



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ELISSANDRO DE FREITAS SILVA

Avaliação da prevalência de potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução em pacientes com doença de Chagas.

São José do Rio Preto
2020

Elissandro de Freitas Silva

Avaliação da presença de potenciais tardios
identificados no eletrocardiograma de alta resolução
em pacientes com doença de Chagas.

Dissertação apresentado à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para
obtenção do título de
Mestrado no Curso de Pós
Graduação em Ciências da
Saúde, Eixo temático:
Medicina interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

Co-Orientador: Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto

São José do Rio Preto

2020

Silva, Elissandro de Freitas Silva

Avaliação da presença de potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução em pacientes com doença de Chagas/ Elissandro de Freitas Silva.

São José do Rio Preto, 2020

44p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

Co-Orientador: Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto

1. Doença de Chagas; 2. Cardiomiopatia chagásica; 3. Eletrocardiograma de alta resolução; 4. Arritmia ventricular;

Elissandro de Freitas Silva

Avaliação da presença de potenciais tardios
identificados no eletrocardiograma de alta resolução
em pacientes com doença de Chagas.

BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti

2º Examinador: Prof. Dr. Paulo Roberto Nogueira

3º Examinador: Profa. Dra. Ana Paula Otaviano

1º Suplente: Profa. Dra. Patricia Maluf Cury

2º Suplente: Prof. Dr. Paulo Roberto Pavarino

São José do Rio Preto, 28/08/2020

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	02
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	08
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	08
2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	08
2.3 DIAGNÓSTICO DA PRESENÇA DE POTENCIAL TARDIO.....	09
2.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	10
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	11
2.6 ÉTICA DA PESQUISA.....	12
3. RESULTADOS.....	14
4. DISCUSSÃO.....	24
5. CONCLUSÃO.....	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
7. ANEXO (APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FAMERP)	38

À minha esposa Ester por estar sempre ao meu lado na minha caminhada.

Aos meus filhos Ana e João por serem a minha fonte de inspiração para nunca desistir.

Aos meus pais Eliezer e Elisabete por ensinarem os valores que carregarei por toda a vida.

À minha vó Rosalva (in Memoriam) por ensinar que os sonhos podem se concretizar.

Aos meus irmãos Eliano e Elizangela por serem ponto de apoio nos momentos difíceis.

Aos professores que passaram na minha formação desde a pré-escola e sempre acreditaram em mim.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Bulgarelli Bestetti, por acreditar em mim na realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Augusto Cardinalli Neto, professor e amigo, por ensinar o prazer de estudar arritmia e por auxiliar no aprendizado de estatística.

Aos amigos do setor de métodos gráficos, Luciano, Aline e Natalia pelo estímulo na realização desta dissertação.

“Medicina é a arte da incerteza e ciência da probabilidade”.

Willian Osler

Figura 1. Exemplo de potencial tardio.....	05
Figura 2. Área de condução retardada gerando potenciais de baixa amplitude e alta frequência na porção terminal do complexo QRS e segmento ST.....	06
Figura 3. Organograma com especificação da seleção dos pacientes considerando-se os critérios de inclusão e exclusão.....	14

Tabela 1. Características basais de pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas.....	15
Tabela 2. Distribuição das características clínicas de pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas com potencial tardio presente ou ausente.....	17
Tabela 3. Variáveis do eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter encontradas em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas.....	18
Tabela 4. Variáveis do eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter encontradas em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas com potencial tardio presente ou ausente.....	20
Tabela 5. Regressão Logística Binária com o método “ <i>forward</i> ” das variáveis associadas à presença de potencial tardio em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas.....	22

BDAS – Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo

bpm – Batimentos por minuto

BRA – Bloqueadores de receptores da Angiotensina

BRD – Bloqueio de ramo direito

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

DAE – Diâmetro do átrio esquerdo

DDVD – Diâmetro diastólico do ventrículo direito

DDVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DP – Desvio padrão

DSVE – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IC – Intervalo de confiança

IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

mm – Milímetro

mmHg – Milímetro de mercúrio

ms - Milissegundos

NS – Não significante.

NYHA – New York Heart Association

RIVA – Ritmo idioventricular acelerado

T. Cruzei – Trypanossoma cruzi

TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada

TVS – Taquicardia ventricular sustentada

® - Marca registrada

μV – Microvolt

Introdução: A Organização Mundial de Saúde estima em 8 milhões de pessoas infectadas no mundo; uma estimativa de 10mil mortes/ano, decorrentes de complicações clínicas relacionadas à doença de Chagas. Em aproximadamente 30% ocorre a evolução para a forma cardíaca, sendo as principais apresentações clínicas a arritmia ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita. **Objetivo:** Considerando-se a importância das arritmias ventriculares como preditores de morte súbita, o presente estudo visa avaliar a associação entre os potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução com a presença de taquicardia ventricular não sustentada no Holter, fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida ou com outras variáveis prognósticas na doença de Chagas. **Casuística e Método:** Estudo retrospectivo transversal por meio de análise de prontuário de pacientes chagásicos que realizaram Holter DMS® no setor de métodos gráficos do Hospital de Base entre os períodos de setembro/2012 e dezembro/2015, cuja gravação do Holter apresentava o módulo de pesquisa de potenciais tardios através do eletrocardiograma de alta resolução. Os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação baseados na variável potencial tardio (presente ou ausente). Utilizou-se o teste do Qui-Quadrado para comparações entre variáveis não contínuas e teste T de amostras independentes para comparações entre as médias de dois grupos para variáveis contínuas. Nas variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparação entre a mediana dos dois grupos. As variáveis que apresentaram associação com a variável potencial tardio na análise univariada com valor $p \leq 0,05$ foram inseridas no modelo de Regressão Logística Binária, utilizando-se o método “*forward*” para seleção de variáveis *stepwise* em que as variáveis são inseridas sequencialmente no modelo. O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$. Utilizou-se para análise estatística o software IBM SPSS

Statistics 24. **Resultados:** Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 49 pacientes para a amostragem. Nas análises univariadas, obtiveram-se as variáveis bloqueio de ramo direito, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo que apresentavam diferenças estatísticas significativas entre os grupos potencial tardio presente e ausente (valor $p \leq 0,05$). Estas variáveis foram inseridas no modelo de Regressão Logística Binária, utilizando-se o método “*forward*”, restando as variáveis bloqueio de ramo direito e diâmetro de átrio esquerdo como preditores independentes da presença de potencial tardio. **Conclusão:** No presente estudo não houve associação da presença de potencial tardio no eletrocardiograma de alta resolução com a presença de arritmia ventricular no Holter 24 horas ou menor fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Cardiomiopatia Chagásica, Eletrocardiograma de Alta Resolução, Arritmia Ventricular.

Introduction: The World Health Organization estimates 8 million people infected worldwide; an estimated 10,000 deaths per year from clinical complications related to Chagas' disease. Approximately 30% of the cases have evolved to cardiac form; the main clinical presentations are ventricular arrhythmia, heart failure and sudden death.

Objective: Taking into account the importance of ventricular arrhythmias as predictors of sudden death, this study aims at evaluating the association between the late potentials identified in Signal-Averaged Electrocardiogram with the presence of non-sustained ventricular tachycardia in 24-Holter monitoring, reduced left ventricular ejection fraction or with other prognostic variables in Chagas' disease. **Casuistic and Method:**

Cross-sectional retrospective study by means of medical chart analysis of chagasic patients who performed DMS® Holter in the sector of graphic methods of Hospital de Base between the periods of September/2012 and December/2015, whose Holter recording presented the module of research of late potentials through the Signal-Averaged Electrocardiogram. The patients were divided into two groups for comparison based on the late potential variable (present or absent). The Chi-Square test was used for comparisons between noncontinuous variables and the T test of independent samples for comparisons between the means of two groups for continuous variables. In the continuous variables that have not presented normal distribution, the Mann-Whitney test was used for comparison between the median of the two groups. The variables that presented association with the late potential variable in the univariate analysis with a p-value of ≤ 0.05 were entered the Binary Logistic Regression model, using the "forward" method for the selection of stepwise variables in which the variables are inserted sequentially in the model. The significance level considered was $p \leq 0.05$. The IBM SPSS Statistics software was used for statistical analysis. **Results:** Considering the

inclusion and exclusion criteria, 49 patients were selected for the sample. In the univariate analyses, the variables right branch block, left atrium diameter, left ventricular systolic diameter and left ventricular ejection fraction were predictors of late potentials ($p\text{-value} \leq 0.05$). These variables were included in the Binary Logistic Regression model using the "forward" method, remaining the right branch block and left atrium diameter variables as independent predictors of the presence of late potential.

