

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

NÍVEL DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DA MICROALTERNÂNCIA DA ONDA T NA
PREDIÇÃO DE TERAPIA APROPRIADA EM PACIENTES
CHAGÁSICOS COM CARDIODESFIBRILADOR
IMPLANTÁVEL**

MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA

2015

**BELO HORIZONTE
2015**

MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA

**AVALIAÇÃO DA MICROALTERNÂNCIA DA ONDA T NA
PREDIÇÃO DE TERAPIA APROPRIADA EM PACIENTES
CHAGÁSICOS COM CARDIODESFIBRILADOR
IMPLANTÁVEL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau
de Doutor.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Linha de pesquisa: Fatores determinantes de morbidade
e prognóstico na Cardiopatia Chagásica Crônica

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Co-orientador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**BELO HORIZONTE
2015**

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora

Profª. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antonio de Paiva Duarte

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Unaí Tupinambás

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profª. Ana Cristina Cortes

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Sub-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Profª. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profª. Maria do Carmo Pereira Nunes

Lourena Emanuele Costa (Representante Discente)

Ao meu amor, esposa e agora mãe, Karla.
Compreensão incondicional nos momentos de ausência.
Paciência, compreensão e amor.
Minha companheira e melhor amiga.
Ao meu filho Mateus.
Meu maior presente, que trouxe leveza aos meus dias e me ensinou a amar de um jeito
que não imaginava existir.
Dedico este trabalho a vocês.

Aos meus pais,
que me ensinaram a enfrentar a vida com honestidade,
trabalho, dignidade e a nunca desistir dos sonhos.

Às minhas irmãs e meus sobrinhos,
pela compreensão e apoio.

Aos pacientes, portadores do cardiodesfibrilador implantável.
Luta constante para manter coração e vida batendo no mesmo ritmo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro (Tom), professor, preceptor, orientador, além de tudo, amigo, pela inestimável colaboração, paciência, disponibilidade e oportunidade de crescimento. Por ter me propiciado a oportunidade de avançar mais um degrau na vida acadêmica e científica.

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, coorientador, pelo incentivo, apoio, ensinamentos, correções, revisões e sugestões.

À Prof. Graziela Chequer, eterna professora e preceptora. Minha amiga e parceira.

Aos acadêmicos: Elson e Fernando.

Aos funcionários do Laboratório de Marca-passo do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular.

A todos os funcionários do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular.

"O homem nasceu para aprender, aprender tanto quanto a vida lhe permita"

Guimarães Rosa

SUMÁRIO

Dedicatória

Agradecimentos

Epígrafe

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas

Lista de figuras

Lista de Quadros e Tabelas

I	INTRODUÇÃO.....	1
II	REVISÃO DA LITERATURA.....	4
	II.1. A doença de Chagas.....	4
	II.2. A miocardiopatia Chagásica.....	5
	II.3. A morte súbita e o cardiodesfibrilador implantável.....	14
	II.4. O cardiodesfibrilador implantável e a doença de Chagas.....	20
	II.5. A microalternância da onda T.....	24
	II.6. O teste da microalternância da onda T.....	28
	II.7. O exame da microalternância da onda T.....	38
	II.8. O custo do teste da microalternância da onda T.....	47
	II.9. A microalterância da onda T: evidência clínica.....	49

	II.10. A microalternância da onda T e a doença de Chagas	64
III	OBJETIVOS	65
	III.1. Objetivo geral	65
	III.2. Objetivos específicos	65
IV	CASUÍSTICA E MÉTODOS	66
	IV.1. Caracterização do estudo	66
	IV.2. Pacientes	68
	IV.2.1. Critérios de inclusão	68
	IV.2.2. Critérios de exclusão	69
	IV.3. Seguimento clínico	69
	IV.4. Cálculo amostral	72
	IV.5. Análise estatística	73
	IV.5.1. Seleção das variáveis	74
	IV.5.2. Definição das variáveis	74
	IV.6. Normatização técnica	74
	IV. 7. Pesquisa bibliográfica	74
	IV.8. Aspectos éticos	76
V	RESULTADOS	76
	V.1. Artigo submetido no periódico Heart Rhythm Journal	77
	V.2. Artigo submetido na revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	102
VI	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	110

VII	IMPLICAÇÕES DO ESTUDO	110
VIII	CONCLUSÃO	111
IX	PROPOSIÇÕES FUTURAS	111
X	APÊNDICES	114
XI	ANEXOS	122
XII	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (dCh) pode levar a doenças cardíacas fatais, incluindo arritmias ventriculares malignas e morte súbita cardíaca (MSC) e é responsável pela morte de mais de 50% dos pacientes com cardiopatia chagásica. O uso do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) tornou-se a principal estratégia terapêutica para a prevenção secundária de MSC na dCh. A microalternância de onda T (MTWA) é uma medida direta da instabilidade repolarização ventricular e surgiu como uma forma potencialmente útil de determinar a vulnerabilidade arritmica. No entanto, esta metodologia não foi avaliada em pacientes com dCh. **Objetivo:** avaliar o valor preditivo da MTWA para a terapia apropriada ou morte em pacientes chagásicos com CDI. **Métodos:** estudo prospectivo de pacientes submetidos ao implante de CDI de maneira consecutiva em um centro de referência terciário brasileiro. Os testes de MTWA foram realizados antes do implante do CDI e os resultados classificados como negativo ou não negativo (positivo ou indeterminado). **Resultados:** Setenta e dois pacientes foram acompanhados por um tempo mediano de 422 (variando de 294-642) dias. Trinta e três pacientes eram portadores de dCh. O teste de MTWA foi não negativo em pacientes 27 (81,8%) com dCh. O desfecho combinado (terapia apropriada ou morte) ocorreu em 29 pacientes (40,3%). Houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos entre pacientes com dCh e teste de MTWA negativo versus pacientes com dCh e teste de MTWA não negativo ($p = 0,02$). A única variável associada com os desfechos foi o teste MTWA não negativo. O teste da MTWA não negativo associou-se com um risco quase três vezes maior de terapia apropriada ou morte (HR = 2,7; IC 95%: 1,7-4,4; $p = 0,01$). A sensibilidade e valor preditivo negativo para a predição de eventos foi de 100% na dCh. **Conclusões:** A MTWA pode ser útil para refinar a indicação do CDI na prevenção secundária, e melhorar a alocação de recursos. Além disso, sua utilidade em algoritmos de prevenção primária é digna de avaliação.

Palavras-chave: doença de Chagas; arritmia ventricular, morte súbita cardíaca, cardioversor desfibrilador implantável, estratificação de risco e microalternância de onda T.

Summary

Background: Chagas disease (ChD) may lead to life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD) accounts for the death of more than 50% of ChD patients. The use of implantable cardioverter defibrillators (ICDs) has become a main therapeutic strategy for secondary prevention of SCD in Chagas disease (ChD). Microvolt T-wave alternans (MTWA) is a direct measure of ventricular repolarization instability and has emerged as a potentially useful way of determining arrhythmia vulnerability. However, this methodology has not been evaluated in patients with ChD. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the predictive value of MTWA testing for appropriate therapy (appropriate shock or antitachycardia pacing) or death in ChD patients with ICDs. **Methods:** This prospective study included consecutive patients who received ICD implantations in a Brazilian tertiary referral center. MTWA tests were performed before the ICD implantation and the results classified as negative or non-negative (positive or indeterminate). **Results:** Seventy-two patients were followed for a median time of 422 (range 294-642) days. Thirty-three patients had ChD. The MTWA was non-negative (positive or indeterminate) in 27 (81.8%) ChD patients. The combined outcome (appropriate ICD therapy or death) occurred in 29 patients (40.3%). There was a statistically significant difference in event-free survival between ChD patients with negative and non-negative MTWA results ($p = 0.02$). The only variable associated with outcomes was the non-negative MTWA test. Non-negative MTWA tests nearly triple the risk of appropriate ICD therapy or death (HR = 2.7, 95% CI: 1.7-4.4, $p = 0.01$) in patients with ChD. The sensitivity and the negative predictive value for the prediction of events was 100% in ChD patients.

Conclusions: MTWA may be useful for refining secondary prevention in ChD patients, and improving resource allocation. Moreover, its usefulness in primary prevention algorithms is worthy of evaluation.

Keywords: Chagas disease; ventricular arrhythmia; implantable cardioverter defibrillator; risk stratification, microvolt T-wave alternans.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

ATP - Estimulação antitaquicardia

AV - Atrioventricular

AVAQ - Anos de vida salvos ajustados pela qualidade

BPM – batimentos por minuto

BAV - Bloqueio atrioventricular

BAVT - Bloqueio atrioventricular total

BRD - Bloqueio de ramo direito

BRE - Bloqueio de ramo esquerdo

BDAS - Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

cpb - Ciclos por batimento

CCC - Cardiopatia chagásica crônica

CDI - Cardiodesfibrilador implantável

CF- Classe funcional

DDDR - Código de designação do marcapasso câmara dupla

dCh – Doença de Chagas

DIP - Doença infecciosa e parasitária

dp - Desvio padrão

ECG - Eletrocardiograma

ECG AR - Eletrocardiograma de alta resolução

ECO – Ecodoplercardiograma

EEF - Estudo eletrofisiológico

Et al. - Et alli (e outros)

EUA - Estados Unidos da América

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FC - Frequência cardíaca

FA - Fibrilação atrial

FV - Fibrilação ventricular

HR - *Hazard ratio*

HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Insuficiência cardíaca

ICT - Índice cardiotorácico

MTWA – Microalternância da onda T

NYHA - *New York Heart Association*

OR - *Odds ratio*

QALY- *quality-adjusted life-years*

Q₁ - Primeiro quartil

Q₃ - Terceiro quartil

RR - Risco relativo

RxT – Estudo radiológico do torác

SUS - Sistema Único de Saúde

SPSS - *Statistical package for social sciences*

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TV - Taquicardia ventricular

TVS - Taquicardia ventricular sustentada

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

TWA - alternância da onda T

VVIR- Código de designação do marcapasso câmara única

VD - Ventrículo direito

WHO – *World Health Organization*

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadros

Quadro 1 - Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica	12
---	----

Tabelas

Tabela 1 - Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica.....	13
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Alternância macroscópica da onda T.....	24
Figura 2 - Alternância do potencial de ação.....	25
Figura 3 - Alternância discordante levando a fibrilação ventricular.....	28
Figura 4 - Teste da microalternância da onda T negativo.....	29
Figura 5 - Teste da microalternância da onda T positivo.....	30

Figura 6 - As quatro etapas principais da metodologia espectral do teste da microalterância da onda T.....	33
Figura 7- Regras A, B e C da metodologia espectral do teste da microalternância da onda T.....	36
Figura 8 - Limpeza da pele do paciente para o teste da microalternância da onda T.....	40
Figura 9 - Eletrodos especiais para o teste da microalterância da onda T.....	41
Figura 10 - Locais padronizados para o implante dos eletrodos para o teste da microalterância da onda T.....	41
Figura 11. Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T no repouso.....	42
Figura 12 - Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T no esforço.....	43
Figura 13 - Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda na recuperação.....	43
Figura 14 - Tela do sistema Heartwave II durante a análise da microalternância da onda T	44

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (T.cruzi), descoberta e descrita pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909⁽¹⁾, persiste como um grande problema de saúde pública em nosso meio, acometendo cerca de 8-10 milhões de pessoas no mundo inteiro, a maioria na América Latina onde a doença é endêmica^(2,3).

A morte súbita, na presença de cardiopatia ou não, é um dos fenômenos característicos da doença de Chagas desde suas descrições iniciais. Mais de 50 % da mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca é atribuível a morte súbita cardíaca⁽⁴⁾. O mecanismo mais frequentemente envolvido com a morte súbita nos chagásicos é a arritmia ventricular maligna, ou seja, taquicardia ventricular sustentada (TVS) degenerando em fibrilação ventricular (FV), ou mesmo a FV não precedida pela TVS⁽⁵⁾. Com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a prevenção da morte por fibrilação ventricular, em especial com o desfibrilador implantável, há considerável interesse no desenvolvimento de estratégias capazes de prever a evolução para a morte e, em especial, a morte súbita, na doença de Chagas.

Para alcançar o máximo de benefício com a terapia do cardiodesfibrilador implantável (CDI), o modo de seleção dos pacientes deve ser criterioso. O uso indiscriminado do CDI, não é custo-efetivo e é economicamente inviável. O implante do CDI é um tratamento caro, particularmente na prevenção primária já que vários pacientes não apresentam eventos arrítmicos após implante do dispositivo^(6,7).

Embora várias características clínicas, como idade e classe funcional, têm sido avaliadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias fatais, a sensibilidade e a especificidade de qualquer teste isolado para prever arritmias fatais é limitada⁽⁸⁻¹⁰⁾. Vários testes têm sido desenvolvidos para identificar pacientes de alto risco para arritmias fatais. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) não é sensível e nem específica o suficiente para estratificar o risco de morte súbita. A maioria das mortes súbitas ocorrem com FEVE > 30 %⁽¹¹⁾. Extra-sístoles ventriculares, taquicardia ventricular não sustentada no HOLTER, potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução (ECG AR), reduzida variabilidade da frequência cardíaca no HOLTER e taquicardia ventricular induzida no estudo eletrofisiológico são as principais variáveis avaliadas na predição de arritmia fatal. Cada um destes testes têm algum valor prognóstico, mas eles são incapazes de prever com sensibilidade e especificidade adequada quem terá uma morte súbita^(9, 10). Dessa forma, novas estratégias de estratificação de risco são importantes e precisam ser desenvolvidas e testadas.

A microalternância de onda T (MTWA) foi descrita em 1994 como um método simples e eficaz de prever o risco de morte súbita na cardiopatia isquêmica⁽¹²⁾. O teste de microalternância de onda T é um exame fácil de realizar, não invasivo, com sensibilidade e especificidade adequada para prever arritmias fatais⁽¹³⁾. O sistema HearTwave® II é capaz de identificar a microalternância de onda T. O aparecimento de microalternância de onda T indica um tipo de atividade metabólica celular que frequentemente leva a taquiarritmias ventriculares⁽¹⁴⁾. Numerosos estudos foram publicados, mostrando a habilidade do teste em auxiliar na predição do risco de morte súbita em diferentes condições clínicas.

Em metaanálise recente, concluiu-se que a microalternância de onda T tem poder preditor elevado tanto na cardiopatia isquêmica como em outras cardiopatias, com valor preditivo negativo de 97% e risco relativo de 3,7⁽¹³⁾. Uma das formas de se medir o desfecho morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com CDI é de se utilizar a terapia apropriada como desfecho substituto. Além disso, surgiram evidências de que a avaliação da MTWA conseguiria reduzir o número médio de desfibriladores automáticos implantáveis necessários para se conseguir salvar uma vida^(15, 16). Um estudo prospectivo com o implante do CDI na prevenção primária de MSC trouxe evidências de que os benefícios do dispositivo diferem de acordo com o resultado da MTWA, observando-se menor mortalidade por qualquer causa (RR = 0,45; IC 95% = 0,27-0,76; p = 0,003) em pacientes com CDI e MTWA alterada (TWA positiva ou indeterminada) e ausência de redução de mortalidade nos pacientes com CDI e MTWA normal. Estes resultados sugerem que a MTWA possa ser uma ferramenta de estratificação de risco eficaz na identificação de pacientes mais susceptíveis de se beneficiar do dispositivo já que o número necessário de implantes de CDI para se salvar uma vida foi de 9 entre os pacientes com MTWA alterada e 76 entre os pacientes com MTWA negativa, durante um período de 2 anos⁽¹⁷⁾. Entretanto, não existem estudos sobre o valor da microalternância de onda T na cardiopatia chagásica.

O objetivo do presente estudo é, avaliar de forma prospectiva o valor da microalternância de onda T na predição de terapia apropriada e óbito em pacientes chagásicos portadores de cardiodesfibrilador implantável.

DESENVOLVIMENTO

1.0 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é endêmica na América do Sul e América Central, onde existem oito a 10 milhões de pessoas infectadas e quase 100 a 120 milhões em risco de contrair a doença^(2, 3). É transmitida por meio das fezes de inseto hematófago da subfamília Triatominae, principalmente dos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, e ocasionalmente através da forma congênita, via hemotransfusão, transplante de órgãos contaminados e, de forma significativa, em áreas com controle efetivo da transmissão vetorial, por via digestiva⁽¹⁸⁾.

Com as medidas de controle da doença, a prevalência e a incidência da doença de Chagas vêm diminuindo progressivamente, mas esta ainda permanece como um grande problema de saúde nos países da América Latina, onde se estimam 50.000 novos casos por ano⁽¹⁹⁾ e aproximadamente 21.000 mortes/ano relacionados à doença⁽²⁰⁾. No Brasil, existem cerca de quatro milhões de pacientes infectados pelo *Trypanosoma cruzi*⁽²¹⁾. Além da elevada prevalência, a doença de Chagas afeta pacientes em sua fase de maior produtividade intelectual e laboral e o tratamento de suas formas clínicas e complicações é potencialmente muito caro, com importante consequência econômica para a América Latina⁽²¹⁻²³⁾.

Pacientes com a forma crônica indeterminada constituem a maioria das pessoas infectadas em áreas endêmicas, sendo que aproximadamente 40% podem persistir para sempre nesta situação clínica⁽²⁴⁾. Estudos longitudinais em áreas endêmicas têm mostrado que cerca de 2% dos pacientes de meia idade e 1,6% dos pacientes idosos com forma crônica indeterminada progridem para a forma para a forma cardíaca a cada ano⁽²⁵⁻²⁷⁾. A forma crônica indeterminada é definida pela presença de infecção, confirmada por testes sorológicos ou parasitológicos, ausência de sintomas, ausência de anormalidades eletrocardiográficas e ausência de anormalidades radiológicas (compreendendo o coração, esôfago e cólon).

A evolução da forma indeterminada para formas crônicas clinicamente manifestas subdividas em formas cardíaca, digestiva e cardiodigestiva, geralmente ocorre 10 a 20 anos depois da fase aguda. No Brasil, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes desenvolvem a forma cardíaca, 5% a 8% desenvolvem megaesôfago e 4% a 6% desenvolvem megacólon^(23, 24).

1.2 A MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA

A cardiomiopatia crônica é a forma clínica mais importante da doença de Chagas, em virtude de sua alta morbidade e mortalidade e conseqüentemente de seu impacto social e médico^(18, 21, 28, 29). A cardiopatia chagásica crônica (CCC) pode causar insuficiência cardíaca, arritmias de tipo e gravidades variáveis, bloqueios de condução do estímulo elétrico, tromboembolismo, acidente vascular isquêmico e morte súbita^(18, 21, 29, 30). A forma cardíaca é a principal causa de morte⁽³¹⁾.

A patogênese da CCC é multifatorial, podendo ser explicada pelos seguintes mecanismos: lesão direta causada pelo microorganismo, autoimunidade induzida por antígenos do protozoário com consequente destruição de miócitos, gânglios simpáticos e parassimpáticos, doença microvascular e mecanismos neurogênicos com disfunção parassimpática e, em menor escala, simpática. Também estariam implicados na patogênese as lesões inflamatórias determinadas por eosinófilos, macrófagos e monócitos mediadas por óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas e quimiocinas⁽³²⁾.

A CCC é a miocardite mais comum em todo mundo⁽³³⁾. É também a mais fibrosante, das miocardites conhecidas apresentando peculiaridades importantes e caracterizando-se por intensidade variável de inflamação focal, composta de células linfomononucleares, desarranjo estrutural, hipertrofia, dilatação e intensa fibrose reativa e reparativa⁽³⁴⁾.

Um dos substratos arritmogênicos nos pacientes com CCC é a presença de lesões necróticas e fibróticas provocadas pelo processo inflamatório do miocárdio. As lesões também se associam à deficiência de fluxo sanguíneo, secundária às lesões microvasculares ou alterações autonômicas que regulam a perfusão sanguínea do miocárdio lesado⁽³⁵⁾. As lesões ocasionadas pelo processo inflamatório causam diminuição nas junções comunicantes intercelulares, que, associadas às alterações dos potenciais elétricos, comprometem a condução do estímulo entre as células. Essas alterações geram um desacoplamento elétrico, que resulta em condução lenta do estímulo e bloqueio unidirecional que, associados às áreas fibróticas, formam o circuito de reentrada para a gênese das arritmias ventriculares^(36, 37).

O eletrocardiograma na doença de Chagas tem importante valor no diagnóstico e prognóstico. A ausência de alterações eletrocardiográficas, todavia, não é indicador fidedigno da ausência de acometimento cardíaco⁽³⁸⁾. Distúrbios de condução intraventricular e atrioventricular são manifestações comuns da CCC e são geralmente relacionados à presença de disfunção ventricular sistólica e arritmias ventriculares⁽¹⁾. O bloqueio de ramo direito (BRD) é a anormalidade eletrocardiográfica mais comum. É tipicamente associada com bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (BDAS) e extrassístoles ventriculares. O bloqueio de ramo esquerdo é menos comum e é associado a pior prognóstico⁽³⁹⁾. O BRD é encontrado em 13 a 35% dos pacientes com cardiopatia. O BRE é dez vezes menos frequente do que o BRD⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. A duração do QRS é diretamente relacionada ao tamanho do ventrículo esquerdo e inversamente relacionada com a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)⁽⁴²⁾. A duração do QRS filtrado, obtido por meio do eletrocardiograma de alta resolução, constitui um preditor independente de morte na cardiopatia chagásica⁽⁴³⁾.

A presença de atividade ectópica ventricular é também muito frequente na CCC. Cerca de 15 a 55% dos indivíduos com sorologia positiva para Chagas apresentam extrassístoles ventriculares^(18, 21, 29, 40). Embora a presença de extrassístoles isoladas seja comum, quanto mais numerosa, polimórfica e complexa seja a extrassistolia, maior a gravidade da cardiopatia⁽⁴¹⁾.

Quando pacientes com alterações no eletrocardiograma em repouso e insuficiência cardíaca são estudados através da eletrocardiografia dinâmica, praticamente todos os pacientes (99%) apresentam extrassístoles ventriculares, sendo que em 87% são encontradas extrassístoles multiformes ou formas repetidas como taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)⁽⁴⁴⁾. A presença de TVNS é especialmente significativa e importante, do ponto de vista da avaliação clínica, porque confere fator prognóstico para mortalidade geral e morte súbita cardíaca em pacientes com disfunção ventricular sistólica^(31, 40, 44, 45). A presença de arritmias ventriculares complexas como extrassístoles ventriculares frequentes, polimórficas, presença de pares e taquicardias ventriculares não sustentada e sustentada, revela a característica marcadamente arritmica desta cardiopatia, que se traduz pelo risco elevado de morte súbita cardíaca^(18, 21, 29, 31, 46).

O acometimento do nó sinusal e do sistema de condução atrioventricular também é muito frequente nos pacientes com doença de Chagas. A disfunção do nó sinusal é um dos distúrbios mais comuns^(18, 21, 29, 31, 41). A doença do nó sinusal pode se manifestar como bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio sinoatrial de segundo grau, ritmo juncional e ritmo idioventricular acelerado. O bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau (BAV de 1º grau) constitui um dos distúrbios de condução atrioventricular (AV) mais encontrados podendo ser transitório ou definitivo^(18, 21, 29, 31, 41). O bloqueio átrio-ventricular de segundo grau é menos frequente, podendo se manifestar com ou sem o fenômeno de Wenckebach^(18, 21, 29, 31, 41). O bloqueio atrioventricular de terceiro grau ou total pode ocorrer em 10% dos pacientes, sendo muito mais frequente que em qualquer outra cardiopatia^(47, 48).

A presença de qualquer uma das principais alterações eletrocardiográficas dobra o risco de morte e o risco de morte aumenta com o número de alterações no mesmo paciente⁽⁴⁹⁾.

O Rx de toráx é importante exame complementar no diagnóstico dos pacientes com cardiopatia chagásica. O aumento do índice cardiorácico sugere a presença de disfunção ventricular esquerda sistólica⁽⁵⁰⁾. A cardiomegalia se deve à combinação de hipertrofia e principalmente dilatação. Entretanto, o estudo da silhueta cardíaca possui baixa sensibilidade na determinação de disfunção ventricular⁽⁵¹⁾. Na forma crônica cardíaca, os achados são semelhantes aos de outras miocardiopatias, observando-se cardiomegalia, congestão pulmonar e derrame pleural. A congestão pulmonar é achado frequente na miocardiopatia chagásica crônica dilatada, embora se manifeste com menor intensidade quando comparado com outras miocardiopatias⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Além disso, a silhueta cardíaca aumentada possui valor prognóstico independente significativo^(18, 21, 31, 46, 55, 56).

O ecocardiograma transtorácico tornou-se um importante instrumento no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com doença de Chagas, em suas diversas formas⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. O ecocardiograma é o melhor exame não invasivo utilizado na avaliação da função cardíaca. Além de ter custo relativamente baixo, apresenta elevado grau de confiabilidade diagnóstica, sendo, portanto, elemento propedêutico de elevado valor na abordagem do paciente chagásico. Ele fornece localização de alterações patológicas, permite determinar o estado evolutivo e o grau do comprometimento cardíaco.

Dentre os vários parâmetros analisados, os mais importantes são: FEVE, diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo, diâmetro sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, função diastólica, função ventricular do ventrículo direito, contratilidade global e segmentar do ventrículo esquerdo, contratilidade global do ventrículo direito e presença de aneurisma vorticilar ou de ponta do ventrículo esquerdo^(58, 60, 61). A disfunção do ventrículo direito (VD) é mais evidente quando há envolvimento concomitante e significativo da disfunção ventricular esquerda^(43;45;49) e é um preditor independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica^(52, 60). Na CCC a disfunção diastólica é um marcador de doença grave^(62, 63). O volume atrial esquerdo (maior que 51 ml/m²) também é um preditor independente de mortalidade em pacientes chagásicos com FEVE deprimida e fornece informação prognóstica incremental aos dados clínicos e ecocardiográficos convencionais que predizem sobrevida^(52, 64). A disfunção sistólica ventricular esquerda é o mais forte preditor de morbidade e mortalidade na cardiopatia chagásica^(46, 55, 57, 60, 65). A disfunção ventricular sistólica esquerda leva a aumento da mortalidade tanto por progressão da insuficiência cardíaca, quanto por morte súbita e acidente vascular cerebral^(46, 55, 57, 59, 60, 65, 66).

A CCC apresenta curso evolutivo caracteristicamente lento e progressivo, embora às vezes possa ter evolução rápida. Suas manifestações clínicas variam desde quadro assintomáticos até apresentações graves com insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo e fenômenos tromboembólicos. Quando sintomática, a CCC se apresenta sobre a forma de quatro síndromes clínicas: insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca e tromboembolismo e morte súbita que, eventualmente, pode constituir sua primeira manifestação^(1, 4, 67).

A CCC na sua forma dilatada é a cardiopatia que mais frequentemente leva à morte súbita, à remodelagem miocárdica e à mais grave falência ventricular, quando comparada com outras cardiopatias⁽⁶⁸⁾. A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos por doença de Chagas, a insuficiência cardíaca por 25% a 30% e os fenômenos tromboembólicos por 10% a 15%⁽⁴⁾.

Esta ampla variedade de manifestações da CCC levou à elaboração de um sistema de classificação baseado em evidências clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, destinado especialmente ao agrupamento dos pacientes segundo o grau de comprometimento morfofuncional cardíaco e à realização de estudos visando avaliar os possíveis determinantes de morbidade e prognósticos nos pacientes (QUADRO 1).

QUADRO 1. Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica.

Grupo clínico	Características
CCC 1	Assintomático e sem alteração ao exame físico, ECG, Rx de Tórax, esofagograma e enema opaco. Exames mais sensíveis podem detectar anormalidade de variável gravidade.
CCC 2	Assintomático ou em classe funcional NYHA I, sem cardiomegalia, mas alterações menores ao ECG, tais como, baixa voltagem, bloqueio divisional do ramo esquerdo, alterações inespecíficas no ST e onda T.
CCC 3	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com consideráveis alterações ao ECG: BCRD, arritmias ventriculares uniformes.
CCC 4	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com alterações ao ECG mais importantes: BRD, BRD + BDAS, BCRE, BAV 2° GRAU OU BAVT.
CCC 5	Manifestações clínicas, radiológicas e especialmente ecocardiográficas de dilatação cardíaca. Assintomático ou com sintomas de IC.

Adaptado de ⁽¹⁸⁾

BRD= Bloqueio do ramo direito; BAV= Bloqueio átrio-ventricular; BAVT= Bloqueio atrioventricular total; BCRE= Bloqueio completo do ramo esquerdo; BDAS= bloqueio divisional ântero-superior esquerdo; CCC= Cardiopatia chagásica crônica; ECG= Eletrocardiograma, FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA= New York Heart Association

Uma nova classificação para IC, considerando-se a função sistólica ventricular esquerda, obtida pela ecocardiografia, foi adotada pelo Consenso Brasileiro e pelo Consenso Latino Americano de Insuficiência Cardíaca. Essa classificação mostrou-se de grande utilidade quando aplicada à CCC, permitindo a identificação de subgrupos distintos do ponto de vista prognóstico e terapêutico, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica

ESTÁDIOS	ELETROCARDIOGRAMA	ECOCARDIOGRAMA	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
A	ALTERADO	NORMAL	AUSENTE
B1	ALTERADO	ALTERADO	AUSENTE
		FEVE > 55%	
B2	ALTERADO	ALTERADO	AUSENTE
		FEVE <55%	
C	ALTERADO	ALTERADO	COMPENSÁVEL
D	ALTERADO	ALTERADO	REFRATÁRIA

Adaptado de ⁽²⁸⁾

FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Além dessas classificações, houve a elaboração de escores de risco, com o objetivo de identificar subgrupos distintos do ponto de vista prognóstico e terapêutico e selecionar os pacientes com maior morbimortalidade para instituição de controle clínico e de medidas terapêuticas apropriadas^(46, 69, 70).

O escore elaborado por Rassi e colaboradores⁽⁴⁶⁾ divide os pacientes chagásicos em baixo, médio e alto risco, de acordo com pontuação adquirida após a soma de fatores prognósticos. Os fatores e as respectivas pontuações foram os seguintes: sexo masculino, baixa voltagem ao ECG, 2 pontos; TVNS ao Holter, alteração segmentar ou disfunção global ao ECO, 3 pontos; aumento do ICT ao Rx de tórax, CF III ou IV da *NYHA*, 5 pontos. Os pacientes de risco baixo (0-6 pontos) possuem mortalidade em 10 anos estimada em 10%; os de risco intermediário (7-11 pontos) estimada em 44%; e os de alto risco (12-20 pontos), com mortalidade em 10 anos estimada em 84%. Esse escore foi validado em outras séries^(46, 70).

1.3 A MORTE SÚBITA E O CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

A única abordagem efetiva para interromper a fibrilação ventricular é a desfibrilação elétrica, prática que vem sendo adotada na ressuscitação de pacientes com arritmias malignas através do desfibrilador externo há cerca de cinco décadas⁽⁷¹⁾. No final da década de 60, foram iniciadas pesquisas que visavam ao desenvolvimento de um dispositivo implantável com essa finalidade, que culminaram com a implantação do primeiro cardiodesfibrilador implantável em humanos, no ano de 1980⁽⁷²⁾.

O uso do CDI tem se tornado atraente, pois possibilita tratamento precoce de taquiarritmias ameaçadoras da vida e tem resultado em aumento de sobrevida⁽⁷³⁾. Estudos de prevenção secundária mostraram benefício de sobrevida com o CDI na insuficiência cardíaca não chagásica; com redução na mortalidade arritmica e na mortalidade por todas as causas⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾.

Na prevenção secundária, o cardiodesfibrilador reduz a mortalidade geral em torno de 23% e a morte súbita cardíaca em 50%, com redução absoluta na mortalidade geral de 3,5% por ano. Em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologias variadas, o prolongamento da vida com o CDI sobre a amiodarona foi de 2,1 meses em três anos de seguimento e de 4,4 meses em seis anos de seguimento, Com estes resultados, para se salvar uma vida, em um ano de seguimento, o CDI deveria ser implantado em apenas 29 pacientes^(78, 79).

