLANDA, M.T. **Bradiarritmias com necessidade de implante de marca-passo definitivo em uma coorte de 1.251 pacientes com doença de Chagas**: análise de incidência, preditores e mortalidade. Rio de Janeiro, 2008. 1 v. 86 p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, 2008.

HYMAN, A.S. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. **Arch Intern Med**, v. 50, p. 283, 1932.

JAMES, T.N. Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to his electrophysiology. **Am Heart J**, v. 62, p. 756-771, 1961.

JAMES, T.N. The connecting pathways between the sinus node and the AV node between the right and the left atrium in the human heart. **Am Heart J**, v. 66, p. 498, 1963.

JANUZZI, J.L. *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. **Eur Heart J**, v. 27, p. 330-7, 2006.

KARPAWICH, P.P.; MITAL, S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 20, p. 1983-1988, 1997.

KARPAWICH, P.P.; RABAH, R.; HAAS, J.E. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 22, p. 1372-1377, 1999.

KAYE, G.; STAMBLER, B.S.; YEE, R. Search for the optimal right ventricular pacing site: design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 32, n. 4, p. 426-433, apr. 2009.

KINDERMANN, M. *et al.* Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction the homburg biventricular pacing evaluation (HOBIP ACE). **J Am Coll Cardiol**, v. 47, n. 10, p. 1927-1937, 2006.

KINDERMANN, M. *et al.* Clinical trial updates, and hotline sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007 (PROSPECT). **Clin Res Cardiol**, v. 96, n. 11, p. 767-786, 2007.

KOBERLE, F. Chagas' heart disease. **Pathol Cardiol**, v. 52, p. 76-96, 1968a.

KOBERLE, F. Chagas`disease and Chagas`syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv Parasitol**, v. 6, p. 63-116, 1968b.

KOBERLE, F. Pathology and pathological anatomy of Chagas' disease. **Bol Of Sanit Panam**, v. 51, p. 904-929, 1961.

KORMANN, D.S.; JATENE, A.D. Triângulo costo-vértebro-diafragmático no posicionamento de cabo-eletrodo endocavitário para marca-passo cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, v. 39, p. 380, 1977. Suplemento II.

KROMBORG, M.B.; MORTENSEN, P.T.; NIELSEN, J.C. Are His or para-His alternative right ventricular pacing sites in patient with AV block? **Heart Rhythm**, v. 7, n. 5, p. 78, 2010. Supplement.

LAFITTE, S. *et al.* Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responders patients after cardiac resynchronization: a multicentre study **Eur Heart J**, v. 1, p. 582, 2009.

LARANJA, F.S. *et al.* Chagas' disease: a clinical, epidemiological and pathologic study. **Circulation**, v. 14, p. 1034-1059, 1956.

LATOUR-PÉREZ, J. *et al.* Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. **Eur J Heart Fail**, v. 8, p. 390-9, 2006.

LECLERCQ, C.; CAZEAU, S.; LELLOUCHE, D. Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: A randomized controlled study. **Eur Soc Cardiol Congress**, 2003; Aug-30-Sep.3, 2003; Vienna, Austria. Abstract 1965.

LECLERCQ, C.; HARE, J.M. Ventricular resynchronization: current state of the art. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 296-299, 2004.

LECLERCQ, C.; WALKER, S.; LINDE, C. On behalf of the MUSTIC study group. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. **Eur Heart J**, v. 23, p. 1780-1787, 2002.

LEVIN, E.R.; GARDNER, D.G.; SAMSON, W.W. Mechanisms of disease: natriuretic peptides. **N Engl J Med**, n. 339, p. 321-28, 1998.

LIEBERMAN, R. *et al.* Ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamic and left. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, p. 1634-1641, 2006.

LIMA-COSTA, M.F. *et al.* Plasma b-Type Natriuretic Peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambuí cohort study of aging. **Am J Epidemiol**, v. 172, n. 2, p. 190-196, 2010.

LITTLE, W.C. *et al.* Mechanisms of abnormal intraventricular septal motion during delayed left ventricular activation. **Circulation**, v. 65, p. 1486-1491, 1982.

LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Anatomia patológica da doença de Chagas humana. *In*: DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. (org.) **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, Cap. 4, p. 67-81, 1997.

LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Patogenia das manifestações cardíacas na doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, p. 367-375, 1995.

LOPES, E.R. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 9, p. 269-282, 1975.

LOPES, E.R. Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos. **Hospital**, v. 70, p. 1421-1483, 1966.

LOPES, E.R. Estudo comparativo dos gânglios subepicárdicos nas cardiopatias chagásicas crônica, reumática e hipertensiva. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 70, p. 365-374, 1970.

LOPES, E.R. *et al.* Anatomia patológica de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 76, p. 189-197, 1981.

LORGA, A.M.; GARZON, S.A.C.; JACOB, J.L.B. Eletrograma do feixe de His na doença de Chagas crônica: localização e evolução do bloqueio atrioventricular. *In*: DAVALOS, A.R. (ed.). **Enfermedad de Chagas**. La Paz: Editorial Los Amigos del Libro, p. 433-452, 1979.

LUBIEN, E.; DEMARIA, A.; KRISNASWAMY, P. Utility of B-natriureticpeptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. **Circulation**, n. 105, p. 595-601, 2002.

LUNDEEN, T.; GIBSON, K.; KRISTALL, R. Electrical comparison of right ventricular outflow tract and right ventricular apical lead placement. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 20, p. 1210, 1997.

MACHADO, F.S. *et al.* Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. **Front Biosci** (Elite Ed.), v. 4, p. 1743-1758, 2012.

MAISEL, A.K. *et al.* Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. **Am Heart J**, v. 3, n. 141, p. 367-74, 2001.

MALL, F.P. The Development of the Blood, the Vascular System, and the Spleen *In*: KEIBEL, F.; MALL F.P. (eds.). **Manual of human embryology** . Philadelphia & London: J B Lippincott Company, v. II, 1912.

MANOLIS, A.S. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 29, n. 3, p. 298-315, 2006.

MANZARDO, C. *et al.* Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicina unit: epidemiological aspects and public health issues. **Travel Med Infect Dis**, v. 6, n. 1-2, p. 4-11, 2008.

MANZULLO, E.C.; CHUIT, R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, p. 317-320, 1999. Supplement 1.

MARIN-NETO, J.A. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. **Int J Cardiol**, v. 66, p. 129-131, 1998.

MARIN-NETO, J.A. *et al.* Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **Int J Cardiol**, v. 65, p. 261-269, 1998.

MARIN-NETO, J.A. *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-1123, 2007.

MARIN-NETO, J.A.; OLIVEIRA, J.S.M. Parasympathetic impairment In Chagas Heart disease- cause or consequence ? **Int J Cardiol**, v. 21, n. 2, p. 153-156, 1988.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.L. Forma cardíaca crônica. *In*: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRAL-NETO, M. (ed.) **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.15, p. 266-96, 2000.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; MACIEL, B.C. Specific diseases: cardiomyopathies and pericardial diseases. Other cardiomyopathies. *In*: YUSUF, S. *et al.* (eds). **Evidence based cardiology**. London, GB: BMJ Books, Brit Med Association, 1998, p. 744-61.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; SARABANDA, A.V.L. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, n. 3, p. 247-263, 1999.