Conclusion: In the present study there was no association of the presence of late potential in the signal-averaged electrocardiogram with the presence of ventricular arrhythmia in the Holter 24 hours or reduced left ventricle ejection fraction.

Keywords: Chagas' Disease, Chagasic Cardiomyopathy, Signal-Averaged Electrocardiogram, Ventricular Arrhythmia.

1. Introdução

Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, médico formado pela faculdade de medicina do Rio de Janeiro, foi enviado em 1907 ao norte de Minas Gerais devido ao surto de malária que atingia os trabalhadores que realizavam a ampliação da estrada de Ferro Central do Brasil. Enquanto gerenciava os trabalhos, Carlos Chagas estudou a fauna da região, identificando no intestino do inseto popularmente conhecido como barbeiro, uma nova espécie de tripanossoma denominada de *Cruzi* em homenagem a Oswaldo Cruz. Em 14 de abril de 1909 identificou o mesmo protozoário no sangue de uma criança de dois anos, chamada Berenice, que apresentava quadro febril, anemia, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia ⁽¹⁻³⁾. Neste mesmo ano, Chagas publicou a descrição desta nova doença⁽⁴⁾, tornando-se o único investigador na história médica a descrever o agente etiológico de uma doença, seu transmissor e seu quadro clínico. Em 1910, por sugestão do professor Miguel Couto, tal enfermidade receberia o nome de “moléstia de Chagas”⁽¹⁾.

A Organização Mundial de Saúde estima em 8 milhões o número de pessoas infectadas no mundo, principalmente, na América Latina, com uma estimativa de 10mil mortes/ano decorrentes de complicações clínicas relacionadas à doença de Chagas⁽⁵⁾. Por décadas, a transmissão vetorial era a principal forma de contaminação no nosso país, contudo, recentemente os relatos de transmissão oral por contaminação através de açaí contaminado com o *Trypanossoma Cruzi* (*T. Cruzi*) tem preocupado a vigilância epidemiológica⁽⁶⁾.

O *T. Cruzi* é um protozoário flagelado que apresenta três formas durante o ciclo da sua vida: tripomastigota, amastigota e epimastigota. As duas primeiras formas são infectantes para vertebrados, podendo penetrar em diversas células como macrófagos,

fibras musculares esqueléticas, fibrocélulas cardíacas e células da glia. No triatomíneo é encontrado no intestino médio e posterior uma forma flagelada, denominada epismastigota que se multiplica ativamente por divisão binária^(2, 3).

Os mecanismos de transmissão podem ser: vetorial por meio de triatomíneos hematófagos, sendo o de maior importância epidemiológica; oral por meio de alimentos contaminados com fezes ou urina de triatomíneos infectados; transfusão sanguínea; materno-fetal (pela placenta ou canal de parto); transplantes de órgão de doador contaminado e acidentes com material contaminado em laboratório^(2, 7).

Após a contaminação ocorre uma fase aguda com a maioria dos pacientes assintomáticos ou com sintomas inespecíficos de quadro infeccioso. Raramente apresentam complicações como miocardite ou meningoencefalite. Após quatro a oito semanas evolui para fase indeterminada podendo desenvolver na fase crônica, complicações cardíacas e/ou digestivas^(2, 8).

Em aproximadamente 30% ocorre a evolução para a forma cardíaca, denominada miocardiopatia chagásica. As principais apresentações clínicas são a arritmia ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita⁽⁷⁾. As alterações cardíacas ocorrem devido a substituição da massa muscular cardíaca por áreas de fibrose, destruição do sistema autonômico e exsudato inflamatório. Podem ocorrer a diminuição da contratilidade ventricular e áreas propícias para distúrbio de condução e formação de impulso, gerando arritmias ventriculares ou alteração na propagação do estímulos, que geram bloqueios intraventriculares e/ou atrioventriculares⁽²⁾.

O *Trypanosoma Cruzi* é capaz de evitar a ação do sistema imune, desencadeando uma resposta inflamatória crônica caracterizada por infiltração de vários subtipos de células T e liberação de mediadores inflamatórios tipo interleucina 18, fator de necrose

tumoral α e fator de necrose tumoral β ⁽⁹⁾. Tal processo inflamatório leva a formação de área de necrose e inflamação que são os principais substratos das arritmias ventriculares na cardiomiopatia chagásica. Além disso, ocorre comprometimento da microcirculação por meio de liberação de substâncias vasoconstritoras e fator de ativação plaquetária⁽¹⁰⁾. As lesões ocasionadas pelo processo inflamatório também reduzem as conexões intercelulares, ocasionando uma condução lenta do estímulo elétrico, que associado a áreas de necrose e inflamação, permitem a formação de circuitos de reentrada para a ocorrência de arritmias ventriculares⁽¹¹⁾.

A morte súbita tem grande impacto social na doença de Chagas, principalmente, por acometer indivíduos jovens em idade produtiva. Carlos Chagas já demonstrava, em 1912, a preocupação em relação à morte súbita em pacientes chagásicos mesmo nos pacientes assintomáticos: *“Consequência imediata deste facto é o grande número de mortes rápidas ocasionadas pela moléstia, sendo realmente impressionantes, nas estatísticas de letalidade, o número de pessoas falecidas repentinamente, por syncope cardíaca”*⁽¹²⁾. Em uma análise de 24 óbitos por morte súbita em paciente chagásicos, Bestetti et al.⁽¹³⁾ demonstraram que 20% dos pacientes eram assintomáticos, o que aumenta a preocupação na estratificação de risco destes pacientes, principalmente com métodos complementares não invasivos.

Entre os preditores de incremento de morte na doença de Chagas encontramos como principais fatores: disfunção ventricular, taquicardia ventricular não sustentadas no Holter e/ou teste ergométrico, taquicardias ventriculares sustentadas, parada cardiorrespiratória prévia, síncope e bradiarritmias severas secundário às doença do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular avançado⁽¹⁴⁾. Considerando-se a importância das

arritmias ventriculares como preditores de morte ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ , torna-se fundamental o reconhecimento dos pacientes com risco de apresentar tais arritmias.

Em 1981, Simson introduziu a técnica do eletrocardiograma de alta resolução⁽²⁰⁾. O exame baseia-se na ampliação e aplicação de filtros no eletrocardiograma, demonstrando no final do QRS sinais que são denominados de potenciais tardios (Figura 1) e que representariam a presença de substratos capazes de gerarem as arritmias ventriculares (Figura 2). Nos pacientes com infarto do miocárdio, a presença de potencial tardio pode aumentar de seis a oito vezes o risco de eventos arrítmicos⁽²¹⁾. Entretanto, na doença de Chagas os estudos são conflitantes em relação ao valor prognóstico dos potenciais tardios^(17, 19, 22), principalmente, na presença de bloqueio de ramo.

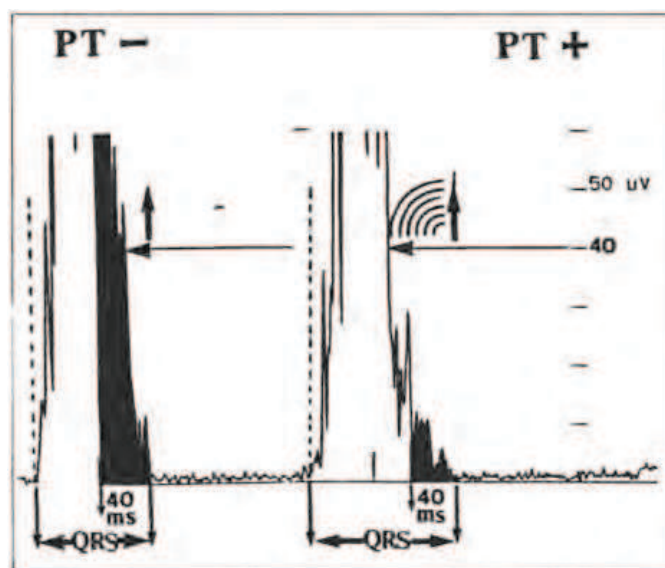


Figura 1. Exemplo de potencial tardio. Potencial tardio ausente à esquerda e potencial tardio presente à direita. PT - = potencial tardio ausente; PT + = potencial tardio presente. Fonte: Moffa 1993 ⁽²³⁾.