O CDI tornou-se, assim, a principal estratégia terapêutica para prevenção de morte súbita nos pacientes pós IAM e nos pacientes portadores de miocardiopatia dilatada. No Brasil, no ano de 2013, segundo o Datasus (www.datasus.gov.br), houve 1537 implantes de CDI pelo SUS, envolvendo implante de gerador câmara-única, câmara-dupla, e câmara-dupla com ressincronizador. Foram gastos R\$ 67.946.478,61 pelo Ministério da Saúde somente com o implante do cardiodesfibrilador em 2013. O valor médio do CDI para o SUS é de R\$ 44.207,21 reais. A terapia com o cardiodesfibrilador é cara, mas alguns estudos, em pacientes com cardiopatia isquêmica e dilatada, em países da América do Norte e Europa, com indicação de CDI na prevenção primária e secundária, mostraram que, nesses casos, o implante é custo efetivo⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾. O benefício de se salvar uma vida com o CDI na prevenção primária inicia-se após um ano do implante e o custo por ano de vida começa a se tornar razoável com cinco anos ou mais após o implante do aparelho^(78;84). No Brasil, a relação de custo-efetividade da terapia com CDI na prevenção primária, em relação ao tratamento convencional, foi de R\$ 68.318/ anos de vida salvos ajustados pela qualidade (AVAQ), acima do limiar brasileiro de R\$ 37.311 reais por AVAC, o qual foi definido pela multiplicação por três do Produto Interno Bruto *per capita* brasileiro.

Na simulação do modelo em uma coorte hipotética de pacientes mais graves, com características mais semelhantes à população do estudo MADIT-I⁽⁸⁵⁾ e assumindo mesma efetividade do CDI, a relação de custo-efetividade incremental foi custo-efetiva (R\$ 23.739/AVAC)⁽⁸⁶⁾. Não existem dados no Brasil sobre custo-efetividade do CDI na prevenção secundária.

Cerca de 50-70% dos pacientes tratados com CDI recebem terapia apropriada nos primeiros dois anos após o implante⁽⁸⁷⁾. Na maioria dos casos, o número total de choques do CDI permanece limitado e a maioria dos eventos arrítmicos requer apenas um choque apropriado para o seu término. Em alguns pacientes (10% a 20%), podem ocorrer múltiplos episódios de terapia apropriada em 24 horas, condição conhecida como tempestade elétrica que pode ser causada por TVS ou FV incessante⁽⁸⁷⁾. Os principais fatores precipitantes da tempestade elétrica são a isquemia miocárdica, distúrbios hidroeletrólíticos e a insuficiência cardíaca aguda⁽⁸⁷⁾.

Apesar de ser a principal estratégia terapêutica para a prevenção de morte súbita nos pacientes com IC não chagásica, o implante do CDI constitui procedimento invasivo, dispendioso, com riscos para o paciente. As complicações peroperatórias incluem eventos trombóticos, tromboembolismo pulmonar, sangramento, infecção, hemotórax, pneumotórax, tamponamento cardíaco, síndrome pós pericardiotomia e morte. As complicações relacionados ao aparelho incluem o deslocamento do eletrodo ou fratura do eletrodo, mal funcionamento do gerador, choques inapropriados, infecção e óbito⁽⁸⁸⁾. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentarão algum efeito adverso, incluindo terapia inapropriada (15-35%) e deslocamento do eletrodo (1,8-8%)⁽⁸⁹⁻⁹³⁾.

Na Europa e nos Estados Unidos da América, a taxa de mortalidade relacionada ao implante do cardiodesfibrilador é de 0.8-1.2%^(79, 88). No Brasil, a taxa de mortalidade relacionada ao implante do CDI, registrada pelo DATASUS, foi de 0,72% em 2013.

As principais recomendações das diretrizes se classificam como:

- Classe I: condições para as quais há evidências conclusivas de que o procedimento é seguro e útil/eficaz. O benefício supera o risco. O procedimento deve ser feito.
- Classe IIa: condições para as quais há evidências discordantes de que o procedimento é seguro e útil/eficaz mas com evidências a favor do procedimento. O benefício supera o risco. É razoável realizar o procedimento e a maioria dos especialistas o aprovam.

A Diretriz da Sociedade Americana de Cardiologia, Sociedade do Ritmo Cardíaco e Associação Americana de Cardiologia^(94, 95) indica o implante do CDI, como recomendação classe I, na prevenção primária e secundária, nas seguintes situações:

- Pacientes recuperados de morte súbita secundária a FV ou TVS com repercussão hemodinâmica após a exclusão de causas reversíveis.
- Pacientes com cardiopatia estrutural e TVS espontânea estável ou instável.
- Pacientes com síncope de origem indeterminada clinicamente relevante e TVS ou FV induzida pelo estudo eletrofisiológico.

- Pacientes com FEVE < 35% devido a IAM prévio, após 42 dias do evento e em classe funcional da NYHA II ou III.
- Pacientes com miocardiopatia não-isquêmica e FEVE < 35% e em classe funcional da NYHA II ou III.
- Pacientes com FEVE < 30% devido a IAM prévio, após 42 dias do evento e em classe funcional da NYHA I.
- Pacientes com TVNS devido a IAM prévio e FEVE < 40% e FV ou TVS induzida pelo EEF.

A Diretriz da Sociedade Americana de Cardiologia, Sociedade do ritmo cardíaco e Associação Americana de Cardiologia^(94, 95) indica o implante do CDI como recomendação classe IIa, em pacientes sem história de parada cardíaca ou TVS espontânea, nas seguintes situações:

- Pacientes com síncope inexplicada, disfunção ventricular importante e miocardiopatia não-isquêmica.
- Pacientes com doença de Chagas.

A Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis⁽⁹⁶⁾ não faz qualquer menção específica sobre a indicação do CDI em chagásicos e indica o implante do CDI, na prevenção secundária, nas seguintes situações:

Classe I

- Parada cardíaca por TV/FV de causa não reversível, com FEVE \leq 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano.

- TVS espontânea com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não reversível com FEVE $\leq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos um ano.

Classe IIa

- Parada cardíaca por TV/FV de causa não reversível, com FEVE $\geq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos 1 ano.
- TVS espontânea com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não reversível com FEVE $\geq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos um ano.
- Pacientes com síncope indeterminada e indução de TVS instável hemodinamicamente e expectativa de vida de pelo menos um ano.

A 1ª diretriz latino americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia Chagásica ⁽²⁸⁾ não recomenda o implante do CDI prevenção primária e recomenda na prevenção secundária nas seguintes situações:

Classe I

- Parada cardíaca por TV/FV de causa não reversível, com FEVE $\leq 35\%$.
- TVS espontânea com síncope com FEVE $\leq 35\%$.

Classe IIa

- Parada cardíaca por TV/FV de causa não reversível, com FEVE $\geq 35\%$.
- TVS espontânea com síncope com FEVE $\geq 35\%$.
- Pacientes com síncope indeterminada e indução de TVS instável hemodinamicamente no EEF.

A Portaria número 152, de 8 de março de 2007, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde do Brasil⁽⁹⁷⁾ (anexo A) considera que o implante do cardiodesfibrilador deve ser feito em condições nas quais existe benefício e custo-efetividade estabelecidos e que deve ser evitado em pacientes com comorbidades significativas que comprometam o prognóstico, com expectativa de vida menor que um ano. A portaria estabelece as seguintes indicações prioritárias:

- Recuperados de parada cardíaca documentada devido à TVS ou FV de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.
- TVS espontânea, de causa reversível com FEVE menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.
- Síncope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de TVS hemodinamicamente instável ou FV clinicamente relevante, com FEVE menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

1.4 O CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL NO CONTEXTO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA

A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos por doença de Chagas⁽⁴⁾. Cerca de 50 % dos casos de morte súbita são assintomáticos antes do episódio fatal, porém, a maioria dos pacientes apresentam comprometimento ventricular e, principalmente, do sistema de condução^(98, 99). Em populações de chagásicos com função ventricular deprimida ao ecocardiograma, a presença de arritmias ventriculares complexas constitui preditor independente do risco de evolução para o óbito⁽⁹⁹⁾. A gravidade das arritmias ventriculares tende a se correlacionar com o grau de disfunção ventricular^(4, 100).

Entretanto, não é incomum que pacientes chagásicos com arritmias ventriculares malignas, como TVS e FV apresentem função ventricular esquerda preservada^(5, 101-104). Episódios de arritmias ventriculares malignas são muito mais frequentes em pacientes com cardiopatia chagásica do que naqueles com outras formas de cardiopatia⁽³⁸⁾.

A eficácia e a segurança de se tratar o paciente chagásico com o CDI, foi avaliada em pouco estudos observacionais. Não há um grande estudo controlado e randomizado na cardiopatia chagásica. Dessa forma, o tratamento da arritmia ventricular no paciente chagásico com o implante de CDI é essencialmente arbitrário, baseado em extrapolação e recomendações destinadas a cardiopatias de outras etiologias.

Existem na literatura poucos estudos observacionais prospectivos, não randomizados e com um número limitado de chagásicos. Os estudos feitos com o implante de CDI nos pacientes chagásicos visavam avaliar a eficácia, a segurança e identificar os preditores de terapia apropriada. Além disso, os trabalhos visavam comparar os resultados com a população não-chagásica com o objetivo de identificar semelhanças e diferenças^(5, 102-111). A maioria dos trabalhos foram realizados com pacientes com indicação de CDI por prevenção secundária.

Os estudos de Muratore *et al.*^(102, 106) e Fonseca *et al.*⁽¹⁰⁷⁾ não mostraram diferença entre a população chagásica e não-chagásica em relação ao número de episódios de arritmia ventricular (TVS ou FV), número de choques e taxa de mortalidade.

Já os estudos de Martinelli Filho *et al.*⁽¹⁰³⁾, Rabinovich *et al.*⁽¹⁰²⁾, Moreira⁽¹⁰⁴⁾, Cardinalli-Neto *et al.*⁽⁵⁾, Cardinalli-Neto *et al.*⁽¹⁰⁵⁾, Barbosa *et al.*⁽¹¹¹⁾ e o registro de CDI em pacientes chagásicos da América Latina, publicado em 2009⁽¹¹²⁾ mostraram diferenças entre a população chagásica e não-chagásica com os primeiros apresentando em geral maior número de arritmias ventriculares, maior percentual de terapia apropriada e maior número de choques. Os grupos não diferiram quanto ao desfecho mortalidade e número de choques inapropriados. Os preditores de mortalidade no grupo de pacientes chagásicos com CDI foram: o número de choques por paciente⁽¹¹²⁾, idade ≥ 65 anos⁽¹⁰⁹⁾, FEVE $\leq 30\%$ ⁽¹⁰⁹⁾, FEVE, classe funcional III da NYHA e percentual de estímulo do VD $> 40\%$ ⁽¹¹⁰⁾. Em 2012 foi publicado um registro com 116 pacientes com cardiopatia chagásica com implante de CDI para prevenção secundária⁽¹¹⁰⁾. Neste estudo, 50% dos pacientes receberam terapia apropriada em um período de seguimento médio de 45 ± 32 meses. Classe funcional III da NYHA e a FEVE foram preditores independentes de mortalidade e o baixo percentual de estímulo ventricular direito foi preditor independente de sobrevida. Em 2014 foi relatado uma coorte prospectiva com 65 pacientes com implante de CDI para a prevenção primária e secundária com o objetivo de avaliar a eficácia do CDI e identificar os preditores de mortalidade e choques apropriados⁽¹¹³⁾. Após um seguimento médio de $40 \pm 26,8$ meses um total de 20% dos pacientes morreram (6,1% de mortalidade anual) e 36,5% tiveram choques apropriados. Na análise multivariada FEVE $< 30\%$ e pobre escolaridade foram preditores de mortalidade. Não houve preditores de choque apropriado. Recentemente foi publicado um estudo que comparou um grupo de 76 chagásicos com arritmia ventricular maligna que foram tratados com o implante de CDI + amiodarona com um controle histórico de pacientes tratado apenas com amiodarona⁽¹¹⁴⁾.

Terapias apropriadas do CDI ocorreram em 72% dos pacientes. O tratamento de CDI + amiodarona resultou em uma redução de 72% de mortalidade por todas as causas e 95% de morte súbita comparado com a terapia com a amiodarona isoladamente

Como visto, o CDI parece fornecer proteção efetiva aos pacientes chagásicos, com alto percentual de terapia apropriada, constituindo procedimento seguro, com baixa frequência de terapia inapropriada e complicações apesar de avaliada em poucos estudos observacionais prospectivos e retrospectivos e com número limitado de pacientes.

Não existe evidência da eficácia de se implantar o CDI na prevenção primária no paciente chagásico, sem arritmia ventricular maligna e sem outros critérios adicionais, como por exemplo a presença de disfunção ventricular sistólica moderada ou importante. Uma das recomendações da diretriz americana^(94, 95), a de se implantar o CDI na prevenção primária, baseando-se apenas na presença da cardiopatia chagásica, pode beneficiar alguns pacientes, mas submete todos ao risco dos choques inapropriados, da pró-arritmia e das complicações per e pós operatórias. A indicação do implante de CDI deve ser custo-efetiva e restrita a pacientes que efetivamente irão se beneficiar do tratamento, de modo que o implante seja feito em todos que dele necessitem. Já na prevenção secundária, parece que as evidências disponíveis na literatura, originadas de ensaios clínicos com pacientes apresentando cardiopatia não chagásica, associadas aos achados de todos estes estudos, permitem que as recomendações delas provindas, sejam também adotadas, para a prevenção da morte súbita em pacientes chagásicos.

1.5 A MICROALTERNÂNCIA DA ONDA T

A alternância da onda T (TWA) é definida como uma flutuação periódica na amplitude ou na morfologia da onda T em batimentos alternados⁽¹¹⁵⁾ (Figura 1). A TWA macroscópica tem sido relatada desde os primórdios da eletrocardiologia (Hering, 1909), e ela sempre esteve associada com prognóstico ruim. Flutuações na faixa de microvolts caracterizam a microalternância da onda T (MTWA)^(12, 116). Estas flutuações são primárias e não relacionadas com outros componentes do ECG (por exemplo, a alternância do QRS)⁽¹¹⁶⁾.

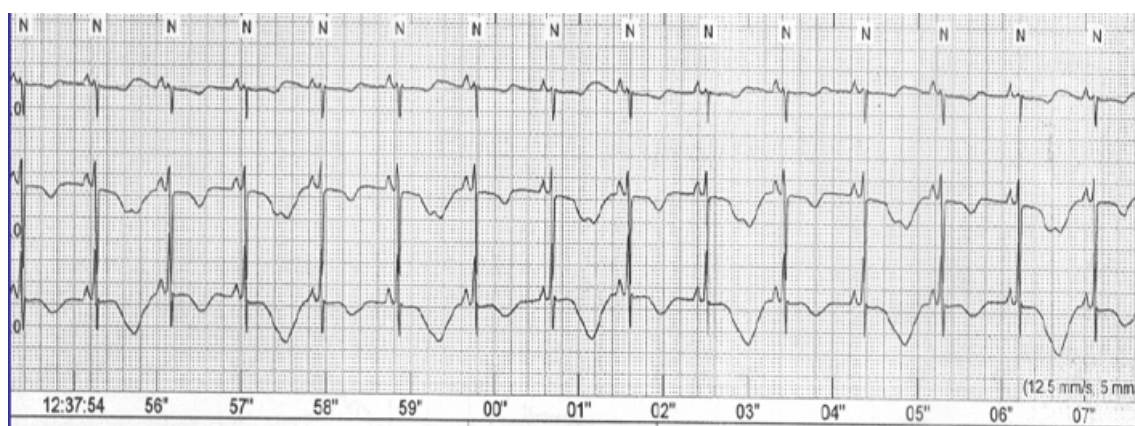


Figura 1: Trecho com alternância macroscópica da onda T em registro de Holter.

Diversas evidências sugerem que a TWA se origina de alternância batimento a batimento da repolarização da membrana dos cardiomiócitos (isto é, a duração do potencial de ação)⁽¹¹⁶⁾. Na década de 50, várias investigações mostraram a alternância do potencial de ação em um único cardiomiócito, sugerindo que a alternância no ECG de superfície reflete os eventos que ocorrem em uma única célula^(116, 117). Essa relação foi claramente estabelecida por Pastore *et al.* em 1999⁽¹⁴⁾, utilizando o mapeamento óptico de alta resolução na Guiné modelo suíno de TWA induzida por estímulo.

Especificamente, quando a frequência cardíaca aumentava, a TWA desenvolvida no ECG de superfície correspondia a alternância batimento a batimento no momento da repolarização durante o potencial da ação cardíaca. Tipicamente a alteração batimento a batimento na fase 2 e, em maior medida, a fase 3 do potencial de ação é prontamente observada quando a TWA é induzida por elevações progressivas da frequência cardíaca⁽¹¹⁶⁾. A magnitude da alternância celular foi várias vezes maior do que a magnitude da correspondente TWA no ECG superfície. Isto explica como é possível que a TWA muito sutil e visualmente indetectável no ECG de superfície pode ser fisiologicamente e clinicamente relevante. Eles também ilustraram o princípio importante que a TWA surge a partir de uma desregulação, ao nível da repolarização de miócitos individuais⁽¹¹⁶⁾ (Figura 2).

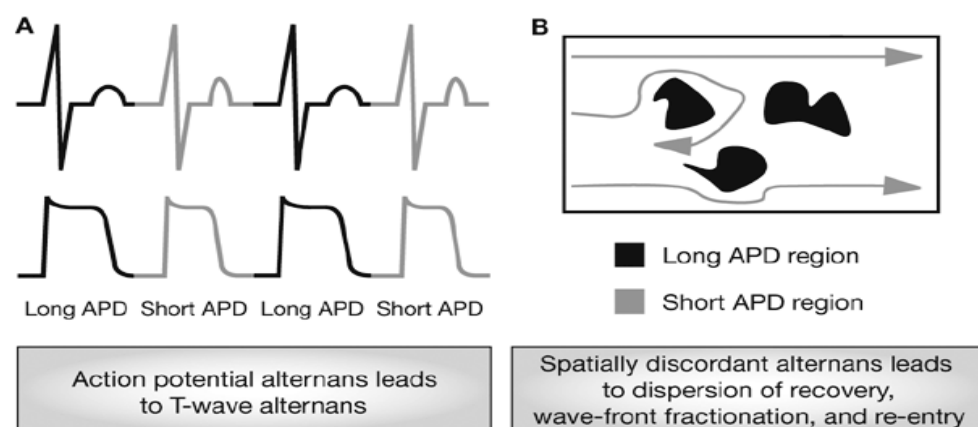


Figura 2. A: Alternância do potencial de ação levando a alternância da onda T. B: Alternância discordante levando a dispersão da recuperação, fracionamento da onda T e reentrada.

A TWA é uma propriedade dependente da frequência cardíaca (FC), de tal modo que acima de um limite específico de FC, a TWA aumenta uniformemente independente do estado autonômico^(118, 119). A dependência da FC da TWA pode ser melhor compreendida considerando os mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao desenvolvimento de alternância da repolarização dos cardiomiócitos^(118, 119).

Demonstrou-se que a alternância da repolarização entre cardiomiócitos vizinhos foi um importante mecanismo para a gênese de arritmias ventriculares^(120, 121). Inicialmente, quando se desenvolve alternância da repolarização, todos os cardiomiócitos alternam a mesma fase (isto é, a longo - curto - longo), fenômeno denominado alternância concordante^(120, 121) que por si só não é particularmente arritmogênico. No entanto, é geralmente necessária para o desenvolvimento de alternância espacialmente discordantes. Especificamente, quando a frequência de estimulação aumenta acima de um limiar crítico ou depois de um batimento prematuro, uma mudança no padrão de alternância pode ocorrer de tal forma que algumas células começam a se alternar em fase oposta (ou seja, ciclo longo-curto versus curto-longo), produzindo alternâncias discordantes espacialmente⁽¹¹⁶⁾. O aparecimento de alternância discordante altera significativamente a organização espacial da repolarização em todo o ventrículo, por amplificar as heterogeneidades pré-existentes de repolarização, produzindo um substrato arritmico por bloqueio de condução e reentrada⁽¹¹⁶⁾.

Vários mecanismos têm sido identificados como causadores da mudança da alternância concordante para a alternância discordante: (1) a restituição da velocidade de condução, (2) o desacoplamento intercelular, e (3) a heterogeneidade espacial do ciclismo de cálcio e as correntes de repolarização sarcolemais⁽¹¹⁶⁾.

A alternância da repolarização discordante foi implicada como um mecanismo para o início de TVS monomórfica. Pastore *et al.*⁽¹⁴⁾ demonstraram que a criação de uma barreira estrutural (lesão epicárdica por laser) no coração aumentou a susceptibilidade para o desenvolvimento de alternância de repolarização discordante. Curiosamente, com isso, a arritmia mais comum vista nos corações com uma barreira estrutural foi a TVS monomórfica. Por outro lado, na ausência de uma barreira estrutural, a alternância da repolarização discordante, consistentemente causa FV. Essas observações sugerem que, quando se desenvolve a alternância da repolarização discordante na presença de uma barreira estrutural (ou seja, cicatriz do miocárdio) esta barreira pode servir como substrato para estabilizar um circuito de reentrada, produzindo TVS monomórfica. Na ausência de barreiras estruturais, a alternância da repolarização ventricular leva a FV. Essas observações têm importante relevância clínica porque elas mostram que a TWA e, mais especificamente, a alternância de repolarização espacialmente discordantes produz um substrato que pode levar a uma variedade de arritmias ventriculares. O tipo específico de arritmia ventricular que se desenvolve após a alternância de repolarização discordante parece depender de características basais do miocárdio, estruturais e eletrofisiológicas, inerentes a um determinado tipo de doença⁽¹¹⁶⁾.

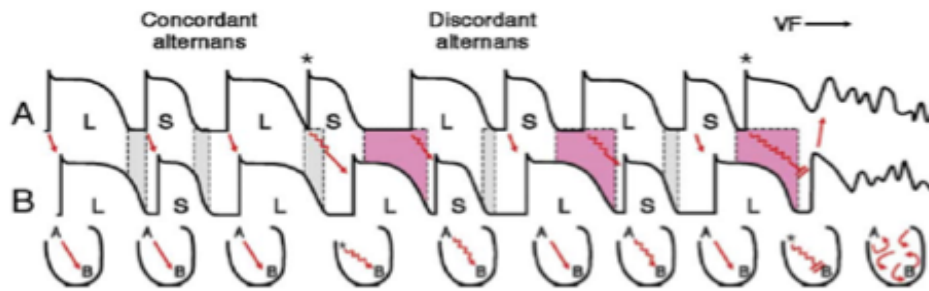


Figura 3 Alternância discordante levando a fibrilação ventricular. A propagação do potencial de ação entre duas regiões no ventrículo (A para B) é mostrado com a transição entre a alternância concordante e a alternância discordante o desenvolvimento de FV. Áreas sombreadas indicam a dispersão da repolarização entre as regiões. * Batimento prematuro. FV = fibrilação ventricular; L = duração longa do potencial de ação; S = duração curta do potencial de ação.

1.6 O TESTE DA MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T

A MTWA pode ser medida por vários métodos⁽¹²²⁾, sendo o mais utilizado e um dos dois disponíveis comercialmente o método analítico espectral do HearTwave II MTWA.

A MTWA é definida por este método como alternância da onda T que: (a) é medido a partir de sensores de alta resolução, (b) está presente nas derivações X, Y, Z, VM ou duas derivações precordiais adjacentes, (c) está no nível de 1,9 microvolts após o sinal de subtração e otimização do nível de ruído de fundo, (d) é de pelo menos três desvio padrão do que o nível de ruído de fundo, (e) tem início em uma FC menor ou igual a 110 BPM; e (f) é mantida para todas as frequências cardíacas superiores a frequência cardíaca de surgimento da MTWA^(122, 123) (Figura 4 e 5).

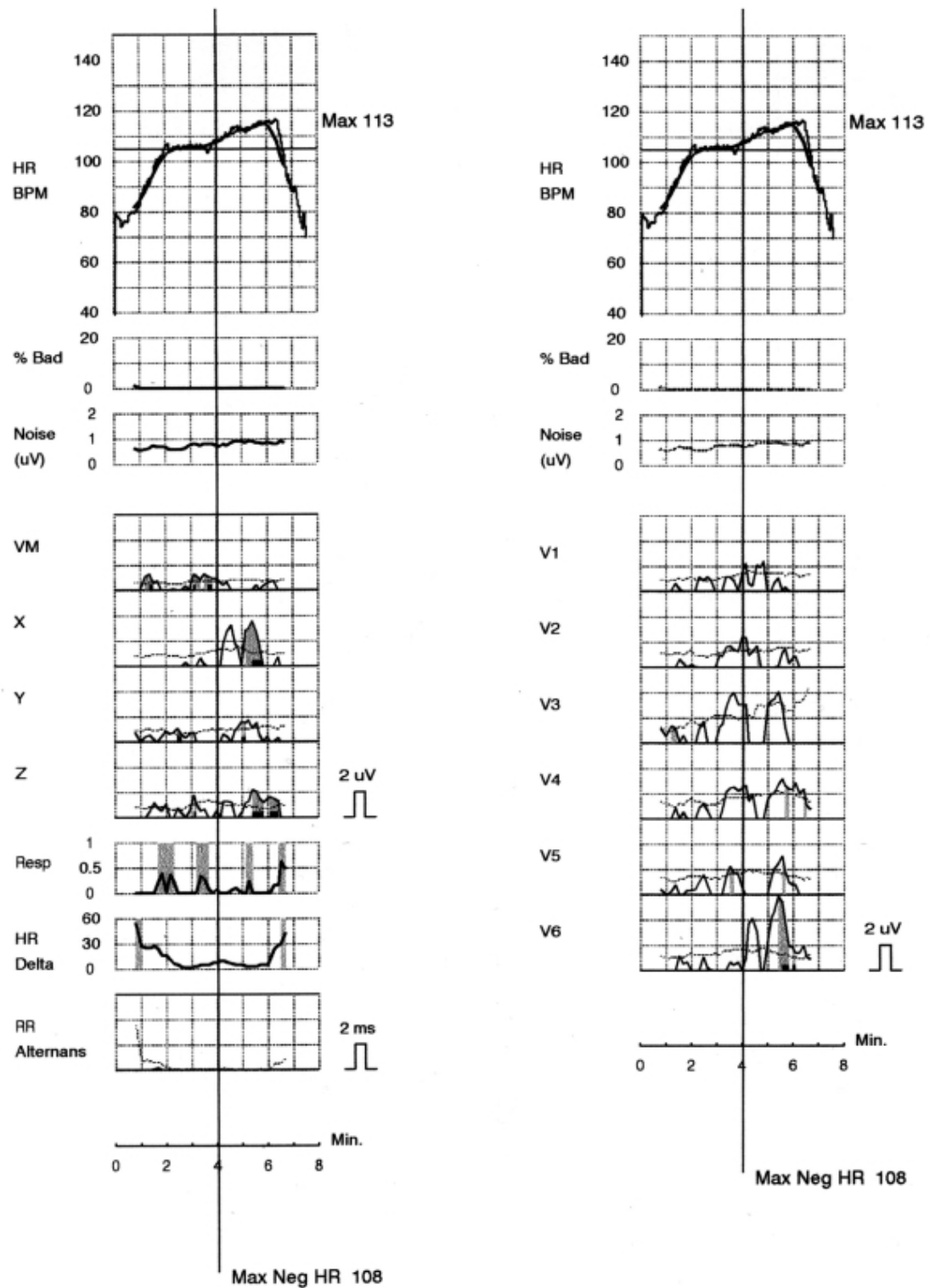


Figura 4- Teste da microalternância da onda T. A frequência cardíaca é apresentada no traçado superior e a alternância da onda T é exibida nos traçados inferiores para as derivações ortogonais e para as derivações precordiais. O teste foi negativo: não há alternância sustentada acima da FC de 105 BPM.

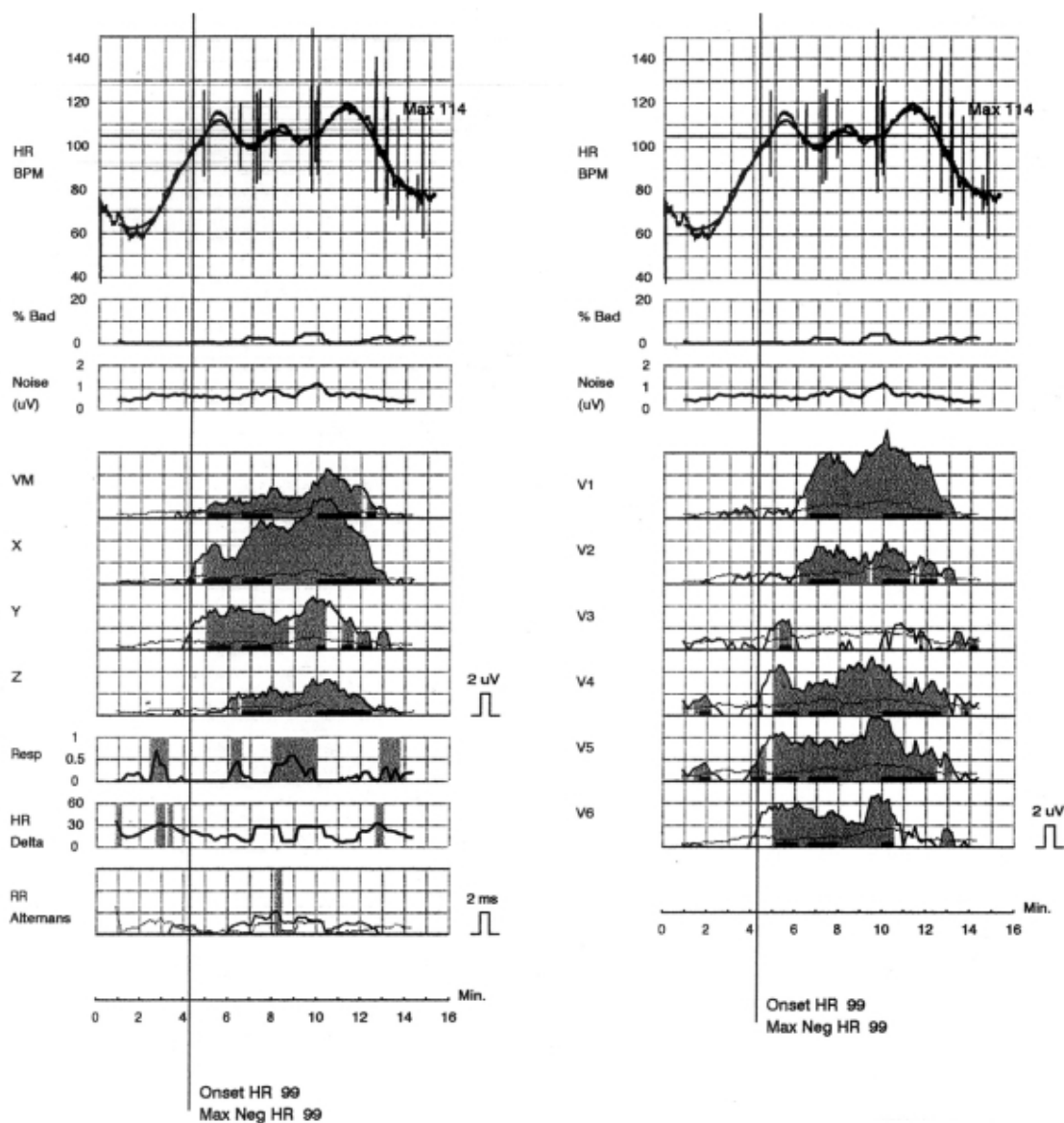


Figura 5- Teste da microalternância da onda T. A frequência cardíaca é apresentada no traçado superior e a alternância da onda T é exibida nos traçados inferiores para as derivações ortogonal e para as derivações precordiais. O teste foi positivo: há alternância sustentada a partir da FC de 99 BPM.

O método espectral mede flutuações da onda T, computando diferenças de ponto a ponto entre 128 locais equidistantes no ST-T numa série de 128 batimentos consecutivos alinhados (já descartados os batimentos ectópicos e com ruído) ^(12, 115).