MARTINELLI FILHO, M.; PEDROSA, A.A.; COSTA R. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 78, n. 1, p. 110-113, jan. 2002.

MAZZOCCA, G. *et al.* Septal ventricular stimulation with standard screw-in leads. **Europace** v. 7, p. 147-155, 2005. Suplemento 3.

McGAVIGAN, A.D. *et al.* Right ventricular outflow tract pacing: radiographic and electrocardiographic correlates of lead position. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 29, n. 10, p. 1063-1068, oct. 2006.

McGAVIGAN, A.D.; MOND, H.G. Selective site ventricular pacing. **Curr Opin Cardiol**, v. 21, n. 1, jan. 2006.

MEDI, C.; MOND, H.G. Right ventricular outflow tract septal pacing: long term follow-up of ventricular performance. **PACE**, v. 32, p. 172-176, 2009.

MELO, C.S. *et al.* A fantástica história da eletroterapia e estimulação cardíaca artificial. *In*: MELO, C.S. **Marca-passo de A a Z**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 1. ed., p. 45-111, 2010.

MELO, C.S. *et al.* Histórico da estimulação cardíaca artificial. *In*: MELO, C.S. **Temas de marca-passo**. São Paulo: Casa Editorial Lemos, 3. ed., p. 29-63, 2007.

MERA, F. *et al.* A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 22, p. 1234-1239, 1999.

MOLINA, L.; LARA, S.; LIMÓN, F. Septal vs. Apical Pacing: a matter of Time. **Europace**, v. 7, p. 154, 2005. Supplement.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A.C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenge in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 (Supl. 1), p. 17-30, 2009.

MORA, G. *et al.* Frequency of *Trypanosoma cruzi* infection in patients with implanted pacemaker. **Biomedica**, v. 27, n. 4, p. 483-489, 2007.

MOST. Mode Selection Trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 11, p. 2066-2067, jun. 2004.

MUTO, C. *et al.* Effect of pacing the right ventricular mid-septum tract in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 18, p. 1032-1036, 2007.

NAGAJYOTHI, F. *et al.* Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. **Cell Microbiol**, v. 14, p. 634-643, 2012.

NAKAMURA, H. *et al.* Effect of right ventricular pacing site on QRS Width. **Asian Cardiovasc Thorac Ann**, v. 19, p. 339- 345, 2011.

NG, A.C. *et al.* Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. **Am J Cardiol**, v. 13, n. 8, p. 1096-1100, 2009.

NUNES, M.C.P. *et al.* Effect of pacing-induced ventricular dyssynchrony on right ventricular function. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 34, n. 2, p. 155-162, 2011.

OCCHETTA, E.; BORTNIK, M.; MARINO, P. Permanent parahisian pacing. **Ind Pacing Electrophysiol J**, v. 7, n. 2, p. 110-125, 2007.

OLIVEIRA, B.G. *et al.* Versão em português, adaptação transcultural e validação para questionário de avaliação da qualidade de vida para pacientes portadores de marca-passo: Aquarel. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, p. 75-83, 2006.

OLIVEIRA JR., R.M. *et al.* Dessincronia ventricular eletromecânica em pacientes submetidos a estimulação crônica do ventrículo direito devido a bloqueio atrioventricular congênito (BAVTc). Tema livre nº 371. *In*: LXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3, p. 95, 2009. Suplemento 1.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. **Estimacion cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Montevideo, Uruguay.** Uruguay: Organización Panamericana de la Salud, 2006.

OUALI, S. *et al.* Acute and midterm effects of septal vs apical pacing on left ventricular electrical and mechanical synchrony in patients with atrioventricular block and preserved ventricular function. **Europace J**, v. 13, p. 395, 2011. Supplement 3.

PACHON, M.J.C. *et al.* Aspectos epidemiológicos da estimulação cardíaca no Brasil – 12º ano do RBM – Registro Brasileiro de Marca-passos, Desfibriladores e Ressincronizadores Cardíacos. **RELAMPA**, v. 21, n. 1, p. 5-12, 2008.

PACHON, M.J.C. *et al.* Comparação dos parâmetros eletrofisiológicos das estimulações ventricular direita convencional e septal. **Reblampa** 2006, v. 19, n. 4, p. 231-237, 2006a.

PACHON, M.J.C. *et al.* Ventricular pacemaker syndrome. **Europace**, v. 2, p. 772, 2006b. Abstract.

PACHON, M.J.C. *et al.* Estimulação ventricular direita bifocal no tratamento da cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v. 73, n. 6, p. 485-491, 1999.

PACHON, M.J.C. *et al.* Síndrome do QRS largo e síndrome ventricular do marca-passo: uma nova fase na estimulação cardíaca artificial. *In*: MELO, C.S. **Temas de marca-passo**. 4. ed., São Paulo: Casa Editorial Lemos, cap. 23, p. 465, 2011.

PAP, R. *et al.* Native QRS complex duration predicts paced QRS width in patients with normal left ventricular function and right ventricular pacing for atrioventricular block. **J Electrocardiol**, v. 40, n. 4, p. 360- 364, 2007.

PARK, R.C.; LITTLE, W.C.; O'ROURKE, R.A. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end systolic pressure–volume relation in closed chest dogs. **Circulation Res**, v. 57, p. 706-707, 1985.

PASTORE, C.A. *et al.* Body surface potential mapping investigating the ventricular activation patterns in the cardiac resynchronization of patients with left bundle-branch block and heart failure. **J Electrocardiol**, v. 39, p. 93-102, 2006.

PASTORE, C.A. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1, p. 1-19, 2009. Suplemento 1.

PASTORE, G. *et al.* Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 31, n. 11, p. 1456-1462, 2008.

PAZIN FILHO, A. *et al.* Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, p. 1338-1343, 2007.

PAZIN FILHO, A. *et al.* Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Br J Med Biolog Res**, v. 39, p. 483-487, 2006.

PENTEADO, J.O.P.; PENTEADO, D.V .A.; P ACHÓN, M.J.C. Resultados cirúrgicos e elétricos agudos, subagudos e crônicos da estimulação septal versus estimulação do ápice do ventrículo direito. **REBLAMPA**, v. 20, n. 1, p. 37-42, 2007.

PEREIRA, M.C. *et al.* Efeitos da dessincronia eletromecânica induzida pelo marca-passo na função ventricular direita. Tema livre nº 396. *In*: LXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3, p. 102, 2009.

PICON, R. *et al.* Right ventricular outflow tract lead placement. role of the electrocardiogram in predicting implantation in septal versus free wall position. **Eur Heart J**, v. 31, p. 445, 2010. Abstract supplement.

PITZALIS, M.V. *et al.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, p. 1615-1622, 2002.

PORTO, C.C. Contribuição do **eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas**. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de MG. Belo Horizonte, 1963.

PORTO, F.M. *et al.* Terapia de ressincronização cardíaca na miocardiopatia dilatada chagásica. **Relampa**, v. 22, n. 1, p. 19-22, 2009.

PRADO, C. M. *et al.* The vasculature in Chagas disease . **Adv Parasitol**, v. 76, p. 83-99, 2011.

PRATA, A. Chagas' disease. **Infect Dis Clin North Am**, v. 8, p. 61-76, 1994.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Dis**, v. 1, n. 2, p. 92-100, 2001.