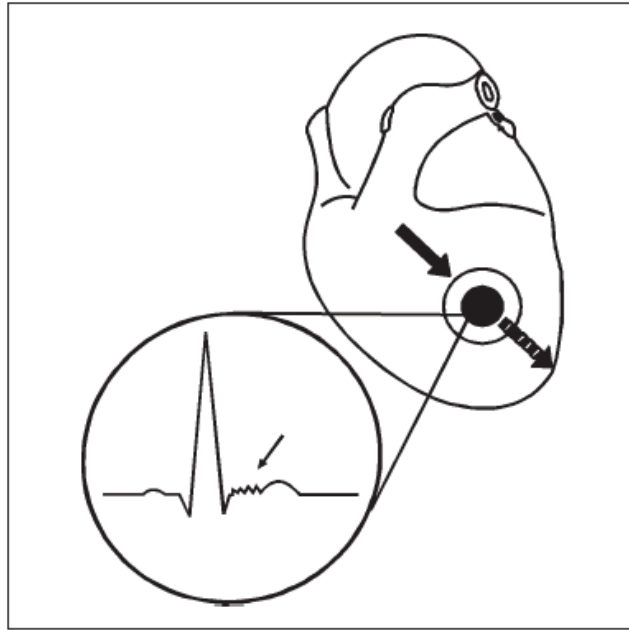


Figura 2. Área de condução retardada gerando potenciais de baixa amplitude e alta frequência na porção terminal do complexo QRS e segmento ST. Fonte: Sobral 2000⁽²⁴⁾.

O presente estudo visa avaliar a associação entre os potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução com a presença de taquicardia ventricular não sustentada no Holter, fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida ou com outras variáveis prognósticas na doença de Chagas.

2. Casuística e Método

Estudo retrospectivo transversal através de análise de prontuário de paciente chagásicos que realizaram Holter DMS[®] no setor de métodos gráficos do Hospital de Base entre os períodos de setembro/2012 e dezembro/2015 cuja gravação do Holter apresentava o módulo de pesquisa de potenciais tardios através do eletrocardiograma de alta resolução.

2.1 Critérios de inclusão:

- 1) Paciente chagásicos que realizaram Holter DMS no setor de métodos gráficos do Hospital de Base entre os períodos de setembro/2012 e dezembro/2015 cujo sistema de gravação permitia a pesquisa de potenciais tardios através do eletrocardiograma de alta resolução.
- 2) Sorologia para Trypanossoma Cruzi reagente no serviço do Hospital de Base de São José do Rio Preto - SP;

2.2 Critérios de exclusão:

- 1) Paciente com diagnóstico de doença coronariana (história de infarto prévio, revascularização do miocárdio, angioplastia transluminal coronária ou achados de lesão coronariana maior ou igual a 75% em cineangiocoronariografia);
- 2) Uso de quimioterápico cardiotóxico;
- 3) Presença de ritmo não sinusal no Holter;
- 4) Holter com presença de $\geq 5\%$ de artefatos;
- 5) Tempo de gravação do Holter ≤ 18 horas

- 6) Gestação durante a realização do Holter 24 horas;
- 7) Portador de marcapasso artificial durante a realização do Holter;
- 8) Intoxicação digitálica;
- 9) Pós-operatório de transplante cardíaco;
- 10) Presença de menos de 200 batimentos válidos para análise dos potenciais tardios nos primeiros 10 minutos de gravação.

2.3 Diagnóstico da presença de potencial tardio:

Através dos arquivos digitais de gravação do Holter, procedeu-se a avaliação de presença de potenciais tardios através do software CardioScan 11.0, analisando-se os primeiros 10 minutos de gravação. Selecionou-se 10% como percentagem de limite máximo e mínimo de R-R e os batimentos com artefatos foram eliminados manualmente. Como limite aceitável para análise, considerou-se a presença de pelo menos 200 batimentos válidos para uma boa análise dos potenciais tardios antes de prosseguir para a análise do domínio do tempo.

Com base nos critérios do American College of Cardiology⁽²⁵⁾, a presença de potencial tardio foi detectada considerando:

- 1) Duração do QRS final $\geq 114\text{ms}$;
- 2) Duração do sinal abaixo de $40\mu\text{V} \geq 38\text{ms}$;
- 3) Voltagem da raiz quadrada dos últimos $40\text{ms} \leq 20\mu\text{V}$.

Foi considerada a presença de potencial tardio (ECGAr positivo) quando duas ou mais variáveis descritas acima estivessem presentes.

Para os portadores de bloqueio de ramo, adotou-se somente o critério voltagem da raiz quadrada dos últimos 40ms $\leq 14\mu V^{(26)}$.

2.4 Variáveis estudadas:

Além da presença de potenciais tardios, também foram levantadas a presença das seguintes variáveis do Holter: taquicardia ventricular não sustentada, taquicardia ventricular sustentada e número de ectopias ventriculares na gravação de 24 horas.

O eletrocardiograma de 12 derivações constante no laudo do Holter foi utilizado para avaliar a presença das variáveis: bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, QRS de baixa amplitude e ectopia ventricular.

Também foram analisadas variáveis obtidas através de laudo disponível no prontuário de ecocardiograma transtorácico bidimensional: diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, presença de disfunção segmentar, presença de aneurisma apical e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson ou, na ausência deste, pelo método Teichholz.

Para análise de variáveis clínicas como classificação funcional da New York Heart Association, medicações prescritas, frequência cardíaca em repouso, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, utilizou-se o registro da primeira consulta no ambulatório do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP, após a realização do Holter.

2.5 Análise estatística:

Os pacientes foram divididos entre dois grupos para comparação baseados na variável potencial tardio (presente ou ausente). Utilizou-se o teste do Qui-quadrado para comparações entre variáveis não contínuas e teste T de amostras independentes para comparações entre as médias de dois grupos para variáveis contínuas com distribuição normal. Como a variável número de ectopias ventriculares em 24 horas não apresentou distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação entre a mediana dos dois grupos.

A distribuição de frequência das variáveis não contínuas foi expressa como número (porcentagem). As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas com a média $\pm$ desvio padrão e as variáveis contínuas com distribuição anormal com a mediana e intervalo interquartil entre os quartis 25% e 75%.

As variáveis que apresentaram associação com a variável potencial tardio na análise univariada com valor $p \leq 0,05$ foram inseridas no modelo de Regressão Logística Binária, utilizando-se o método “*forward*” para seleção de variáveis *stepwise* em que as variáveis são inseridas sequencialmente no modelo.

O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$. Utilizou-se para análise estatística o software IBM SPSS Statistics 24.

2.6 Ética da pesquisa

A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - SP e cumpre os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (Anexo).