São computados 128 espectros de frequência (daí o nome da metodologia –método espectral) pela transformada de Fourier sendo calculada a média deles. Desse espectro composto é calculada a energia de alternância como sendo a energia em 0,5 ciclos por batimento (cpb) menos a média da energia de ruído medida. A amplitude da MTWA correspondente é a raiz quadrada da energia de alternância^(12, 115) (Figura 6). A metodologia de método espectral deu origem a uma nova estatística a ser usada como regra para decisão na presença/ausência de MTWA, chamada de *alternans ratio* ou *escore K*. Ela é computada como a razão entre a energia de alternância e o desvio padrão do ruído de fundo medido e deve situar-se acima de um limiar específico para definir a presença de TWA (três vezes).

As medidas calculadas a partir da alternância são compostas de:

Energia de alternância - O valor pelo qual o último ponto no espectro de potência da alternância ($S_{0.5}$) excede a média do ruído (S_{NB}) em unidades de mV^2 . A energia da alternância é uma medida do verdadeiro nível fisiológico da alternância.

$$\text{Energia de alternância} = (S_{0.5} - S_{NB})$$

Voltagem da alternância (V_{alt}) - A raiz quadrada da energia de alternância. A voltagem da alternância corresponde à diferença de tensão (medidos sobre a onda T) entre a medida de batimentos e a medida de ambos os batimentos com numeração par ou ímpar (ou seja, é a metade da diferença entre a medida e ainda a medida ímpar).

$$V_{alt} = (S_{0.5} - S_{NB})^{1/2}$$

Medida do ruído (S_{NB}) – Medida do ruído no espectro da energia de alternância em unidades de mV^2 . A medida do ruído é calculada como a medida ao longo do espectro de frequências de 0,44-0,49 ciclos por batida. Para manter a consistência com a voltagem de alternância (V_{alt}), o nível de ruído é relatado como a raiz quadrada do S_{NB} no relato de tendência de alternância e está em unidades de mV.

Desvio padrão do ruído (σ_{NB}) - O desvio padrão da voltagem do ruído (S_{NB}) é medido em unidades de mV^2 . O desvio padrão é calculado sobre as frequências 0,44-0,49 ciclos por batida. O valor é relatado no relato de tendência de alternância como a raiz quadrada do σ_{NB} e na unidade de mV.

Razão da alternância (k) - Uma medida da significância estatística da alternância, calculado como a razão entre a energia de alternância para o desvio padrão do ruído. Corresponde ao número de desvios padrão que a voltagem de alternância pode exceder o nível medido de ruído. Na prática atual, uma medida alternância não é considerada significativa ao menos que a sua razão de alternância exceda o valor de três.

$$K = (S_{0.5} - S_{NB}) / (\sigma_{NB})$$

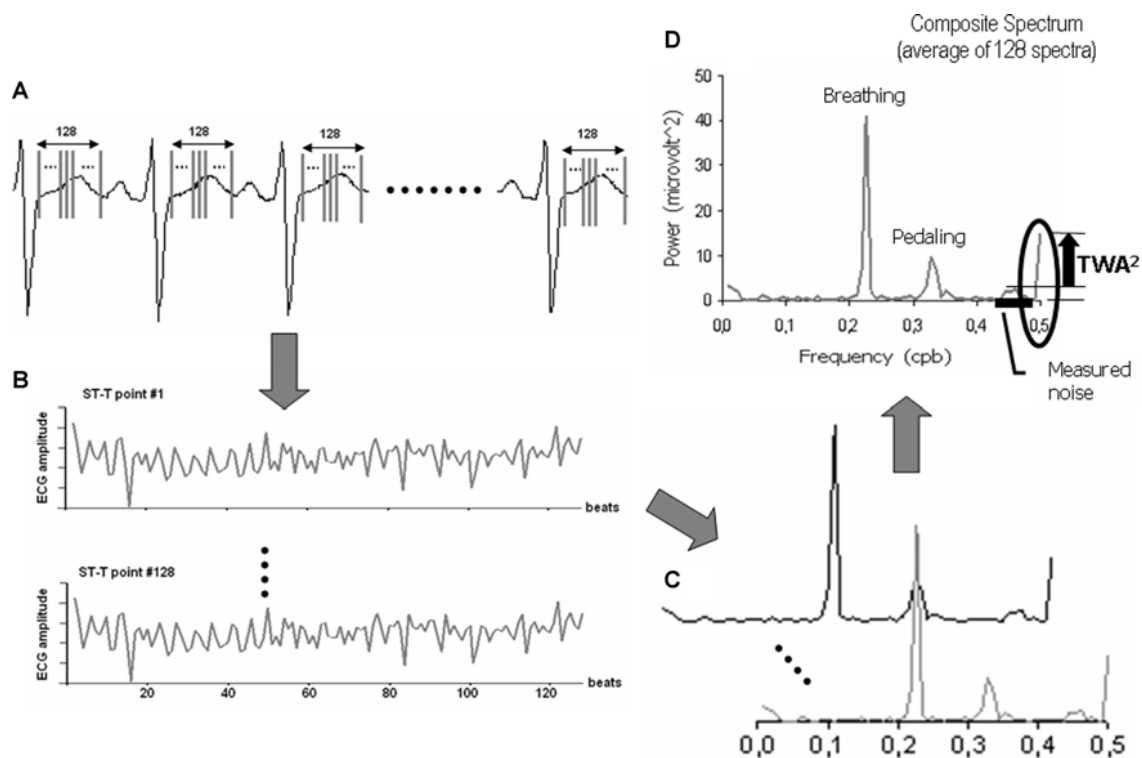


Figura 6 - As quatro etapas principais da metodologia espectral. (A) Seleção de 128 pontos equidistantes no complexo ST-T de uma série de 128 batimentos do ECG. (B) Descrições gráficas da variação de amplitude ao longo dos 128 batimentos do ponto ST-T I ao ponto ST-T 128 (128 tacogramas). (C) Cada tacograma tem seu espectro calculado pela Transformada de Fourier, num total de 128 espectros. (D) É calculada a média de todos os 128 espectros para criar um espectro composto. Desse espectro composto é calculada a energia de alternância como sendo a energia em 0.5 cpb menos a média da energia de ruído medida. A amplitude de MTWA correspondente é a raiz quadrada da energia de alternância.

No método espectral, recentemente, surgiram evidências de que a magnitude da MTWA pode melhorar o desempenho prognóstico do exame⁽¹²⁴⁾. A MTWA reflete um contínuo de instabilidade elétrica cardíaca; portanto, a sua quantificação oferece o potencial de diagnosticar níveis de risco e de melhorar o valor preditivo.

Além disso, a análise quantitativa da MTWA pode permitir o rastreamento de alterações do risco de eventos arritmicos ao longo do tempo, como, por exemplo, em pacientes que se recuperam de IAM ou em pacientes que respondem a uma terapia. A quantificação da MTWA também permite a comparação dos níveis de risco em diferentes populações e em diferentes graus de doença. Klingenheben *et al.*⁽¹²⁴⁾ demonstraram numa coorte de 100 pacientes com MTWA positiva, que os pacientes que apresentaram eventos arritmicos e morte súbita durante o seguimento possuíam uma voltagem da MTWA mais elevada do que os pacientes que não apresentaram eventos (mediana de 8,8 μ V versus mediana de 6,4 μ V; P = 0,05)⁽¹²⁴⁾. Na base de dados FINCAVAS, Minkkinen *et al.*⁽¹²⁵⁾, Slawnych *et al.*⁽¹²⁶⁾ e Leino *et al.*⁽¹²⁷⁾ relataram que a incidência de morte súbita cardíaca e morte cardiovascular total foi mais elevada quanto maior os valores da MTWA. Leino *et al.*⁽¹²⁷⁾ determinaram que o risco de morte cardiovascular e morte súbita cardíaca aumentaram 55% e 58%, respectivamente, para cada aumento de 20 μ V da MTWA.

A alternância sustentada é definida como uma alternância que está presente de forma consistente com frequências cardíacas acima da frequência cardíaca de início específica do paciente com, no mínimo, um minuto de magnitude acima do limiar de amplitude da MTWA⁽¹²³⁾. A metodologia do método espectral geralmente usa uma janela de 128 batimentos, que apresenta uma redução muito boa de ruído, embora não permita um rastreamento correto da MTWA transitória, com as alterações dinâmicas de MTWA percebidas em frequências diferentes da de 0,5 cpb e, portanto, consideradas como ruído⁽¹²⁸⁾.

Além disso, muitas fontes biológicas podem gerar sinais espúrios (artefatos) que contaminam as leituras de energia na frequência de alternância de 0,5 cpb: alternância do intervalo RR, FC que muda rapidamente durante a série de 128 batimentos, frequência de pedalagem (em um ergômetro) e/ou frequência respiratória. A frequência respiratória na realidade situa-se na faixa de 0,2 a 0,33 cpb, porém sempre que ela cai exatamente em 0,25 cpb, seus múltiplos (harmônicos) podem levar a erros de leitura⁽¹²³⁾.

O método espectral apresenta critérios para teste positivo e negativo validados através das regras A, B e C (Figura 7). Em comum, todos os esquemas classificatórios se baseiam na presunção do método espectral de MTWA sustentada, com o limiar significativo de magnitude da MTWA sendo igual ou maior que 1,9 μV . Além disso, também se requer que a *alternans ratio* ou K-score (razão de alternância ou escala K) seja maior ou igual a 3⁽¹²³⁾. As “regras A” são as mais utilizadas, porém também são as regras que geram o maior número de testes indeterminados (até 40% dos casos totais)⁽¹²³⁾.

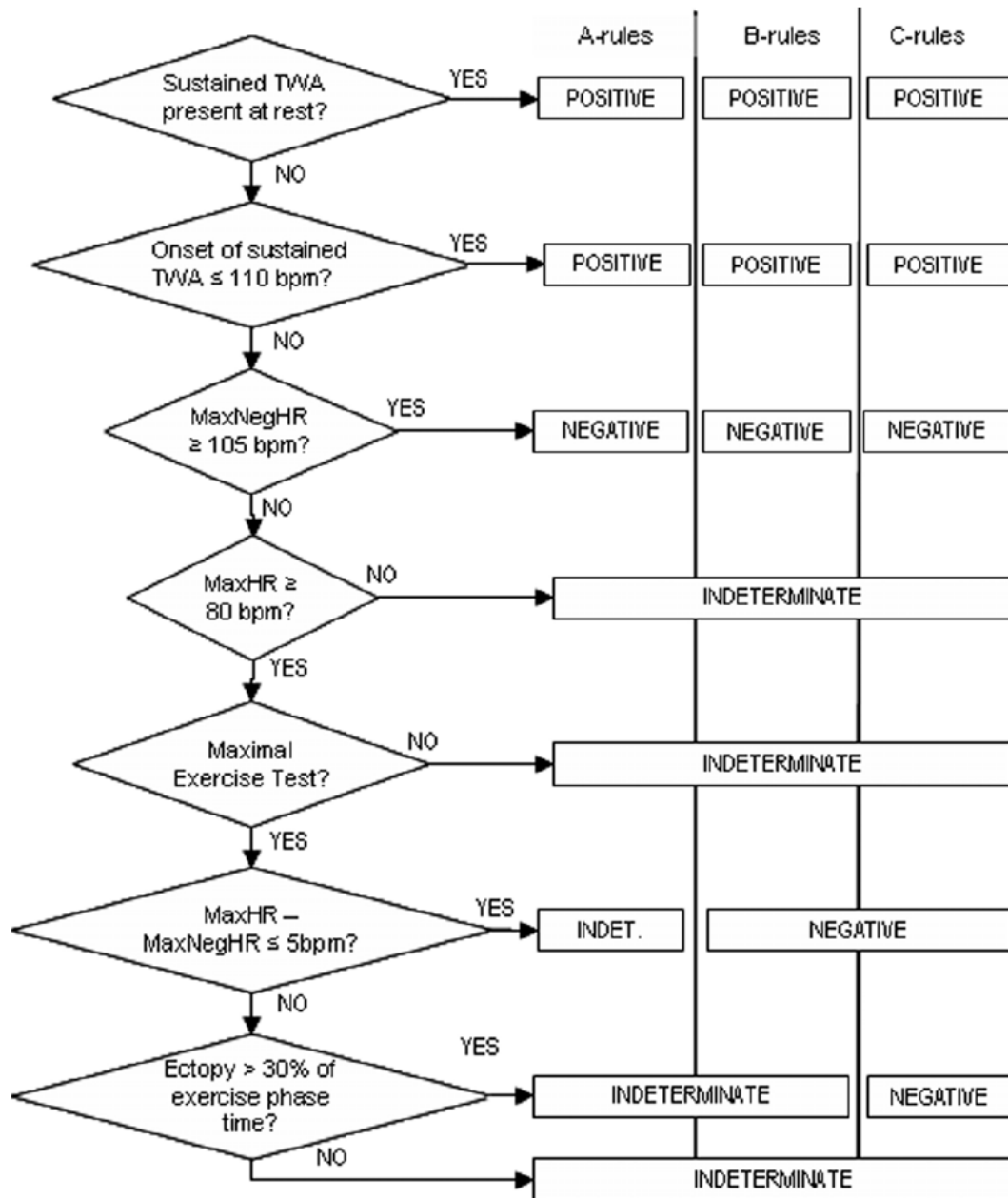


Figura 7- Regras A, B e C da metodologia espectral do teste da microalternância da onda T.

O teste é definido como positivo em caso de $MTWA > 1,9 \mu V$ com a proporção voltagem sobre ruído (K) > 3 e a alternância sustentada por no mínimo um minuto. Os resultados do teste abaixo deste nível são considerados negativos. Os resultados que não preenchem nenhum destes critérios são considerados indeterminados.

Recentemente, surgiram evidências que favorecem esquemas de classificação em duas categorias, normal e alterado, contra os esquemas de classificação em três categorias – positiva, negativa, indeterminada - em estudos da MTWA baseados na metodologia espectral. Em virtude da elevada incidência do teste indeterminado (20% a 40% de todos casos), introduziu-se a classificação do teste como "alterado devido a fatores do paciente"⁽¹²⁹⁾, empregada quando o teste está associado com ectopia excessiva (aproximadamente 32% dos testes), incapacidade de se alcançar uma frequência cardíaca alvo de 105 a 110 BPM (cerca 51 %) ou alternância não sustentada (aproximadamente 10 %). O teste alterado devido a fatores do paciente conferem um risco semelhante ou maior que o teste positivo⁽¹²⁹⁾. Por outro lado, a ocorrência de ruído excessivo ocasionado por artefatos pela respiração, movimento do paciente ou mau contato dos eletrodos responde por 6,4% dos resultados de teste indeterminado, em centros experientes, e é referido como teste "tecnicamente indeterminado". Esses testes não têm valor prognóstico *per se*⁽¹²⁹⁾. O número de testes tecnicamente indeterminados podem diminuir com a repetição imediata do exame^(130, 131).

Kaufman *et al.*⁽¹²⁹⁾ durante estudo de MTWA em 549 pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE \leq 40% utilizaram originalmente um esquema padrão das três categorias e observaram que os testes de MTWA indeterminados foram preditores de morte ou arritmia ventricular sustentada tão bons quanto os testes positivos, desde que a causa de indeterminação fosse devida a “fatores do paciente” (alto nível de ectopia ventricular, incapacidade de atingir uma FC adequada ou MTWA não sustentada em FC menor que 110 BPM).

Chan *et al.*⁽¹³²⁾ avaliaram 768 pacientes isquêmicos com FEVE $\leq 35\%$, com 159 testes indeterminados, e também observaram melhora na capacidade prognóstica geral da MTWA quando a classificação foi realizada em apenas 2 grupos: teste alterado (testes positivos + testes indeterminados com ectopia ventricular frequente ou frequência cardíaca máxima insuficiente) e teste normal (testes negativos + testes indeterminados devido a MTWA não sustentada ou ruído). Além da reclassificação melhorar o poder preditivo da MTWA, ela reduziu o número de testes inconclusivos para apenas 3% do total de exames realizados.

Com isso, as evidências atuais favorecem os esquemas de classificação em duas categorias (normal e alterado) contra os esquemas de classificação em três categorias (positiva; negativa; indeterminada) em estudos da MTWA baseados na metodologia espectral.

1.7 O EXAME DA MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T

Uma vez que o método espectral envolve aumento gradual da FC, o teste é geralmente conduzido em uma esteira ou bicicleta. Em pacientes que não podem realizar o exercício físico, alguns pesquisadores estão infundindo agentes cronotrópicos positivos^(133, 134) ou empregando a estimulação atrial para elevar e estabilizar a FC^(135, 136).

A prática tem variado no que diz respeito à suspensão de medicamentos, como os betabloqueadores e os antiarrítmicos, para permitir que os pacientes alcancem a FC desejada.

Alguns pesquisadores suspendem a terapia com betabloqueadores para evitar a incompetência cronotrópica induzida pela droga^(16, 17, 137-139) enquanto outros realizam o teste mantendo-se a medicação cardiovascular completa, incluindo o uso de betabloqueadores⁽¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾. Rashba *et al.*⁽¹³⁴⁾ demonstraram que os betabloqueadores alteram a MTWA. Eles mostraram que a magnitude da MTWA medida pela voltagem máxima da MTWA foi reduzida significativamente após a administração de esmolol ($P < 0,001$) e que o número dos resultados positivos do teste foi reduzido em 50% (70% versus 35%, $P < 0,05$) em pacientes com cardiopatia isquêmica. Apesar da possibilidade da redução da sensibilidade do teste pelo uso do betabloqueador, uma metanálise⁽¹⁴⁴⁾ de 2010 demonstrou que a capacidade preditora da MTWA para eventos arrítmicos ventriculares foi significativamente mais fraca nos estudos que suspenderam a terapia betabloqueadora (risco relativo: 1,40, IC 95%: 1,06-1,84, $p=0,02$) do que nos estudos realizados com os medicamentos (risco relativo: 5,39, IC 95%: 2,68-10,84, $p=0,001$). Em relação a interação da MTWA com a amiodarona foi publicado um estudo que avaliou 44 pacientes com implante de CDI por taquiarritmia ventricular sustentada⁽¹⁴⁵⁾. Durante um período de acompanhamento médio de $0,9 \pm 0,2$ anos, a presença de MTWA ($P = 0,04$) foi preditora de terapia apropriada e um teste positivo foi menos provável nos pacientes que receberam amiodarona (1 de 9 [11%]) em comparação com os pacientes que não receberam amiodarona (14 de 22 [64%], $P = 0,02$). Ao contrário dos betabloqueadores, não existe avaliação se a capacidade preditora de eventos arrítmicos é afetada pelo uso da amiodarona. Por tudo isso, a recomendação atual é manter as medicações crônicas durante o teste, particularmente, os betabloqueadores, para que o resultado do teste represente o que ocorre na vida real e reflita os efeitos da terapia medicamentosa crônica^(144, 146).

A pele do paciente é limpa cuidadosamente com uma compressa de gaze molhada para remoção de oleosidade. Posteriormente, uma camada superficial de células mortas da pele é removida através de uma lixa (Figura 8). Imediatamente após a preparação da pele aplicam-se os eletrodos. A MTWA é determinada a partir de eletrodos precordiais nos locais padronizados e eletrodos especiais nas derivações ortogonais X, Y, Z. Os eletrodos especiais de alta resolução minimizam o ruído (Figura 9). Depois que todos os eletrodos são colocados os cabos são conectados e o teste ergométrico submáximo é realizado. Como a MTWA pode ocorrer em indivíduos normais com FC > 120 BPM e a faixa-alvo de FC de 105-110 BPM foi definida como a faixa da alternância patológica em adultos ^(12, 123) o objetivo é um aumento gradual da FC até 120 BPM.



Figura 8. Limpeza da pele do paciente para o teste da microalternância da onda T.



Figura 9. Eletrodos especiais de alta resolução para o teste da microalternância da onda T. Os sensores são projetados para minimizar ruído e artefato. Os sensores multissegmentados permitem a gravação de até quatro sinais do eletrocardiograma na mesma região.

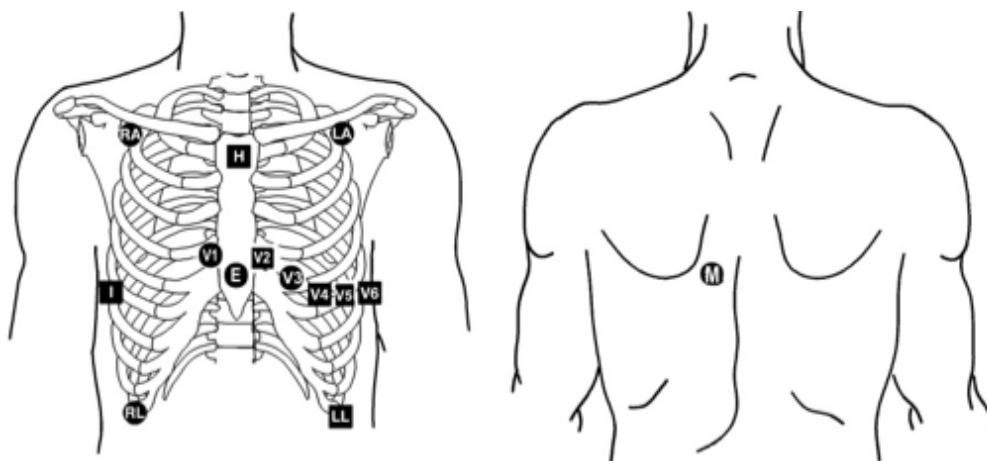


Figura 10. Locais padronizados para o implante dos eletrodos para o teste da microalterância da onda T.

Os protocolos de exercício variam de acordo com as condições clínicas do paciente.

Os protocolos mais utilizados são o Protocolo Naughton ou o Protocolo Bruce Modificado ⁽¹²³⁾. Os eletrodos são conectados ao amplificador de ECG digital que leva o sinal para o sistema HearTwave® II que identifica a microalternância da onda T (Figuras 11-13). A informação é coletada durante o repouso, durante o teste ergométrico e novamente no repouso no período de recuperação. Durante o esforço é necessário um incremento gradativo da FC com o objetivo que a mesma permaneça durante 2 minutos e 30 segundos entre 100-110 BPM e então 110-120 BPM por 1 minuto e 30 segundos. Um mínimo de 60% de duração do tempo nas respectivas faixas de FC é exigido para que o teste não seja indeterminado. O teste dura em média 6 a 10 minutos. Depois de cumprido o protocolo, o sistema analisa os dados e fornece uma classificação da alternância, que é uma interpretação automática dos dados classificada como positiva, indeterminada e negativa.

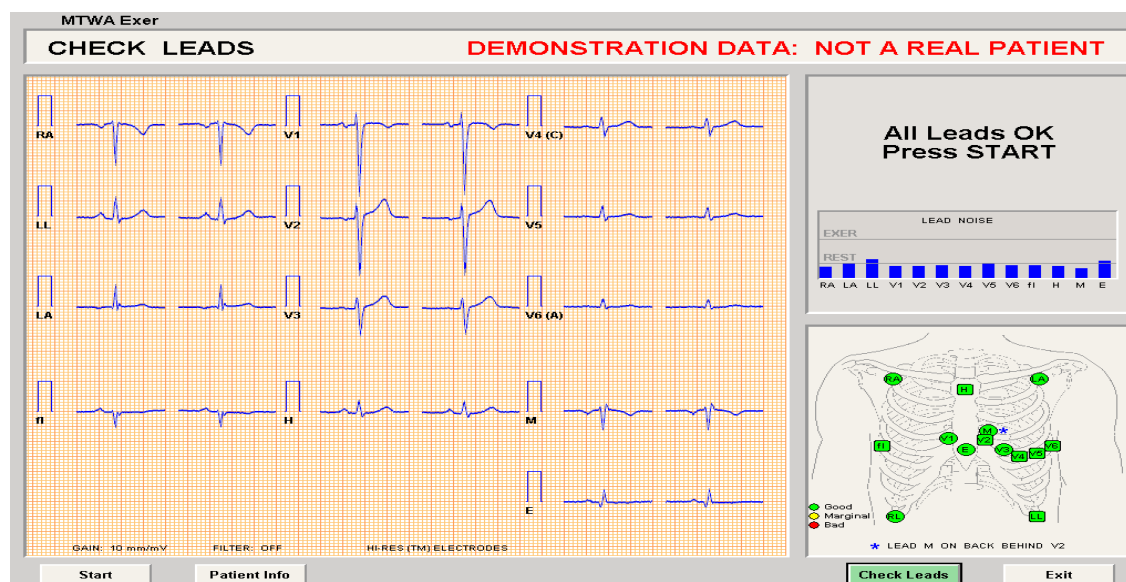


Figura 11. Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T. Paciente em repouso. A cor verde dos eletrodos mostra que todas as derivações estão adequadas (ruído mínimo) para o início do exame.



Figura 12. Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T. Paciente na primeira fase do esforço com FC entre 100-110 BPM.

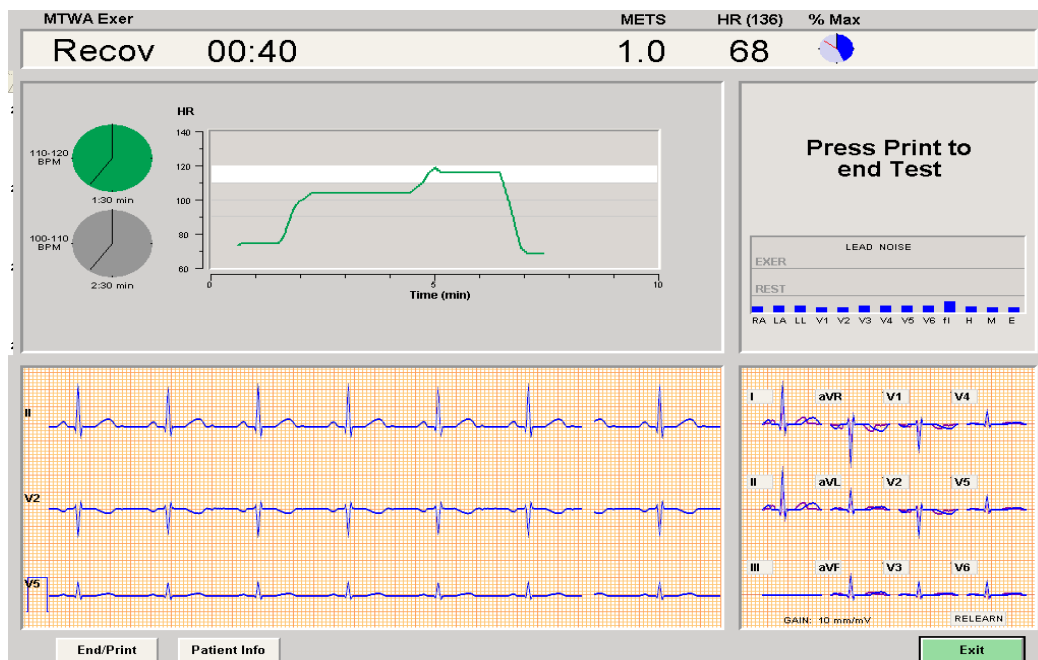


Figura 13. Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T. Paciente na primeira fase do recuperação após completar as duas fases do esforço (2:30 minutos com FC entre 100-110 BPM e 1:30 minutos entre 110-120 BPM).



Figura 14. Tela do sistema Heartwave II durante o teste da microalternância da onda T. Após completar o protocolo o sistema analisa a presença da microalternância da onda T.

Não existem contra-indicações para o teste de MTWA além das contra-indicações para o teste ergométrico convencional. O teste não deve ser realizado nos seguintes pacientes: fase aguda de infarto agudo do miocárdio, doença coronariana instável de alto risco, miocardite aguda, pericardite aguda, arritmia cardíaca grave não controlada, endocardite infecciosa aguda, estenose aórtica grave sintomática e embolia pulmonar aguda⁽¹⁴⁷⁾.

Os eventos adversos relatados durante um estudo clínico de 337 pacientes incluíram um caso de taquicardia ventricular sustentada em um paciente (0,3%) e irritação da pele a partir dos eletrodos em dois pacientes (0,6%), incluindo um que resultou em bolhas vesiculares⁽¹⁴⁸⁾.

Os eventos adversos potenciais associados ao teste de esforço incluem: arritmias graves (4,8 por 10.000); infarto do miocárdio (3,5 por 10.000) e morte (0,5 por 10.000)⁽¹⁴⁷⁾.

O teste da MTWA apresenta algumas limitações. Alguns pacientes não podem realizar o exame por incapacidade para o exercício físico. O teste pode ser realizado por estimulação atrial da frequência cardíaca pelo EEF. Entretanto nesta situação o valor preditivo da MTWA não é bem estabelecido. Rashba *et al.*⁽¹³⁵⁾ compararam prospectivamente o valor preditivo do teste da MTWA realizado por estimulação atrial durante o EEF (178 pacientes) e pelo teste ergométrico (144 pacientes). Análise de sobrevida pela curva Kaplan-Meier revelou que a MTWA realizada pelo exercício foi um preditor significativo de eventos arrítmicos e mortalidade (hazard ratio 2,2; P = 0,03). Em contraste, o teste realizado pela estimulação não teve valor prognóstico (hazard ratio 1,1; P = 0,8). Além disso, algumas condições prejudicam a análise do exame; como a presença de fibrilação atrial, ectopia ventricular frequente, QRS largo ou a incompetência cronotrópica intrínseca ou induzida por drogas. O teste de exercício MTWA não pode ser realizada em pacientes com FA. Cerca de 1/5 dos pacientes selecionados para o teste são inelegíveis pela presença de FA^(141, 149). Tapanainen *et al.*⁽¹⁵⁰⁾ relataram que 15% de 379 pacientes em ritmo sinusal não podiam realizar o exercício físico do teste devido a comorbidade e fragilidade. A MTWA não é medida em porções do ECG em que as extrassístoles constituem > 10% dos batimentos sendo uma causa importante de teste indeterminado⁽¹²³⁾. Outra situação que vale a pena ressaltar é a dúvida sobre o valor preditivo da MTWA na presença de QRS alargado.

Na literatura há estudos divergentes sobre a influência do QRS alargado^(16, 151). Rashba *et al.*⁽¹⁵¹⁾ realizaram um estudo em que a MTWA não foi útil para a estratificação de risco em pacientes com QRS alargado. O estudo consistiu na avaliação de 108 pacientes consecutivos com doença arterial coronariana e FEVE < 40%, encaminhados ao EEF. O desfecho primário foi o evento combinado de morte, arritmia ventricular sustentada e terapia apropriada pelo CDI. O valor prognóstico da MTWA foi avaliada na coorte inteira e em dois subgrupos: QRS <120 ms (n = 62) e QRS ≥ 120 ms (n = 46). A MTWA foi um preditor muito significativo de eventos em pacientes com QRS normal (hazard ratio 5,8; P = 0,02). Em contraste, a MTWA não foi preditor de eventos em indivíduos com QRS alargado (hazard ratio 1,1; P = 0,8). Já trabalho de Chow *et al.*⁽¹⁶⁾ demonstraram que o valor prognóstico da MTWA não é influenciada pela largura do QRS. Eles estudaram um total de 768 pacientes consecutivos com cardiomiopatia isquêmica (FEVE < 35%) e sem histórico de arritmia ventricular, dos quais 223 (29%) tinham o QRS ≥ 120 ms em um eletrocardiograma de repouso. Após análise multivariada, a MTWA alterada foi associada com um significativo risco de mortalidade por todas as causas em pacientes sem CDI (hazard ratio 2,27; intervalo de confiança (IC) 95% 1,22-4,24; p=0,01) e para a mortalidade por todas as causas e choque apropriado em pacientes com CDI (hazard ratio 2,42; IC 95% 1,07-5,41; p=0,04). Não houve interação significativa entre a MTWA e o QRS > 120 ms (sem CDI p=0,19; com CDI p= 0,73).