PRATA, A. Evolution of the clinical and epidemiological knowledge about Chagas disease 90 years after its discovery. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, p. 81-88, 1999. Suplemento I.

PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 1, p. 9-12, 1986.

PRATA, S.P. *et al.* Prevalência de alterações eletrocardiográficas em 2000 pacientes chagásicos idosos e não idosos. **Arq Bras Cardiol**, v. 60, n. 6, p. 369-372, 1993.

PURKINJE, J. **De musculari cordis structura**. Breslau, 1839.

RACKER, D.K.; KADISH, A.H. Proximal atrioventricular bundle, atrioventricular node and distal atrioventricular bundle are distinct anatomic structure with unique histological characteristic and innervation. **Circulation**, v. 101, p. 1049-1059, 2000.

RASSI, A.; RASSI JR., A.; FARIA, G.H.D.C. História natural do bloqueio atrioventricular total de etiologia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 59, p. 191, 1992. Suplemento II.

RASSI JR., A. *et al.* Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. **N Engl J Med**, v. 355, p. 2488-2491, 2006.

RASSI, JR., A. *et al.* Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic and therapeutic features. **Arq Bras Cardiol**, v. 65,377-87, 1995.

RESENDE, L.A.P. *et al.* Análise temporal da variabilidade da frequência cardíaca no estado basal em idosos chagásicos na forma indeterminada em área endêmica. **Rev Soc Bras Med Tropical**, v. 36, n. 6, p. 703-706, 2003.

RIBEIRO, A.L. *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. **Lancet**, v. 360, p. 461-62, 2002.

RIBEIRO, A.L. *et al.* Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, v. 9, p. 576-589, 2012.

RIBEIRO, A.L. *et al.* Teste ergométrico em chagásicos sem cardiopatia aparente. **Arq Bras Card**, v. 65, p. 96, 1995.

RIBEIRO, A.L.; ROCHA, M.O.C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e prognóstico. **Rev Soc Bras Med Tropical**, v. 31, p. 301-314, 1998.

RINCON, L.G. **Análise do perfil clínico de pacientes chagásicos e não chagásicos portadores de marca-passo cardíaco**. Belo Horizonte, 2003. 1 v. 100p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, 2003.

RINCON, L.G. *et al.* Perfil clínico de pacientes chagásicos e não chagásicos portadores de marca-passo cardíaco artificial. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 3, p. 245- 249, 2006.

ROCHA, E.A. *et al.* Ressincronização ventricular: comparando os marca-passos biventriculares com os marca-passos bifocais de ventrículo direito. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 6, p. 674-682, 2007.

ROSA, R.F.; FRANKEN, R.A. Chagas'disease and the use of implantable cardioverterdefibrilators in Brazil. **Am J Geriatr Cardiol**, v. 15, p. 372-376, 2006.

RUBART, M.; ZIPES, D.P. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. *In*: BRAUNWALD, E. **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Saunders, 5. ed., chap. 22, p. 659-62, 2001.

S HERINGER-WALTHER, M.C.V. *et al.* Brain natriuretic peptide predicts survival in Chagas' disease more effectively than atrial natriuretic peptide. **Heart**, v. 91, p. 385-387, 2005. doi: 10.1136/hrt.2003.026856.

SÁ, L.A.B.; RASSI, S.; LUDOVICO, M.A. Efeitos da estimulação ventricular convencional em pacientes com função ventricular normal. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 167-173, 2009.

SADE, L.E. *et al.* Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. **Am J Cardiol**, v. 94, p. 514-518, 2004.

SALUKHE, T.V.; DIMOPOULOS, K.; FRANCIS, D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. **Int J Cardiol**, v. 92, n. 2-3, p. 101-103, Feb. 2004.

SARTORI, A.M. *et al.* Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. **Clin Infect Dis**, v. 26, p. 177-179, 1998.

SCHMUNIS, G. A. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 75-85, 2007a. Supplement 1.

SCHMUNIS, G. A. The globalization of Chagas disease. ISBT. **Science Series**, v. 2, n. 1, p. 6-11, 2007b.

SCHWAAB, B.; FROEHLIG, G.; ALEXANDER, C. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. **J Am Coll Cardiol**, v. 33, p. 317-323, 1999.

SHARMA, A.D. *et al.* Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. **Heart Rhythm**, v. 2, p. 75-76, 2005. Supplement 2.

SHARMA, A.D. *et al.* The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable defibrillator (DAVID) Trial. **JAMA**, v. 288, p. 3115-3123, 2002.

SHIMONY, A. *et al.* Beneficial effects of ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. **Europace**, v. 14, p. 81-91, 2012.

SILVA JR., O. *et al.* Estudo da variação dos parâmetros eletrofisiológicos na estimulação ventricular septal direita em chagásicos. **RELAMPA**, v. 20, n. 2, p. 79-89, 2007.

SILVA JR., O. *et al.* Sítios endocárdicos alternativos na estimulação cardíaca artificial. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 1, p. 76-85, 2011.

SILVA JR., O. **Sítios endocárdicos alternativos de estimulação cardíaca artificial**: um estudo comparativo entre via de entrada e a posição septal média em pacientes chagásicos e não chagásicos. 2012. 217f. Tese de Doutorado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

SILVA, R.T. *et al.* Comportamento funcional dos portadores de marca-passo convencional submetidos à ressincronização cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 2, p. 151-156, 2008.

SILVA, R.T. *et al.* Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 2, p. 152-158, 2007.

SILVESTRINI, T.L. *et al.* Avaliação do tempo de ativação do ventrículo esquerdo e da duração do QRS a partir de diferentes sítios de estimulação do ventrículo direito em corações normais. **RELAMPA**, v. 24, n. 4, p. 256-263, 2011.

SIMÕES, M.V.; SOARES, F.A.; MARIN-NETO, J.A. Severe myocarditis and esophagitis during reversible long standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. **Int J Cardiol**, v. 49, p. 271-273, 1995.

SIU, C.W. *et al.* Analysis of ventricular performance as a function of pacing site and mode. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 51, n. 2, p. 171- 182, 2008.

SMITH, P.G. Exercise eletrocardiogram tests in manual workers with and without antibodies to Trypanosoma cruzi: a population-based study. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, v. 84, p. 787-791, 1990.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR (SBCCV). **Registro brasileiro de marca-passos (RBM)**. Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA). Disponível em: <www.deca.org.br>. Acesso em: 22/07/2013.

STEINBERG, J.S.; FISHER, A.; WANG, P. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 16, p. 359-365, 2005.

SU, Y. *et al.* Relationships between paced QRS duration and left cardiac structures and function. **Acta Cardiol**, v. 64, p. 231-238, 2009.

SWEENEY, M.O.; HELLKAMP, A.S.; ELLENBOGEN, K.A. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. **Circulation**, v. 23, p. 2392-2937, 2003.

SWEENEY, M.O.; HELLKAMP, A.S. Heart failure during cardiac pacing. **Circulation**, v. 113, n. 17, p. 2082-2088, 2006.

SWEENEY, M.O.; PRINZEN, F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, p. 282-288, 2006.

TALVANI, A. *et al.* Brain natriuretic peptide measurement in Chagas heart disease: marker of ventricular dysfunction and arrhythmia. **Int J Cardiol**, v. 100, p. 503-504, 2005.

TALVANI, A.; TEIXEIRA, M.M. Inflammation and Chagas disease some mechanisms and relevance. **Adv Parasitol**, v. 76, p. 171-194, 2011.