3. Resultados

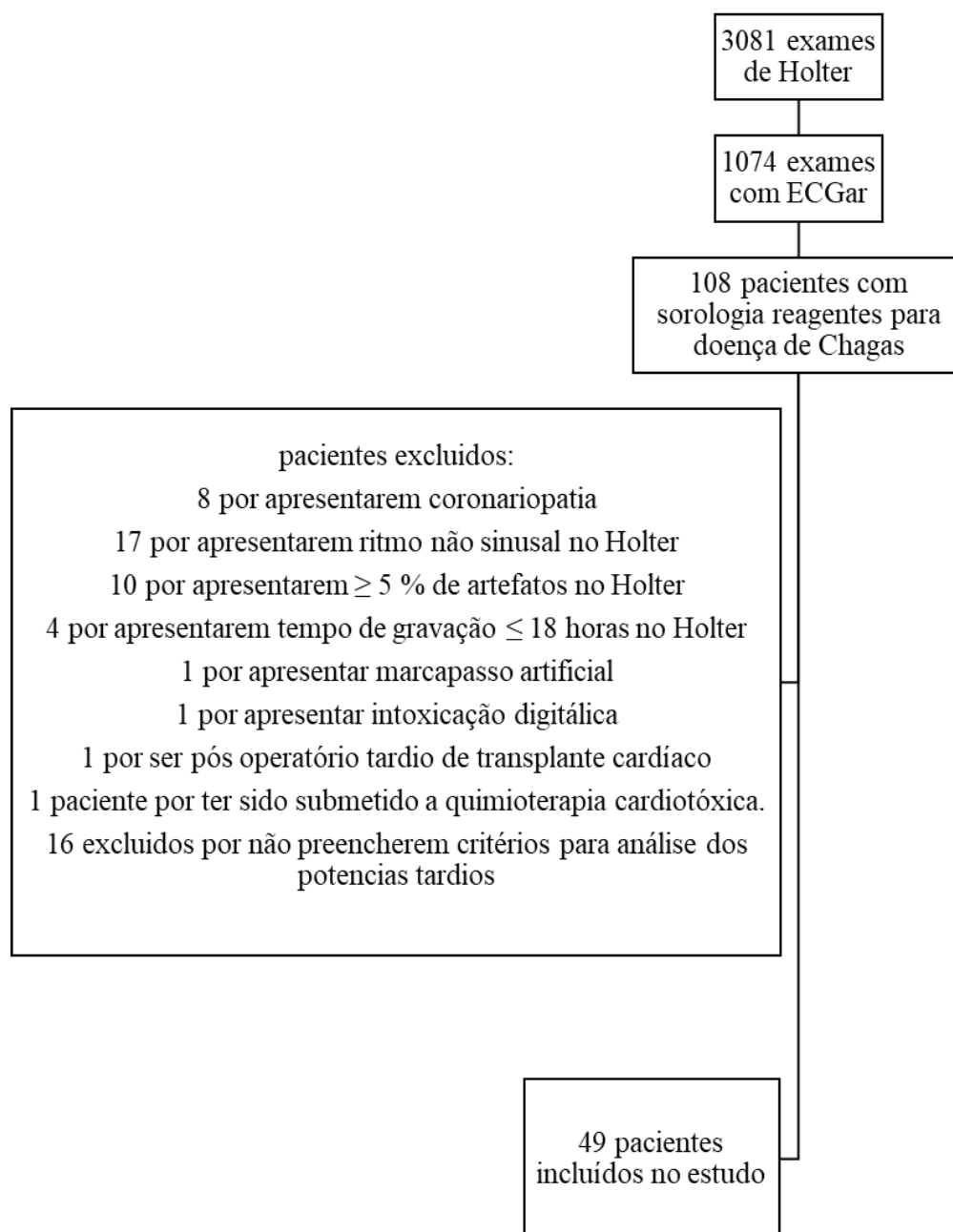


Figura 3. Organograma com especificação da seleção dos pacientes considerando-se os critérios de inclusão e exclusão

Utilizou-se dos exames de Holter de 24 horas realizados no período de setembro/2012 a dezembro/2015 no setor de métodos gráficos do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP, sendo localizados 3081 exames. Seguindo os critérios de inclusão, obtiveram-se 1074 exames que dispunha do módulo de análise de eletrocardiograma de alta resolução para pesquisa de potenciais tardios e destes, 108 pacientes apresentavam sorologia reagentes para a doença de Chagas. Por fim, 59 pacientes preenchiam os critérios de exclusão, restando 49 pacientes para inclusão no estudo (Figura 3).

Tabela 1. Características basais de pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas (n=49).

Variáveis	Média ± DP
Idade	65,57 ± 13,235
Sexo masculino	22 (44,9%)
Cardiomegalia no Rx Torax	10 (20,4%)
NYHA Classe III/IV	5 (10,2%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125,47 ± 23,269
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,74 ± 13,579
Frequência cardíaca (bpm)	69,24 ± 8,528
Potencial tardio presente	18 (36,7%)
IECA/BRA	31 (63,3%)
Espironolactona	6 (12,2%)
Betabloqueadores	33 (67,3%)
Digoxina	0 (0%)
Diuréticos	20 (40,8%)
Amiodarona	4 (8,2%)

NYHA=Classe Funcional da New York Heart Association;
 IECA/BRA= Inibidores da Enzima Conversora de
 Angiotensina/ Bloqueador do Receptor de Angiotensina;
 bpm= batimentos por minuto.

As características basais dos pacientes do estudo estão detalhadas na Tabela 1. A idade média desta amostra é de 65,57 ± 13,235, com 22 pacientes do sexo masculino (44,9%), 10 apresentando cardiomegalia ao Rx de Tórax (20,4%) e 18 com potenciais

tardios presente (36,7%). No exame físico, a média da pressão arterial sistólica foi 125,47 mmHg $\pm$ 23,269, da pressão arterial diastólica foi 76,74mmHg $\pm$ 13,579, da frequência cardíaca foi 69,24bpm $\pm$ 8,528 e cinco estavam em classe funcional de NYHA III ou IV (10,2%). Em relação às medicações prescritas, 31 utilizavam IECA ou BRA (63,3%), seis espironolactona (12,2%), 33 betabloqueadores (67,3%), 20 diuréticos (40,8%), quatro amiodarona (8,2%) e nenhum paciente da amostra utilizava digoxina.

Na Tabela 2, as características basais dos pacientes foram subdivididas em dois grupos: potencial tardio presente (18 pacientes) e potencial tardio ausente (31 pacientes). A idade média dos pacientes com potencial tardio presente foi de 68,5 $\pm$ 10,573, e a dos com potencial tardio ausente foi de 63,87 $\pm$ 14,449 (valor $p > 0,05$). No grupo potencial tardio presente nove (50%) eram do sexo masculino enquanto 13 (41,9%) eram do sexo masculino no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A presença de cardiomegalia no Rx Tórax foi identificada em seis (33,3%) dos pacientes com potencial tardio presente e quatro (12,9) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). No exame físico, a média da pressão arterial sistólica foi de 124,00mmHg $\pm$ 19,56 no grupo potencial tardio presente, e de 126,25mmHg $\pm$ 25,33 no grupo com potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A média da pressão arterial diastólica foi de 80,67mmHg $\pm$ 12,79 no grupo potencial tardio presente, e de 74,64mmHg $\pm$ 13,73 nos pacientes com potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A frequência cardíaca média foi de 71,23bpm $\pm$ 10,13 no grupo potencial tardio presente, e de 68,2bpm $\pm$ 7,58 no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). Em relação à classe funcional da New York Heart Association, dois (11,1%) pacientes do grupo potencial tardio presente estavam em classe funcional III ou IV, e três (9,7%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p >$

0,05). No que se refere ao uso de medicamentos, 12 (66,7%) utilizavam IECA/BRA no grupo potencial tardio presente, e 19 (61,3%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$); dois (11,1%) utilizavam espironolactona no grupo potencial tardio presente e quatro (12,9%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$); 13 (72,2%) utilizavam betabloqueador no grupo potencial tardio presente, e 20 (64,5%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$); 10 (55,6%) utilizavam diurético no grupo potencial tardio presente e 10 (32,3%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A amiodarona foi utilizada por dois (11,1%) dos pacientes do grupo potencial tardio presente, e dois (6,5%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$).

Tabela 2. Distribuição das características clínicas de pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas com potencial tardio presente ou ausente.

Variáveis	Potencial tardio presente (n=18)	Potencial tardio ausente (n=31)	Valor P
Idade	68,5 ± 10,573	63,87 ± 14,449	NS
Sexo masculino	9 (50%)	13 (41,9%)	NS
Cardiomegalia no Rx Torax	6 (33,3%)	4 (12,9%)	NS
NYHA Classe III/IV	2 (11,1%)	3 (9,7%)	NS
Pressão arterial sistólica (mmHg)	124,00 ± 19,56	126,25 ± 25,33	NS
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80,67 ± 12,79	74,64 ± 13,73	NS
Frequência cardíaca (bpm)	71,23 ± 10,13	68,20 ± 7,58	NS
IECA/BRA	12 (66,7%)	19 (61,3%)	NS
Espironolactona	2 (11,1%)	4 (12,9%)	NS
Beta-Bloqueadores	13 (72,2%)	20 (64,5%)	NS
Digoxina	0 (0%)	0 (0%)	
Diuréticos	10 (55,6%)	10 (32,3%)	NS
Amiodarona	2 (11,1%)	2 (6,5%)	NS

NYHA=Classe Funcional da New York Heart Association; IECA/BRA= Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina/ Bloqueador do Receptor de Angiotensina; bpm= batimentos por minuto.