1.8 CUSTO DO TESTE DA MICROALTERNÂNCIA DA ONDA T

Chan *et al.*(2006),⁽¹⁵²⁾ através de um modelo de análise de decisão de Markov, medindo o quality-adjusted life-year (QALY), avaliaram três estratégias de tratamento para uma coorte hipotética de pacientes com 65 anos de idade, com doença cardíaca isquêmica e FEVE < 30% como nos pacientes incluídos no MADIT II⁽⁹⁰⁾. As estratégias foram: apenas terapia clínica medicamentosa; implante de CDI para todos os pacientes e implante de CDI apenas nos pacientes com MTWA alterada. A estratégia que envolveu a terapia com CDI para todos os pacientes MADIT II foi mais eficaz (7,25 QALY), seguida pela estratificação de risco com a MTWA (7,00 QALY) e terapia medicamentosa (5,86 QALY). Da mesma forma, a terapia com o CDI para todos os pacientes foi a mais cara (\$ 157.993), seguida pela estratificação de risco com MTWA (\$ 136.449) e tratamento clínico (\$ 80.782). Quando a estratégia de estratificação com a MTWA é comparada com a estratégia de tratamento clínico; 1,14 QALY são obtidos a um custo incremental de 55.667 dólares, representando uma relação de custo efetividade incremental de \$ 48.800 por QALY ganho (menor que à da hemodiálise de \$ 50.000, geralmente a referência de custo efetividade). Uma estratégia que implanta CDIs em todos os pacientes produz uma maior relação de custo efetividade incremental (\$ 55.800 por QALY ganho) quando comparado com a terapia médica. Finalmente, em relação a estratégia de estratificação de risco pela MTWA, a estratégia do CDI para todos os pacientes ganhou um adicional de 0,24 QALY a um custo incremental de 21.544 dólares, rendendo uma relação de custo efetividade incremental de \$ 88.700 por QALY ganho.

Dessa forma este estudo demonstrou que uma estratégia baseada na estratificação de risco pela MTWA é uma abordagem mais eficaz, em termos de custos, do que a estratégia atual de se implantar o CDI em todos os pacientes MADIT II.

Em 2009, Filion *et al.* ⁽¹⁵³⁾ descreveram um modelo de análise de decisão de Markov que avaliou três estratégias de tratamento para prevenção primária em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave: o tratamento medicamentoso para todos; a terapia com CDI para todos e a terapia seletiva baseada no teste de MTWA alterado (positivo ou indeterminado). Relações de custo-efetividade incremental foram calculadas utilizando um horizonte de tempo de 10 anos. Neste modelo a estratégia de tratamento que envolve terapia com CDI em todos os pacientes foi associado a uma relação de custo efetividade incremental de 121.800 dólares por QALY, em comparação com o tratamento clínico. Considerando uma estratégia que envolva o uso seletivo de CDIs com base no teste de MTWA o resultado foi uma relação de custo efetividade incremental de 108.900 dólares / QALY comparado com o tratamento medicamentoso. Nesta avaliação a MTWA melhorou apenas marginalmente (10%) a custo efetividade do CDI para a prevenção primária em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave. Não existem estudos de análise de custo efetividade no contexto de prevenção secundária de morte súbita com o implante do CDI.

Embora tenham sido publicados dois estudos com análise de custo efetividade na prevenção primária de morte súbita com o implante do CDI^(152, 153), com relação ao teste de MTWA, não existe análise semelhante no Brasil.

1.9 A MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T: EVIDÊNCIA CLÍNICA

A diretriz de Manejo de Pacientes com Arritmia Ventricular e Prevenção de Morte Súbita⁽¹⁵⁴⁾ recomenda o teste da MTWA, como classe IIa, com nível de evidência A, para melhorar o diagnóstico e a estratificação de risco em pacientes com arritmias ventriculares ou que estão em risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais. Esta recomendação é baseada em um corpo crescente de evidências.

O primeiro grande estudo foi publicado na *New England Journal of Medicine* em 1994⁽¹²⁾. Rosebaum *et al.* demonstraram que a MTWA era um marcador independente de vulnerabilidade arritmica. Em um grupo de 83 pacientes, a MTWA mostrou-se um preditor de sobrevida livre de arritmias malignas (TVS ou FV) e morte súbita cardíaca ($p=0,001$), o que foi equivalente ao estudo eletrofisiológico, com sensibilidade de 81%, especificidade de 84% e risco relativo de 5,2. A sobrevida livre de arritmia em 20 meses foi significativamente menor nos pacientes com MTWA alterada (19%) do que nos pacientes sem alternância de onda T (94%).

Gold *et al.*⁽¹⁴⁸⁾ relataram em 2000, um estudo multicêntrico prospectivo envolvendo 313 pacientes que foram submetidos a estudo eletrofisiológico, MTWA e ECG AR. O desfecho primário foi a morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular ou terapia apropriada pelo CDI. A MTWA, assim como a estimulação elétrica programada, foi um forte preditor independente de arritmias ventriculares malignas ou morte.

Na análise multivariada, apenas a MTWA (risco relativo de 12,2) e a indução de TVS ao EEF (risco relativo 3,0) foram preditores independentes de eventos.

Em 2000, Ikeda *et al.*⁽¹⁵⁵⁾ realizaram estudo com objetivo de determinar se a combinação de dois marcadores que refletem a despolarização e a repolarização poderiam prever futuros eventos arrítmicos após IAM. A MTWA e o potencial tardio do ECG AR foram analisados de modo prospectivo em 102 pacientes. O desfecho analisado foi a documentação de arritmia ventricular durante período de seguimento de 13 ± 6 meses. As taxas de eventos foram significativamente maiores em pacientes com MTWA alterada, potencial tardio no ECG AR ou FEVE anormal. A MTWA foi um forte preditor de eventos arrítmicos com hazard ratio (HR) 16,8 [IC 95% = 2,2-127,8]. A sensibilidade e o valor preditivo negativo da MTWA na predição de eventos arrítmicos foram muito elevadas (93% e 98%, respectivamente). A avaliação combinada da MTWA e do potencial tardio aumentaram o valor preditivo positivo para um evento arrítmico após IAM de 28% para 50%.

Em 2002, Ikeda *et al.*⁽¹⁵⁶⁾ realizaram estudo prospectivo que envolveu 850 pacientes pós IAM em sete centros japoneses. O desfecho primário analisado foi morte súbita cardíaca ou FV recuperada durante seguimento médio de 25 ± 13 meses. A MTWA previu eventos com um risco relativo de 11,4 ($p < 0,0001$). Na análise multivariada de regressão de Cox, somente a MTWA e a FEVE $< 40\%$ foram preditoras significativas do desfecho primário com HR 5,9 ($p=0,007$) e HR 4,4 ($p=0,005$), respectivamente.

Hohnloser *et al.*⁽¹⁴⁰⁾ relataram em 2003, estudo desenhado para avaliar a capacidade da MTWA em identificar, prospectivamente, os pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática com risco de apresentarem arritmias ventriculares malignas. Foram avaliados 137 pacientes. O desfecho analisado foi morte súbita, ou fibrilação ventricular ressuscitada ou TV sustentada hemodinamicamente instável. Durante acompanhamento médio de 14 ± 6 meses, a MTWA foi preditora independente dos eventos arrítmicos na análise univariada ($p < 0,035$) e multivariada ($p = 0,04$) com um risco relativo de $3,44 \pm 2,51$ e um alto valor preditivo negativo ($94\% \pm 0,04$).

Em 2004, Rashba *et al.*⁽¹⁵⁷⁾ procuraram verificar se a avaliação combinada de MTWA, FEVE e estimulação ventricular programada melhorava a estratificação de risco de arritmia. Realizou-se um estudo prospectivo de 144 pacientes com doença arterial coronariana e FEVE $\leq 40\%$, encaminhados para o EEF de acordo com as indicações clínicas das diretrizes. O desfecho primário analisado foi composto por morte, arritmias ventriculares sustentadas e terapia apropriada do CDI. Na análise multivariada, a MTWA foi o único preditor independente durante o seguimento médio de 509 ± 387 dias (HR 2,2; $p=0,03$). A FEVE influenciou o valor prognóstico da MTWA. A MTWA positiva foi um ótimo preditor de eventos em pacientes com FEVE entre 30% e 40% (taxas de eventos: MTWA positiva: 36%, MTWA negativa: 0%, $p = 0,001$) com um excelente valor preditivo negativo (100%) mas não foi útil em indivíduos com FEVE $< 30\%$ (HR 1,1; $p > 0,5$).

O EEF identificou com sucesso pacientes de baixo risco dentro do grupo com resultados negativos ou indeterminados da MTWA (HR 4,7; $p=0,015$), mas não forneceu informação prognóstica incremental para pacientes com MTWA positiva (HR 0,9; $p > 0,5$). As principais conclusões deste estudo foram que a avaliação combinada de MTWA, FEVE e EEF identificou uma amostra que teve incidência muito baixa de eventos durante o seguimento. Pacientes com MTWA negativa e FEVE $\geq 30\%$ não tiveram eventos durante os 2 anos de seguimento. Além disso, a estimulação elétrica programada permitiu a identificação de pacientes de baixo risco com FEVE $< 30\%$ e MTWA negativa.

A primeira metanálise foi publicada em 2005 por Gehi *et al.*⁽¹³⁾, visando analisar o valor preditivo da MTWA para eventos arrítmicos em uma população com ampla variedade de patologias. Foram incluídos 19 estudos prospectivos do valor preditivo da MTWA publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2004, compreendendo 2608 pacientes. O valor preditivo positivo da MTWA para eventos arrítmicos foi de 19,3% com uma média de seguimento de 21 meses (IC 95% = 17,7%-21,0%), o negativo valor preditivo foi de 97,2 % (IC 95 % = 95%-97,9%), e o risco relativo de um evento arrítmico, na análise univariada, foi de 3,77 (IC 95% = 2,39-5,95). Não houve diferença no valor preditivo na análise de subgrupo entre a cardiopatia isquêmica e a cardiopatia não-isquêmica. Concluiu-se que a presença de MTWA implica em aumento de quatro vezes do risco de um evento arrítmico, em comparação com ausência de MTWA, com um excelente valor preditivo negativo (97%) e limitado valor preditivo positivo que variou de 0% a 51%, dependendo da amostra estudada.

Em 2006, Ikeda *et al.*⁽¹⁵⁸⁾ estudaram o valor da MTWA na predição de morte súbita cardíaca em pacientes com função cardíaca preservada após IAM. Foram estudados prospectivamente 1041 pacientes com FEVE $\geq 40\%$, avaliando-se o poder preditivo de 11 variáveis de risco, incluindo a MTWA. Dos pacientes avaliados, 1,8% tiveram um evento arritmico ameaçador da vida durante um seguimento médio de 32 ± 14 meses. Na análise multivariada, o teste de MTWA positivo foi o preditor mais significativo de eventos arrítmicos (HR = 19,7; $p < 0.0001$).

Chow *et al.*⁽¹³⁷⁾ em 2006, estudaram o valor prognóstico da MTWA 768 pacientes consecutivos com cardiopatia isquêmica (FEVE $\leq 35\%$) e sem história prévia de arritmia ventricular, todos eles submetidos ao teste de MTWA. Foram identificados 514 (67 %) dos pacientes com um teste de MTWA não negativo. Após análise multivariada, um teste de MTWA não negativo associou-se com risco significativamente maior de morte por todas as causas (HR estratificada = 2,24 [IC 95% = 1,34-3,75], $p=0,002$) e mortalidade arritmica (HR estratificada = 2.29 [IC 95% = 1,00-5,24], $p=0,049$), mas não para a mortalidade não-arritmica (HR estratificada = 1,77 [0,84-3,74], $p=0,13$) .

Bloomfield *et al.*⁽¹⁴²⁾ em 2006, relataram estudo com objetivo de melhorar a seleção de pacientes para prevenção primária de CDI, em especial através da identificação de pacientes que possam não se beneficiar do dispositivo. O estudo foi conduzido em 11 centros clínicos nos EUA. Os pacientes com disfunção ventricular isquêmica e não-isquêmica foram submetidos ao teste de MTWA e, em seguida, foram acompanhados por cerca de dois anos. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas ou arritmias ventriculares não-fatais sustentadas.

Comparando-se pacientes com testes normais e alterados, a razão de risco para o desfecho primário foi de 6,5 em dois anos (IC 95% = 2,4-18,1; $p < 0,001$). A sobrevida de pacientes com testes MTWA normais foi de 97,5% em dois anos. A MTWA foi capaz de identificar não só um grupo de alto risco, mas também um grupo de baixo risco, susceptível de sobreviver dois ou mais anos sem ocorrência de morte ou arritmia ventricular sustentada.

Em 2007, Salerno-Uriarte *et al.*⁽¹⁴¹⁾ descreveram os resultados do estudo ALPHA, que tinha o objetivo de avaliar o valor prognóstico da MTWA em pacientes com cardiopatia não isquêmica, classe funcional II/III da NYHA e FEVE $\leq 40\%$. Foram incluídos e acompanhados no estudo 446 pacientes, por 18 a 24 meses. O desfecho primário foi a combinação de morte cardíaca mais arritmias ameaçadoras da vida. Um teste de MTWA anormal associou-se com risco quatro vezes maior de morte cardíaca e arritmias ameaçadoras da vida e um teste normal conferiu um baixo risco de eventos com alto valor preditivo negativo (97,3%). Taxas de desfecho primário em pacientes com testes de MTWA alteradas e normais foram de 6,5% (IC 95% = 4,5%-9,4%) e 1,6% (IC 95% = 0,6%-4,4%), respectivamente. HR não ajustadas e ajustadas foram de 4,0 (IC 95% 1,4%-11,4%; $p=0,002$) e 3,2 (IC 95% 1,1%-9,2% a 95%, $p = 0,013$), respectivamente.

Em 2007, Chow *et al.*⁽¹⁷⁾ procuraram avaliar se o tratamento com o CDI em pacientes com cardiomiopatia isquêmica apresenta resultados diferentes quanto à mortalidade de acordo com o teste da MTWA.

Eles desenvolveram uma coorte prospectiva de 768 pacientes com cardiomiopatia isquêmica (FEVE \leq 35%) e ausência de arritmia ventricular sustentada prévia dos quais 392 (51%) receberam o CDI . O tempo médio de seguimento foi de 27 ± 12 meses. Escores de propensão para o implante de CDI com base nas variáveis com maior probabilidade de influenciar o implante do desfibrilador foram desenvolvidos para cada coorte da MTWA (alterada versus negativa). Na análise multivariada o implante do CDI foi associado com menor mortalidade por todas as causas em pacientes com MTWA alterada (HR 0,45; IC 95% = 0,27-0,76; p = 0,003) mas não em pacientes com MTWA negativa. O benefício da redução mortalidade em pacientes MTWA alterada foi mediado através da redução da mortalidade por arritmia (HR 0,30; IC 95 % = 0,13-0,68; p = 0,004). Este estudo concluiu que a redução da mortalidade observada com a terapia com CDI pode não ser consistente em todos os subgrupos da MTWA, com os pacientes com teste alterado apresentando um redução de 55% de mortalidade por todas as causas. Esses resultados sugeriram que a MTWA pode ser uma ferramenta de estratificação de risco eficaz na identificação de pacientes mais susceptíveis de se beneficiar do dispositivo, já que o número necessário de implantes de CDI para se salvar uma vida foi de nove, entre os pacientes com MTWA alterada, e 76 entre os pacientes com MTWA negativa, durante um período de dois anos.

Cantillon *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ publicaram em 2007, estudo de coorte observacional prospectivo no qual se avaliaram 286 pacientes com FEVE \leq 35% que se submeteram ao teste de MTWA e ao EEF devido à taquicardia ventricular não sustentada e/ou síncope independente da etiologia da cardiomiopatia.

O objetivo do estudo foi definir melhor o valor prognóstico da MTWA entre os pacientes com disfunção ventricular esquerda, para determinar se a MTWA poderia identificar pacientes de baixo risco, que não devem se beneficiar de um implante de CDI profilático. O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de arritmia e o desfecho secundário foi a mortalidade por todas as causas. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 38 ± 11 meses. Na análise multivariada, o teste de MTWA foi o único preditor significativo do desfecho primário (HR 2,37, IC 95% 1,49-3,81, $p < 0,01$). As curvas de Kaplan-Meier demonstraram uma melhor sobrevida livre de arritmia em pacientes com teste negativo (81% versus 66 % em dois anos, $p < 0,001$), tanto na cardiopatia isquêmica (79% versus 64 % em dois anos, $p = 0,004$) quanto na cardiopatia não-isquêmica (88% versus 71% em dois anos, $p = 0,015$). A mortalidade total foi menor no grupo da MTWA negativa (10 % versus 18 % aos 2 anos, $p = 0,04$). O valor preditivo negativo da MTWA para mortalidade total, foi de 90%. Não houve concordância estatisticamente significativa entre o resultado do EEF e a MTWA. O achado conjunto de MTWA negativa e EEF negativo associou-se com valor preditivo negativo para morte e arritmia (85%) melhor do que com qualquer teste isoladamente. Nesta coorte, a MTWA previu a sobrevida livre de arritmia em pacientes com disfunção ventricular esquerda, com desempenho superior ao EEF. No entanto, a taxa de eventos (19%) no grupo da MTWA negativa sugere que o teste pode não ser capaz de identificar um subgrupo suficientemente de muito baixo risco capaz de se evitar a necessidade do implante do CDI.

Exner *et al.*⁽¹⁶⁰⁾ em 2007, publicaram o estudo REFINE no qual se procurou determinar se a avaliação combinada de tônus autonômico mais substrato elétrico identificaria a maioria dos pacientes com risco de eventos graves após IAM e comparar a avaliação de duas a quatro semanas contra 10 a 14 semanas após o IAM. Os pacientes (n = 322) com FEVE < 50% na semana inicial após o IAM foram acompanhados por 47 meses, em média. O desfecho primário foi morte cardíaca ou parada cardíaca ressuscitada. O teste após duas a quatro semanas do IAM não identificou com segurança os pacientes em risco, ao contrário do teste em 10 a 14 semanas. A MTWA avaliada após 10-14 semanas do IAM foi um preditor independente do desfecho primário com um HR de 2,75 (IC 95% = 1,08-7,02). Houve melhora na acurácia diagnóstica, em termos de valores mais elevados de *hazard ratio*, quando uma FEVE < 50%, medida em oito a 10 semanas após o IAM, foi combinada com o teste da MTWA, realizado após 10 a 14 semanas do IAM. Resultados similares foram observados para os desfechos secundários.

Em 2008, Shan *et al.*⁽¹⁶¹⁾ relataram estudo com o objetivo de avaliar se o valor prognóstico da MTWA se alterava com o tempo. Foram avaliados 514 pacientes com o teste de MTWA alterado provenientes de uma coorte prospectiva de 768 pacientes com cardiomiopatia isquêmica (FEVE < 35%) e ausência de arritmia ventricular sustentada prévia. O tempo médio de seguimento foi de 18 ± 11 meses. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas e choques apropriados do CDI. Análises de regressão de Cox (estratificada por status de presença de CDI) estimou o poder preditivo da MTWA dentro de cada ano de seguimento e determinou se este diminuía ao longo do tempo.

Após análise multivariada, um teste alterado foi associado com um risco duas vezes maior de eventos em cada um dos três anos (ano 1: HR estratificada 2,19; intervalo de confiança 95% = 1,10-4,34; $p = 0,03$; ano 2: HR estratificada 3,36; intervalo de confiança 95% = 1,28-8,83; $p = 0,01$; ano 3: HR estratificada 2,06; intervalo de confiança 95% = 0,81-5,22; $p = 0,13$). Não houve interação significativa entre os períodos de tempo (ano 1 versus ano 2: $p = 0,47$; ano 1 versus ano 3: $p = 0,92$). Dessa forma este estudo demonstrou que apenas um teste de MTWA prediz a mortalidade e o risco de arritmia, durante os primeiros 3 anos de seguimento, de forma confiável e consistente.

Costantini *et al.* ⁽¹³⁸⁾ publicaram em 2009, o primeiro estudo que utilizou o teste de MTWA para guiar o implante de CDI. O estudo ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) foi um estudo prospectivo, multicêntrico, que incluiu pacientes com cardiomiopatia isquêmica com FEVE $\leq 0,40$ e taquicardia ventricular não sustentada. O principal objetivo do estudo ABCD era provar que um método não invasivo de estratégia de estratificação de risco para morte súbita era igual ou melhor a um método invasivo. O estudo foi projetado para avaliar prospectivamente, se o valor preditivo positivo e negativo da MTWA, guiando a indicação do CDI, não era inferior ao do EEF, em um ano de seguimento. O desfecho primário combinado era terapia apropriada do CDI e morte súbita cardíaca. Todos os pacientes foram submetidos ao teste de MTWA e ao EEF. O CDI era implantado se um dos testes fossem positivos. Foram acompanhados 566 pacientes durante um seguimento médio de 1,9 anos. O teste da MTWA apresentou um valor preditivo positivo de 9% e valor preditivo negativo 95% e estes resultados foram semelhantes ao do EEF (11% e 95%), respectivamente.

Em 2009, De Ferrari *et al.*⁽¹⁶²⁾ publicaram metanálise que procurou avaliar os dados relativos a MTWA em pacientes com cardiopatia não-isquêmica. Foram incluídos apenas ensaios clínicos que incluíram no mínimo 50 pacientes com cardiopatia não-isquêmica, com seguimento mínimo de um ano e com dados detalhados sobre os pacientes com cardiopatia não-isquêmica, no caso de população mista. Os riscos relativos foram obtidos a partir do número absoluto de eventos no grupo de MTWA normal versus o grupo com MTWA alterada (positiva ou indeterminada). Oito estudos com 1456 pacientes foram incluídos. Um teste negativo de MTWA ocorreu em 33% dos pacientes. O desfecho primário (TV, FV, morte súbita cardíaca ou morte por todas as causas) ocorreu em 14,7% dos pacientes com MTWA alterado versus 3,8 % dos pacientes com MTWA normal. O risco relativo foi de 2,99 (IC 95% = 1,88-4,75). O valor preditivo negativo foi de 96,2%. Esta metanálise sugeriu que em virtude do alto valor preditivo negativo, o teste da MTWA normal poderia identificar um terço dos pacientes com cardiopatia não-isquêmica, com prognóstico muito bom e, portanto, improváveis de se beneficiarem significativamente do implante do CDI.

Um subestudo prospectivo do SCD-HeFT foi publicado em 2009⁽¹³⁹⁾. No SCD-HeFT, 2521 indivíduos foram randomizados em proporções iguais para receber terapia com CDI, amiodarona ou placebo⁽¹⁶³⁾. Neste subestudo, 490 pacientes de 37 centros clínicos foram incluídos. O desfecho primário composto foi a primeira ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular sustentada e terapia apropriada do CDI.

Durante uma média de seguimento de 30 meses não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos entre a MTWA positiva e a MTWA negativa (HR = 1,24; p = 0,56; IC 95% = 0,60-2,59). Da mesma forma, a sobrevida livre de eventos não foi diferente entre a MTWA negativa e a MTWA alterada (HR = 1,28; p = 0,46; IC 95% = 0,65-2,53). Portanto, estes resultados sugeriram que a MTWA não deveria ser utilizada como método auxiliar na decisão clínica sobre a indicação de CDI nos pacientes semelhantes aos incluídos no SCD-HeFT ou seja, em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Em 2009, foi publicado o estudo CARISMA⁽¹⁶⁴⁾ com o objetivo de determinar se os testes de estratificação de risco podem prever eventos arrítmicos graves após IAM em pacientes com FEVE $\leq 0,40$. Um total de 5869 pacientes consecutivos foram selecionados em 10 centros europeus e 312 pacientes (idade 65 ± 11 anos) com uma FEVE média de $31 \pm 6\%$ foram incluídos no estudo e acompanhados durante um seguimento médio de 2,02 anos. Os exames foram realizadas 6 semanas após o IAM. O desfecho primário foi fibrilação ventricular documentada ou taquicardia ventricular sustentada sintomática fatal ou quase fatal. Para documentar esses eventos arrítmicos, os pacientes receberam um gravador de eventos implantável. Neste estudo o teste da MTWA analisados a partir do teste de esforço (HR 1,28; IC 95% = 0,37-4,37; p = 0,70) ou do teste esforço associado com estimulação (HR 1,53; IC 95% = 0,54-4,29; p = 0,42) não foi preditor significativo do desfecho primário.

Shizuta *et al.*⁽¹⁶⁵⁾ relataram, em 2011, o Prevent-SCD, estudo multicêntrico, prospectivo e observacional com 453 pacientes japoneses com FEVE ≤ 40 , com cardiomiopatia isquêmica ou não-isquêmica, destinado a avaliar o valor prognóstico da MTWA para taquiarritmia ventricular letal. O desfecho primário foi um composto de morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular e terapia apropriada pelo CDI. A taxa livre de eventos em três anos para o desfecho primário foi significativamente maior em pacientes com MTWA negativa (97,0%) do que em pacientes com MTWA não-negativa (89,5%; $p= 0,037$) demonstrando um alto valor preditivo negativo para taquiarritmias ventriculares malignas e morte súbita cardíaca. A taxa livre de eventos em pacientes com MTWA negativa foi excelente, 100% em um ano, 98,6% em dois anos, e 97,0% em três anos. A análise multivariada identificou a MTWA (HR= 4,43; IC 95% = 1,02-19,2; $p = 0,047$) como preditor independente do desfecho primário.

Em 2011, Calo *et al.*⁽¹⁶⁶⁾ relataram uma metanálise do teste da MTWA em pacientes de prevenção primária com cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica. O desfecho analisado era morte, morte cardíaca e morte súbita cardíaca. Foram incluídos 15 estudos prospectivos com no mínimo 40 pacientes totalizando 5681 pacientes. O valor preditivo positivo durante o seguimento médio de 26 meses de foi de 14% (IC 95 % = 13-15). O valor preditivo negativo foi de 95 % (IC 95% = 94-96) e o risco relativo foi de 2.35 (IC 95 % = 1,68-3,28). O valor preditivo da MTWA foi similar em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica. O risco relativo para eventos adversos da MTWA anormal foi de 2,40 no grupo geral, 5,88 no grupo com betabloqueador e 1,63 no grupo sem betabloqueador.

Merchant *et al.*⁽¹⁶⁷⁾ publicaram em 2012, estudo com o objetivo de avaliar a utilidade da MTWA para a estratificação do risco de morte súbita em pacientes sem CDIs. Os dados de cada paciente foram obtidos a partir de cinco estudos prospectivos de MTWA, em pacientes sem história de arritmia ventricular ou morte súbita cardíaca. Realizou-se uma análise que examinou o risco de morte súbita baseado no resultado do teste de MTWA. A coorte conjunta incluiu 2.883 pacientes e os resultados demonstraram que em pacientes sem CDIs o teste MTWA é um poderoso preditor de morte súbita cardíaca, sendo que em pacientes com FEVE $\leq 35\%$, um teste de MTWA negativo está associada a baixo risco de morte súbita e, por outro lado, entre os pacientes com FEVE $> 35\%$, o teste de MTWA positivo identifica pacientes com risco significativamente aumentado de morte súbita. Entre os pacientes com FEVE $\leq 35\%$, as taxas de eventos anuais de morte súbita cardíaca foram 4,0%, 0,9% e 4,6% entre os grupos com teste de MTWA positivo, negativo e indeterminado. O percentual de morte súbita foi significativamente menor entre os pacientes com o teste de MTWA negativo do que em pacientes com o teste de MTWA positivo ou indeterminado ($p < 0,001$ para ambas as comparações). Em pacientes com FEVE $> 35\%$, as taxas de eventos anuais de morte súbita foram 3,0%, 0,3% e 0,3% entre os grupos com resultado da MTWA positivo, negativo e indeterminado. O percentual de morte súbita associado com o teste de MTWA positivo, também foi significativamente mais elevado, do que aquele associado com teste MTWA negativo ($p < 0,001$) ou indeterminado ($p = 0,003$).

Em 2012, Sredniawa *et al.*⁽¹⁶⁸⁾ avaliaram o significado prognóstico da MTWA na predição de eventos arrítmicos após o implante de CDI.

Foram incluídos 155 pacientes, nos quais o CDI foi implantado para prevenção secundária de morte súbita cardíaca. Durante o seguimento médio de $21,6 \pm 11,6$ meses, o desfecho composto avaliado foi: morte e/ou a necessidade de ablação e/ou transplante cardíaco devido a taquiarritmias ventriculares malignas. A análise de regressão multivariada de Cox identificou a MTWA anormal como preditor de risco independente para os desfechos, com HR de 10,82 (IC 95% = 9,76-11,88; $p < 0,05$). Demonstrou-se diferenças significativas na taxa de sobrevida livre de eventos com relação aos resultados da MTWA ($p < 0,001$). O valor preditivo negativo da MTWA normal foi de 98,6 %.

A última metanálise publicada em 2012 por Gupta *et al.*⁽¹⁶⁹⁾ procurou determinar a capacidade de MTWA de modificar a avaliação do risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita cardíaca utilizando a razão de verossimilhança (LR). Uma síntese das estimativas foram criadas para MTWA positiva e não-negativa, utilizando o modelo de efeitos aleatórios e foram expressos como razão de verossimilhança positiva (LR +) e negativa (LR-). Foram incluídos 20 estudos com 5945 pacientes com IAM prévio ou disfunção ventricular esquerda. Embora tenha havido uma associação modesta entre a MTWA positiva e os desfechos adversos (risco relativo 2,45; IC 95% = 1,58-3,79) e a MTWA não-negativa e os mesmos desfechos (risco relativo: 3,68; IC 95% = 2,23-6,07), o teste apresentou um desempenho ruim (MTWA positivo: LR + 1,78; LR - 0,43; MTWA não-negativa: LR + 1,38; LR - 0,56).

Os estudos anteriores demonstraram que a MTWA é um preditor robusto de taquiarritmias ventriculares e morte súbita cardíaca, em pacientes cardiopatia isquêmica e não-isquêmica, com um alto valor preditivo negativo. Há evidências crescentes que a MTWA é uma ferramenta útil para avaliar de forma não invasiva o risco arritmogênico em pacientes com doença cardíaca estrutural. A MTWA se correlaciona com a inducibilidade de arritmias ventriculares pelo EEF e prevê evento arritmico em pacientes submetidos ao implante de CDI. Além disso, em pacientes que preenchem os critérios do MADIT-2⁽⁹⁰⁾ o teste negativo da MTWA identifica um subtipo de pacientes com muito baixo risco para eventos arrítmicos. A MTWA é preditor de eventos arrítmicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, particularmente aqueles com doença cardíaca isquêmica.

1.10 A MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T E A DOENÇA DE CHAGAS

Os mecanismos relacionados a morte súbita cardíaca na CCC permanecem controversos⁽¹⁷⁰⁾. A compreensão destes mecanismos pode contribuir para uma melhor estratificação de risco nesta população. Um dos principais mecanismos responsáveis pelo início e manutenção das arritmias em diversas cardiopatias são o aumento da heterogeneidade e variabilidade batimento a batimento da repolarização ventricular. Estas anormalidades de repolarização são comuns em pacientes com doença de Chagas⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾. O aumento da duração do intervalo QT, da dispersão do QT, do desvio de eixo da onda T e da variabilidade da amplitude da onda T já foram descritos na doença de Chagas e foram identificados como preditores independentes de mortalidade⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾.

A MTWA também reflete uma alteração na repolarização ventricular. Entretanto, até o momento não sabemos o real comportamento da MTWA na doença de Chagas. Na revisão da literatura encontramos apenas um relato de caso no qual foi realizado o teste da MTWA em um paciente insuficiência cardíaca chagásica com FEVE de 35%, TVNS ao Holter e CDI implantado para prevenção primária de MSC⁽¹⁷⁴⁾. Neste relato, o teste foi positivo. Além deste desconhecimento sobre os resultados do teste da MTWA na CCC não há nenhuma evidência sobre o impacto prognóstico desta nova técnica nestes pacientes. Existe incerteza sobre a capacidade preditora de eventos arrítmicos, de terapia apropriada em pacientes com CDI, de morte súbita cardíaca e de mortalidade geral.

III. OBJETIVOS

Geral:

Avaliar o valor preditivo para o desfecho combinado (terapia apropriada e morte), do teste da microalternância de onda T (teste alterado versus teste negativo), em pacientes chagásicos que receberam o CDI para profilaxia secundária.

Específicos:

- Avaliar o valor preditivo para o desfecho isolado terapia apropriada, do teste da microalternância de onda T (teste alterado versus teste negativo), em pacientes chagásicos que receberam o CDI para profilaxia secundária.

- Comparar o grupo de pacientes chagásicos e não chagásicos quanto à correlação do teste da microalternância de onda T (teste alterado versus teste negativo), com o desfecho combinado: terapia apropriada ou óbito
- Avaliar o desempenho do teste da microalternância de onda T (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa).
- Revisão da literatura sobre a arritmia ventricular na doença de Chagas.