TESTUT, L.; LATARJET, A. **Tratado de anatomia humana**. Estudo regional do corpo humano. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 9. ed, p. 86-126, 1952.

THAMBO, J.B. *et al.* Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. **Circulation**, v. 110, n. 25, p. 3766-3772, 2004.

VAN OOSTERHOUT, M.F. *et al.* Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. **Circulation**, v. 98, p. 588-595, 1998.

VANERIO, G. *et al.* Medium and long-term survival after pacemaker implant: improved survival with right ventricular outflow tract pacing. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 21, n. 3, p. 195-201, Apr. 2008.

VERHAERT, D. *et al.* Long-term reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy results of extended echocardiographic follow-up. **JACC**, v. 55, n. 17, p. 1788-95, April 27, 2010.

VERMA, A.J. *et al.* Relation of right ventricular pacing site to left ventricular mechanical synchrony. **Am J Cardiol**, v. 106, n. 6, p. 806-809, Sept. 2010.

VIANNA, G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Chagas (esquistotripanose humana ou tireoidite parasitária). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 3, n. 2, p. 276-293, 1991.

VICTOR, F. *et al.* A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 17, n. 3, p. 238-241, 2006.

VLAY, S.C. Right ventricular outflow tract pacing: practical and beneficial. a 9-year experience of 460 consecutive implants. **PACE**, v. 29, p. 1055-1062, 2006.

VOLLER, A. *et al.* A microplate enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) for Chagas disease. **The Lancet**, v. 1, p. 426-429, 1975.

WANDERLEY, D.M.V.; CORRÊA, F.M.A. Epidemiology of Chagas heart disease. **São Paulo Med J**, v. 113, p. 742-749, 1995.

WANG, F. *et al.* Right ventricular outflow pacing induces less regional wall motion abnormalities in the left ventricle compared with apical pacing. **Europace**, v. 14, n. 3, p. 351-357, 2012.

WEIRICH, W.L.; LILLEHEI, C.W. The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker. **Surg Forum**, v. 8, p. 360, 1957.

WEIZONG, W. *et al.* Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials. **PACE**, v. 36, p. 1032-1051, 2013.

WIGGERS, C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. **Am J Physiol**, v. 73, p. 346-378, 1925.

WILKOFF, B.L. *et al.* Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator (DAVID trial). **JAMA**, v. 288, p. 3115-3123, 2002.

YU, C.M. *et al.* Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. **Am Heart J**, v. 145, p. 23, 2003.

YU, C.M. *et al.* Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. **Circulation**, v. 112, p. 1580-1586, 2005.

ZAMPARELLI, L.; MARTINIELLO, A.R. Right ventricular bifocal DDD pacing as primary choice for cardiac resynchronization in heart failure patients with severe mitral regurgitation (Abstract). **Heart Rhythm**, v. 2, p. 250, 2005. Supplement.

ZHANG, X.H. *et al.* New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 19, n. 2, p. 136-141, nov. 2008.

ZOLL, P.M. Histoire de developpement des stimulateurs. **Adquis Nov Pat Cardiovasc** , v. 14, p. 463-72, 1972.

ZOLL, P.M. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electrical stimulation. **New Eng J Med**, v. 247, p. 768, 1952.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A - PORTARIA SAS/MS Nº- 152, DE 8 DE MARÇO DE 2007

Diário Oficial

Imprensa Nacional

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
BRASÍLIA - DF

Nº 47 – DOU de 09/03/07

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº- 152, DE 8 DE MARÇO DE 2007

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições;

Considerando a Portaria GM/MS no- 1.169, de 15 de junho de 2004, que institui a Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade;

Considerando a Portaria SAS/MS no- 210, de 15 de junho de 2004, que define as Unidades de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular e os Centros de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular e suas aptidões e qualidades;

Considerando a Portaria SAS/MS no- 987, de 17 de Dezembro de 2002, que estabelece as diretrizes para implante de marca-passo cardíaco;

Considerando o resultado da discussão da Câmara Técnica entre as sociedades científicas nacionais das áreas afins e o Ministério da Saúde; e

Considerando que o implante de marca-passos de alto custo (cardiodesfibrilador implantável, marcapasso multissítio e cardiodesfibrilador multissítio implantável) deve ser feito em condições nas quais existe benefício e custo-efetividade estabelecidos; resolve:

Art. 1º - Definir que os procedimentos de implante de marcapassos de alto custo listados no Anexo I desta Portaria devem ser indicados, prioritariamente, nas condições listadas no Anexo II:

§ 1º - Os procedimentos devem ser evitados em pacientes com co-morbidades significativas que comprometam o prognóstico, com expectativa de vida menor que um ano, já que tais condições tornam improvável o benefício das próteses supracitadas;

§ 2º - A listagem do Anexo II contempla as condições clínicas mais comuns, de forma que a indicação do procedimento em casos de patologias mais raras ou em condições especiais deverá ser avaliada de forma individualizada.

Art. 2º - Determinar que a indicação do implante deverá ser feita por equipe multiprofissional de três ou mais membros, que inclua ao menos um cardiologista clínico e um especialista em arritmias cardíacas, sendo recomendada a participação tanto do especialista em eletrofisiologia como a do especialista em estimulação cardíaca artificial.

Parágrafo Único - o procedimento deverá ser autorizado previamente pelo gestor municipal ou estadual em gestão plena.

Art. 3º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos a partir da competência de abril de 2007.

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

ANEXO I

Relação Procedimentos Marcapassos de Alto Custo

48.010.39-1	Implante de marcapasso cardíaco multi-sítio transvenoso
48.010.40-5	Implante de marcapasso cardíaco multi-sítio epicardiaco por toracotomia p/ implante eletrodo
48.010.41-3	Implante de cardiodesfibrilador câmara única transvenoso
48.010.42-1	Implante de cardiodesfibrilador multi-sítio transvenoso
48.010.43-0	Implante de cardiodesfibrilador multi-sítio transvenoso epicardiaco por toracotomia p/implante eletrodo
48.011.09-6	Implante de marcapasso de câmara dupla epicardiaco
48.011.10-0	Implante de marcapasso cardíaco multi-sítio endocavitário com reversão para toracotomia
48.011.11-8	Implante de cardiodesfibrilador câmara dupla transvenoso
48.011.12-6	Implante de cardiodesfibrilador multi-sítio endocavitário com reversão para toracotomia

ANEXO II

Indicações prioritárias para implante de cardiodesfibrilador implantável, marcapasso multissítio e cardiodesfibrilador multissítio implantável

1. Cardiodesfibrilador implantável

2. Recuperados de parada cardíaca documentada devido à taquicardia ou fibrilação ventricular de causa não reversível, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural;

3. Taquicardia ventricular sustentada, espontânea, de causa não reversível, com FE ? menor ou igual a 35%.

4. Sincope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de taquicardia ventricular sustentada, hemodinamicamente instável ou fibrilação ventricular, clinicamente relevante, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

5. Marcapasso multissítio

Pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 35%, em ritmo sinusal, com bloqueio completo de ramo esquerdo, com classe funcional III ou IV (pacientes ambulatoriais) apesar de terapia médica recomendada ótima (incluindo betabloqueadores, sempre que possível), em acompanhamento em ambulatório de referência por pelo menos 3 (três) meses, com dissincronia cardíaca, evidenciada por QRS de duração superior a 0,12 segundos e comprovada ao ecocardiograma.