As variáveis do eletrocardiograma, Holter e ecocardiograma encontradas em pacientes com sorologia reagentes para doença de Chagas estão detalhadas na Tabela 3.

A presença de extrassístoles ventriculares no eletrocardiograma de 12 derivações foram identificadas em quatro pacientes (8,2%), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo em sete (14,3%), bloqueio de ramo esquerdo em quatro (8,2%) e bloqueio de ramo direito em 14 (28,6%). Nenhum paciente da amostra apresentava QRS de baixa amplitude no eletrocardiograma.

Tabela 3. Variáveis do eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter encontradas em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas (n=49).

Variáveis	Média ± DP
Achados eletrocardiográficos	
Extrassístoles ventriculares	4 (8,2%)
Baixa Voltagem do QRS	0 (0%)
BDAS	7 (14,3%)
BRE	4 (8,2%)
BRD	14 (28,6%)
Achados ecocardiográficos	
DAE (mm)	36,48 ± 6,713
DDVE (mm)	51,47 ± 9,01
DSVE (mm)	32,52 ± 9,34
DDVD (mm)	23,42 ± 6,20
FEVE (%)	63,49 % ± 14,12
Disfunção segmentar	3 (6,1%)
Aneurisma apical	2 (4,1%)
Achados do Holter	
Presença de RIVA	9 (18,4%)
Presença de TVNS	17 (34,7%)
Presença de TVS	0 (0%)
Número de ectopias ventriculares em 24 horas	275 (23,5 – 1523,50)*

*valores expressos da mediana e quartil 25 e quartil 75

BDAS= Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRE= Bloqueio de ramo esquerdo; BRD= Bloqueio de ramo direito; DAE = diâmetro do átrio esquerdo; DDVE= Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE= Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; DDVD= Diâmetro Diastólico do Ventrículo Direito; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; RIVA = Ritmo idioventricular acelerado; TVNS = Taquicardia ventricular não sustentada; TVS = Taquicardia ventricular sustentada.

Em relação às variáveis do ecocardiograma, a média do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo foi de $51,47\text{mm} \pm 9,01$, a do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo foi de $32,52\text{mm} \pm 9,34$ e a do diâmetro diastólico do ventrículo direito foi de $23,42\text{mm} \pm 6,20$. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou média de $63,49\% \pm 14,12$. A disfunção segmentar foi encontrada em três (6,1%) pacientes e o aneurisma apical em dois (4,1%).

Na análise das variáveis do Holter, a presença de ritmo idioventricular foi encontrada em nove (18,4%) pacientes, enquanto 17 (34,7%) apresentavam taquicardia ventricular não sustentada. Nenhuma taquicardia ventricular sustentada foi documentada. A variável número de ectopias ventriculares em 24 horas por apresentar distribuição anormal, utilizou-se da mediana como medida de tendência central e intervalo interquartil entre os quartis 25% e 75%, sendo o valor encontrado de 275 (23,50 – 1523,50).

Posteriormente, as variáveis do eletrocardiograma, Holter e ecocardiograma foram subdivididas para análise entre os grupos com potencial tardio presente e potencial tardio ausente (Tabela 4). Foram encontrados os seguintes resultados: nas variáveis eletrocardiograma, observou-se que dois (11,1%) dos pacientes apresentavam extrassístoles ventriculares no grupo potencial tardio presente, enquanto dois (6,5%) apresentavam no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). O bloqueio divisional anterossuperior esquerdo foi encontrado em quatro (22,2%) pacientes no grupo potencial tardio presente e três (9,7%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). Bloqueio de ramo esquerdo foi encontrado em um (5,6%) dos pacientes com potencial tardio presente e três (9,7%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). Em relação ao bloqueio de ramo direito observou-se diferença estatística entre os

grupos, com 10 (55,6%) dos pacientes apresentando bloqueio de ramo direito no grupo potencial tardio presente e apenas quatro (12,9%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p = 0,003$).

Tabela 4. Variáveis do eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter encontradas em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas com potencial tardio presente ou ausente.

Variáveis	Potencial tardio presente (n=18)	Potencial tardio ausente (n=31)	Valor p
Achados eletrocardiográficos			
Extrassístoles ventriculares	2 (11,1%)	2 (6,5%)	NS
Baixa Voltagem do QRS	0 (0%)	0 (0%)	
BDAS	4 (22,2%)	3 (9,7%)	NS
BRE	1 (5,6%)	3 (9,7%)	NS
BRD	10 (55,6%)	4 (12,9%)	0,003
Achados ecocardiográficos			
DAE (mm)	39,5 ± 6,688	34,67 ± 6,144	0,014
DDVE (mm)	53,61 ± 9,91	50,23 ± 8,36	NS
DSVE (mm)	36,94 ± 11,52	30,00 ± 6,85	0,016
DDVD (mm)	25,22 ± 6,10	22,33 ± 6,110	NS
FEVE (%)	57,40 ± 14,87	66,82 ± 12,73	0,025
Disfunção segmentar	1 (5,6%)	2 (6,5%)	NS
Aneurisma apical	1 (5,6%)	1 (3,2%)	NS
Achados do Holter			
Presença de RIVA	3 (16,7%)	6 (19,4%)	NS
Presença de TVNS	8 (44,4%)	9 (29%)	NS
Presença de TVS	0 (0%)	0 (0%)	
Número de ectopias ventriculares em 24 horas	855 (68,75-3848)	176 (4-1072)	NS*

*valores expressos em mediana e quartil 25 e quartil 75

BDAS= Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRE= Bloqueio de ramo esquerdo; BRD= Bloqueio de ramo direito; DDVE= Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE= Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; DDVD= Diâmetro Diastólico do Ventrículo Direito; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; RIVA = Ritmo idioventricular acelerado; TVNS = Taquicardia ventricular não sustentada; TVS = Taquicardia ventricular sustentada.

Nas variáveis do ecocardiograma, a presença de disfunção segmentar estava presente em um (5,6%) dos pacientes do grupo potencial tardio presente, e dois (6,5%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A presença de aneurisma apical foi encontrada em um (5,6%) dos pacientes do grupo potencial tardio presente, e um (3,2%) no grupo potencial tardio ausente. A média do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo foi de $53,61\text{mm} \pm 9,91$ no grupo potencial tardio presente, e $50,23\text{mm} \pm 8,36$ no grupo potencial tardio ausente, enquanto que a média do diâmetro diastólico do ventrículo direito foi de $25,22\text{mm} \pm 6,10$ no grupo potencial tardio presente, e $22,33\text{mm} \pm 6,11$ no grupo potencial tardio ausente.

Por fim, três variáveis do ecocardiograma apresentavam diferenças estatísticas significativas entre os grupos. A média do diâmetro do átrio esquerdo foi de $39,5\text{mm} \pm 6,688$ no grupo potencial tardio presente, e $34,67\text{mm} \pm 6,144$ no grupo potencial tardio ausente (valor $p = 0,014$). A média do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo de $36,94\text{mm} \pm 11,52$ no grupo potencial tardio presente, e $30 \pm 6,85$ no grupo potencial tardio ausente (valor $p = 0,016$) e as médias da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram de $57,40\% \pm 14,87$ no grupo potencial tardio presente, e $66,82\% \pm 12,73$ no grupo potencial tardio ausente (valor $p = 0,025$).

Na variáveis do Holter observou-se que três (16,7%) dos pacientes apresentavam ritmo idioventricular no grupo potencial tardio presente, e seis (19,4%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$), enquanto que oito (44,4%) apresentavam taquicardia ventricular não sustentada no grupo potencial tardio presente, e nove (29%) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$). A mediana e intervalo interquartil entre os quartis 25% e 75% do número de ectopias ventriculares em 24 horas foram de

855 (68,75 - 3848) no grupo potencial tardio presente, e 176 (4 - 1072) no grupo potencial tardio ausente (valor $p > 0,05$).