IV. CASUÍSTICA E MÉTODOS

IV.1 - CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte concorrente. Os pacientes foram recrutados de julho de 2011 a abril de 2013. A população em estudo consistiu de pacientes ambulatoriais e internados, com indicação de CDI para profilaxia secundária, com implante autorizado pela comissão de alta complexidade do SUS segundo a portaria número 152, de 8 de março de 2007 ⁽⁹⁷⁾.

Os pacientes foram referidos para o Laboratório de Marcapasso, do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, do HC- UFMG, para o implante do CDI e foram incluídos no estudo de maneira consecutiva. Durante o período do estudo, os pacientes foram submetidos ao implante do cardiodesfibrilador. Os dados dos pacientes foram obtidos pela análise de prontuário, dos exames complementares e do exame clínico.

Os indivíduos foram submetidos aos seguintes procedimentos antes do implante do CDI:

- Entrevista médica e exame físico, com ênfase na obtenção da classificação funcional da NYHA, na história pregressa cardiológica e no reconhecimento de marcadores de acometimento cardíaco (dispnéia, pré síncope e síncope).
- Anotação em questionário padronizado da entrevista médica acima, do exame físico e dos exames laboratoriais que o paciente possui (apêndice B).
- Realização de ecocardiograma.

O teste de microalternância da onda T foi realizado com a manutenção dos medicamentos de uso crônico, incluindo betabloqueadores e antiarrítmicos. A pele do paciente foi limpa cuidadosamente com uma compressa de gaze molhada para remoção de oleosidade. Posteriormente, uma camada superficial de células mortas da pele foi removida através de uma lixa. Imediatamente após a preparação da pele os eletrodos precordiais eram aplicados nos locais padronizados e eletrodos especiais nas derivações ortogonais X, Y, Z. Eletrodos especiais de alta resolução (High- Res™, Coração Cambridge, Inc , Bedford MA) foram utilizados para minimizar o ruído. Depois que todos os eletrodos são colocados os cabos são conectados e o teste ergométrico submáximo realizado. O objetivo é um aumento gradual da FC até 120 BPM^(12, 123). O protocolo utilizado foi o protocolo Bruce Modificado⁽¹²³⁾. A MTWA foi medida com o sistema de CH2000 (Cambridge Heart , Inc , Bedford , MA).

A informação foi coletada durante o repouso, durante o teste ergométrico e novamente no repouso no período de recuperação. Durante o esforço é necessário um incremento gradativo da FC com o objetivo que a mesma permaneça durante 2 minutos e 30 segundos entre 100-110 BPM e então 110-120 BPM por 1 minuto e 30 segundos. Um mínimo de 60% de duração do tempo nas respectivas faixas de frequência cardíaca é exigido para que o teste não seja indeterminado. A MTWA foi definida como positiva quando foi sustentada por pelo menos um minuto, com uma FC inicial < 110 BPM, amplitude da alternância $\geq 1,9 \mu V$ e razão de alternância (relação sinal-ruído) ≥ 3 na derivação de maior magnitude, em qualquer derivação ortogonal ou em duas derivações precordiais consecutivas. A MTWA foi definida como negativa se os critérios para o teste positivo não fossem atingidos, na ausência de alternância significativa por um minuto enquanto a FC foi ≥ 105 BPM e se o traçado não fosse prejudicado por ruído e apresentava <10% batimentos ectópicos. Os resultados que não preencheram nenhum destes critérios foram considerados indeterminados^(12, 123). Em caso de teste indeterminado por ruído o exame era repetido imediatamente. O teste considerado como tecnicamente indeterminado por ruído excessivo foi excluído da análise. Os testes foram agrupados em duas categorias: teste alterado (teste positivo e indeterminado) e teste negativo (teste normal).

IV. 2 - PACIENTES

IV. 2.1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos consecutivamente todos os pacientes chagásicos e não-chagásicos internados no HC/UFMG, com indicação de CDI para profilaxia secundária, com implante autorizado pela Comissão de Alta Complexidade do SUS, segundo a Portaria número 152, de 8 de março de 2007 (Anexo A)⁽¹²⁾.

IV. 2.2 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- Seguimento após o implante do CDI a ser feito em outra cidade;
- Contraindicação ao teste ergométrico⁽¹⁷⁵⁾;
- Classe funcional da NYHA IV;
- Dificuldade de locomoção na esteira;
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- Marca-passo implantado previamente com dependência do mesmo;
- Fibrilação atrial ou *flutter* atrial persistente ou permanente.

IV. 3 - SEGUIMENTO CLÍNICO

Os eventos registrados e armazenados pelo CDI foram resgatados na forma de eletrograma intracardíaco, incluindo o registro do canal de marcas e foram analisados por três cardiologistas experientes com especialização em arritmia cardíaca. Os desfechos foram avaliados na consulta de telemetria com um, três, seis, 12, 18 e 24 meses, conforme rotina do Laboratório de Marca-passo e, quando necessário, por entrevista por telefone e revisão de prontuário.

O desfecho primário analisado foi o desfecho composto: terapia apropriada (choque apropriado ou estimulação antitaquicardia) ou óbito. Também foi realizado o desempenho do teste de MTWA com medidas da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e uma comparação entre pacientes chagásicos e não chagásicos.

A taquicardia ventricular foi definida como taquicardia de início abrupto, dissociação atrioventricular, mudança na morfologia do eletrograma ventricular comparado com o basal e duração do ciclo de 300-500 ms^(176, 177). A fibrilação ventricular foi definida como taquicardia de início abrupto, dissociação atrioventricular, mudança na morfologia do eletrograma ventricular comparado com o basal, variação batimento-batimento < 30 ms e duração do ciclo < 200 ms^(176, 177).

A estimulação antitaquicardia (ATP) foi definida como estímulo em uma frequência de estimulação maior que a da taquicardia com o objetivo de suprimi-la⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾.

A programação do CDI combinava terapia de choque com baixa energia e estimulação antitaquicardia para TV e choque para FV^(179, 180). Para detecção na zona de FV era necessário que 18 dos últimos 24 intervalos RR tinham uma duração de ciclo <320 ms (FC > 188 bpm). Quando qualquer um dos oito últimos intervalos RR anteriores ao momento de detecção foi <240 ms (FC > 250 batimentos por minuto), o episódio era classificado como FV e deflagrava um choque de 10J acima do limiar de desfibrilação seguido por choques máximos, se necessário.

Quando todos os últimos oito intervalos RR foram entre 240 ms a 320 ms (FC entre 188 a 250 bpm), o episódio era detectado como TV rápida e a primeira terapia na zona de TV rápida era uma única sequência de ATP (8 pulsos de “burst” com 88% da duração do ciclo da TV. A falha do ATP era seguido por um choque de 10J acima do limiar de desfibrilação e então choques máximos conforme necessário. Uma zona de TV lenta com uma duração de ciclo de 320 a 360 ms (FC 167 a 188 bpm) era programado em todos os pacientes. ATP na zona de TV lenta foi programado para três sequências de impulsos de 8 a 88% da largura do ciclo de TV com decrementos de 20-ms entre as sequências. A falha do ATP era seguido por um choque. O algoritmo de discriminação de taquicardia supraventricular era programado "ligado" em todos os CDIs câmara dupla com o limite de duração do ciclo de 320 ms^(179, 180).

O choque apropriado foi definido como choque à arritmia potencialmente letal (TVS ou FV detectada pelo CDI), que foi revertida por uma terapia de choque de cardioversão ou de desfibrilação⁽¹⁸¹⁾.

O choque inapropriado foi definido como deflagrações do CDI de forma inadvertida, secundário a erros nas detecções das taquiarritmias com resposta ventricular alta devido a taquiarritmias supraventriculares, taquicardia sinusal, defeito no aparelho, dupla contagem de onda R e detecção incorreta de miopotenciais⁽¹⁸¹⁾.

Definiu-se terapia apropriada a ocorrência do choque apropriado ou estimulação antitaquicardia apropriada⁽¹⁷⁸⁾.

Definiu-se morte súbita cardíaca como morte com uma hora do início dos sintomas agudos, morte não testemunhada em paciente que estava bem nas últimas 24 h ou morte durante tentativa de ressuscitação em paciente que estava bem nas últimas 24 h⁽¹⁸²⁾. A morte por falência de bomba foi definida como morte secundária à progressão dos sintomas de insuficiência cardíaca⁽¹⁸²⁾.

As complicações peroperatórias relacionadas ao implante do CDI analisadas foram: eventos trombóticos, tromboembolismo pulmonar, sangramento, infecção, hemotórax, pneumotórax, tamponamento cardíaco, síndrome pós pericardiotomia e morte. As complicações tardias analisadas foram: infecção, deslocamento e/ou fraturas no eletrodo.

IV.4 - CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi feito utilizando-se o software Power and Sample⁽¹⁸³⁾, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,1 (poder estatístico de 90%). Para a taxa de eventos foi utilizada como referência a nossa própria coorte que mostrou um percentual de 49,2% de terapia apropriada e 61,5% de terapia apropriada e óbito nos pacientes chagásicos submetidos ao implante do CDI para prevenção secundária no período de seguimento relativamente curto de 266 dias (Q1=72 Q3= 466)⁽¹¹¹⁾. O estudo foi desenhado para se obter um HR de 3.0 baseados nos resultados das principais metanálises^(13, 144, 166, 169). O percentual de teste alterado (positivo e indeterminado) esperado foi de 70% baseados nos estudos com pacientes com cardiopatia isquêmica e não isquêmica com alto risco de eventos arrítmicos^(140, 142, 149, 184). Dessa forma, obteve-se uma amostra de 32 pacientes.

IV. 5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados clínicos foram introduzidos em banco de dados utilizando-se o “software” SPSS, versão 20,0 (Statistical Package for Social Sciences). Para caracterização da amostra, utilizou-se estatística descritiva. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (Q_1 e Q_3). As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequências. Em todos os testes utilizou-se alfa menor a 0,05 como necessário para rejeição da hipótese nula. Empregou-se o teste *Kolmogorov-Smirnov* para análise da distribuição normal das variáveis. Testes apropriados foram aplicados para a comparação das proporções (exato de Fisher), médias (t de Student) ou medianas (Kruskall-Wallis).

As curvas de sobrevidas foram realizadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier e a taxa de sobrevida livre de eventos e de mortalidade foram comparadas utilizando o teste de log-rank (Mantel-Cox).

Empregou-se o modelo Cox de análise de regressão de riscos proporcionais univariado para determinar a contribuição das variáveis independentes. Os resultados foram apresentados como razão de risco (HR) com intervalo de confiança de 95% (IC = 95%).

IV. 6 - SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS

IV. 6.1 - DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

- Variáveis explicativas (independentes)

Foram categorizadas em: idade, sexo, cardiopatia chagásica, FEVE, FEVE < 40%, FEVE < 30%, classe funcional da NYHA, QRS > 120 ms e teste de MTWA alterado.

- Variáveis-resposta (dependentes)

Catégoricas: terapia apropriada, morte e sobrevida livre de eventos (terapia apropriada e óbito).

Quantitativas: número de choques, número de estímulos antitaquicardia, número de terapias apropriadas, número de episódios de TVS e número de episódios de FV.

IV. 7 - NORMATIZAÇÃO TÉCNICA

Adotaram-se as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na elaboração do texto, quadros, figuras, tabelas e nas referências bibliográficas, conforme a NBR 6028.

IV. 8 - PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A revisão de literatura foi realizada por meio de uma busca na base de dados PubMed, de 1965 até 31 de julho de 2014, para encontrar estudos prospectivos ou retrospectivos avaliando o teste de MTWA em pacientes com cardiopatia chagásica.

Realizou-se busca na base PubMed utilizando o filtro de pesquisa em humanos com os seguintes descritores: ("Chagas Cardiomyopathy"[Mesh] OR "Chagas Disease"[Mesh]) AND "Defibrillators, Implantable"[Mesh] AND "Mortality"[MeSH Terms] OR "Survival Rate"[MeSH Terms] OR "Fatal Outcome"[MeSH Terms] OR "Cause of Death"[MeSH Terms] OR "Death, Sudden, Cardiac"[MeSH Terms] OR "Heart Arrest"[MeSH Terms] OR "Tachycardia, Ventricular"[MeSH Terms] OR "Ventricular Fibrillation"[MeSH Terms] AND ("Microvolt T-wave alternans" OR "Microvolt T-wave"). Realizou-se, ainda, pesquisa na base Pubmed, utilizando o filtro de pesquisa em humano, com o descritor "Microvolt T-wave alternans" OR "Microvolt T-wave" para se identificar todos os estudos sobre a microalternância de onda T. Realizou-se, também, busca na base Pubmed, utilizando o filtro de pesquisa em humano, com os descritores: ("Chagas Cardiomyopathy"[Mesh] OR "Chagas Disease"[Mesh]) AND "Defibrillators, Implantable"[Mesh] e ("Chagas Cardiomyopathy"[Mesh] OR "Chagas Disease"[Mesh]) AND "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]" para se identificar todos os estudos com o cardiodesfibrilador implantável e arritmia ventricular na doença de Chagas.

Utilizou-se também a estratégia de busca "artigos relacionados" em cada artigo relevante. Realizou-se busca adicional na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (<http://www.bireme.br/php/index.php>), usando-se base LILACS com combinações booleanas de descritores. Foram utilizadas também como fonte de artigos as referências dos textos lidos na íntegra.

IV.9 - ASPECTOS ÉTICOS

Foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 466/12 sobre Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, no sentido de se salvaguardarem os direitos e o bem estar das pessoas estudadas.

O implante do CDI não fez parte dos procedimentos da pesquisa, tendo sido realizado rotineiramente por necessidade e indicação clínica e após autorização pela Comissão de Alta Complexidade do SUS.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas e pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, com parecer número ETIC 388/09 (ANEXO B).

O projeto de pesquisa foi financiado pelo CNPq (EDITAL MCT/CNPq - N° 14/2008). O valor total da concessão para custeio e capital foi de R\$ 107.000,00. Um notebook com o software foi adquirido ao custo de \$25000,00 dólares (41.000,00 reais na ocasião). Os sensores foram adquiridos ao custo de \$1500,00 dólares (2430,00 reais na ocasião) por cada caixa com 20 kits de eletrodos representando um custo de 121,00 reais por paciente.

V - RESULTADOS

V.1. ARTIGO SUBMETIDO NO PERIÓDICO HEART RHYTHM JOURNAL

Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans for Predicting Outcome in Patients with Chagas Disease with Implantable Cardioverter Defibrillators

Marco Paulo Tomaz Barbosa, M.D.^{1,2}; Manoel Otávio da Costa Rocha, M.D, Sc.D¹; Elson Santos Neto, M.D¹, Fernando Vieira Brandão, M.D¹, Federico Lombardi, M.D³ and Antonio Luiz Pinho Ribeiro, M.D, Sc.D^{1,2}.

From the ¹Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, ²Serviço de Cardiologia Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, and ³UOC Malattie Cardiovascolari, Fondazione IRCSS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, University of Milan, Italy.

Address for correspondence: Marco Paulo Tomaz Barbosa, MD.; Rua Rio Grande do Norte, 619/1102, Belo Horizonte, 30130-130. MG, Brazil. Tel: +55 31 3586-8554;

E-mail: marcopmed@yahoo.com

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest and that the study was conducted in accordance with current ethical standards.

Glossary of abbreviations:

AF: atrial fibrillation

ATP: antitachycardia pacing

ChD: Chagas disease

VF: ventricular fibrillation

ICD: implantable cardioverter defibrillator

LVEF: left ventricular ejection fraction

MTWA: microvolt T-wave alternans

NPV: negative predictive value

PPV: positive predictive value

NYHA: New York Heart Association

SCD: sudden cardiac death

VT: ventricular tachycardia

Summary

Background: Chagas disease (ChD) may lead to life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD) accounts for the death of more than 50% of ChD patients. The use of implantable cardioverter defibrillators (ICDs) has become a main therapeutic strategy for secondary prevention of SCD in Chagas disease (ChD). Microvolt T-wave alternans (MTWA) is a direct measure of ventricular repolarization instability and has emerged as a potentially useful way of determining arrhythmia vulnerability. However, this methodology has not been evaluated in patients with ChD. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the predictive value of MTWA testing for appropriate therapy (appropriate shock or antitachycardia pacing) or death in ChD patients with ICDs. **Methods:** This prospective study included consecutive patients who received ICD implantations in a Brazilian tertiary referral center. MTWA tests were performed before the ICD implantation and the results classified as negative or non-negative (positive or indeterminate). **Results:** Seventy-two patients were followed for a median time of 422 (range 294-642) days. Thirty-three patients had ChD. The MTWA was non-negative (positive or indeterminate) in 27 (81.8%) ChD patients. The combined outcome (appropriate ICD therapy or death) occurred in 29 patients (40.3%). There was a statistically significant difference in event-free survival between ChD patients with negative and non-negative MTWA results ($p = 0.02$). The only variable associated with outcomes was the non-negative MTWA test. Non-negative MTWA tests nearly triple the risk of appropriate ICD therapy or death (HR = 2.7, 95% CI: 1.7-4.4, $p = 0.01$) in patients with ChD. The sensitivity and the negative predictive value for the prediction of events was 100% in ChD patients.

Conclusions: MTWA may be useful for refining secondary prevention in ChD patients, and improving resource allocation. Moreover, its usefulness in primary prevention algorithms is worthy of evaluation.

Keywords: Chagas disease; ventricular arrhythmia; implantable cardioverter defibrillator; risk stratification, microvolt T-wave alternans.

Introduction

Chagas disease (ChD) is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and was discovered and described by the Brazilian physician Carlos Chagas in 1909⁽¹⁾. It remains a serious public health problem in the Americas and affects about 10 million people in Latin America, four million of which are Brazilians⁽²⁾. Sudden cardiac death (SCD) is a typical evolution of ChD and accounts for the death of more than 50% of ChD patients⁽³⁾, with reports since the first described cases⁽¹⁾.

The use of ICDs has become a main therapeutic strategy for preventing sudden death⁽⁴⁾. Considering malignant ventricular arrhythmias are more frequent in patients with ChD than other heart diseases, and SCD is frequently observed in these patients⁽⁵⁾, this cardiomyopathy is now an emerging indication for ICD implantation. The ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities recommends ICD implantation in ChD patients for primary and secondary prevention of SCD⁽⁶⁾. While probably beneficial to some patients, this policy would subject all recipients to the risk of inappropriate shock and proarrhythmia, as well as perioperative and postoperative complications.

There is no information on the effectiveness of ICD implantation for primary prevention of SCD in ChD patients without malignant ventricular arrhythmia.

A clinical trial has been designed to address this issue⁽⁷⁾. Although high cost and clinical uncertainties limit the routine use of ICDs for primary prevention of SCD in most Latin American countries, current evidence supports its use for secondary prevention in patients with ChD⁽⁸⁾. As a high cost procedure with a significant rate of complications, as inappropriate shocks and infection, ICD implantation should be indicated only when it is cost-effective and should be restricted to patients who can benefit from treatment⁽⁹⁾. A recent report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop addressing Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention emphasizes the need to find other risk markers for SCD aside from left ventricular ejection fraction (LVEF), which could be applied to the large group of patients currently eligible for ICD therapy. This would refine prediction of SCD risk and improve ICD allocation⁽¹⁰⁾.

MTWA is a direct measure of ventricular repolarization instability and identifies a particular arrhythmogenic substrate⁽¹¹⁾. There is evidence that MTWA testing may effectively risk-stratify patients at risk for arrhythmias. A recent meta-analysis of MTWA showed that patients who did not test negative for MTWA had more than a threefold risk of arrhythmic events⁽¹²⁾, and that non-negative MTWA results predict shocks or arrhythmia in patients with ICDs⁽¹²⁾. Moreover, in patients with a negative test, the likelihood of arrhythmic death or of an appropriate ICD discharge is markedly reduced⁽¹²⁾. This has led to the hypothesis that MTWA can be used to identify patients most likely to benefit from ICD implantation. However, the value of MTWA for risk stratification has not yet been evaluated in ChD patients. Accordingly, the present study was designed to prospectively test the hypothesis that MTWA is a clinically important risk stratifier for secondary prevention of SCD in ChD patients with an indication for ICD implantation.

The primary objective of this study was to determine whether MTWA predicts appropriate therapy or death in ChD patients with ICDs. The secondary objectives were to compare ChD and non-ChD patients in order to assess the association between MTWA results and appropriate therapy or death, and to evaluate the performance of the MTWA test (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive and negative likelihood ratios) in patients with ChD.

Methods

Patient Population

This is a prospective cohort of all patients, with or without ChD, who received ICD implantation for secondary prevention of SCD in a Reference Center at the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, from March 2011 until April 2013. Data from complementary tests such as electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring and invasive electrophysiological testing were collected if available. The diagnosis of Chagas disease was confirmed by \geq two different positive reactions against *T. cruzi*. All patients were referred for ICD implantation for secondary prevention of SCD, according to the guidelines for ICD implantation defined by the Brazilian Ministry of Health⁽¹³⁾.

As MTWA can only be measured during a regular atrial rhythm, patients with persistent atrial fibrillation or flutter, or who required ventricular pacing at the time of MTWA testing, were excluded. Patients with NYHA class IV heart failure, or who were unable to exercise on a treadmill, were also excluded from the study.

All patients received chronic optimal medical therapy.

Study Protocol

The investigation was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the Research Ethics Board of Universidade Federal de Minas Gerais. All patients provided written informed consent.

Patients referred to the Pacemaker Clinic of the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais for ICD implantation were submitted to MTWA testing, and underwent submaximal treadmill exercise to achieve a heart rate of 120 bpm for at least two minutes while receiving their usual medication, including beta blockers and amiodarone⁽¹⁴⁾. MTWA was measured with the CH2000 system (Cambridge Heart, Inc, Bedford, MA), utilizing a spectral method of analysis (D10 algorithm) designed to enable the detection of alternans in the microvolt range. MTWA was defined as positive when it was sustained for at least one minute with an onset heart rate < 110 bpm, amplitude $\geq 1.9 \mu\text{V}$, and alternans ratio (signal-to-noise ratio) ≥ 3 in the vector magnitude lead, any orthogonal lead or two consecutive precordial leads (MTWA+). MTWA was defined as negative if the criteria for a positive test were not met, if there was no significant alternans for one minute while the heart rate was ≥ 105 bpm, and if the tracing was not obscured by noise and had < 10% ectopic beats (MTWA-). When an indeterminate result was obtained, the test was repeated by the investigators⁽¹⁴⁾. In accordance with common practice, the protocol specified combining positive and indeterminate tests into a single MTWA-“non-negative” group, which was compared with MTWA negatives⁽¹⁵⁾.

The surgical techniques used for device implantation were similar to those previously reported⁽¹⁶⁾. The follow-up was based on programmed control visits for the evaluation of patients' clinical conditions and device interrogation, and on hospital admissions due to the incidence of device interventions or any acute cardiac illness.

Patient outcomes were assessed at three, six, 12, 18, 24 and 30 months after implantation at the Pacemaker Clinic and, when necessary, by telephone interview or chart review.

The events recorded and stored in the ICDs were retrieved as intracardiac electrograms, including marker channel annotations, and were analyzed by three experienced cardiologists with expertise in cardiac arrhythmia. Device programming was standardized⁽¹⁹⁾.

The primary composite endpoint was all-cause mortality or appropriate ICD therapy. Appropriate therapy, defined as the incidence of appropriate shock or antitachycardia pacing (ATP), was triggered by potentially lethal ventricular arrhythmias: ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) detected by the ICDs⁽¹⁷⁾.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or as median and interquartile range (interquartile range, from Q1 to Q3), whereas qualitative variables were described as absolute number and frequency. Appropriate tests were applied for comparing proportions (Fisher's exact test or chi-square test), means (*t*-test) or medians (Kruskal-Wallis test). Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and the rates of event-free survival and mortality were compared using the log-rank test (Mantel-Cox test). The predictive value of MTWA test and other variables was tested using Cox survival analysis.

These variables included age, gender, medication (beta blockers, amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers), etiology of heart disease, LVEF (as a continuous variable, dichotomized as either $<$ or $\geq 30\%$, or dichotomized as $<$ or $\geq 40\%$), NYHA functional classification, QRS duration > 120 ms, nonsustained VT on 24-hour Holter monitoring and inducibility of monomorphic VT with programmed ventricular stimulation. All statistical tests were two-sided and used an alpha level of 0.05 to reject the null hypothesis. The sample size required for this study was calculated as follows, using the Power and Sample Size Calculations software⁽¹⁸⁾. It was assumed that 70% of the enrolled patients would have non-negative MTWA results and that the combined event rate (death or appropriate therapy) would be 50%⁽⁵⁾. Given these assumptions, 32 ChD patients with interpretable ICD records were required in order to achieve 90% power and a type I error rate of 0.05.

Results

Baseline features

The study population consisted of 72 patients, 46 men (63.9%) and 26 women (36.1%), aged between 28 and 84 years (median: 61 years). Of these, 33 (45.8%) patients had ChD and the remaining 39 subjects (non-ChD patients) had been diagnosed with ischemic cardiomyopathy ($n = 15$; 20.8%), nonischemic dilated cardiomyopathy ($n = 9$; 12.5%) or other cardiomyopathies ($n = 15$; 20.8%). Amiodarone and beta blockers were frequently used, especially after the implantation (Table 1).

Concerning indications for ICD implantation, 43 patients (59.7%) had a history of at least one episode of spontaneous VT and 25 (34.7%) had been resuscitated from sudden death. Four (5.6%) underwent ICD implantation because they had suffered syncope and VT was induced during an electrophysiology study.

The MTWA test was positive in six patients (8.3%), negative in 29 (40.3%), and indeterminate in 37 (51.4%), totaling 43 (59.7%) non-negative tests. Indeterminate results were due to the inability to achieve the target heart rate of > 105 bpm (52.8%), unsustained MTWA (36.1%), rapid increase in heart rate (5.6%) and frequent ectopic beats (5.6%). No indeterminate test was due to noisy recording. We observed that patients with ChD tested non-negative for MTWA (n = 27) at a higher rate than those without ChD (81.8% versus 41.0%, p = 0.001).

The MTWA-non-negative and negative patients were comparable with respect to age, LVEF, NYHA functional classification, and standard cardiac medication, except for the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (93% versus 72.4%, p = 0.02). MTWA-non-negative group had a lower proportion of males (48.8% versus 86.2%, p = 0.001).

Follow-up

All patients attended the follow-up, that had a median duration of 421 (range 294-642) days. Perioperative complications were observed in four patients (5.6%); three with hematomas and one with an incision infection, which was successfully treated with oral antibiotics. During the follow-up period, four (5.6%) patients died, three with ChD and one without ChD (9.1% versus 2.6%, p = 0.33). In the non-ChD group, death was associated with to heart failure. In ChD patients, one patient suffered sudden cardiac death and two died of non-cardiac causes.

Event-free survival rates with respect to MTWA results were calculated by the Kaplan-Meier method during follow-up and are shown in Figure 1. Patients with a negative MTWA test experienced fewer events. The median event-free survival period was 750 days (95% CI: 601-899) for MTWA-negative and 498 days (95% CI: 408-589) for MTWA-non-negative patients ($p = 0.08$) in the overall cohort. In the ChD group (Figure 2), the median event-free survival period was 509 (± 165) days for MTWA-negative and 365 (± 132) days for MTWA-non-negative patients ($p=0.02$). No statistically significant difference was observed in event-free survival between MTWA-negative and non-negative patients in the non-ChD group (Figure 3, $p = 0.34$). In this study, there was no relationship between use of medication and the outcome of MTWA testing. No significant association was found between MTWA predictions and $QRS > 120$ ms or $LVEF < 30\%$ or $< 40\%$.

Predictors of events

Univariate analysis showed that none of the candidate variables were associated with the incidence of appropriate therapy or with event-free survival (appropriate therapy or death), although there is a trend for ChD (HR 1.7, 95%CI: 0.9-3.0, $p = 0.07$). There was a tendency toward the prediction of events for the ChD group. The ChD hazard ratio for event-free survival was. The only variable associated with the outcomes was the non-negative MTWA result. The MTWA hazard ratio for event-free survival was 1.6 (95% CI: 1.1-2.2; $p = 0.02$) for the overall cohort and 2.7 (95% CI: 1.7-4.4; $p = 0.01$) for ChD patients (Table 2).

Test performance

Summary estimates of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive values, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio are detailed in Table 3. The sensitivity and the negative predictive value for the prediction of events was 100% in ChD patients.

Discussion

Given the challenge of risk stratification for life-threatening arrhythmic events that faces today's cardiologists and the economic implications for today's society, our study provides information on the value of MTWA testing in ChD patients with ICDs. MTWA was independently associated with the risk of appropriate therapy or death in ChD. Specifically, the event rate was significantly lower in the MTWA-negative than in the MTWA-non-negative group. Additionally, Kaplan-Meier analysis showed differences between curves for MTWA-negative and non-negative groups at any time during the follow-up. Our findings confirm both the negative and positive prognostic values of MTWA tests in a population that had never been previously studied.

ChD is a potentially lethal disease in which SCD is a major complication and most deaths are due to malignant ventricular arrhythmia^(1, 3). We found that MTWA was associated with the risk of appropriate ICD therapy or death, a finding that may contribute to a better understanding of the mechanisms causing SCD in ChD and may improve risk stratification in this patient population.

The magnitude of repolarization instability, manifested by MTWA and beat-to-beat oscillations of T-wave amplitudes at other frequencies, increased before the onset of ventricular arrhythmias⁽¹⁹⁾. MTWA is a direct measure of ventricular repolarization instability and identifies a particular arrhythmogenic substrate in which hemodynamically well tolerated VT may degenerate into terminal VF⁽¹¹⁾.

Our results corroborate previous studies demonstrating that repolarization abnormalities are common and may have clinical and prognostic significance in ChD. T-wave axis deviation⁽²⁰⁾, increased QT interval dispersion or duration⁽²¹⁾, T-wave amplitude variability⁽²²⁾ and spatial repolarization heterogeneity⁽²³⁾ were identified as independent predictors of mortality in chronic ChD patients.

The high prevalence of non-negative MTWA tests in ChD patients in our study could indeed reflect the proarrhythmic role of the two main characteristics of this cardiomyopathy. First are the alterations in the electrophysiological substrate, where multiple re-entry circuits affect fibrotic areas or aneurysms in the left ventricle. Second, the presence of progressive alterations of autonomic control mechanisms that may further alter cardiac electrical properties. Indeed, the electrophysiological alterations that may account for increased MTWA in ChD patients are likely to reflect the presence of extensive myocardial fibrosis, a well-known manifestation of the disease as a result of focal myocarditis⁽²⁴⁾. The loss of cardiomyocytes and replacement of lost cells with fibrotic tissue cause architectural derangement of muscle fibers and fascicles⁽²⁵⁾ and may lead to intercellular uncoupling, an established mechanism of spatially discordant alternans. MTWA and, more specifically, spatially discordant repolarization alternans produce a substrate that can lead to a variety of ventricular arrhythmias⁽¹¹⁾. T-wave alternans is directly related to alternans of the cellular action potential. Discordant alternans is linked to a mechanism of arrhythmogenesis because when ventricular action potentials from neighboring cells are alternating out of phase, repolarization gradients are amplified and produce conduction block and reentrant excitation.

Regarding the prediction of arrhythmic events and mortality in patients with ICDs, our results are similar to those reported by Chow et al.^(26, 27), Shan et al.⁽²⁸⁾ and Sredniawa et al.⁽²⁹⁾, who studied patients with ischemic heart disease. The above results were not confirmed by Chow et al.⁽³⁰⁾ in post-myocardial infarction patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 30% and prophylactic ICDs. Nevertheless, although non-negative MTWA test results were not associated with ventricular tachyarrhythmic events, total mortality was significantly increased.

Recognizing high-risk patients who may require specific therapies, especially invasive procedures such as ablative approaches, is a major challenge in clinical practice. It is worth noting that MTWA testing may influence the therapeutic strategy even after ICD implantation, as the MTWA test had a sensitivity of 100% and a NPV of 100%. One possibility would be to treat MTWA-non-negative patients more aggressively, with antiarrhythmic drugs or catheter ablation. Decreasing the number of shocks triggered by the device is an important treatment goal for various reasons. A high number of shocks can contribute to mortality by causing myocardial necrosis and promoting or exacerbating ventricular dysfunction⁽³¹⁾. Moreover, decreasing the burden of receiving ICD therapy can improve quality of life⁽³²⁾.