6. Cardiodesfibrilador multissítio implantável

Pacientes que apresentem indicações tanto para o cardiodesfibrilador implantável como para o marcapasso multissítio.

Fonte: Brasil (2007).

ANEXO B – Folha do DECA

**REGISTRO BRASILEIRO DE MARCAPASSOS, DESFIBRILADORES E
RESSINCRONIZADORES CARDÍACOS**
Deca / Ministério da Saúde

Nº 599371

DADOS PESSOAIS DO PACIENTE

Nome: _____
 End: _____
 Cidade: _____ U.F.: _____ Tel.: _____ CEP: _____
 Data do Nascimento: ____/____/____ Data do 1º MP: ____/____/____ Sexo: (1) (2) Raça: (3)

DADOS CLÍNICOS

Indicação Clínica: I: _____ (3) II: _____ (3) Classificação Funcional: _____ (4) Fração de Ejeção: _____ %
 Eletrocardiograma: I: _____ (5) II: _____ (5) Etiologia: _____ (6) Diâmetro Dist. Final do VE: _____

DADOS CIRÚRGICOS

Médico Responsável: _____
 Hospital: _____
 CNPS do Hospital: _____ Motivo principal para a operação: _____ (7) Tipo de Estimulação: _____ Nº de Eletrodo: _____
 Data da Operação: ____/____/____
 Convencional: _____ A: _____
 Multisito: _____ V: _____
 Defibrilador: _____
 Ass. e Contatos do Médico Responsável: _____ Contatos do Hospital: _____
 Escreva o nº de eletrodos na tabela correspondente.

SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO EM USO

Gerador: Fabricante: Biotronik Scientifics Brasil Ltda. Modelo: _____
 Data do Implante: ____/____/____ Nº de Série: _____

	Eletrodo Atrial (1)	Eletrodo Ventricular (2)	Eletrodo Adicional (3)
Fabricante	_____	_____	_____
Modelo	_____	_____	_____
Nº de Série	_____	_____	_____
Data do Implante	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Via de Acesso e Local de Ponta	____ (8) ____ (9)	____ (8) ____ (9)	____ (8) ____ (9)
Limiar: Uni/B: _____ volts	_____ volts	_____ volts	_____ volts
Resistência: Uni/B: _____ Ohm	_____ Ohm	_____ Ohm	_____ Ohm
Ondas P/R: Uni/B: _____ mv	_____ mv	_____ mv	_____ mv
Energia de Defibrilação: _____ J	_____ J	_____ J	_____ J
Impedância de Defibrilação: _____ Ohm	_____ Ohm	_____ Ohm	_____ Ohm

SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO RETIRADO

	Gerador	Eletrodo (1)	Eletrodo (2)
Fabricante	_____	_____	_____
Modelo	_____	_____	_____
Nº de Série	_____	_____	_____
Data do Implante	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Motivo de Retirado ou Motivo de Troca e Local de Ponta do Eletrodo	____ (10)	____ (11) ____ (9)	____ (11) ____ (9)

Observações: _____

1ª Via (Branca): Deca Rua Beta Rio, 45 - Cx. 75 - CEP 04548-000-SP / 3ª Via (Cinza): Fundação: 3ª Via (Azul): Secretaria de Saúde do Estado, Distrito Federal ou Secretaria Municipal de Saúde (quando em posse)
 2ª Via (Amarela): SEPALCC Av. Dr. Elias de Carvalho Aguiar, 44 - Tercio (SANE) - CEP 05413-900 - São Paulo / SP (Azul): Pontuação de Paciente Portador SAS/MS 967 / 1/13/2003 DOU 18/12/2002

ANEXO C – parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 364/09

Interessado(a): Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Depto. de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de setembro de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Influência da estimulação cardíaca artificial em ventrículo direito na função ventricular esquerda de pacientes chagásicos"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

**APÊNDICE A - Variáveis clínicas e laboratoriais do estudo, em três momentos;
T1, T2 e T3**

PROTOCOLO		ID	
NOME			
CONTATO		PRONTUÁRIO HC	
IDADE		SEXO	() M () F
PESO		ALTURA/ SC	
DATA IMPLANTE		TIPO MP	() VVI () DDD
LOCAL CABO VD	() PONTA () SEPTAL () SUBTRICUSPÍDEO () VSVD		
CARÁTER IMPLANTE	() URGÊNCIA () ELETIVO		
FABRICANTE MODELO			
TEMPOS	T1(_ / _ / _)	T2(_ / _ / _)	T3(_ / _ / _)
VARIÁVEIS CLÍNICAS			
CLASSE NYHA			
PRESENÇA DE FA MEDICAÇÕES			
VARIÁVEIS LABORATORIAIS			
SOROLOGIA <i>T. cruzi</i>	() POSITIVA () NEGATIVA		
PRO BNP			
% PACING VD			
RITMO			
MORFOLOGIA QRS			
LARGURA QRS (ms)			
DADOS DO ECO			
FE (%)			
VSFVE/ VSFVEi			
INSUFICIÊNCIA MITRAL			
AE			
ANEURISMA APICAL			

APÊNDICE B - Resumo do trabalho enviado e aceito no ACC14, publicado no JACC, no suplemento do congresso



A310
JACC April 1, 2014
Volume 63, Issue 12

Arrhythmias and Clinical EP

EFFECT OF PACEMAKER SITE ON B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND LEFT VENTRICULAR FUNCTION

Poster Contributions

Hall C

Saturday, March 29, 2014, 10:00 a.m.-10:45 a.m.

Session Title: Device Therapies in Heart Failure and Cardiomyopathies

Abstract Category: 8. Arrhythmias and Clinical EP: Devices

Presentation Number: 1108-100

Authors: *Sonia Souza, Bruno Nascimento, Manoel Otavio Costa Rocha, Maria do Carmo Nunes, Vinicius Carvalho, Antonio Ribeiro, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil*

Background: There is increasing evidence that conventional right ventricular (RV) apical pacing may have detrimental effects on cardiac structure and left ventricular (LV) function. This study investigated the contribution of RV pacing sites to the cardiac function, comparing plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels and left ventricle (LV) volumes before and after RV apical and non-apical stimulation.

Methods: Seventy consecutive Chagasic and non-Chagasic patients (18 to 80 years old) referred to HC-UFMG for elective or urgent permanent pacemaker implantation (VI or DDD), according to current guidelines, were included. Patients were stratified according to pacing site, and underwent clinical evaluation, chest X-ray, echocardiogram and plasma BNP dosing before and 12 months after implantation.