Após as análises univariadas, obtiveram-se as variáveis bloqueio de ramo direito, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo que apresentavam diferenças estatísticas significativas entre os grupos potencial tardio presente e ausente (valor $p \leq 0,05$). Estas variáveis foram inseridas no modelo de Regressão Logística Binária, utilizando-se o método “*forward*”, e as variáveis bloqueio de ramo direito e diâmetro do átrio esquerdo independentemente predisseram a presença de potencial tardio. (Tabela 5).

Tabela 5. Regressão Logística Binária com o método “*forward*” das variáveis associadas à presença de potencial tardio em pacientes com sorologia reagente para doença de Chagas.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
BRD	8,955	1,667 – 48,099	0,011
DAE	1,195	1,033 – 1,382	0,017

IC = Intervalo de Confiança; BRD = Bloqueio de Ramo Direito;
DAE = Diâmetro de átrio esquerdo.

4. Discussão

A presença de arritmia ventricular e disfunção ventricular esquerda têm importância prognóstica na cardiomiopatia chagásica como demonstrado em diversos estudos^(15, 16, 19), estimulando a pesquisa por exames capazes de predizer o surgimento de arritmias ventriculares. Desde o começo da década de 80, estuda-se o valor preditivo do eletrocardiograma de alta resolução na identificação de arritmia ventricular e morte súbita.

Em 1981, Simson ⁽²⁰⁾ selecionou pacientes que haviam apresentado infarto transmural há pelo menos duas semanas e comparou 39 pacientes que apresentaram episódio de taquicardia ventricular sintomática com um grupo controle de 27 pacientes sem taquicardia ventricular. A conclusão do estudo foi que o eletrocardiograma de alta resolução identificava os pacientes com taquicardia ventricular.

Mancini e cols ⁽²⁷⁾ avaliaram 114 pacientes com cardiomiopatia dilatada de etiologia não isquêmica e dividiram os pacientes em três grupos: com eletrocardiograma de alta resolução normal, eletrocardiograma de alta resolução alterado e presença de bloqueio de ramo. Definiram como sobrevida livre de eventos, os pacientes que não apresentavam morte ou taquicardia ventricular. A porcentagem de pacientes sem eventos significativos durante um ano foi de 95% em pacientes avaliados com eletrocardiograma de alta resolução normal, 88% em pacientes com bloqueio de ramo e 39% em pacientes com eletrocardiograma de alta resolução alterado, com $p < 0,001$ quando comparado eletrocardiograma de alta resolução alterado com bloqueio de ramo e/ou eletrocardiograma de alta resolução normal.

De Souza Grell e cols ⁽²⁸⁾ não evidenciaram diferença na prevalência de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução em diferentes etiologias de

insuficiência cardíaca, sendo que 14,58% da amostragem apresentava doença de Chagas. Além disso, o estudo concluiu que a presença de potencial tardio relaciona-se com maior incidência de taquicardia ventricular e morte súbita.

Moraes e cols ⁽²⁶⁾ avaliaram 192 pacientes com cardiomiopatia chagásica e encontraram as seguintes prevalências de potencial tardio: 30,6% no grupo sem bloqueio de ramo e sem taquicardia ventricular sustentada; 77,7% no grupo sem bloqueio de ramo e com taquicardia ventricular sustentada; 47,6% no grupo com bloqueio de ramo e sem taquicardia ventricular e 66,6% no grupo com bloqueio de ramo e com taquicardia ventricular sustentada. Demonstrou-se uma maior prevalência de potenciais tardios nos grupos de pacientes que apresentavam taquicardia ventricular sustentada independente da presença de bloqueio de ramo. Tal estudo, entretanto, não especificou se houve pesquisa da doença coronariana associada nesta população estudada.

O presente estudo não demonstrou correlação entre a presença de potencial tardio e a presença de fração de ejeção de ventrículo esquerdo ou a presença de arritmia ventricular no Holter de 24 horas como evidenciados nos estudos anteriores citados. Porém, houve uma preocupação na proposta do estudo de excluir pacientes com doença arterial coronariana, com o intuito de evitar que a presença de potencial tardio estivesse relacionada à doença arterial coronariana e não com a doença de Chagas.

Benchimol-Barbosa⁽¹⁶⁾, por exemplo, não demonstrou na cardiomiopatia chagásica valor preditivo significativo do eletrocardiograma de alta resolução para o desfecho composto do estudo caracterizado como morte ou taquicardia ventricular. Neste estudo, pacientes com doença arterial coronariana eram excluídos da amostra.

Outro fator importante, refere-se à heterogeneidade da apresentação clínica que os pacientes com doença de Chagas podem demonstrar. Pode haver pacientes desde a

forma indeterminada até paciente com insuficiência cardíaca avançada ou forma arritmogênica. No presente estudo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou média de $63,49\% \pm 14,12$; apenas 34,7% apresentavam taquicardia ventricular não sustentada no Holter e não foi documentada nenhuma taquicardia ventricular sustentada na população estudada, demonstrando uma população de menor risco.

Koehler ⁽²²⁾ quando avaliou a prevalência de potenciais tardios em paciente com sorologia positiva para a doença de Chagas com forma indeterminada em comparação com um grupo controle selecionado na rotina de bancos de sangue, não encontrou diferença estatisticamente significantes entre a prevalência nos dois grupos (prevalência de 22% de potencial tardio no grupo com sorologia positiva para Chagas, e 34,1% no grupo controle com valor $p=0,23$).

As variáveis bloqueio de ramo direito e diâmetro de átrio esquerdo foram as que predisseram a presença de potencial tardio, após análise no modelo de Regressão Logística Binária, utilizando-se o método “*forward*” no presente estudo. O bloqueio de ramo direito apresentou na amostra estudada um *Odds Ratio* de 8,955 com valor p de 0,011 e o diâmetro de átrio esquerdo uma *Odds Ratio* de 1,195 com valor p de 0,017 em relação à presença de potencial tardio. O volume do átrio esquerdo não teve importância estatística na amostra, visto que 55,10% dos pacientes não apresentavam volume do átrio esquerdo medido no ecocardiograma.

A presença de bloqueio de ramo direito é uma das principais alterações eletrocardiográficas encontradas na doença de Chagas⁽²⁹⁾. Rodrigues-Salas e cols⁽³⁰⁾, numa análise multivariada entre preditores clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, correlacionaram o bloqueio de ramo direito como uma das variáveis relacionada à mortalidade na população estudada.

Outros estudos relacionaram o aumento da duração do QRS com maior mortalidade da doença de Chagas. Ribeiro e cols⁽¹⁹⁾ identificaram três fatores relacionados à mortalidade na cardiomiopatia chagásica: fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 50%, taquicardia ventricular no teste de esforço e/ou Holter de 24 horas e duração do QRS filtrado no eletrocardiograma de alta resolução > 150ms.

Em relação ao volume do átrio esquerdo, tal variável tem valor prognóstico em diferentes cardiomiopatias^(31, 32). Na cardiomiopatia chagásica os estudos sugerem que o volume indexado do átrio esquerdo tem valor prognóstico, principalmente, na população chagásica com disfunção de ventrículo esquerdo importante. Nunes e cols⁽³³⁾, analisaram 192 pacientes e demonstraram que um valor indexado de volume de átrio esquerdo > 51ml/m² é um preditor independente de sobrevida. Rassi e cols⁽³⁴⁾ identificaram entre diversos parâmetros ecocardiográficos estudados que o volume do átrio esquerdo indexado > 70,71 ml/m² em uma população de chagásicos com fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 35% era um preditor independente de mortalidade. Costa e cols⁽¹⁸⁾ em avaliação de preditores de mortalidade em uma coorte de pacientes chagásicos com FEVE < 35% encontraram que o volume do átrio esquerdo indexado > 72ml/m² era um preditor independente de mortalidade.

Os dados encontrados no presente estudo podem destacar a possibilidade das variáveis bloqueio de ramo direito e diâmetros do átrio esquerdo estarem relacionadas ao início do surgimento de áreas de fibrose. Isto em virtude da maior prevalência de potenciais tardios relacionados nestas variáveis em uma população estudada que apresentava um valor médio elevado de fração de ejeção (63,49% ± 14,12). Contudo, faltam estudos mais amplos para melhor definição destas variáveis como valor

prognóstico na doença de Chagas e da importância do eletrocardiograma de alta resolução nestes pacientes.