A normal MTWA test identifies patients who generally have a good prognosis, even in a high-risk group. Numerous studies highlighted a very high NPV of negative MTWA results, in the range of 94–100%⁽³³⁾. Our study findings also indicate a high NPV of MTWA in patients with ChD. A screening test with a high NPV could be clinically useful in a population with a greater *a priori* risk (e.g., low ejection fraction). This finding is very important, as one of the most relevant questions from a clinical and economic perspective is “who may benefit from ICDs?”

To confirm this hypothesis, further observational studies should be carried out in well-defined representative populations with ChD. In these studies, multivariable models should be carefully designed to test the incremental prognostic value of established predictors such as ejection fraction. It should be stressed that ejection fraction is not an independent predictor of ventricular arrhythmias in patients with ChD, as shown in other studies^(5, 34, 35) and sudden cardiac death can occur in patients with normal or near-normal left ventricular function^(5, 34, 35). The possibility that the high NPV of MTWA could be used in combination with other markers as part of a risk-stratification algorithm should also be explored. A carefully designed trial of MTWA-guided ICD therapy would provide the most robust evidence. This is certainly conceivable, given that not all patients who meet the criteria receive an ICD at present.

Limitations

Some limitations of the present study must be outlined, as this was an observational trial reporting the experience of a single reference center. The main limitation is the use of ICD therapies for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation as a surrogate for SCD. An analysis of previous trials by Ellenbogen et al.⁽³⁶⁾ showed that ICD shocks overestimated arrhythmic mortality by a factor of two. This limitation is inherent to most ICD trials. It is possible that the lack of specificity of ICD therapies to lethal arrhythmias could mask the true relationship between MTWA and arrhythmic mortality. Therefore, these findings might not be applicable to a non-ICD-treated population.

Conclusion

In conclusion, we found that ChD patients who tested non-negative for MTWA tests were 2.7 times as likely to either receive appropriate ICD therapy or suffer death. The MTWA test emerges as a good predictor of ventricular malignant arrhythmias, as its high and excellent negative predictive value allows low-risk patients with ChD to not benefit from ICD implantation, despite not being selected according to standard criteria. Although additional confirmatory studies are needed before advocating a change in the current treatment guidelines, the results of the present study suggest that MTWA may be effectively used to identify a subgroup of patients who are likely to have little benefit from ICD implantation. These findings may have important implications for refining secondary prevention of SCD and improving resource allocation. Finally, the usefulness of MTWA testing for the primary prevention of sudden death in ChD patients is also worthy of evaluation.

Tables

Table 1. Comparison of baseline demographic, clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics between patients with and without Chagas disease undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation at the HC-UFGM, between March 2011 and April 2013.

	Overall cohort n=72	Chagas disease n=33	Non-Chagas disease n=39	P-value
Age (years)	61 (51-69)	63 (57-70)	57 (47-66)	0.017
Male gender (n/%)	46 (63.9)	13 (39.4)	33 (84.6)	0.001
Use of beta blockers (n/%)	62 (86.1)	29 (87.9)	33 (84.6)	0.750
Use of ACEI or ARB (n/%)	61 (84.7)	30 (90.9)	31 (79.5)	0.210
Use of amiodarone (n/%)	60 (83.3)	27 (81.8)	33 (84.6)	0.760
NYHA II-III (n/%)	42 (58.3)	25 (75.7)	17 (43.6)	0.020
QRS > 120 ms	27 (37.5)	17 (51.5)	10 (25.6)	0.030
RBBB (n/%)	18 (25.0)	13 (39.4)	5 (12.8)	0.020
LBBB (n/%)	11 (15.3)	6 (18.2)	5 (12.8)	0.020
LVEF (%)	39 (30-50)	38 (28-47)	40 (34-55)	0.140
Non-negative MTWA	43 (59.7)	27 (81.8)	16 (41.0)	0.001
Follow-up time in days	422 (294-642)	524 (271-763)	394 (294-532)	0.040

Data are numbers (percentages) or medians (Q₁-Q₃).

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin II receptor blockers; HC-UFGM = Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais; NYHA = New York Heart Association; RBBB = right bundle branch block; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; and MTWA = Microvolt T-Wave Alternans.

Table 2. Predictors of the combined outcome (appropriate therapy or death), in univariate analysis in 33 Chagas disease patients undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation at the HC-UFG between March 2011 and April 2013.

	Appropriate therapy or death n=17	Without appropriate therapy or death n=16	Hazard ratio (CI 95%)
Age (years)	63 (55-71.5)	65.5 (57-70)	1.0 (0.9-1.0)
Male gender (n/%)	5 (29.4)	8 (50)	1.6 (0.7-3.4)
Chagas disease (n/%)	17 (58.6)	16 (37.2)	1.7 (0.9-3.0)
NYHA I-II (n/%)	15 (88.2)	14 (87.5)	1.0 (0.3-2.7)
NYHA III (n/%)	2 (11.8)	2 (12.5)	1.0 (0.4-2.9)
Beta blockers (n/%)	15 (88.2)	14 (87.5)	1.1 (0.3-2.7)
Amiodarone (n/%)	14 (82.4)	13 (81.2)	1.0 (0.4-2.3)
ACEI or ARB (n/%)	16 (94.1)	14 (87.5)	0.8 (0.6-3.2)
QRS > 120 ms (n/%)	9 (52.9)	8 (50)	1.0 (0.5-1.8)
LVEF (%)	38 (31-45)	36 (27-53)	0.9 (0.9-1.0)
LVEF ≤ 40% (n/%)	12 (70.6)	9 (56.2)	0.7 (0.4-1.6)
LVEF ≤ 30% (n/%)	4 (23.5)	7 (43.8)	1.0 (0.7-3.8)
Non-negative MTWA (n/%)	17 (100)	10 (62.5)	2.7 (1.7-4.4)
Follow-up time in days	502 (237-732)	616 (307-784)	

Data are numbers (percentages) or medians (Q₁-Q₃).

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin II receptor blockers; CI = confidence interval; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; HC-UFG = Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais; MTWA = Microvolt T-Wave Alternans.

Table 3. Microvolt T-Wave Alternans test performance.

	Overall cohort	ChD	Non-ChD
SE (%)	75.9 (CI:60.3-91.4)	100 (CI: 100-100)	41.7 (CI: 13.8-69.6)
SP (%)	51.2 (CI: 36.2-66.1)	37.5 (CI: 13.8-61.2)	59.3 (CI: 40.7-77.8)
PPV (%)	51.2 (CI: 36.2-66.1)	63 (CI: 44.7-81.2)	31.3 (CI: 8.5-54)
NPV (%)	75.9 (CI: 60.3-91.4)	100 (CI: 100-100)	69.6 (CI: 50.8-88.4)
LR+	1.5 (1.1-2.2)	1.6 (1.1-2.3)	1.0 (0.5-2.3)
LR-	0.5 (0.2-1.0)	0	1.0 (0.5-1.7)

CI = confidence interval; ChD = Chagas disease; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; Non-ChD = Non-Chagas disease; SE = sensitivity; SP = specificity.

Figure 1. Kaplan-Meier event-free survival curves for the primary composite endpoint of appropriate therapy/death, stratified by MTWA test result for the overall cohort.

There is no significant difference in event-free survival between patients with positive and indeterminate MTWA test results. All p-values were generated by the log-rank test.

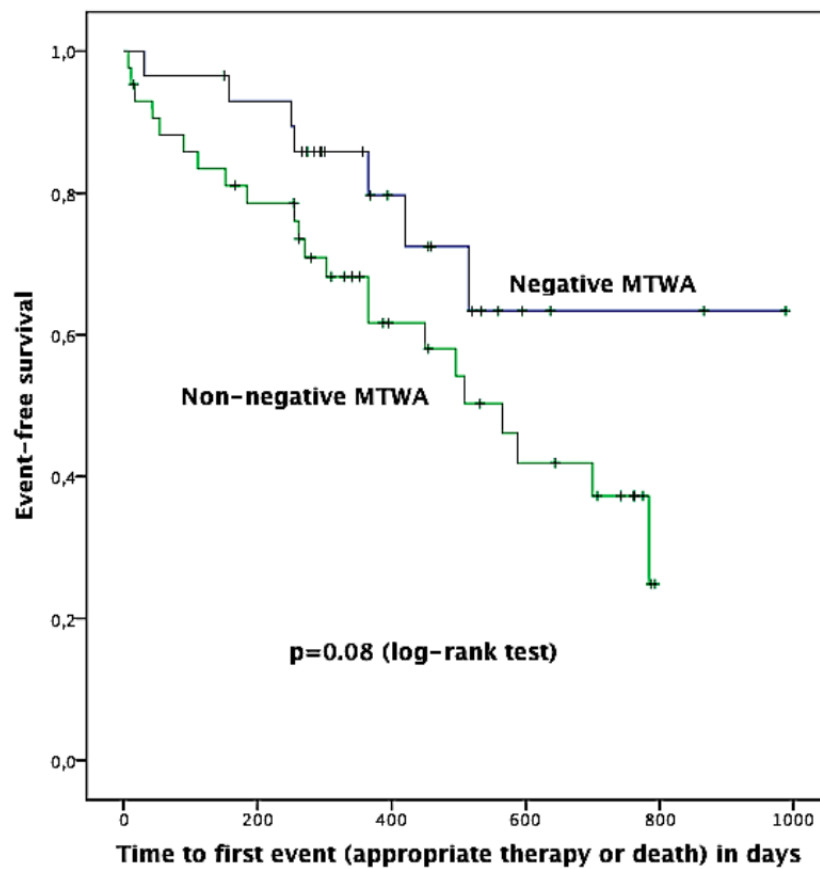


Figure 2. Kaplan-Meier event-free survival curves for the primary composite endpoint of arrhythmic mortality/sudden cardiac death, stratified by MTWA test result for ChD patients.

Patients with non-negative MTWA test results demonstrated significantly lower event-free survival as opposed to patients with negative MTWA test results. All p-values were generated by the log-rank test.

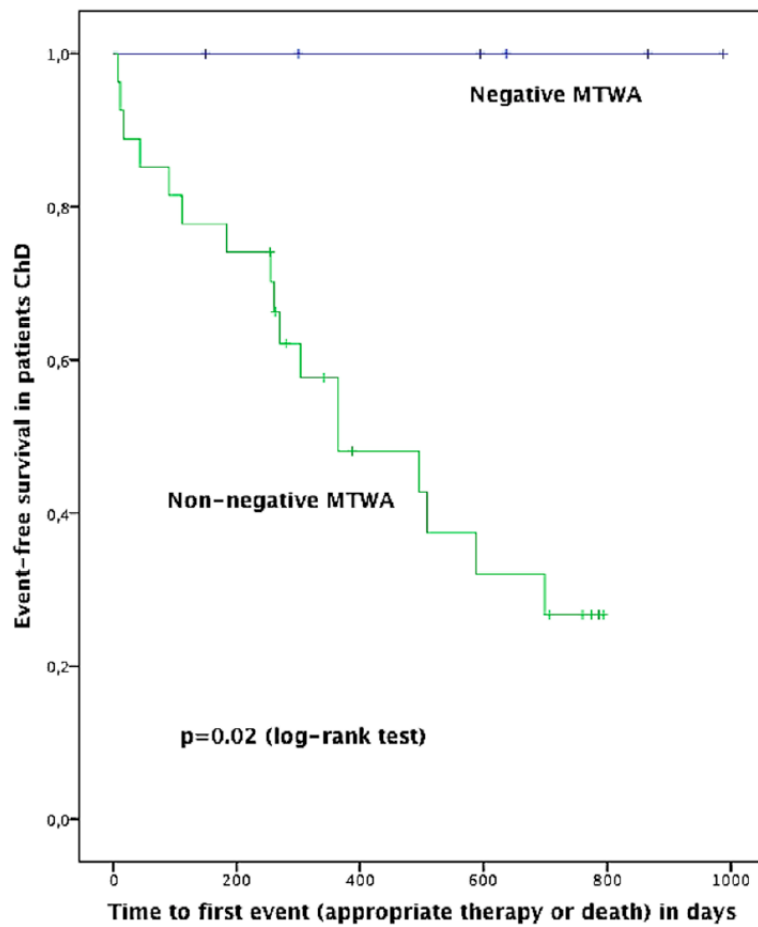
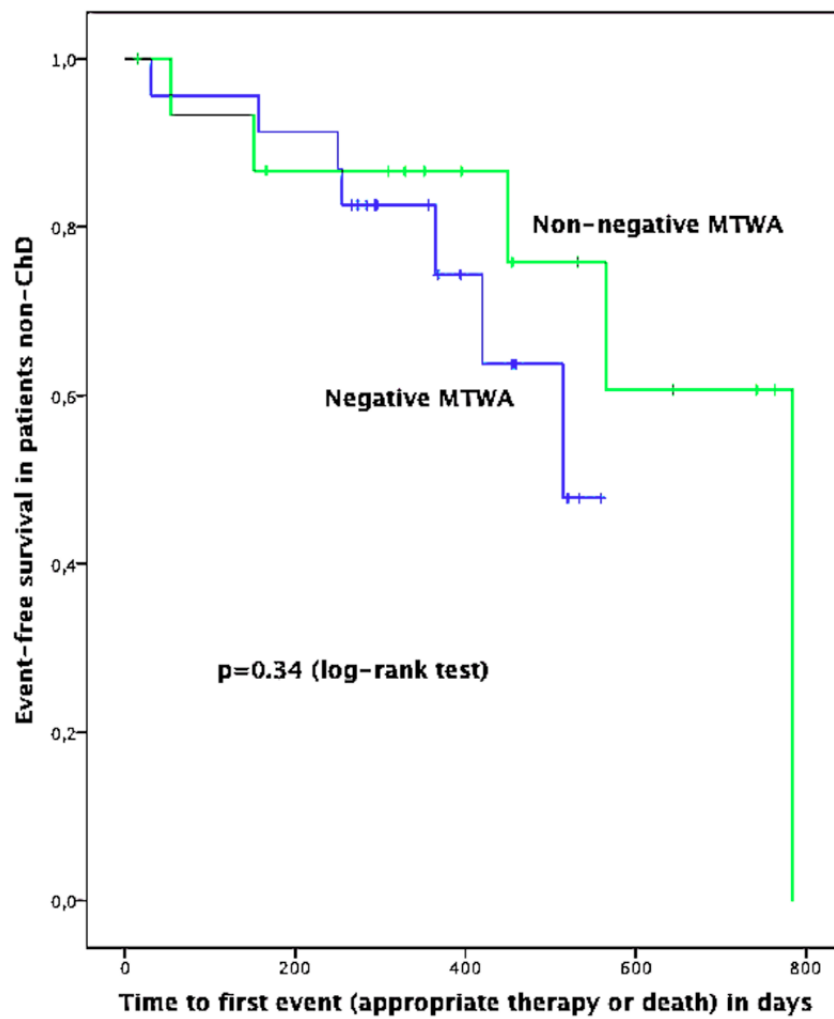


Figure 3 Kaplan-Meier event-free survival curves for the primary composite endpoint of arrhythmic mortality/sudden cardiac death, stratified by MTWA test result for non-ChD patients.

There is no significant difference in event-free survival between patients with negative and abnormal MTWA tests. All p-values were generated by the log-rank test.



References

1. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1922;14(1):5-91.
2. Paho. Chagas Disease: Fact Sheet and Poster. Meeting: Conclusions and Recommendations from the Joint IPA-AMCHA Annual Meeting. 2007.
3. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):767-76.
4. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *European Heart Journal*. 2000;21(24):2071-8.
5. Barbosa MPT, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro ALP. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62.
6. Epstein AE. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm*. 2008;5:e1-e62.
7. Martinelli M, Rassi A, Marin-Neto JA, de Paola AAV, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: Rationale and design of a randomized clinical trial. *American Heart Journal*. 2013;166(6):976-82.e4.
8. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace*. 2014.
9. Buxton AE. Sudden Death after Myocardial Infarction — Who Needs Prophylaxis, and When? *New England Journal of Medicine*. 2005;352(25):2638-40.
10. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010;122(22):2335-48.
11. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2009;6(3, Supplement):S22-S8.
12. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic Events A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):75-82.
13. Portaria número 152 de 8 de março (2007).
14. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt t wave alternans tests. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13(5):502-12.
15. Chow T GS, Onufer JR, et al. Clinical value of repeating indeterminate microvolt T-wave alternans tests. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(93).
16. Bardy GH, Hofer B, Johnson G, Kudenchuk PJ, Poole JE, Dolack GL, et al. Implantable transvenous cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 1993;87(4):1152-68.

17. Hook BG, Callans DJ, Kleiman RB, Flores BT, Marchlinski FE. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in the absence of significant symptoms. Rhythm diagnosis and management aided by stored electrogram analysis. *Circulation*. 1993;87(6):1897-906.
18. Dupont WD, Plummer Jr WD. Power and sample size calculations: A review and computer program. *Controlled Clinical Trials*. 1990;11(2):116-28.
19. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-Wave Alternans and the Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):456-63.
20. Salles GF, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A, Cardoso CRL. T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(9):1136-40.
21. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease: Results of a Long-Term Follow-Up Study. *Circulation*. 2003;108(3):305-12.
22. Ribeiro ALP, Rocha MODAC, Terranova P, Cesarano M, Nunes MDCP, Lombardi F. T-Wave Amplitude Variability and the Risk of Death in Chagas Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(7):799-805.
23. Sassi R, Rivolta MW, Mainardi LT, Reis RC, Rocha MOC, Ribeiro ALP, et al. Spatial Repolarization Heterogeneity and Survival in Chagas Disease. *Methods of Information in Medicine*. 2014;53(6):464-8.
24. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *American Heart Journal*. 1992;124(4):1052-7.
25. Bogliolo L. [Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1976;29 419-24.
26. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Prognostic Utility of Microvolt T-Wave Alternans in Risk Stratification of Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1820-7.
27. Chow T, Saghir S, Bartone C, Goebel M, Schneider J, Booth T, et al. Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans on Predicting Outcome in Patients With Ischemic Cardiomyopathy With and Without Defibrillators. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(4):598-604.
28. Chan PS, Kereiakes DJ, Bartone C, Chow T. Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans to Predict Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy Beyond One Year. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(3):280-4.
29. Sredniawa B, Kowalczyk J, Lenarczyk R, Kowalski O, Sedkowska A, Cebula S, et al. Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Kardiologia polska*. 2012;70(5):447-55. Epub 2012/05/25.

30. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ, et al. Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators?: The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(20):1607-15.
31. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism Linking T-Wave Alternans to the Genesis of Cardiac Fibrillation. *Circulation*. 1999;99(10):1385-94.
32. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of Life in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial: Impact of Therapy and Influence of Adverse Symptoms and Defibrillator Shocks. *Circulation*. 2002;105(5):589-94.
33. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2220-4.
34. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(1):113-6.
35. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006;29(5):467-70.
36. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are Implantable Cardioverter Defibrillator Shocks a Surrogate for Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113(6):776-82.

**V.2 ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE
MEDICINA TROPICAL**



Ventricular arrhythmias in Chagas disease

Marco Paulo Tomaz Barbosa^{[1],[2]}, Andre Assis Lopes do Carmo^{[1],[2]},
 Manoel Otávio da Costa Rocha^[1] and Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{[1],[2]}

[1]. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. [2]. Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

ABSTRACT

Sudden death is one of the most characteristic phenomena of Chagas disease, and approximately one-third of infected patients develop life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias. Fibrotic lesions secondary to chronic cardiomyopathy produce arrhythmogenic substrates that lead to the appearance and maintenance of ventricular arrhythmias. The objective of this study is to discuss the main clinical and epidemiological aspects of ventricular arrhythmias in Chagas disease, the specific workups and treatments for these abnormalities, and the breakthroughs needed to determine a more effective approach to these arrhythmias. A literature review was performed via a search of the PubMed database from 1965 to May 31, 2014 for studies of patients with Chagas disease. Clinical management of patients with chronic Chagas disease begins with proper clinical stratification and the identification of individuals at a higher risk of sudden cardiac death. Once a patient develops malignant ventricular arrhythmia, the therapeutic approach aims to prevent the recurrence of arrhythmias and sudden cardiac death by the use of implantable cardioverter defibrillators, antiarrhythmic drugs, or both. In select cases, invasive ablation of the reentrant circuit causing tachycardia may be useful. Ventricular arrhythmias are important manifestations of Chagas cardiomyopathy. This review highlights the absence of high-quality evidence regarding the treatment of ventricular arrhythmias in Chagas disease. Recognizing high-risk patients who require specific therapies, especially invasive procedures such as the implantation of cardioverter defibrillators and ablative approaches, is a major challenge in clinical practice.

Keywords: Chagas disease. Arrhythmia. Sudden death. Pacemaker. Implantable cardioverter.

INTRODUCTION

Chagas disease is a major medical and social problem in Latin America and affects 8-10 million people. It has substantial impacts on the economy and on morbidity and mortality^{1,2}. More recently, with increased migration, it has also become a problem for developed countries, which now have hundreds of thousands of patients with this disease³. The clinical course of the disease is extremely variable, and although many individuals remain asymptomatic for long periods, approximately one-third of infected patients develop life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias^{3,4}.

Ventricular arrhythmias associated with Chagas heart disease (ChD) have high rates of morbidity and mortality³. In this narrative literature review, we discuss the main clinical and epidemiological aspects of ventricular arrhythmias in ChD, as well as specific workups and treatment. Finally, we discuss the breakthroughs needed to develop a more effective approach to these arrhythmias.

METHODOLOGY

A narrative review of the literature was performed. The PubMed database was searched for articles published from 1965 to May 31, 2014 to identify studies of patients with Chagas disease.

The PubMed search included the search filter *in humans* and the following keywords: [*Chagas cardiomyopathy* (MeSH) or *Chagas disease* (MeSH)] and [*Arrhythmias, cardiac* (MeSH) or *Pacemakers* (MeSH)] or [*Defibrillators, implantable* (MeSH) or *Amiodarone* (MeSH Terms) or *Death, sudden, cardiac* (MeSH Terms) or *Heart arrest* (MeSH Terms) or *Tachycardia, ventricular* (MeSH Terms) or *Ventricular fibrillation* (MeSH Terms)]. We also used the *related articles* search strategy for each relevant article. An additional search was conducted of the Virtual Health Library (VHL) (<http://www.bireme.br/php/index.php>) using the LILACS database with Boolean combinations of descriptors. Reference texts read in their entirety were used as further sources of articles. The results were ordered alphabetically by author to identify redundant studies that examined the same patients; institutions, dates, and study designs were also examined to identify redundancies.

PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY

The main arrhythmogenic substrates in ChD are necrotic and fibrotic lesions caused by inflammation of the myocardium⁵. The lesions are also associated with blood flow impairment secondary to microvascular lesions or autonomic changes

Address to: Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro. Rua Campanha R n° 98/101, Carmo, 30310-770 Belo Horizonte, MG, Brasil.

Phone: 55 31 3409-9437

e-mail: tom@hc.ufmg.br

Received 10 January 2014

Accepted 17 November 2014

that regulate blood perfusion of the injured myocardium⁶. The lesions caused by inflammatory processes damage the intercellular junctions that are associated with changes in electrical potential and compromise stimulus conduction between cells. These changes cause electrical uncoupling that results in the slow conduction of stimuli and unidirectional block. This process, coupled with the fibrotic areas, forms the reentrant circuit that causes ventricular arrhythmias^{7,8}. It is postulated that cardiac dysautonomia, a typical finding in Chagas disease, may be related to the pathogenesis of and risk associated with ventricular arrhythmias in ChD^{9,10}. In experimental models, denervation in the severe acute phase is followed by partial or total reinnervation, either through axonal sprouting from intact vagal neurons or by sympathetic terminations of axonal regrowth¹¹. The coexistence of denervated and hyperinnervated areas in the diseased myocardium could result in increased electrophysiological heterogeneity during sympathetic activation and may lead to ventricular arrhythmia and sudden cardiac death¹². Despite the well-established association between impaired autonomic cardiac modulation and sudden death in other clinical settings¹³, this association in ChD remains hypothetical. However, an association between sympathetic innervation defects (as detected by iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphic studies) and sustained ventricular tachycardia (VT) has been demonstrated¹⁴, and autonomic-driven abnormal heart rate dynamics have been shown to precede ventricular tachycardia in ChD patients¹⁴.

DETECTING SEVERITY AND PROGNOSIS

Resting electrocardiogram and signal-averaged ECG

An electrocardiogram (ECG) is important for both the diagnosis and prognosis of ChD, although the sensitivity of ECG for detecting myocardial injury is low. The absence of changes in an ECG is not a reliable indicator of the absence of cardiac involvement¹⁵, despite several cohort studies showing that patients with a normal ECG have an excellent prognosis after 5-10 years of follow-up and rarely develop severe global left ventricular dysfunction^{2,16,17}.

However, the onset of new electrocardiographic alterations can help to identify patients with substantially decreased ($\geq 5\%$) left ventricular ejection fraction (LVEF)¹⁸.

Atrioventricular and intraventricular conduction disorders are common manifestations of ChD and are usually related to ventricular systolic dysfunction and ventricular arrhythmias¹⁹. Right bundle branch block (RBBB) is the most common electrocardiographic abnormality observed in ChD. It is typically associated with left anterior hemiblock and ventricular premature beats (VPBs). Left bundle branch block (LBBB) is less common and is associated with a worse prognosis²⁰. RBBB is found in 13-35% of patients with heart disease. LBBB is ten times less common than RBBB^{16,21,22}. The QRS duration is directly related to the left ventricular size and inversely related to the LVEF²². The duration of the filtered QRS, obtained by means of a signal-averaged ECG, is an independent predictor of death in ChD²³.

Dynamic ECG recording (Holter monitoring)

Holter monitoring is important in the diagnosis and prognosis of ChD. VPBs are common in ChD: approximately 15-55% of individuals with positive serology for Chagas present with VPBs²¹. VPBs can also be observed in approximately 10% of infected individuals with no evidence of structural heart disease²⁴. The presence of numerous, polymorphic, and complex extrasystoles is associated with more severe heart disease¹⁶. The occurrence of VPBs with multiple morphologies is a relatively common finding that has been attributed to extensive myocardial damage and correlates with the presence of late potentials observed using signal-averaged ECG²⁵.

When Chagas patients with abnormal ECGs at rest and during heart failure are studied by dynamic electrocardiography, virtually all of them (99%) present with VPBs, and 87% have multiform VPBs or repetitive forms, such as non-sustained ventricular tachycardia (NSVT)²⁶.

Benign versus malignant arrhythmias

The presence of NSVT during electrocardiographic monitoring is a prognostic factor for overall mortality and sudden cardiac death in patients with ventricular systolic dysfunction^{21,26-28}. Complex ventricular arrhythmias, such as frequent or polymorphic VPBs, pairs, NSVT and sustained VT, are often found in Chagas cardiomyopathy and translate into a high risk of sudden cardiac death^{8,29,30}. In ChD patients with depressed ventricular function on echocardiography, complex ventricular arrhythmias are independent predictors of fatal outcomes^{23,31}.

Exercise test

Chagas cardiomyopathy patients can safely take exercise stress tests. The test can detect exercise-induced arrhythmias and determine a patient's New York Heart Association functional class and the type and amount of work the patient can perform. The presence of VT during the exercise test is a predictor of sudden death in patients with Chagas cardiomyopathy and ventricular arrhythmias detected using Holter monitoring³². However, the clinical usefulness of the exercise test is questionable. The feasibility of selecting patients at risk of sudden death for a more aggressive treatment based on a VT-induced exercise test has not been assessed. Chronotropic insufficiency and an abnormal blood-pressure response can impair the exercise capacity of patients with ChD^{33,34}.

TREATMENT

Antiarrhythmic drugs

Amiodarone is widely used as an antiarrhythmic agent in patients with ChD. Haedo et al.³⁵ and Rosenbaum et al.³⁶ showed that amiodarone is the most effective antiarrhythmic drug in Chagas cardiomyopathy and is well tolerated. Thyroid dysfunction and dermatological abnormalities are not uncommon, but severe pulmonary toxicity is rare. Because of its toxicity, amiodarone should not be used in patients with mild disease or a good prognosis. Simple and monomorphic VPBs have no impact on the prognosis of ChD and do not

require specific treatment. Patients with complex ventricular extrasystoles or NSVT with no symptoms or significant ventricular dysfunction also do not require antiarrhythmic therapy. There are, however, controversies surrounding the use of antiarrhythmic therapy in complex ventricular ectopy in patients with reduced LVEF. Studies of patients with dilated cardiomyopathies due to causes other than ChD found no reduction in mortality with the use of amiodarone. A meta-analysis of all of the randomized trials that have assessed the use of amiodarone versus a placebo for the prevention of sudden death has recently been published³⁷. Amiodarone was shown to decrease the incidence of sudden death [7.1 vs. 9.7%, odds ratio (OR) 0.71 (0.61-0.84), $p=0.01$] and cardiovascular death [14.0 vs. 16.3%, OR (0.71-0.94), $p=0.004$], but it failed to alter mortality due to all causes and was associated with a fivefold increase in the risk of thyroid and pulmonary toxicity. These findings did not differ between patients with ischemic cardiomyopathy and those with non-ischemic cardiomyopathy.

Although this meta-analysis included only a small number of patients with ChD, amiodarone represents a viable alternative for patients with ventricular systolic dysfunction and ventricular arrhythmia who are not eligible for, or do not have access to, an implantable cardioverter defibrillator (ICD).

Frequent use of antiarrhythmic drugs is also important in the attempt to reduce the numbers of shocks triggered by implanted defibrillators. There is evidence that the use of antiarrhythmic drugs may decrease the number of shocks^{30,38,39}. In other cardiomyopathies, the combined use of amiodarone and beta-blockers reduced the number of therapies that were needed^{30,38,39}. Decreasing the number of shocks triggered by the defibrillator is an important treatment goal for a variety of reasons. A high burden of shocks can contribute to mortality by causing myocardial necrosis and promoting or exacerbating ventricular dysfunction^{40,41}.

Antiarrhythmic drugs and left ventricular dysfunction

The most frequent ventricular arrhythmias in patients with Chagas disease are ventricular, isolated and repetitive ectopic beats. Antiarrhythmic treatment is not required in asymptomatic patients with preserved ventricular function. In symptomatic patients without ventricular dysfunction, antiarrhythmic treatment can be individualized. When ventricular ectopy and NSVT are present in patients with left ventricular dysfunction, amiodarone is a safe drug to use. Despite an absence of evidence that amiodarone changes the prognosis of these patients, its effects on the long-term reduction in the power density of the arrhythmias and on the control of symptoms is well known.

Electrophysiologically guided therapy

Electrophysiologically (EP) guided antiarrhythmic drug therapy has been evaluated in patients with ChD and with other cardiomyopathies, based on the hypothesis that the non-inducibility of VT with antiarrhythmic drug use can predict low rates of the recurrence of arrhythmia and, in some cases, preclude ICD implantation. This strategy was evaluated in the multicenter unsustained tachycardia trial⁽⁴²⁾ in patients with

ischemic cardiomyopathy and sustained VT-inducible EP; the study found that the benefits of ICD implantation exceed those of EP-guided therapy and that patients with implanted ICDs fared better than control patients.

According to these studies, which primarily evaluated patients with ischemic heart disease, best practices should include ICD implantation, irrespective of the therapy adopted to prevent the recurrence of VT or ventricular fibrillation (VF). Nevertheless, prevention (or reduction of VT burden) is very important in the management of patients with structural heart disease and in particular in chagasic patients, who experience a high frequency of VT/VF recurrence. Leite et al. evaluated the efficacy of antiarrhythmic drug therapy (amiodarone or sotalol) in patients with Chagas cardiomyopathy and observed decreased survival in patients in whom unstable and inducible VT persisted after drug therapy⁴³. Note that in this study, ICD implantation was not evaluated; therefore, it is not possible to draw conclusions regarding the indications for its use. Therefore, EP-guided strategies are restricted to patients unable to undergo ICD implantation or catheter ablation, which is described below.