Results: Among the 70 patients, 14 were excluded for not meeting the protocol requirements. Fifty-six patients were included, 16 in the non-apical (NAP) and 40 in the apical (AP) stimulation groups. Clinical and echocardiographic characteristics were similar between NAP and AP: mean age = 57.4 ± 15.4 vs. 62.7 ± 13.3 years ($p = 0.24$), 25% vs. 47.5% males ($p = 0.11$), 8 (50%) vs. 26 (65%) were Chagasic ($p = 0.23$), LV ejection fraction (LVEF) = 60% (IQ 41 - 66) vs. 49% (35 - 64), $p = 0.36$. Pacemaker indication was complete atrioventricular block in 43.8% vs. 17.5% ($p = 0.54$). Baseline LV systolic volume (LVSv) and diastolic volume (LVDv) were similar. LVSv tended to increase in the AP (from 41.8 ± 10.0 to 43.7 ± 10.8 ml, $p = 0.05$), but not in the NAP. LVDv and LVEF did not change from baseline to follow-up in both groups. Plasma BNP levels significantly increased from in the AP: from 271 (115 - 1160) pg/ml to 405 (155 - 1884) pg/ml, $p = 0.008$, and had a non-significant decrease in the NAP: from 343 (78 - 1448) pg/ml to 190 (79 - 644) pg/ml, $p = 0.28$. The variation (Δ) in BNP levels tended to be higher in AP: NAP = -22 (-259 - 33) pg/ml vs. AP: 121 (-28 - 981) pg/ml, $p = 0.056$.

Conclusion: Apical pacing tended to increase LVSv and significantly increased BNP levels compared to non-apical stimulation. Δ BNP tended to be different between NAP and NA groups, suggesting that apical pacing may be detrimental to LV function.

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você, _____
____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, está sendo convidado para participar do projeto de pesquisa de doutorado denominado “INFLUÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL EM VENTRÍCULO DIREITO NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE PACIENTES CHAGÁSICOS” e tem o direito de saber sobre sua participação.

O objetivo desta pesquisa é estudar alguns aspectos da evolução de pacientes que, como você, foi ou será submetido a implante de marca-passo cardíaco no Hospital das Clínicas da UFMG. O foco da pesquisa é saber se pacientes portadores de doença de Chagas teriam evolução clínica diferente dos pacientes que não tenham a doença, quando submetidos a implante de marca-passo no ventrículo direito - local normalmente utilizado para a estimulação do coração que bate devagar ou está com bloqueio do estímulo cardíaco. Para que este trabalho possa ser realizado, serão analisados os dados clínicos e laboratoriais de pacientes submetidos a implante de marca-passo cardíaco no Hospital das Clínicas da UFMG a partir de setembro de 2010.

Todos estarão livres para decidir participar ou não desta pesquisa. Não haverá qualquer ônus nem compensação financeira para aqueles que concordarem ou discordarem da participação no estudo. Caberá aos participantes permitir a utilização de seus dados clínicos e laboratoriais na pesquisa, bem como concordar com a coleta de amostra de 4,5 mL (o equivalente ao conteúdo de uma colher de chá) de sangue para a realização da pesquisa de marcadores sanguíneos da função do coração denominado BNP. Será utilizado material estéril e descartável para a coleta de sangue, que será feita por profissional experiente. A coleta de sangue causa apenas um pequeno desconforto pela picada de agulha, como em qualquer exame de sangue. As coletas, que a princípio serão em número de três, serão assim feitas: uma no dia do implante e as outras duas nos próximos dois dias em que comparecerem ao ambulatório de marca-passos do Hospital das Clínicas em datas predeterminadas para seu controle usual do marca-passo.

Nessas consultas regulares estarão previstas, além da avaliação telemétrica do funcionamento do marca-passo, a realização de um ecocardiograma e de um holter de 24h, além de um teste de qualidade de vida. Todos os indivíduos têm o direito de se recusar a participar da pesquisa, bem como de desistir da participação

Comitê de Ética em pesquisa (COEP):

Endereço: *Campus* Pampulha da UFMG - Av. Antônio Carlos, 6.627 – Pampulha,
Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Telefone: (31)3409-4592.

APÊNDICE D – “Effect of Pacemaker Site on B-Type Natriuretic Peptide Levels and Left Ventricular Function”

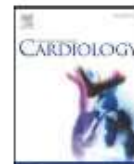
International Journal of Cardiology 190 (2015) 315–318



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Effect of pacemaker site on B-type natriuretic peptide levels and left ventricular function in a population with high prevalence of Chagas disease



Sônia Francisca de Souza^{a,b}, Bruno R. Nascimento^{a,c,*}, Maria do Carmo P. Nunes^{a,b,c}, José Luiz P. da Silva^d, Vinícius T. de Carvalho^{a,c}, Andrea Z. Beaton^e, Manoel Otávio C. Rocha^{a,b,c}, Antonio L. Ribeiro^{a,b,c}

^a Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Departamento de Estatística da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Children's National Health System, Washington, DC, United States

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 February 2015

Received in revised form 14 April 2015

Accepted 15 April 2015

Available online 17 April 2015

Keywords:

Pacemaker

Left ventricular function

Chagas disease

Artificial cardiac stimulation

Dear Editor:

The right ventricular (RV) apex has long been the most common site of endocardial pacing, due to its anterior location and technical ease of lead placement. However previous data show that RV apical pacing can cause or worsen mitral regurgitation, increase BNP levels [1] and may increase mortality [2,3]. Additionally, a dose-dependent relationship, attributed to cardiac dyssynchrony [4], has been shown between RV apical pacing and both hospitalization for heart failure and mortality [5,6]. Thus, alternative RV sites have been evaluated [7]. Accordingly, we aimed to assess the effects of RV pacing site (apical vs. non-apical) on functional class, left ventricular (LV) function, and serum B-type natriuretic peptide (BNP) 6 months and 1 year after lead

placement. Uniquely, our population contains a large percentage of patients with Chagas disease, in whom the effect of RV pacing site is not well investigated.

Between January/2011 and June/2012, 70 consecutive patients referred for elective or urgent pacemaker (PM) implantation at Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, Brazil, were approached for study participation. Patients were excluded if they did not have an echocardiogram within 24 h of PM implantation ($n = 10$), or were unable to present for follow-up visits ($n = 4$). Written informed consent was obtained from all patients and Institutional Review Board and Ethics Committee approval was obtained.

Baseline (<24 h after PM implantation), 6-month, and 1-year follow-up visits included clinical evaluation, functional class determination, 12-lead EKG, serum BNP (VIDAS® NT kit, Biomerieux), and transthoracic echocardiogram (IE33, Philips Medical Systems, Andover, MA). Left ventricle systolic (LVsD) and diastolic (LVdD) diameters and ejection fraction (LVEF) were recorded.

Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 for Mac OSX (SPSS Inc., Chicago, Illinois). To evaluate the variation of continuous variables compared to baseline we used the paired Student's *t*-test or the Wilcoxon paired test. Longitudinal data analysis was performed using ANOVA, assuming interval measurement (fixed time points: baseline, 6 and 12 months) and normally distributed errors. Multivariate linear regression analysis was used to identify predictors of changes in LVsD at 12 months. *p*-Values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Fifty-six patients met inclusion criteria, with 40 in the apical pacing group (AP) and 16 in the non-apical pacing group (NAP). Baseline characteristics, including age, gender distribution, percentage of patients with Chagas disease, drug therapy, BNP, and echocardiographic parameters were similar between groups. The NAP group had a higher proportion of New York Heart Association (NYHA) class I patients at study entry (44% vs. 13%, $p = 0.04$) (Table 1). Despite the proportion of symptomatic patients, only 13% in each group had left bundle branch block, and none fulfilled criteria for biventricular pacing. Among NAP patients, 12 had implants in the septum, 3 in

* Corresponding author at: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Rua Tenente Garro 137/1202, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30240-360, Brazil.