5. Conclusão

No presente estudo não houve associação da presença de potencial tardio no eletrocardiograma de alta resolução com presença de arritmia ventricular no Holter 24 horas ou menor fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referências Bibliográficas

1. Massarani L. Carlos Chagas, a ciência para combater doenças tropicais: Museu da Vida COC Fiocruz; 2009.
2. Marta de Lana WLT, Daniella Castanheira Bartholomeu. Tripanosoma cruzi e Doença de Chagas. In: Neves DP, editor. Parasitologia Humana. 13ª ed 2013. p. 91-117.
3. Marcelo Simão Ferreira ERL, Arnando Moreira da Silva, Zilton Araújo Andrade, João Carlos Pinto Dias, Alejandro Luquetti Ostermayer. Doença de Chagas - tripanossomíase americana. In: Focaccia R, editor. Veronesi: Tratado de infectologia. 2. 5ª ed. Atheneu 2015. p. 1785-829.
4. Chagas C. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um tripanossoma (Trypanosoma cruzi); nota prévia. Brasil Médico. 1909;230:161.
5. Organization WH. Chagas disease (American trypanosomiasis). Available from: <https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>. Acessado em 26/12/2019.
6. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JAdO, Santana Filho FSd, Magalhães BML, Coelho LI, Barbosa MdGV. Acometimento cardíaco em casos de doença de Chagas aguda da Amazônia. Arq bras cardiol. 2010;94(6):147-9.
7. Jose A. F. Ramires ACS, Edécio Cunha-Neto, Maria de Lourdes Higuchi. Doença de Chagas. In: Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editor. Braunwald: Tratado de Doenças Cardiovasculares. 2. 9ª ed 2013. p. 1649-55.
8. Disease WECotCoC, Organization WH. Control of Chagas disease: Second report of the WHO Expert Committee: World Health Organization; 2002.

9. Tanowitz HB, Machado FS, Spray DC, Friedman JM, Weiss OS, Lora JN, et al. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. Expert review of cardiovascular therapy. 2015;13(12):1393-409.
10. 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 neglected tropical diseases. 2010;4(8):e674.
11. de Carvalho AC, Tanowitz H, Wittner M, Dermietzel R, Roy C, Hertzberg E, et al. Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. Circulation Research. 1992;70(4):733-42.
12. Chagas C. O mal de Chagas. Arch Soc Med Cir S Paulo. 1912;3:34-66.
13. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. Eur Heart J. 1993;14(12):1610-4.
14. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 2001;76(1):75-85.
15. Rassi 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. New England Journal of Medicine. 2006;355(8):799-808.
16. Benchimol-Barbosa P. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. Brazilian journal of medical and biological research. 2007;40(2):167-78.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

17. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res.* 2013;46(11):974-84.
18. Costa SdA, Rassi S, Freitas EMdM, Gutierrez NdS, Boaventura FM, Sampaio LPdC, et al. Prognostic factors in severe chagasic heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2017;108(3):246-54.
19. Ribeiro ALP, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes MDCP, Barros MVL, Rocha MODC. Prognostic Value of Signal-Averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2008;19(5):502-9.
20. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 1981;64(2):235-42.
21. Steinberg JS, Berbari EJ. The signal-averaged electrocardiogram: update on clinical applications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(10):972-88.
22. Koehler NR. Potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução na forma indeterminada da Doença de Chagas. *Scientia Medica.* 2009;19(2).
23. MOFFA PJ. Eletrocardiografia de alta resolução-revisao da utilidade clínica do eletrocardiograma de alta resolução e dos potenciais tardios em grupos específicos de pacientes. *JOURNAL OF CARDIAC ARRHYTHMIAS.* 1993;6(2):102-12.
24. SOBRAL FILHO DC, Chaves AV. O eletrocardiograma de alta resolução e suas aplicações clínicas. *REBLAMPA Rev bras latinoam marcapasso arritmia.* 2000;13(2):86-96.
25. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):999-1006.

26. Moraes APd, Moffa PJ, Sosa EA, Bellotti G, Pastore CA, Lima EV, et al. Signal-averaged electrocardiogram in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Medical Journal*. 1995;113(2):851-7.

27. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;87(4):1083-92.

28. de Sousa Grell E, de Paula RS, de Oliveira Tobias NMM, Moffa PJ, Grupi CJ, Mansur AJ. Potenciais tardios ao eletrocardiograma de alta resolução no domínio do tempo em portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;87(3).

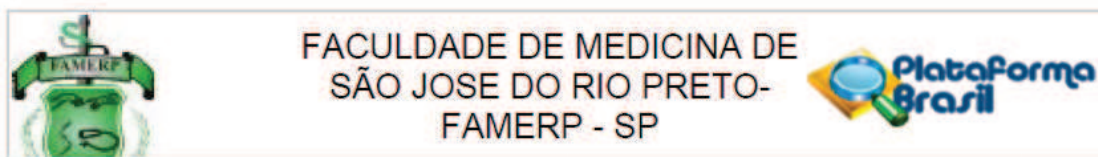
29. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverria LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006567.

30. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Davalos VV, Gomez-Mancebo JR, et al. Echocardiographic and Clinical Predictors of Mortality in Chronic Chagas' Disease. *Echocardiography*. 1998;15(3):271-8.

31. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

32. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1425-30.
33. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8.
34. Rassi DdC, Vieira MLC, Arruda ALM, Hotta VT, Furtado RG, Rassi DT, et al. Echocardiographic parameters and survival in Chagas heart disease with severe systolic dysfunction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014;102(3):245-52.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da prevalência de potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução em pacientes com doença de chagas

Pesquisador: ELISSANDRO DE FREITAS SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 86164218.9.0000.5415

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA S J RIO PRETO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.595.523

Apresentação do Projeto:

Título: Avaliação da prevalência de potenciais tardios identificados no eletrocardiograma de alta resolução em pacientes com doença de Chagas.

Área temática especial: N/A.

Área do conhecimento: ciências da saúde.

Propósito principal do estudo (OMS): Saúde coletiva/Saúde pública.

Condições de saúde ou problemas: N/A.

Descritores: Morte súbita; Arritmia ventricular; Doença de Chagas; Eletrocardiograma de alta resolução.

Intervenção: N/A.

Descritores da intervenção: N/A.

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 2.595.523

Fase: N/A.

Justificativa para o estudo

A prevalência de taquicardia ventricular não sustentada no Holter é maior em paciente chagásicos que apresentam potencial tardio ao eletrocardiograma de alta resolução.

Fundamentação

A descrição da doença de chagas remonta o início do século XX pelo brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas. É uma antroponose causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi). A Organização Mundial de Saúde estima em 8 milhões de pessoas infectadas no mundo, principalmente na América Latina, com uma estimativa de 10mil mortes/ano decorrentes de complicações clínicas relacionadas a doença de Chagas. Por décadas, a transmissão vetorial era a principal forma de contaminação no nosso país, contudo, recentemente os relatos de transmissão oral por contaminação através de açaí contaminado com o T. cruzi tem preocupado a vigilância epidemiológica. A morte súbita tem grande impacto social na doença de Chagas, principalmente por acometer indivíduos jovens em idade produtiva. Carlos Chagas já demonstrava em 1912 a preocupação em relação à morte súbita em pacientes chagásicos mesmo nos pacientes assintomáticos: "Consequência imediata deste facto é o grande número de mortes rápidas ocasionadas pela moléstia, sendo realmente impressionantes, nas estatísticas de letalidade, o numero de pessoas falecidas repentinamente, por syncope cardíaca". Em uma análise de 24 óbitos por morte súbita em paciente chagásicos, Bestetti et al. demonstraram que 20% dos pacientes eram assintomáticos, o que aumenta a preocupação na estratificação de risco destes pacientes, principalmente com métodos complementares não invasivos. Entre os preditores de incremento de morte na doença de chagas encontramos as arritmias ventriculares. Quando consideramos o eletrocardiograma de alta resolução, os potenciais tardios representariam a presença de substratos capazes de gerarem as arritmias ventriculares. Nos pacientes com infarto do miocárdio a presença de potencial tardio pode aumentar de 6 a 8 vezes o risco de eventos arritmicos. Entretanto, na doença de chagas os estudos são conflitantes em relação ao valor prognóstico dos potenciais tardios, principalmente na presença de bloqueio de ramo.