Implantable cardioverter defibrillator

Episodes of malignant ventricular arrhythmias are more frequent in patients with ChD than in patients with other heart diseases⁴⁴.

The mechanisms most frequently involved in sudden death in ChD are malignant ventricular arrhythmia, VT degenerating into VF and VF not preceded by VT⁸.

The ICD allows early treatment of life-threatening tachyarrhythmias, and this early treatment has become the main therapeutic strategy for preventing sudden death in patients after myocardial infarction and in patients with dilated cardiomyopathy. The efficacy and safety of treatment with ICDs among patients with ChD has been evaluated in previous observational studies; however, no large randomized controlled trial has examined the efficacy and safety of treatment with ICDs in ChD.

Thus, the treatment of ventricular arrhythmias in chagasic patients using ICD implantation is essentially empirical, based on extrapolated recommendations for heart disease of other etiologies.

The American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) and Heart Rhythm Society (HRS) 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities recommended ICD implantation in ChD patients for primary and secondary prevention of sudden cardiac death⁴⁵. The guidelines for ICD implantation defined by the Brazilian Ministry of Health⁴⁶ recommend that ICDs be implanted in the following situations: I) Resuscitation from cardiac arrest due to documented sustained VT or VF due to a non-reversible cause, with LVEF less than or equal to 35% or structural heart disease; II) Spontaneous VT due to a non-reversible cause, with LVEF less than or equal to 35% or the presence of structural heart disease; III) Syncope of unknown origin, with inducible, hemodynamically unstable or clinically relevant VT or VF, with LVEF less than or equal to 35% or the presence of structural heart disease.

A few prospective, observational studies and prospective, non-randomized studies have examined a limited number of Chagas disease patients. Studies of ICD implantation in patients with ChD have aimed to evaluate its efficacy and safety and to identify predictors of appropriate therapy^{47,48}. In addition, several studies have compared the results of ICD implantation in ChD patients with the results of ICD implantation in the non-chagasic population to identify similarities and differences between these populations^{44,49-52}. All of these studies investigated patients for whom ICD was indicated for the prevention of arrhythmias secondary to ChD. Studies by Muratore et al.^{50,51} and Fonseca et al.⁵³ found no difference between the populations with and without Chagas disease in the numbers of arrhythmia episodes, shocks, and deaths. In contrast, the studies by Martinelli-Filho et al.⁴⁴, Rabinovich et al.⁵¹, Moreira⁴⁹, Cardinalli-Neto et al.⁵⁴, Cardinalli-Neto et al.⁵⁵, Barbosa et al.⁵² and the ICD registry for patients with Chagas disease in Latin America, published in 2009⁵⁶, found differences between the chagasic and non-chagasic populations. ChD groups had higher numbers of ventricular arrhythmias, a higher percentage of patients receiving appropriate therapy and increased numbers of shocks overall. The groups did not differ in the outcomes for mortality and the number of inappropriate shocks. Mortality predictors for Chagas disease patients with ICDs were the following: the number of shocks per patient⁵⁶, age ≥ 65 years⁵⁷ and LVEF $\leq 30\%$ ⁵⁷. Martinelli et al.⁵⁸ investigated 116 consecutive ChD patients with ICDs implanted for the secondary prevention of arrhythmias; 50% of the cohort received appropriate shock therapy. A class III New York Heart Association score and LVEF were independent predictors of worse prognosis, while low cumulative right ventricular pacing was associated with better survival.

The use of ICDs appears to provide effective protection for Chagas patients and constitutes a safe procedure with low frequencies of inappropriate therapy and complications, despite having been assessed in only a few prospective and retrospective observational studies that examined limited numbers of patients. A recent study by Gali et al.⁵⁹ compared the outcomes of ChD patients with life-threatening ventricular arrhythmias who were treated either with ICD implantation plus amiodarone or with amiodarone alone. Therapy with ICD plus amiodarone resulted in a 72% reduced risk of all-cause mortality ($p=0.007$) and a 95% reduced risk of sudden death ($p=0.006$) compared with amiodarone-only therapy. The survival benefit associated with ICD was greatest in patients with LVEF $< 40\%$ ($p=0.01$) and was not significant in those with LVEF $\geq 40\%$ ($p=0.15$). Appropriate ICD therapies occurred in 72% of patients, and the rates of interventions were similar across patients with LVEF $< 40\%$ and those with LVEF $\geq 40\%$. The majority of ICD-treated patients received appropriate therapies regardless of LV systolic function. Four findings of the present study are of particular importance. First, ICD therapy plus amiodarone was superior in reducing all-cause mortality in ChD patients with sustained ventricular arrhythmias compared with amiodarone therapy alone. Second, the benefits of ICD therapy resulted from a significant decrease in the risk of sudden death. Third, patients with LVEF $< 40\%$ derived the most survival benefit from ICD.

Finally, ChD patients presenting with sustained ventricular arrhythmias are at high risk for the recurrence of arrhythmias, irrespective of the LV systolic function.

No information on the effectiveness of ICD implantation for primary prevention in Chagas patients without malignant ventricular arrhythmia is available, and no additional criteria, such as the presence of moderate or severe systolic ventricular dysfunction, have been examined.

A clinical trial addressing this issue has been designed⁶⁰. The ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities recommends the implantation of ICD for primary prevention based solely on the presence of ChD⁴⁵. Although beneficial to some patients, this policy would subject all patients to the risk of inappropriate shock, pro-arrhythmia, and perioperative and postoperative complications.

ICD implantation should be indicated only when it is cost-effective and should be restricted to patients who can benefit from the treatment. Although high cost and clinical uncertainties limit the routine use of ICD in the primary prevention of sudden cardiac death in most Latin American countries, current evidence supports its use in secondary prevention in patients with Chagas disease.

Ablation therapy

In recent decades, ICD implantation has become the main therapy for sustained VT in patients with structural heart disease. ICDs treat VTs by delivering shocks or by providing anti-tachycardia pacing, effectively preventing arrhythmic sudden death. Nevertheless, the ICD-delivered shocks are painful and can substantially decrease the quality of life^{40,61}, a characteristic that calls attention to the importance of therapies that prevent VT recurrence. Because of the toxicity of antiarrhythmic drugs and their failure in preventing recurrences, ablation (surgical or catheter-based) is, for many patients, the only option to treat recurrent VT. Moreover, VT recurrence prevention decreases the burden of ICD therapy delivered and can improve the quality of life. One study revealed that ablation of all morphologies of VT induced by ventricular stimulation decreased heart failure-induced mortality⁶².

The electrophysiological mechanism of VT in Chagas disease is reentry⁶³, and the main goal of ablation is to identify critical isthmuses that maintain tachycardia and to destroy small portions of the myocardium, thereby preventing the electrical impulses that perpetuate arrhythmias (**Figure 1**).

The most common site of origin of VT in Chagas cardiomyopathy is the left ventricle basal inferolateral wall^{64,65}. For patients with large areas of fibrosis, several morphologies of sustained VT can be induced, which require extensive mapping and ablation. In approximately 30% of sustained VT episodes, the reentrant circuits are also located on the epicardial surface. A non-surgical treatment approach became possible after the initial description by Sosa et al. of the percutaneous subxiphoid access⁶⁶.

In patients with unstable VT, the traditional mapping system, during tachycardia, may be impossible due to severe hemodynamic compromise. Nevertheless, electroanatomical



FIGURE 1 - Epicardial ablation of ventricular tachycardia, with arrhythmia interruption 2.5 s after radiofrequency stimulation was initiated.

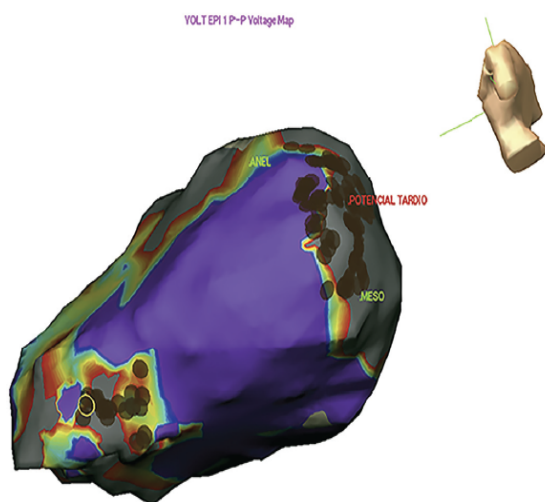


FIGURE 2 - Epicardial electroanatomical mapping of a patient with Chagas cardiomyopathy, identifying extensive scarring in the basolateral and apical walls of the left ventricle (gray area). The use of radiofrequency interrupted the VT (red dots). VT: ventricular tachycardia.

mapping (**Figure 2**) enables a detailed map of the scar in sinus rhythm, allowing substrate modification, even in patients with unstable arrhythmias.

Ablation is recommended for patients with VT secondary to structural heart disease in the following situations⁶⁷: I) For the control of symptomatic, sustained monomorphic VT, including VT terminated by ICD, which recurs despite antiarrhythmic drug therapy or when antiarrhythmic drugs are not tolerated or desirable; II) For the control of incessant, sustained monomorphic VT or a VT storm that is not due to a transient reversible cause; III) For the control of bundle branch reentrant or interfascicular VTs; IV) For the control of

recurrent, sustained polymorphic VT or VF that is refractory to antiarrhythmic therapy and when there is a suspected trigger that can be targeted for ablation.

CONCLUSIONS

Ventricular arrhythmias are important manifestations of Chagas cardiomyopathy and are associated with increased disease severity and a high risk of death. Recognizing high-risk patients who require specific therapies and invasive procedures, such as ICD implantation and ablative approaches, is a major challenge in clinical practice.

FUTURE PROPOSITIONS

The development of a strategy to accurately predict which patients are at a high risk of presenting with malignant cardiac arrhythmia would allow effective preventive actions and a more rational use of available funds for the treatment of Chagas cardiomyopathy. Studies are also urgently needed to provide a comparison of the two treatment modalities (amiodarone versus ICD) in the primary prevention of total mortality and sudden death in ChD patients with low ejection.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT

Manoel Otávio da Costa Rocha and Antônio Luiz Pinho Ribeiro are recipients of research scholarships from CNPq (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*) e FAPEMIG [*Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Programa Pesquisador Mineiro)*].

REFERENCES

1. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter, Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
2. Ribeiro AL, Rocha MO. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31:301-314.
3. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9:576-589.
4. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Custo-efetividade de cardiodesfibriladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95:577-586.
5. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991; 32:65-73.
6. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary Microvascular Disease in Chronic Chagas Cardiomyopathy Including an Overview on History, Pathology, and Other Proposed Pathogenic Mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4:674.

7. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343:1388-1398.
8. Carvalho AC, Tlanowitz HB, Wittner M, Dermietzel R, Roy C, Hertzberg E, et al. Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. *Circ Res* 1992; 70:733-742.
9. Junqueira Jr LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45:243-252.
10. Machado CR, Gomez MV, Machado AB. Changes in choline acetyltransferase activity of rat tissues during Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res* 1987; 20:697-702.
11. Machado CR, Machado AB, Chiari CA. Recovery from Heart Norepinephrine Depletion in Experimental Chagas' Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27:20-24.
12. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen PS. New Perspectives on the Role of Autonomic Nervous System in the Genesis of Arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:123-127.
13. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003; 107:565-570.
14. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained Ventricular Tachycardia Is Associated with Regional Myocardial Sympathetic Denervation Assessed with ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2011; 52:504-510.
15. Dias E, Laranja FS, Nobrega G. Doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1945; 42:530-545.
16. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75:1140-1145.
17. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22:147-156.
18. Nascimento BR. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *J Electrocardiol* 2012; 45:43-48.
19. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 14:5-91.
20. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1968; 10:158-162.
21. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113:802-813.
22. Ribeiro AL, Rocha MO, Barros MV, Rodrigues AR, Machado FS. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:2014-2017.
23. Ribeiro AL, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes Mdo C, Barros MV, Rocha MO. Prognostic Value of Signal-Averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:502-509.
24. Elizari M. Arrhythmias Associated with Chagas' Disease. *Cardiac Electrophysiology Review* 1997; 1:270-273.
25. Muratore CA, Baranchuk A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:593-601.
26. Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990; 28:35-41.
27. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1007-1014.
28. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72:247-280.
29. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003; 8:44-54.
30. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355:799-808.
31. Guerrero L, Carrasco H, Parada H, Molina C, Chuecos R. Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-up. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56:465-469.
32. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995; 74:293-295.
33. Rocha AL. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11:3-11.
34. Rocha AL. Índice cronotrópico-metabólico na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:373-376.
35. Haedo AH, Chiale PA, Bandieri JD, Lázzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17-monochloroacetylajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1114-1120.
36. Rosenbaum M, Posse R, Sgammini H, Núñez Burgos J, Chiale PA, Pastori JD, et al. Comparative multicenter clinical study of flecainide and amiodarone in the treatment of ventricular arrhythmias associated with chronic Chagas cardiopathy. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987; 57:325-330.
37. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30:1245-1253.
38. Satomi K, Kurita T, Takatsuki S, Yokoyama Y, Chinushi M, Tsuboi N, et al. Amiodarone Therapy in Patients Implanted With Cardioverter-Defibrillator for Life-Threatening Ventricular Arrhythmias. *Circulation* 2006; 70:977-984.
39. Rassi Júnior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Júnior L, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65:377-387.
40. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of β -Blockers, Amiodarone Plus β -Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter Defibrillators: The OPTIC Study: A Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295:165-171.
41. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009-1017.
42. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-1890.
43. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:567-573.
44. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1944-1946.

45. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117:350-408.
46. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 152 de 08 de março de 2007. Diário Oficial 8-3-2007. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
47. Cardinali-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:467-470.
48. Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1236-1240.
49. Moreira HB. Probabilidade de ocorrência de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia chagásica e não chagásica. *Reblampa* 2003; 16:55-58.
50. Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R, González M, Darú V, Liprandi AS. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:194-197.
51. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, Gonzalez M, Darú V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:202-205.
52. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace* 2013; 15:957-962.
53. da Fonseca SM, Belo LG, Carvalho H, Araújo N, Munhoz C, Siqueira L, et al. Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:8-16.
54. Cardinali-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:467-470.
55. Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of All-Cause Mortality for Patients with Chronic Chagas' Heart Disease Receiving Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1236-1240.
56. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace* 2009; 11:164-168.
57. di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, Batista L, Malan A, Greco O, et al. Predictors of All-Cause 1-Year Mortality in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34:1063-1069.
58. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi Jr A, Costa R, Ramires JA, et al. Long-Term Follow-Up of Implantable Cardioverter-Defibrillator for Secondary Prevention in Chagas' Heart Disease. *Am J Cardiol* 2012; 110:1040-1045.
59. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014; 6: 674-680.
60. Martinelli M, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. Chronic use of Amiodarone against Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: Rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013; 166:976-982.
61. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of Life in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial: Impact of Therapy and Influence of Adverse Symptoms and Defibrillator Shocks. *Circulation* 2002; 105:589-594.
62. Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, Tondo C, Klersy C, Carbucicchio C, et al. Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for haemodynamically tolerated post-infarction ventricular tachycardia. Long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J* 2002; 23:414-424.
63. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol* 1990; 65:360-363.
64. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:128-130.
65. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol* 2005; 102:9-19.
66. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:531-536.
67. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009; 6:886-933.

VI – LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há limitações no presente estudo que são inerentes ao seu delineamento observacional, não randomizado e ter sido realizado em um único centro de referência. Além disso, um número significativo de pacientes com risco de morte súbita não pôde ser submetido ao teste da MTWA devido à incapacidade para o exercício, presença de fibrilação atrial ou ectopia ventricular frequente. A principal limitação é o uso de tratamento do CDI para TVS ou FV como um marcador substituto de MSC, desde que estudos prévios já mostraram que os choques de CDI superestimam a mortalidade arritmica. Essa limitação, contudo, é inerente a qualquer estudo com CDI. Dessa forma, os resultados podem não ser aplicáveis a uma população de chagásicos não portadores de CDI.

VII – IMPLICAÇÕES DO ESTUDO

O estudo proporcionou conhecimento adicional sobre a doença de Chagas em aspectos de grande relevância clínica e interesse terapêutico. É o primeiro estudo a relatar o comportamento de uma coorte de pacientes chagásicos quanto à microalternância da onda T (percentual de teste anormal e teste negativo) e o primeiro a descrever o valor preditivo do teste. Além disso, o teste surge como um bom preditor de arritmia ventricular maligna em uma população com alto risco de eventos arrítmicos, permitindo, ainda, devido ao excelente valor preditivo negativo, a seleção de pacientes de baixo risco, que podem não se beneficiar do implante do CDI, pelos critérios atuais da Portaria do Ministério da Saúde.

VIII - CONCLUSÃO

Verificou-se que o teste da MTWA anormal aumentou em 2,7 vezes a chance dos pacientes chagásicos apresentarem terapêutica apropriada com CDI ou morte. A MTWA parece ser a ferramenta de estratificação de risco, atualmente disponível, mais poderosa para avaliação do risco de morte súbita. O teste surge como um bom preditor de arritmias ventriculares malignas, permitindo, ainda, devido ao excelente valor preditivo negativo, a seleção de pacientes de baixo risco, que podem não se beneficiar do implante do CDI, pelos critérios atuais do Ministério da Saúde. A MTWA tem sido considerada a metodologia mais sensível na detecção da instabilidade elétrica cardíaca e a técnica não invasiva mais eficiente na identificação de pacientes com baixo e alto risco arritmico em um amplo grupo de cardiopatias incluindo, agora, a cardiopatia chagásica.

IX - PROPOSIÇÕES FUTURAS

Estudos complementares são necessários para preencher as lacunas e aparentes contradições nos dados referentes a MTWA e risco de arritmia. Estudos prospectivos de MTWA em todos os pacientes com doença de Chagas submetidos ao implante de CDI pode fornecer evidências importantes sobre a capacidade preditora da MTWA. Esta evidência pode ser obtida através de um registro nacional de implante de CDIs.

Além disso, outros estudos devem ser realizadas em populações representativas do implante de CDI no Brasil.

Nestes estudos, modelos multivariados devem ser projetados cuidadosamente para testar o valor prognóstico incremental sobre os preditores estabelecidos. A possibilidade de que o alto valor preditivo negativo da MTWA poderia ser utilizado em combinação com outros marcadores, como parte de um algoritmo na estratificação de risco também deve ser explorada. Um estudo projetado para guiar o implante do CDI no paciente chagásico através do teste da MTWA daria evidências mais robustas. Nesta abordagem, os pacientes chagásicos que apresentam apenas os critérios tradicionais para o implante de CDI (baseados na evidência clínica oriunda de outras cardiopatias), receberiam apenas o tratamento clínico. Este estudo é certamente concebível, uma vez que nenhum paciente com indicação de CDI para prevenção primária o recebem atualmente. Qualquer algoritmo para implante de CDI, na prevenção primária, utilizando os resultados da avaliação do teste da MTWA necessita ser testado em um ensaio clínico prospectivo randomizado. No entanto, para justificar tal estudo, a evidência derivada de estudos observacionais em pacientes com cardiopatia chagásica deve ser primeiro, aprimorada.

Propomos:

- Manter acompanhamento e aumentar o tamanho do grupo e a duração do seguimento para melhor análise dos resultados.
- Avaliar, de forma prospectiva, preditores de morte súbita em pacientes chagásicos potenciais candidatos do cardiodesfibrilador implantável para prevenção primária de morte súbita.

- Avaliar a qualidade de vida por meio de questionário padronizado em pacientes chagásicos pré e pós o implante do CDI.
- Comparar as duas modalidades terapêuticas (CDI versus amiodarona) na prevenção primária de mortalidade total e súbita, em pacientes chagásicos com baixa fração de ejeção e MTWA alterada; com ambos os grupos sob o uso otimizado de medicação para o tratamento da insuficiência cardíaca, arritmia e prevenção de fenômenos tromboembólicos.

APÊNDICES**APÊNDICE A– FICHA PARA COLETA DE DADOS****PRÉ-IMPLANTE**

Nome: _____ DN: __ / __ /

__ Idade: __ anos Sexo: () M () F Naturalidade:

Residente em _____ Procedência: ()

HC () Ambulatório

() Outros hospitais

Telefone(s) de contato: _____ / _____

1- DIAGNÓSTICO :

- ICC idiopática ()sim ()não
- ICC isquêmica ()sim ()não
- Chagas ()sim ()não
- Valvopatia ()sim ()não
- Hipertensiva ()sim ()não -
- Cardiopatia congênita ()sim ()não
- Outros ()sim ()não

2- CLASSE FUNCIONAL (NYHA)

I: () II: () III: () IV: ()

3- HISTÓRIA PRÉVIA:

- Evento coronariano prévio : ()sim ()não
- CRVM prévia: ()sim ()não
- PTCA prévia^{*3}: ()sim ()não
- AVC/AIT^{*4} ()sim ()não
- Valvoplastia ()sim ()não
- Troca valvar ()sim ()não
- Implante de marca-passo ()sim ()não
- CDI ()sim ()não
- Síncope ()sim ()não
- Pré – síncope ()sim ()não

- Internações prévias no último ano devido descompensação cardíaca:
 0 a 1 2-4 >4

COMORBIDADES

DPOC: sim não DM: sim não
 IRC*: sim não FA crônica : sim não
 HAS: sim não Dislipidemia : sim não

* Creatinina \geq 1,3

4- MEDICAMENTOS EM USO:

Betabloqueadores: sim não não sabe
 AAS^{*4.1} sim não não sabe
 Estatinas sim não não sabe
 IECA^{*4.2} sim não não sabe
 Diurético(s) sim não não sabe
 Digitálicos sim não não sabe
 Varfarina sim não não sabe
 ARA-2 sim não não sabe
 Amiodarona sim não não sabe
 Outros _____
 Dose de BB: _____
 Dose de amiodarona: _____

5 – EXAME FÍSICO:

FC: ____ bpm PA: ___X___ mmHg

Pulso Venoso Jugular (PVJ): (0) normal (1) anormal^{*5.2}
^{*5.2} > 4,5cm acima do ângulo esternal a 45°

B3: (0) ausente (1) presente Hepatomegalia sim não
 Edema de MMII sim não

6- EXAMES COMPLEMENTARES:

7.1 ECG (__ / __ / __) FA¹ () sim () não SVE² () sim () não
 SÂE³ () sim () não BRE () sim () não
 BRE > 150 ms () sim () não BRD () sim () não
 SÂQRS _____ PRi _____ ms QRS _____ ms

7.2 RX TÓRAX (__ / __ / __) ICT > 0,5 () sim () não
 Sinais de congestão pulmonar () sim () não

7.3 LABORATÓRIO (__ / __ / __): Hb: _____ GL: _____ Plq: _____
 RNI: _____ GJ: _____ Uréia: _____ Cr: _____ K: _____ Na: _____
 Outros: _____

7.4 HOLTER (__ / __ / __) TV sustentada : () sim () não TVNS : () sim () não
 Sintomas correlacionados : () sim () não

7.5 ECO (__ / __ / __) FE: _____ % VES: _____ mm VEd: _____ mm AE: _____ mm
 PSAP: _____ mmHg

7.6 CATE (__ / __ / __) Coronárias normais () sim () não
 Ventriculografia: _____

7.7 EEF (__ / __ / __) TV monórfica induzida : () sim () não
 FV induzida : () sim () não
 TV polimórfica induzida : () sim () não

7.8 RM (__ / __ / __) FE: _____ % VES: _____ mm VEd: _____ mm AE: _____ mm
 PSAP: _____ mmHg _____

7- CATEGORIA DO PACIENTE

I : () sim () não II : () sim () não

I : paciente hospitalizado II : paciente ambulatorial

problemas no eletrodo () sim () não

Terapia apropriada : () sim () não Se sim Data 1 ° episódio: _____

Choque inapropriado : () sim () não Se sim quantos: _____

Choque apropriado: () sim () não Se sim quantos: _____

TAP: () sim () não Se sim quantas: _____

Terapia apropriada para FV: () sim () não Se sim quantas: _____

Tempestade elétrica: () sim () não Se sim quantas: _____
Data: _____

Número de choques: _____

Troca do gerador : () sim () não Tempo da primeira troca : _____

Classe funcional após 1 ano : I: () II: () III: () IV: ()

Internações após 1 ano de implante devido descompensação cardíaca:

() 0 a 1 () 2-4 () >4

Morte (data) : _____

Morte cardíaca : () sim () não Morte súbita : () sim () não

Causa de morte Tempestade elétrica : () sim () não ICC : () sim () não
Desconhecida : () sim () não Falha do CDI : () sim ()
não

Outros: () sim () não

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**
Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você esta sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido por Prof. Dr. Manoel Otávio Savassi Rocha (orientador).

OBJETIVO DA PESQUISA

A finalidade deste estudo é avaliar se o teste de microalternância de onda T é capaz de prever a presença de choques em pacientes com cardiodesfibrilador implantável (CDI), como você.

Poderão participar deste estudo pessoas já com indicação do implante do CDI autorizada e com o procedimento agendado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC- UFMG).

Você será entrevistado sobre a sua doença e examinado por um médico do HC- UFMG. A entrevista médica e o exame clínico será registrado em uma ficha para posterior estudo. Você então será submetido ao teste de microalternância de onda T. O teste é simples e fácil de realizar; serão colocados eletrodos (semelhantes ao eletrodo do eletrocardiograma) no seu tórax e você será orientado a caminhar na esteira por cerca de 6-8 minutos.

O que se sabe sobre este assunto é que a microalternância de onda T quando alterada é capaz de prever morte em pacientes com insuficiência cardíaca não-chagásicos. Mas não sabemos se o teste é capaz de prever choques na nossa população de pacientes chagásicos com CDI.

Você estará no estudo até completar o tempo de seguimento previsto (24 meses) ou até quando desejar se retirar do estudo.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS

Existe um desconforto na realização do Teste da microalternância de onda T, já que você será estimulado a caminhar por cerca de 6-8 min. Poderá ocorrer também, vermelhidão na pele após retirada dos eletrodos colocados no tórax.

Você não receberá nenhum benefício direto com este estudo. Mas os resultados poderão ajudar no melhor entendimento sobre o risco de morte súbita em pacientes como você .

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

O seu acompanhamento no laboratório de marcapasso será o mesmo, independente da sua participação ou não na pesquisa. A consultas serão agendadas de acordo com a rotina do laboratório do marcapasso.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador, seu médico, a equipe do estudo, o Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. Você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Os dados coletados ficarão armazenados em arquivos do programa de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Para perguntas ou problemas referente ao estudo ligue para Antonio Luiz Pinho Ribeiro, telefone: (31) 3248-9437. Caso venha a ter alguma dúvida quanto aos seus direitos como paciente de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), através dos telefones 3499-4592 e 34994027. Tal comitê localiza-se no edifício da Reitoria da Universidade Federal de Minas Gerais à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31270-90

**CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO
POR EVENTUAIS DANOS**

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinatura do voluntário _____

Assinatura do pesquisador _____

Data _____

ANEXOS

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

Diário Oficial
Imprensa NacionalREPÚBLICA 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 epimiocárdico 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 epimiocárdico por toracotomia p/implante eletrodo
48.011.09-6	Implante de marcapasso de câmara dupla epimiocárdico
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. Síncope 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

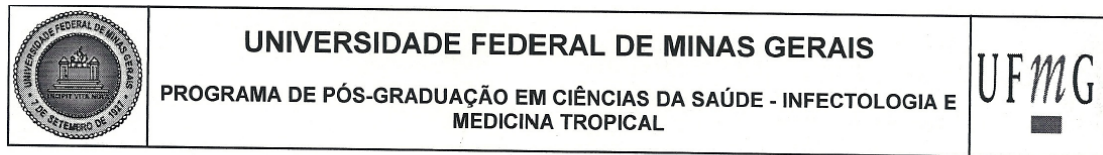
Pacientes que apresentem indicações tanto para o cardiodesfibrilador implantável como para o marcapasso multissítio.

ANEXO B – PARECER ÉTICO

Título do Projeto de Pesquisa
Avaliação de Preditores de Terapia Apropriada em Pacientes Chagásicos com Cardiodesfibrilador Implantável

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	20/08/2009 15:28:02	17/09/2009 09:38:59		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	20/07/2009 22:17:26	Folha de Rosto	FR279067	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	20/08/2009 15:28:02	Folha de Rosto	0388.0.203.000-09	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	17/09/2009 09:38:59	Folha de Rosto	388/09	CEP

ANEXO C – FOLHA DE APROVAÇÃO**FOLHA DE APROVAÇÃO**

"Avaliação da microalternância da Onda T na predição de terapia apropriada em pacientes chagásicos com cardiodesfibrilador implantável"

MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa, 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 30 de janeiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador
UFMG

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
UFMG

Prof. Angelo Amato Vincenzo de Paola
UNIFESP

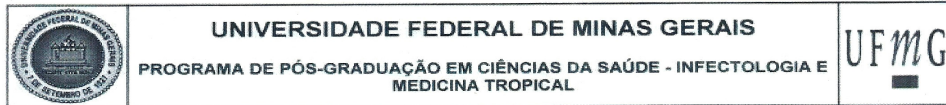
Profa. Ester Cerdeira Sabino
USP

Prof. Reynaldo Castro Miranda
USP

Prof. Bruno Ramos Nascimento
UFMG

Belo Horizonte, 30 de janeiro de 2015.

ANEXO D – ATA DA DEFESA



**ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO
MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA**

Realizou-se, no dia 30 de janeiro de 2015, às 09:00 horas, Sala 062 - Andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 125ª defesa de tese, intitulada "Avaliação da microalternância da Onda T na predição de terapia apropriada em pacientes chagásicos com cardiodesfibrilador implantável", apresentada por MARCO PAULO TOMAZ BARBOSA, número de registro 2010667624, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador (UFMG), Prof. Angelo Amato Vincenzo de Paola (UNIFESP), Profa. Ester Cerdeira Sabino (USP), Prof. Reynaldo Castro Miranda (PUC-MG) e Prof. Bruno Ramos Nascimento (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 30 de janeiro de 2015.

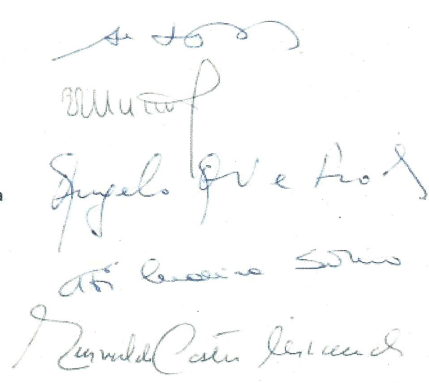
Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Bruno Ramos Nascimento

Prof. Angelo Amato Vincenzo de Paola

Profa. Ester Cerdeira Sabino

Prof. Reynaldo Castro Miranda



CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Lista de Referência

1. CHAGAS, C. & VILLELA, E. (1922) Cardiac form of American Trypanosomiasis, *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, 14, 5-91.
2. NUNES, M. C. P., DONES, W., MORILLO, C. A., ENCINA, J. J. & RIBEIRO, A. L. (2013) Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects, *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 767-776.
3. SCHMUNIS, G. A. & YADON, Z. E. (2010) Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem, *Acta Tropica*, 115, 14-21.
4. RASSI, A., JR., RASSI, S. G. & RASSI, A. (2001) Sudden death in Chagas' disease, *Arq Bras.Cardiol.*, 76, 75-96.
5. CARDINALLI-NETO, A., GRECO, O. T. & BESTETTI, R. B. (2006) Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias, *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 29, 467-470.
6. HREYBE, H., BEDI, M., EZZEDDINE, R. et al. (2005) Indications for internal cardioverter defibrillator implantation predict time to first shock and the modulating effect of β -blockers, *American Heart Journal*, 150, 1064.e1-1064.e5.
7. WILKOFF, B. L., HESS, M., YOUNG, J. & ABRAHAM, W. T. (2004) Differences in Tachyarrhythmia Detection and Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy by Primary or Secondary Prevention Indication in Cardiac Resynchronization Therapy Patients, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15, 1002-1009.
8. RAY, I. B. & REDDY, V. Y. (2005) Implanted defibrillators and primary prevention of sudden cardiac death: where are we today?, *International journal of cardiology*, 98, 15-20.
9. JOSEPHSON, M. & WELLENS, H. J. J. (2004) Implantable Defibrillators and Sudden Cardiac Death, *Circulation*, 109, 2685-2691.
10. HUIKURI, H. V., MÄKIKALLIO, T. H., RAATIKAINEN, M. J. P. et al. (2003) Prediction of Sudden Cardiac Death: Appraisal of the Studies and Methods Assessing the Risk of Sudden Arrhythmic Death, *Circulation*, 108, 110-115.
11. MYERBURG, R. J., KESSLER KM FAU - CASTELLANOS, A. & CASTELLANOS, A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk.
12. ROSENBAUM, D. S., JACKSON, L. E., SMITH, J. M. et al. (1994) Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias, *New England Journal of Medicine*, 330, 235-241.
13. GEHI, A. K., STEIN, R. H., METZ, L. D. & GOMES, J. A. (2005) Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic EventsA Meta-Analysis, *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 75-82.
14. PASTORE, J. M., GIROUARD, S. D., LAURITA, K. R., AKAR, F. G. & ROSENBAUM, D. S. (1999) Mechanism Linking T-Wave Alternans to the Genesis of Cardiac Fibrillation, *Circulation*, 99, 1385-1394.