E-mail address: ramosnas@gmail.com (B.R. Nascimento).

Table 1
Patients baseline features according to pacing site.

Variable	Non-apical pacing (N = 16)	Apical pacing (N = 40)	p	
Age (years)	57.4 ± 15.5	62.7 ± 13.3	0.24	
Male (%)	25.0	47.5	0.12	
Chagas disease	8 (50%)	26 (65%)	0.30	
NYHA functional class			0.010*	
	I	7 (44)	5 (13)	
	II/III	9 (56)	35 (87)	
Symptoms	Syncope	1 (7%)	8 (20%)	0.06
	Pre-syncope	1 (7%)	2 (5%)	
	CHF (N %)	5 (33%)	18 (45%)	
Lead displacement		1 (6%)	2 (5%)	0.85
Drugs	ACEI/ARB	9 (56%)	25 (63%)	0.67
	Beta-blocker	5 (31%)	14 (35%)	0.79
	Amiodarone	2 (13%)	6 (15%)	0.81
Stimulation > 75%		13 (81)	31 (78)	0.76
Dual chamber (DDD) pacing		14 (88%)	30 (75%)	0.48
RBBB/LBBB (N, %)		4 (25%)/2 (13%)	17 (42%)/5 (13%)	0.36/1.00
QRS duration* (ms)	96.3 ± 22.2	109.2 ± 24.8	0.074	
BNP (pg/dl)	3.43 (78/1452)	272 (115/1231)	0.964	
LVDd (mm)	53.3 ± 10.1	56.6 ± 7.7	0.179	
LVSd (mm)	37.7 ± 11.8	41.9 ± 10.0	0.186	
LVEF (%)	56.1 ± 14.8	49.3 ± 16.0	0.186	

Abbreviations: NYHA: New York Heart Association; CHF: congestive heart failure; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers; RBBB: right bundle branch block; LBBB: left bundle branch block; BNP: B-type natriuretic peptide; LVDd: left ventricle diastolic diameter; LVSd: left ventricle systolic diameter; LVEF: left ventricle ejection fraction.

* Before PM implantation.

* p < 0.05.

the sub-tricuspid region and 1 in the RV outflow tract. Complete atrioventricular block (48%), advanced atrioventricular block (35%) and atrial fibrillation (17%) were the most frequent indications for PM.

Plasma BNP levels began to diverge at 6 months, leading to a significant increase in the AP group (+121 (−29/1002) pg/dl, p = 0.04) and a non-significant decrease in the NAP group (−22 (−272/22) pg/dl, p = 0.41) by the 12-month follow-up. LVSd curves also started to diverge at 6 months, with an increase in the AP, and decrease in NAP (Fig. 1), which also demonstrated a decrease in LVDd. At 12-months, LVSd and LVDd decreased significantly in NAP (p = 0.04; p < 0.01), whereas LVSd increased in AP (p < 0.01) (Table 2). Furthermore, the NAP group showed a significant increase in LVEF (p = 0.04), which was significantly higher in this group compared to AP after 12 months (58.3% vs. 46.6%, p = 0.02). There was no correlation between changes in QRS width and the variation of LV parameters or BNP levels. The comparison of absolute and percent changes in BNP and LV measurements between groups is showed in Table 3. There was similar improvement in NYHA functional class for both groups (Table 2).

In the multivariate linear regression analysis, apical stimulation: $\beta = 8.0$ (CI 95% 0.3–15.7, p = 0.042) and positive Chagas serology: $\beta = -10.1$ (CI 95% −17.2 to −3.0, p = 0.006) were independent predictors of LVSd variation.

Our findings suggest that, in a cohort of patients undergoing PM implantation, AP pacing sites may lead to increased BNP – a marker of poor prognosis in Chagas [8] and other cardiomyopathies – and also deleterious effects on LV diameters and function compared with NAP pacing. The effect of the pacing site is reinforced by the multivariate linear regression. These data are in agreement with previous published studies that evaluated cardiac structure and function in response to various forms of artificial stimulation [1] and are especially relevant considering the particularities of a population with high prevalence of Chagas disease, another predictor of LV enlargement.

Chagas cardiomyopathy has a highly variable and sometimes relentless progression, regardless of therapy. Severe conduction

disorders are among the most common complications and may occur early in the development of this cardiomyopathy [9], recognized as a leading cause of pacemaker implantation in endemic countries. In comparison with pacemaker patients without the disease, Chagas pacemaker patients are significantly younger, have a lower LVEF and more frequent ventricular arrhythmias during Holter monitoring [8]. It must be also considered that dyssynchrony resulting from AP pacing in chagasic patients may lead to or speed the increase LV diameters and BNP levels [1], resulting in functional decline and worse prognosis. This study, which included a population with high percentage of Chagas disease, urges us to further evaluate if formal recommendations are needed to optimize PM placement in this population.

While our data are compelling, there are several limitations. This was a prospective cohort design with limited sample size, and selection of PM site was the operator's choice. It is also impossible to rule out that the slightly worse baseline cardiac function in the AP group could have influenced the myocardial response to artificial pacing. Our study, like many previous, involved a heterogeneous population, limiting definite conclusions about specific patient subgroups [10, 11] (e.g. Chagas). Previous similar studies have been relatively small, with current literature showing conflicting results – some supporting that NAP results in slower progression of Chagas cardiomyopathy [10], and others showing no morphological and functional differences between NAP and AP groups at 1 year [11].

In conclusion, our findings confirm previous data, suggesting that AP pacing is detrimental to LV function, and leads to increased LV size and elevated BNP. This is contrasted by the improvement of LV diameters and function in NAP patients. The choice of NAP sites should be encouraged, and this recommendation may be particularly important to consider in patients with Chagas disease, though further studies are needed.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