Tipo de estudo

Estudo analítico transversal retrospectivo através de análise de prontuário de paciente chagásicos que realizaram Holter DMS no setor de métodos gráficos do Hospital de Base entre os períodos de janeiro/2012 e dezembro/2015 cujo sistema de gravação do holter permita a pesquisa de

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 2.595.523

potências tardias através do eletrocardiograma de alta resolução.

DIAGNÓSTICO DA PRESENÇA DE POTENCIAL TARDIO

A presença de potencial tardio será detectada com base nos critérios do American College of Cardiology:

- 1) Duração do QRS final 114 ms;
- 2) Duração do sinal abaixo de $40\mu\text{V}$ 38ms;
- 3) Voltagem da raiz quadrada dos últimos 40ms $20\mu\text{V}$.

*Para os portadores de bloqueio de ramo, será adotada somente o critério voltagem da raiz quadrada dos últimos 40ms $14\mu\text{V}$.

Variáveis a serem estudadas:

- a) Idade;
- b) Gênero sexual;
- c) Presença de bloqueio intraventricular;
- d) Disfunção segmentar ao ecocardiograma;
- e) Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma;
- f) Diâmetro do ventrículo direito;
- g) FEVE no ecocardiograma;
- h) TVNS ao holter;
- i) TVS ao holter;
- j) Número de ectopias ventriculares ao holter de 24 h;
- k) Duração do QRS filtrado;
- l) Duração do sinal abaixo de $40\mu\text{Vm}$;
- m) Voltagem da raiz quadrada dos últimos 40ms no eletrocardiograma de alta resolução.

Metodologia de Análise de Dados

Serão distribuídos os pacientes entre dois grupos para comparação baseado na variável potencial tardio (presente ou ausente). Será utilizado o teste do qui-quadrado para comparações entre duas variáveis categóricas com duas categorias cada uma e teste t de Student para comparações entre as médias de dois grupos para variáveis contínuas. Para avaliação de correlação entre as variáveis potências tardias e taquicardia ventricular não sustentada no Holter 24 horas serão realizadas duas análises considerando a taquicardia ventricular não sustentada no Holter 24 horas como variável categórica (presente ou ausente) através do teste do qui-quadrado e variáveis provenientes de contagens (número de taquicardias ventriculares não sustentadas) através do teste de Mann-

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

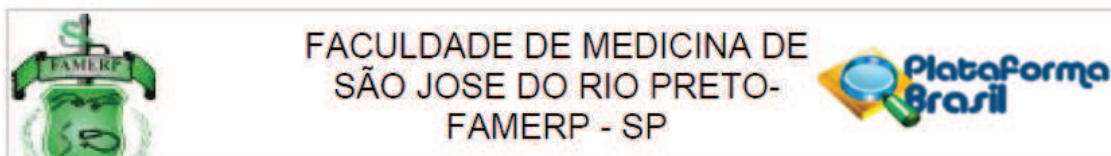
UF: SP

Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 2.595.523

Whitney. O nível de significância será de $p < 0,05$. A análise estatística será realizada através do software IBM SPSS Statistics.

Número de sujeitos

50 participantes (estimado)

Característica dos sujeitos

Critério de inclusão

1. Paciente chagásico que realizaram Holter DMS no setor de métodos gráficos do Hospital de Base entre os períodos de janeiro/2012 e dezembro/2015 cujo sistema de gravação permita a pesquisa de potenciais tardios através do eletrocardiograma de alta resolução.
2. Presença de sorologia confirmatória para doença de chagas no serviço do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Critério de exclusão

1. Paciente com diagnóstico de doença coronariana (história de infarto prévio, revascularização do miocárdio, angioplastia transluminal coronária ou achados de lesão coronariana maior ou igual a 75% em cineangiocoronariografia).
2. Presença de ritmo não sinusal no Holter.
3. Holter com presença de 5 % de artefatos.
4. Tempo de gravação do Holter 18 horas.
5. Gestação durante a realização do Holter 24 horas.
6. Portador de marcapasso artificial durante a realização do Holter.

Endpoints

Endpoint primário

Presença de taquicardia ventricular não sustentada no Holter 24 horas.

Endpoint secundário

Fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida ao ecocardiograma.

Outros endpoints

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Avaliação de correlação entre presença de potencial tardio no eletrocardiograma de alta resolução

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

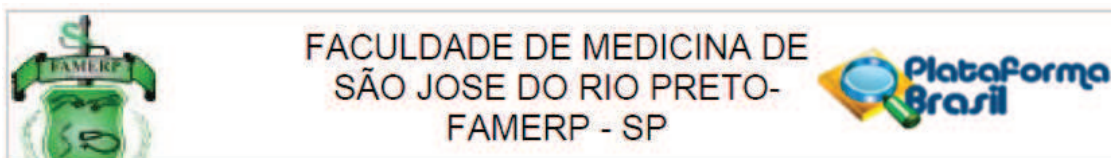
UF: SP

Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 2.595.523.

e presença de taquicardia ventricular não sustentada ao Holter 24 horas.

Objetivo secundário

Correlacionar a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a presença de potencial tardio no eletrocardiograma de alta resolução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios

Não há benefícios diretos para o participante da pesquisa por se tratar de estudo retrospectivo transversal através de análise de prontuário, porém pode gerar benefícios indiretos se a hipótese de que a prevalência de taquicardia ventricular não sustentada no Holter é maior em pacientes com presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução for confirmada, o que poderá auxiliar na estratificação de risco de morte súbita da doença.

Riscos

Sob o ponto de vista ético, o estudo confere risco mínimo ao participante da pesquisa, sendo este o de quebra de sigilo accidental.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador responsável deve encaminhar um relatório semestral e, ao término do estudo, o relatório final.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Declarações/documentos apresentados pelo Investigador Principal:

- CV; data de referência: 01/2018.
- Declaração de ciência e cumprimento dos termos da Resolução CNS 466/12, publicação dos resultados, infraestrutura necessária para o desenvolvimento do projeto e procedência dos participantes. O documento foi datado e assinado em 16/03/2018.
- Folha de rosto: assinada pelo pesquisador responsável e pela Instituição Proponente em 23/03/2018.
- Termo de consentimento livre e esclarecido: solicitado dispensa pelo pesquisador responsável.
- Cronograma de execução da pesquisa: a coleta de dados iniciará-se em 07/2018 e o artigo será submetido em 07/2019.
- Cronograma financeiro: serão investidos R\$ 86,00, sendo todos os gastos de responsabilidade do pesquisador responsável. A Instituição não será onerada em nenhum momento no decorrer da

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

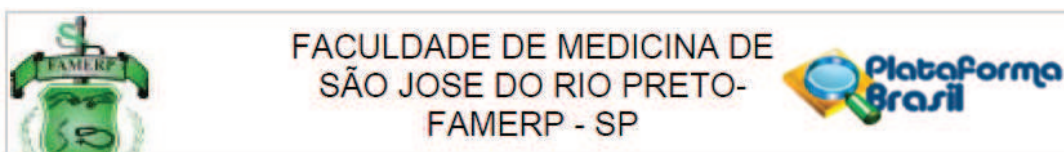
UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 2.595.523

pesquisa.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que não foram encontrados óbices éticos, o presente projeto encontra-se aprovação por este Comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1095170.pdf	23/03/2018 15:31:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_CEP.docx	23/03/2018 15:30:40	ELISSANDRO DE FREITAS SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/03/2018 15:15:10	ELISSANDRO DE FREITAS SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	23/03/2018 15:13:38	ELISSANDRO DE FREITAS SILVA	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	22/03/2018 15:51:32	ELISSANDRO DE FREITAS SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 12 de Abril de 2018

Assinado por:
GERARDO MARIA DE ARAUJO FILHO
(Coordenador)

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO CEP: 15.090-000
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 2.595.523

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br