15. BLOOMFIELD, D. M., STEINMAN, R. C., NAMEROW, P. B. et al. (2004) Microvolt T-Wave Alternans Distinguishes Between Patients Likely and Patients Not Likely to Benefit From Implanted Cardiac Defibrillator Therapy: A Solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Conundrum, *Circulation*, 110, 1885-1889.
16. CHOW, T., SAGHIR, S., BARTONE, C. et al. (2007) Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans on Predicting Outcome in Patients With Ischemic Cardiomyopathy With and Without Defibrillators, *The American Journal of Cardiology*, 100, 598-604.
17. CHOW, T., KEREIAKES, D. J., BARTONE, C. et al. (2007) Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy, *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 50-58.
18. ROCHA, M. O., RIBEIRO, A. L. & TEIXEIRA, M. M. (2003) Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy, *Front Biosci.*, 8, e44-e54.
19. FELIPE, G. & JANIS, K. L.-H. (2007) Grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas, *World Health Organization on behalf of Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*.
20. COMMITTEE, W. H. O. E. (2002) Control of Chagas disease, *World Health Organ Tech.Rep.Ser.*, 905, i-109, back.
21. NUNES, M. C. P., DONES, W., MORILLO, C. A., ENCINA, J. J. & RIBEIRO, A. L. (2013) Chagas Disease An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects, *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 767-776.
22. WILSON, L. S., STROSBURG, A. M. & BARRIO, K. (2005) Cost-effectiveness of Chagas disease interventions in latin america and the Caribbean: Markov models, *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 73, 901-910.
23. RIBEIRO, A. L. & ROCHA, M. O. (1998) [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis], *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*, 31, 301-314.
24. DIAS, J. C. (1989) The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review, *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*, 22, 147-156.
25. RIBEIRO, A. L. & ROCHA, M. O. (1998) Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis [Portuguese], *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 31, 301-314.
26. MACEDO, V. (1999) Indeterminate form of Chagas disease, *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, 94 Suppl 1, 311-316.
27. PRATA, A. (2001) Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease, *Lancet Infect.Dis.*, 1, 92-100.
28. ANDRADE, J. P., MARIN-NETO, J. A., PAOLA, A. A. V. et al. (2011) I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 97, 01-48.
29. RIBEIRO, A. L., NUNES, M. P., TEIXEIRA, M. M. & ROCHA, M. O. C. (2012) Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy, *Nat Rev Cardiol*, 9, 576-589.
30. ROCHA, M. O., TEIXEIRA, M. M. & RIBEIRO, A. L. (2007) An update on the management of Chagas cardiomyopathy, *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.*, 5, 727-743.
31. MARIN NETO, J. A., SIMOES, M. V. & SARABANDA, A. V. (1999) Chagas' heart disease, *Arq Bras.Cardiol.*, 72, 247-280.

32. HIGUCHI, M. L., BENVENUTI, L. A., MARTINS, R. M. & METZGER, M. (2003) Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments, *Cardiovasc.Res.*, 60, 96-107.
33. FELDMAN, A. M. & MCNAMARA, D. (2000) Myocarditis, *The New England Journal of Medicine*, 343, 1388-1398.
34. BOGLIOLO, L. (1976) [Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I], *Arq Bras.Cardiol.*, 29 419-424.
35. BESTETTI, R. B. & ROSSI, M. A. (1997) A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease, *Int.J.Cardiol.*, 58, 199-209.
36. MARIN-NETO, J. A., MARZULLO, P., MARCASSA, C. et al. (1992) Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy, *Am.J.Cardiol.*, 69, 780-784.
37. DE CARVALHO, A. C., TANOWITZ, H. B., WITTNER, M. et al. (1992) Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*, *Circ.Res.*, 70, 733-742.
38. ROCHA, M. O., BARROS, M. V., TOSTES, V. T. V. & JUNQUEIRA LL, R. A. L. P. (2005) Métodos de avaliação funcional não invasivos da cardiopatia chagásica e outras cardiopatias infecciosas, in: Coura, J. R. (Ed.) *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, pp. 639-652 (Rio de Janeiro).
39. DIAS, J. C. & KLOETZEL, K. (1968) The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease, *Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo*, 10, 158-162.
40. GARZON, S. A., LORGA, A. M. & NICOLAU, J. C. (1995) Electrocardiography in Chagas' heart disease, *Sao Paulo Med.J.*, 113, 802-813.
41. MAGUIRE, J. H., HOFF, R., SHERLOCK, I. et al. (1987) Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community, *Circulation*, 75, 1140-1145.
42. RIBEIRO, A. L., ROCHA, M. O., BARROS, M. V., RODRIGUES, A. R. & MACHADO, F. S. (2000) A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease, *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 23, 2014-2017.
43. RIBEIRO, A. L., CAVALVANTI, P. S., LOMBARDI, F. et al. (2008) Prognostic Value of Signal-Averaged Electrocardiogram in Chagas Disease, *J Cardiovasc.Electrophysiol.*, 19, 502-509.
44. CARRASCO, H. A., GUERRERO, L., PARADA, H. et al. (1990) Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients, *Int.J.Cardiol.*, 28, 35-41.
45. DE SOUSA, M. R., MORILLO, C. A., RABELO, F. T., FILHO, A. M. N. & RIBEIRO, A. L. P. (2008) Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: A meta-analysis, *European Journal of Heart Failure*, 10, 1007-1014.
46. RASSI, A., JR., RASSI, A., LITTLE, W. C. et al. (2006) Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease, *N.Engl.J.Med.*, 355, 799-808.
47. RIBEIRO, A. L. (1994) Eletrocardiografia na doença de Chagas, *Rev Soc.Bras Med Trop*, 27, 52-54.
48. DIAS, E., LARANJA, F. S. & NOBREGA, G. (1945) Doença de Chagas, *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, 42 530-545.

49. RIBEIRO, A. L. P., MARCOLINO, M. S., PRINEAS, R. J. & LIMA-COSTA, M. F. (2014) Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambuí Cohort Study of Aging, *Journal of the American Heart Association*, 3.
50. CHIKOS, P. M., FIGLEY, M. M. & FISHER, L. (1977) Correlation between chest film and angiographic assessment of left ventricular size, *American Journal of Roentgenology*, 128, 367-373.
51. PEREZ, A. A., RIBEIRO, A. L., BARROS, M. V. et al. (2003) Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas' disease, *Arq Bras. Cardiol.*, 80, 208-7.
52. ROCHA, M. O., NUNES, M. C. & RIBEIRO, A. L. (2009) Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 159-166.
53. BARRAL, M. M. (2006) Comparação às alterações do fluxo venoso pulmonar à telerradiografia do tórax em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica dilatada e pacientes com cardiomiopatia dilatada de outras etiologias, pp. 1-150 (Universidade Federal de Minas Gerais).
54. ROCHA, M. O. (2006) Contribuições ao estudo do comprometimento ventricular direito e da congestão pulmonar na cardiopatia chagásica crônica.
55. RASSI, A., JR., RASSI, A. & RASSI, S. G. (2007) Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies, *Circulation*, 115, 1101-1108.
56. BARRAL, M. M. (2010) Echocardiographic parameters associated with pulmonary congestion in Chagas cardiomyopathy, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 43, 244-248.
57. MADY, C., CARDOSO, R. H., BARRETTO, A. C. et al. (1994) Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy, *Circulation*, 90, 3098-3102.
58. ACQUATELLA, H. (2007) Echocardiography in Chagas Heart Disease, *Circulation*, 115, 1124-1131.
59. RODRIGUEZ-SALAS, L. A., KLEIN, E., ACQUATELLA, H. et al. (1998) Echocardiographic and Clinical Predictors of Mortality in Chronic Chagas' Disease, *Echocardiography*, 15, 271-278.
60. NUNES, M. D., ROCHA, M. O., RIBEIRO, A. L. et al. (2008) Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy, *Int.J Cardiol.*, 127, 353-359.
61. NUNES, M. C. (2010) Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease, *Eur. J. Echocardiogr.*, 11, 590-595.
62. NUNES MCP, B. M., ROCHA MOC. (2004) Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. , *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, 17, 15-22.
63. BARROS, M. V. L., MACHADO, F. S., RIBEIRO, A. L. P. & DA COSTA ROCHA, M. O. (2004) Diastolic function in Chagas' disease: An echo and tissue Doppler imaging study, *European Journal of Echocardiography*, 5, 182-188.
64. NUNES, M. C., BARBOSA, M. M., RIBEIRO, A. L., COLOSIMO, E. A. & ROCHA, M. O. (2009) Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy, *J Am Soc. Echocardiogr.*, 22, 82-88.
65. VIOTTI, R., VIGLIANO, C., LOCOCO, B. et al. (2005) [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression], *Rev. Esp. Cardiol.*, 58, 1037-1044.

66. SAMUEL, J., OLIVEIRA, M., CORREA DE ARAUJO, R. R., NAVARRO, M. A. & MUCCILLO, G. (1983) Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease, *Am J Cardiol*, 52, 147-151.
67. PRATA, A., LOPES, E. R. & CHAPADEIRO, E. (1986) [Characteristics of unexpected sudden death in Chagas disease], *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*, 19, 9-12.
68. BESTETTI, R. B. & MUCCILLO, G. (1997) Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy, *Int.J.Cardiol.*, 60, 187-193.
69. RIBEIRO, A. L., LOMBARDI, F., COLOSIMO, E. A., NUNES, M. C. & ROCHA, M. O. (2008) Risk Stratification in Chagas Disease: Further Improvements are Needed *J Cardiovasc.Electrophysiol.*, 19 E41-E43.
70. ROCHA, M. O. & RIBEIRO, A. L. (2006) A risk score for predicting death in Chagas' heart disease, *N.Engl.J.Med.*, 355, 2488-2489.
71. CUMMINS RO FAU - EISENBERG, M. S., EISENBERG MS FAU - BERGNER, L., BERGNER L FAU - HALLSTROM, A. et al. Automatic external defibrillation: evaluations of its role in the home and in emergency medical services.
72. MIROWSKI, M., MOWER, M. M., STAEWEN, W. S., TABATZNIK, B. & MENDELOFF, A. I. (1970) Standby Automatic Defibrillator: An Approach to Prevention of Sudden Coronary Death, *Archives of Internal Medicine*, 126, 158-161.
73. BUNCH, T. J., WHITE, R. D., GERSH, B. J. et al. (2003) Long-Term Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Successful Early Defibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 348, 2626-2633.
74. STEVENSON, W. G., STEVENSON, L. W., MIDDLEKAUFF, H. R. & SAXON, L. A. (1993) Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction, *Circulation*, 88, 2953-2961.
75. THE ANTIARRHYTHMICS VERSUS IMPLANTABLE DEFIBRILLATORS, I. (1997) A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias, *The New England Journal of Medicine*, 337, 1576-1584.
76. CONNOLLY, S. J., GENT, M., ROBERTS, R. S. et al. (2000) Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone, *Circulation*, 101, 1297-1302.
77. KUCK, K. H., CAPPATO, R., SIEBELS, J. & RUPPEL, R. (2000) Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), *Circulation*, 102, 748-754.
78. CONNOLLY, S. J., HALLSTROM, A. P., CAPPATO, R. et al. (2000) Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials, *European Heart Journal*, 21, 2071-2078.
79. EZEKOWITZ, J. A., ROWE, B. H., DRYDEN, D. M. et al. (2007) Systematic Review: Implantable Cardioverter Defibrillators for Adults with Left Ventricular Systolic Dysfunction, *Annals of Internal Medicine*, 147, 251-W50.
80. SANDERS, G. D., HLATKY, M. A. & OWENS, D. K. (2005) Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators, *The New England Journal of Medicine*, 353, 1471-1480.
81. BRYANT, J., BRODIN, H., LOVEMAN, E. & CLEGG, A. (2007) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators

- for arrhythmias: A systematic review and economic evaluation, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 63-70.
82. COWIE, M. R., MARSHALL, D., DRUMMOND, M. et al. (2009) Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population, *Europace*, 11, 716-726.
 83. MOSS, A. J. (2008) What is the real world for analyzing outcomes and costs of ICD therapy?, *Heart Rhythm*, 5, 654-655.
 84. SILVER, M. T. (2007) Implantable defibrillators and [beta]-blockers in patients with left ventricular dysfunction: Economic, ethical, and legal considerations, *American Heart Journal*, 153, 59-64.
 85. MOSS, A. J., HALL, W. J., CANNOM, D. S. et al. (1996) Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia, *New England Journal of Medicine*, 335, 1933-1940.
 86. RIBEIRO, R. A., STELLA, S. F., ZIMERMAN, L. I. et al. (2010) Custo-efetividade de cardiodesfibriladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95, 577-586.
 87. CREDNER, S. C., KLINGENHEBEN, T., MAUSS, O., STICHERLING, C. & HOHNLOSER, S. H. (1998) Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: Incidence, management and prognostic implications, *Journal of the American College of Cardiology*, 32, 1909-1915.
 88. ROSENQVIST, M., BEYER, T., BLOCK, M. et al. (1998) Adverse Events With Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillators : A Prospective Multicenter Study, *Circulation*, 98, 663-670.
 89. CHENG, A., WANG, Y., CURTIS, J. P. & VAROSY, P. D. (2010) Acute Lead Dislodgements and In-Hospital Mortality in Patients Enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardioverter Defibrillator Registry, *Journal of the American College of Cardiology*, 56, 1651-1656.
 90. MOSS, A. J., ZAREBA, W., HALL, W. J. et al. (2002) Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction, *New England Journal of Medicine*, 346, 877-883.
 91. DANIK, S. B., MANSOUR, M., SINGH, J. et al. (2007) Increased incidence of subacute lead perforation noted with one implantable cardioverter-defibrillator, *Heart Rhythm*, 4, 439-442.
 92. LIEW, R. (2013) Inappropriate defibrillator shocks and mortality, *Heart*, 99, 1223-1224.
 93. DEYELL, M. W., QI, A., CHAKRABARTI, S. et al. (2013) Prognostic impact of inappropriate defibrillator shocks in a population cohort, *Heart*, 99, 1250-1255.
 94. WRITING, C., EPSTEIN, A. E., DIMARCO, J. P. et al. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons, *Circulation*, 117, e350-e408.
 95. TRACY, C. M., EPSTEIN, A. E., DARBAR, D. et al. (2012) 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College

- of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, *Circulation*, 126, 1784-1800.
96. ARTIFICIAL, S. B. D. A. C. D. D. E. C. (2007) Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI), *Arq Bras Cardiol*, 89, 656-664.
 97. (2007) Portaria número 152 de 8 de março
 98. MENGEL, J. O. & ROSSI, M. A. (1992) Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors, *Am.Heart J.*, 124, 1052-1057.
 99. GOMEZ, D. P., CARRASCO, H. A., GUERRERO, L. et al. (1991) [Left ventricular mechanics in Chagas' disease and primary dilated cardiomyopathies. A hemodynamic study], *Arch.Inst.Cardiol.Mex.*, 61, 435-440.
 100. CASADO, J., DAVILA, D. F., DONIS, J. H. et al. (1990) Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease, *Int.J.Cardiol.*, 27, 55-62.
 101. STERNICK, E. B., MARTINELLI, M., SAMPAIO, R. et al. (2006) Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 17, 113-116.
 102. RABINOVICH, R., MURATORE, C., IGLESIAS, R. et al. (1999) Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy, *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 22, 202-205.
 103. MARTINELLI, F. M., DE SIQUEIRA, S. F., MOREIRA, H. et al. (2000) Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease, *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 23, 1944-1946.
 104. MOREIRA, H. B. (2003) Probabilidade de ocorrência de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia chagásica e não chagásica, *Reblampa*, 16 55-58.
 105. CARDINALI-NETO, A., BESTETTI, R. B., CORDEIRO, J. A. & RODRIGUES, V. C. (2007) Predictors of All-Cause Mortality for Patients with Chronic Chagas' Heart Disease Receiving Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy, *J Cardiovasc.Electrophysiol.*
 106. MURATORE, C., RABINOVICH, R., IGLESIAS, R. et al. (1997) Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease?, *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 20, 194-197.
 107. DA FONSECA, S. M., BELO, L. G., CARVALHO, H. et al. (2007) Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator, *Arq Bras.Cardiol.*, 88, 8-16.
 108. MURATORE, C. A., BATISTA SA, L. A., CHIALE, P. A. et al. (2009) Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America, *Europace*, 11, 164-168.
 109. TORO, D. D. I., MURATORE, C., AGUINAGA, L. et al. (2011) Predictors of All-Cause 1-Year Mortality in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, no-no.
 110. MARTINELLI, M., DE SIQUEIRA, S. F., STERNICK, E. B. et al. (2012) Long-Term Follow-Up of Implantable Cardioverter-Defibrillator for Secondary Prevention in Chagas' Heart Disease, *The American journal of cardiology*, 110, 1040-1045.

111. BARBOSA, M. P. T., DA COSTA ROCHA, M. O., DE OLIVEIRA, A. B., LOMBARDI, F. & RIBEIRO, A. L. P. (2013) Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease, *Europace*, 15, 957-962.
112. MURATORE, C. A. (2009) Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America, *Europace*, 11, 164-168.
113. PEREIRA, F. T. M., ROCHA, E. A., MONTEIRO, M. D. P. M. et al. (2014) Long-Term Follow-Up of Patients with Chronic Chagas Disease and Implantable Cardioverter-Defibrillator, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, n/a-n/a.
114. GALI, W. L., SARABANDA, A. V., BAGGIO, J. M. et al. (2014) *Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone.*
115. SMITH, J. M., CLANCY, E. A., VALERI, C. R., RUSKIN, J. N. & COHEN, R. J. (1988) Electrical alternans and cardiac electrical instability, *Circulation*, 77, 110-21.
116. CUTLER, M. J. & ROSENBAUM, D. S. (2009) Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death, *Heart Rhythm*, 6, S22-S28.
117. GOLDBABER, J. I., XIE, L.-H., DUONG, T. et al. (2005) Action Potential Duration Restitution and Alternans in Rabbit Ventricular Myocytes: The Key Role of Intracellular Calcium Cycling, *Circulation Research*, 96, 459-466.
118. HIRATA, Y., KODAMA, I., IWAMURA, N. et al. (1979) Effects of verapamil on canine Purkinje fibres and ventricular muscle fibres with particular reference to the alternation of action potential duration after a sudden increase in driving rate, *Cardiovascular Research*, 13, 1-8.
119. HOFFMAN BF FAU - SUCKLING, E. E. & SUCKLING, E. E. Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram.
120. CHOW, T., KEREIAKES, D. J., ONUFER, J. et al. (2008) Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators?: The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial, *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 1607-1615.
121. HÜSER, J., WANG, Y. G., SHEEHAN, K. A. et al. (2000) Functional coupling between glycolysis and excitation—contraction coupling underlies alternans in cat heart cells, *The Journal of Physiology*, 524, 795-806.
122. VERRIER RL FAU - KLINGENHEBEN, T., KLINGENHEBEN T FAU - MALIK, M., MALIK M FAU - EL-SHERIF, N. et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology.
123. BLOOMFIELD, D. M., HOHNLOSER, S. H. & COHEN, R. J. (2002) Interpretation and classification of microvolt t wave alternans tests, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13, 502-512.
124. KLINGENHEBEN, T., PTASZYNSKI, P. & HOHNLOSER, S. H. (2005) Quantitative Assessment of Microvolt T-Wave Alternans in Patients with Congestive Heart Failure, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16, 620-624.
125. MINKKINEN, M., KÄHÖNEN, M., VIIK, J. et al. (2009) Enhanced Predictive Power of Quantitative TWA during Routine Exercise Testing in the Finnish Cardiovascular Study, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20, 408-415.

126. SLAWNYCH, M. P., NIEMINEN, T., KÄHÖNEN, M. et al. (2009) Post-Exercise Assessment of Cardiac Repolarization Alternans in Patients With Coronary Artery Disease Using the Modified Moving Average Method, *Journal of the American College of Cardiology*, 53, 1130-1137.
127. LEINO, J., VERRIER, R. L., MINKKINEN, M. et al. (2011) Importance of regional specificity of T-wave alternans in assessing risk for cardiovascular mortality and sudden cardiac death during routine exercise testing, *Heart Rhythm*, 8, 385-390.
128. MARTINEZ, J. P. & OLMOS, S. (2005) Methodological principles of T wave alternans analysis: a unified framework, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 52, 599-613.
129. KAUFMAN, E. S., BLOOMFIELD, D. M., STEINMAN, R. C. et al. (2006) "Indeterminate" Microvolt T-Wave Alternans Tests Predict High Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 1399-1404.
130. BLOOMFIELD, D. M., RITVO, B. S., PARIDES, M. K. & KIM, M. H. (2002) The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise, *Pacing & Clinical Electrophysiology*, 25, 1185-1191.
131. CHOW T, G. S., ONUFER JR, ET AL. (2005) Clinical value of repeating indeterminate microvolt T-wave alternans tests, *J Am Coll Cardiol*, 45.
132. CHAN, P. S., BARTONE, C., BOOTH, T., KEREIAKES, D. & CHOW, T. (2007) Prognostic implication of redefining indeterminate microvolt T-wave alternans studies as abnormal or normal, *American Heart Journal*, 153, 523-529.
133. KAUFMAN, E. S., MACKALL, J. A., JULKA, B., DRABEK, C. & ROSENBAUM, D. S. (2000) Influence of heart rate and sympathetic stimulation on arrhythmogenic T wave alternans, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 279, H1248-H1255.
134. RASHBA, E. J., COOKLIN, M., MACMURDY, K. et al. (2002) Effects of Selective Autonomic Blockade on T-Wave Alternans in Humans, *Circulation*, 105, 837-842.
135. RASHBA, E. J., OSMAN, A. F., MACMURDY, K. et al. (2002) Exercise is superior to pacing for t wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13, 845-850.
136. TANNO, K., RYU, S., WATANABE, N. et al. (2004) Microvolt T-Wave Alternans as a Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias: A Prospective Study Using Atrial Pacing, *Circulation*, 109, 1854-1858.
137. CHOW, T., KEREIAKES, D. J., BARTONE, C. et al. (2006) Prognostic Utility of Microvolt T-Wave Alternans in Risk Stratification of Patients With Ischemic Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 1820-1827.
138. COSTANTINI, O., HOHNLOSER, S. H., KIRK, M. M. et al. (2009) The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies Using T-Wave Alternans to Improve Efficiency of Sudden Cardiac Death Prevention, *Journal of the American College of Cardiology*, 53, 471-479.
139. GOLD, M. R., IP, J. H., COSTANTINI, O. et al. (2008) Role of Microvolt T-Wave Alternans in Assessment of Arrhythmia Vulnerability Among Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction: Primary Results From the T-Wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Substudy, *Circulation*, 118, 2022-2028.

140. HOHNLOSER, S. H., KLINGENHEBEN, T., BLOOMFIELD, D., DABBOUS, O. & COHEN, R. J. (2003) Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study, *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 2220-2224.
141. SALERNO-URIARTE, J. A., DE FERRARI, G. M., KLERSY, C. et al. (2007) Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy: Results of the ALPHA Study, *Journal of the American College of Cardiology*, 50, 1896-1904.
142. BLOOMFIELD, D. M., BIGGER, J. T., STEINMAN, R. C. et al. (2006) Microvolt T-Wave Alternans and the Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 456-463.
143. KLINGENHEBEN, T., ZABEL, M., D'AGOSTINO, R. B., COHEN, R. J. & HOHNLOSER, S. H. (2000) Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure, *The Lancet*, 356, 651-652.
144. CHAN, P. S., GOLD, M. R. & NALLAMOTHU, B. K. (2010) Do Beta-Blockers Impact Microvolt T-Wave Alternans Testing in Patients at Risk for Ventricular Arrhythmias? A Meta-Analysis, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 21, 1009-1014.
145. GROH, W. J., SHINN, T. S., ENGELSTEIN, E. E. & ZIPES, D. P. (1999) Amiodarone Reduces the Prevalence of T Wave Alternans in a Population with Ventricular Tachyarrhythmias, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 10, 1335-1339.
146. KLINGENHEBEN, T., GRÖNEFELD, G., LI, Y.-G. & HOHNLOSER, S. H. (2001) Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans: Results of a prospective, double-blind, randomized study, *Journal of the American College of Cardiology*, 38, 2013-2019.
147. FLETCHER, G. F., ADES, P. A., KLIGFIELD, P. et al. (2013) Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*, 128, 873-934.
148. GOLD, M. R., BLOOMFIELD, D. M., ANDERSON, K. P. et al. (2000) A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification, *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 2247-2253.
149. GRIMM, W., CHRIST, M., BACH, J., MÜLLER, H.-H. & MAISCH, B. (2003) Noninvasive Arrhythmia Risk Stratification in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Results of the Marburg Cardiomyopathy Study, *Circulation*, 108, 2883-2891.
150. TAPANAINEN, J. M., STILL, A., AIRAKSINEN, K. E. & HUIKURI, H. V. (2001) Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including t wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12, 645-652.
151. RASHBA, E. J., OSMAN, A. F., MACMURDY, K. et al. (2002) Influence of QRS duration on the prognostic value of t wave alternans, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13, 770-775.
152. CHAN, P. S., STEIN, K., CHOW, T. et al. (2006) Cost-Effectiveness of a Microvolt T-Wave Alternans Screening Strategy for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in the MADIT-II-Eligible Population, *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 112-121.

153. FILION, K. B., XIE, X., VAN DER AVOORT, C. J., DENDUKURI, N. & BROPHY, J. M. (2009) Microvolt T-wave alternans and the selective use of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention: A cost-effectiveness study, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25, 151-160.
154. ZIPES DP FAU - CAMM, A. J., CAMM AJ FAU - BORGGREFE, M., BORGGREFE M FAU - BUXTON, A. E. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.
155. IKEDA, T., SAKATA, T., TAKAMI, M. et al. (2000) Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction: A prospective study, *Journal of the American College of Cardiology*, 35, 722-730.
156. IKEDA, T., SAITO, H., TANNO, K. et al. (2002) T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction, *The American Journal of Cardiology*, 89, 79-82.
157. RASHBA, E. J., OSMAN, A. F., MACMURDY, K. et al. (2004) Enhanced Detection of Arrhythmia Vulnerability Using T Wave Alternans, Left Ventricular Ejection Fraction, and Programmed Ventricular Stimulation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15, 170-176.
158. IKEDA, T., YOSHINO, H., SUGI, K. et al. (2006) Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Sudden Cardiac Death in Patients With Preserved Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction Results of a Collaborative Cohort Study, *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 2268-2274.
159. CANTILLON, D. J., STEIN, K. M., MARKOWITZ, S. M. et al. (2007) Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans in Patients With Left Ventricular Dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology*, 50, 166-173.
160. EXNER, D. V., KAVANAGH, K. M., SLAWNYCH, M. P. et al. (2007) Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study, *Journal of the American College of Cardiology*, 50, 2275-2284.
161. CHAN, P. S., KEREIAKES, D. J., BARTONE, C. & CHOW, T. (2008) Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans to Predict Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy Beyond One Year, *The American Journal of Cardiology*, 102, 280-284.
162. DE FERRARI, G. M. & SANZO, A. (2009) T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Can it help to better select candidates for ICD implantation?, *Heart Rhythm*, 6, S29-S35.
163. BARDY, G. H., LEE, K. L., MARK, D. B. et al. (2005) Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure, *New England Journal of Medicine*, 352, 225-237.
164. HUIKURI, H. V., RAATIKAINEN, M. J. P., MOERCH-JOERGENSEN, R. et al. (2009) Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction†, *European Heart Journal*, 30, 689-698.

165. SHIZUTA, S., ANDO, K., NOBUYOSHI, M. et al. (2012) Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study, *Clinical Research in Cardiology*, 101, 89-99.
166. CALÒ, L., DE SANTO, T., NUCCIO, F. et al. (2011) Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 16, 388-402.
167. MERCHANT, F. M., IKEDA, T., PEDRETTI, R. F. E. et al. (2012) Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death, *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 9, 1256-1264.e2.
168. SREDNIAWA, B., KOWALCZYK, J., LENARCZYK, R. et al. (2012) Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator, *Kardiol Pol*, 70, 447-55.
169. GUPTA, A., HOANG, D. D., KARLINER, L. et al. (2012) Ability of microvolt T-wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis, *American Heart Journal*, 163, 354-364.
170. BESTETTI, R. B. & CARDINALLI-NETO, A. (2008) Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era, *Int.J Cardiol*, 131, 9-17.
171. RIBEIRO, A. L. P., ROCHA, M. O. D. A. C., TERRANOVA, P. et al. (2011) T-Wave Amplitude Variability and the Risk of Death in Chagas Disease, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22, 799-805.
172. SALLES, G., XAVIER, S., SOUSA, A., HASSLOCHER-MORENO, A. & CARDOSO, C. (2003) Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease: Results of a Long-Term Follow-Up Study, *Circulation*, 108, 305-312.
173. SALLES, G. F., XAVIER, S. S., SOUSA, A. S., HASSLOCHER-MORENO, A. & CARDOSO, C. R. L. (2004) T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease, *The American Journal of Cardiology*, 93, 1136-1140.
174. NASARIO-JUNIOR, O., BENCHIMOL-BARBOSA, P. R. & NADAL, J. (2011) Time-frequency analysis of microvolt T-wave alternans in chronic Chagas heart disease, *International Journal of Cardiology*, 148, 251-253.
175. GIBBONS, R. J., BALADY, G. J., BRICKER, J. T. et al. (2002) ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines), *Circulation.*, 106, 1883-92.
176. RAITT, M. H., KLEIN, R. C., WYSE, D. G. et al. (2003) Comparison of arrhythmia recurrence in patients presenting with ventricular fibrillation versus ventricular tachycardia in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial, *The American Journal of Cardiology*, 91, 812-816.
177. SWERDLOW, C. D. (2001) Supraventricular tachycardia-ventricular tachycardia discrimination algorithms in implantable cardioverter defibrillators: state-of-the-art review, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12, 606-612.
178. GRIMM, W., PLACHTA, E. & MAISCH, B. (2006) Antitachycardia Pacing for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients with Prophylactic

- Cardioverter-Defibrillator Therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 29, 759-764.
179. WATHEN, M. S., SWEENEY, M. O., DEGROOT, P. J. et al. (2001) Shock Reduction Using Antitachycardia Pacing for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Coronary Artery Disease, *Circulation*, 104, 796-801.
 180. WATHEN, M. S., DEGROOT, P. J., SWEENEY, M. O. et al. (2004) Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial Results, *Circulation*, 110, 2591-2596.
 181. HOOK, B. G., CALLANS, D. J., KLEIMAN, R. B., FLORES, B. T. & MARCHLINSKI, F. E. (1993) Implantable cardioverter-defibrillator therapy in the absence of significant symptoms. Rhythm diagnosis and management aided by stored electrogram analysis, *Circulation*, 87, 1897-1906.
 182. EPSTEIN, A. E., CARLSON, M. D., FOGOROS, R. N., HIGGINS, S. L. & VENDITTI, F. J. (1996) Classification of death in antiarrhythmia trials, *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 433-442.
 183. DUPONT, W. D. & PLUMMER JR, W. D. (1990) Power and sample size calculations: A review and computer program, *Controlled Clinical Trials*, 11, 116-128.
 184. KITAMURA, H., OHNISHI, Y., OKAJIMA, K. et al. (2002) Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 39, 295-300.