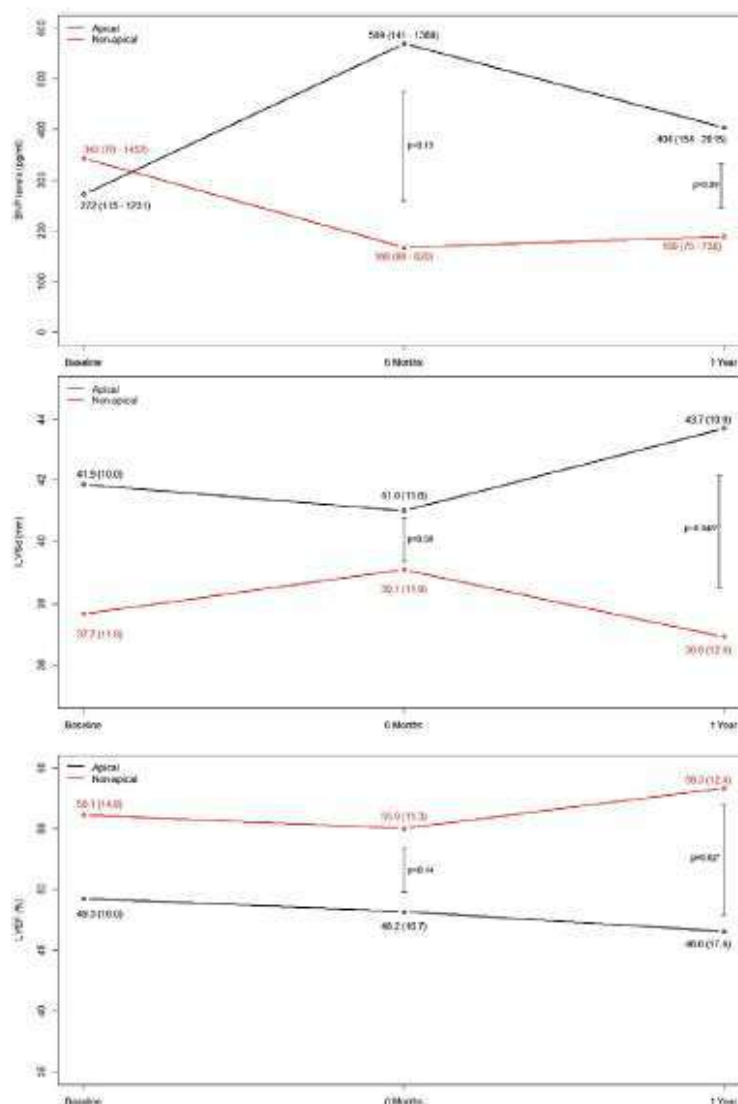


Fig. 1. Longitudinal data analysis (baseline, 6 and 12 months) of serum BNP levels, left ventricular systolic diameter (LVSD) and left ventricle ejection fraction (LVEF).

Table 2

Longitudinal data analysis of NYHA functional class, electrocardiographic and echocardiographic variables at 6-month and 12-month follow-ups.

Pacing site	6 months	1 year	p (baseline to 1 year)
Non-apical pacing			
NYHA functional class II/III	3 (19)	4 (25)	0.18
QRS duration (ms) ^a	111.2 ± 18.2	114.4 ± 16.7	0.24
BNP (pg/dl)	168 (86,820)	189 (75,738)	0.41
LVDD (mm)	54.3 ± 9.5	51.4 ± 9.5	0.007*
LVSD (mm)	39.1 ± 11.9	36.9 ± 12.4	0.04*
LVEF (%)	55.0 ± 11.3	58.3 ± 12.4	0.04*
Apical pacing			
NYHA functional class II/III	24 (60)	26 (65)	0.09
QRS duration (ms) ^a	139.5 ± 15.8	140.0 ± 16.2	0.32
BNP (pg/dl)	569 (141/1388)	404 (154/2015)	0.04*
LVDD (mm)	55.5 ± 8.5	56.5 ± 7.4	0.13
LVSD (mm)	41.0 ± 11.6	43.7 ± 10.9	0.002*
LVEF (%)	48.2 ± 16.7	46.6 ± 17.4	0.25

Abbreviations: NYHA: New York Heart Association; BNP: B-type natriuretic peptide; LVDD: left ventricle diastolic diameter; LVSD: left ventricle systolic diameter; LVEF: left ventricle ejection fraction.

^a Paced QRS.

* p < 0.05.

Table 3
Absolute and relative changes in left ventricular measurements and BNP during follow-up according to pacing site.

Variables	Interval	Non-apical pacing		Apical pacing		p (NAP vs. AP) Abs/Rel
		Absolute	Relative (%)	Absolute	Relative (%)	
BNP (pg/dl)	0–6 months	–61 (–407/21)	–33 (–57/18)	47 (–89/573)	20 (–27/89)	0.06/0.05
	0–12 months	–22 (–272/22)	–14 (–65/22)	121 (–29/1002)	41 (–31/148)	0.014*/0.015*
LVDD (mm)	0–6 months	0 (–2.0/2.0)	0 (–3.4/4.1)	–1.0 (–3.0/2.0)	–2 (–5.7/4.2)	0.43/0.41
	0–12 months	–2.5 (–5.0/1.5)	–4.2 (–10/3.7)	1.0 (–3.5/4.0)	1.6 (–5.5/7.4)	0.19/0.22
LVSD (mm)	0–6 months	0 (–1.5/4.5)	0 (–4.6/10.2)	0 (–2.0/2.0)	0 (–6.7/5.3)	0.40/0.43
	0–12 months	–2.0 (–3.0/1.5)	–4.2 (–10.0/3.7)	2.5 (–0.5/6.0)	1.6 (–5.5/7.4)	0.023*/0.042*
LVEF (%)	0–6 months	–2.0 (–6.5/4.0)	–3.1 (11.5/9.2)	0.5 (–5.5/3.5)	0.9 (–10.6/9.1)	0.78/0.83
	0–12 months	1.0 (–2.0/4.5)	2.5 (–3.5/7.5)	–2.5 (–9.0/4.0)	–5.4 (–17.1/8.6)	0.12/0.13

Abbreviations: AP: apical pacing; BNP: B-type natriuretic peptide; LVDD: left ventricle diastolic diameter; LVSD: left ventricle systolic diameter; LVEF: left ventricle ejection fraction; NAP: non-apical pacing.

* $p < 0.05$.

References

- [1] C.D. Abreu, C. Nunes Mdo, M.M. Barbosa, M.O. Rocha, A.L. Ribeiro, Ventricular dyssynchrony and increased BNP levels in right ventricular apical pacing, *Arq. Bras. Cardiol.* 97 (2011) 156–162.
- [2] G.R. Heyndrickx, J.P. Vilaine, D.R. Knight, S.F. Vatner, Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation, *Circulation* 71 (1985) 1010–1016.
- [3] W.C. Gittle, R.C. Reeves, J. Arciniegas, R.E. Kothli, E.W. Rogers, Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation, *Circulation* 65 (1982) 1486–1491.
- [4] M.C. Nunes, C.D. Abreu, A.L. Ribeiro, M.M. Barbosa, L.G. Rincon, R.C. Reis, et al., Effect of pacing-induced ventricular dyssynchrony on right ventricular function, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 34 (2011) 155–162.
- [5] M.O. Sweeney, A.S. Hellkamp, K.A. Ellenbogen, A.J. Greenspon, R.A. Freedman, K.L. Lee, et al., Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction, *Circulation* 107 (2003) 2932–2937.
- [6] M.S. Link, A.S. Hellkamp, N.A. Estes III, E.J. Orav, K.A. Ellenbogen, B. Ibrahim, et al., High incidence of pacemaker syndrome in patients with sinus node dysfunction treated with ventricular-based pacing in the Mode Selection Trial (MOST), *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (2004) 2066–2071.
- [7] J. Francis, B. Jayesh, M. Ashishkumar, A. Faizal, H. Mond, Right ventricular septal pacing: has it come of age? *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 10 (2010) 69–72.
- [8] M.F. Lima-Costa, C.C. Cesar, S.V. Peixoto, A.L. Ribeiro, Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging, *Am. J. Epidemiol.* 172 (2010) 190–196.
- [9] M.C. Nunes, W. Dones, C.A. Morillo, J.J. Encina, A.L. Ribeiro, Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 767–776.
- [10] Junior O. da Silva, M.C. Borges, C.S. de Melo, G.A. Nascente, D. Correia, Alternative sites for right ventricular pacing in Chagas disease: a comparative study of the mid-septum and inflow tract, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 37 (2014) 1166–1173.
- [11] O. Silva Junior, P.M. Maeda, M.C. Borges, C.S. Melo, D. Correia, One-year cardiac morphological and functional evolution following permanent pacemaker implantation in right ventricular septal position in chagasic patients, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45 (2012) 340–345.