

Incidência e Preditores de Morte Súbita na Cardiopatia Chagásica Crônica com Função Sistólica Preservada

Artigo Original

Incidence and Predictors of Sudden Death in Chronic Chagas Cardiopathy with Preserved Systolic Function

9

Sérgio Salles Xavier, Andréa Silvestre de Sousa, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil, Francisco Gonçalves Gabriel, Marcelo Teixeira de Holanda, Alejandro Hasslocher-Moreno, Marcelo Yorio Garcia, Ana Paula dos Reis Veloso Siciliano

FIOCRUZ, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Objetivos: Avaliar a incidência e os preditores de morte súbita em uma coorte de pacientes com cardiopatia chagásica crônica e função sistólica preservada (FE > 45%).

Métodos: Estudo prospectivo, longitudinal de uma coorte de 1053 pacientes com doença de Chagas, recrutados no período de 03/1990 a 03/2002 e acompanhados até 03/2003. Todos foram submetidos a exame clínico, ECG, RX tórax e ECO na admissão. Na análise da incidência, foram descritas a incidência cumulativa e a incidência-densidade. Foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas e o teste t de Student para a comparação de médias entre 2 grupos. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) foram construídas para a coorte como um todo e para subgrupos específicos. O teste de log-rank foi utilizado para a comparação das curvas de sobrevida. Análise multivariada de Cox foi realizada para identificar preditores independentes de morte súbita. Curva ROC foi utilizada para definir melhor ponto de corte para variáveis numéricas.

Resultados: Não houve qualquer caso de morte súbita entre os pacientes com ECG inicial normal. Nos 539 pacientes com ECG alterado, 377 apresentavam FE >45% e constituem a coorte de interesse. Nesses pacientes ocorreram 13 casos de morte súbita, determinando incidência cumulativa de 3,4% e incidência-densidade de 0,56/100pacientes/ano. Na análise univariada, extra-sístolia ventricular e dispersão do QT no ECG inicial foram os únicos preditores de morte súbita. Na análise multivariada, apenas a dispersão do QT permaneceu como preditor independente (HR: 1,12- IC95%: 1,07-1,17; p<0,0001). Em um ponto de corte de 60ms, a dispersão do QT apresentou sensibilidade de 69%, especificidade de 66%, valor preditivo negativo de 98% e valor preditivo positivo de 7%.

Objectives: To evaluate the incidence and predictors of sudden death in a cohort of patients with chronic Chagas cardiopathy and preserved systolic function (FE > 45%).

Methods: Longitudinal, prospective study of a cohort of 1053 patients with Chagas disease recruited between March 1990 and March 2002 and followed up until March 2003. All of them underwent clinical examination, ECG, thoracic X-ray and echocardiogram on admission. In the incidence analysis, both the cumulative incidence and the density-incidence were described. The chi-square test was employed for comparing the categorical variables and the Student's T-test was used for comparing the averages between both groups. Kaplan-Meier survival curves were created for the cohort as a whole and for specific subgroups. The log-rank test was used for comparing the survival curves. The Cox Multivariate analysis was done in order to identify independent predictors of sudden death. The ROC curve was used to better define the best cut point for numerical variables.

Results: There were no cases of sudden death among the patients with initial normal ECG. 377 patients out of the 539 patients with abnormal ECG presented FE >45% and constitute the concerned cohort. There were 13 cases of sudden death among these patients, which determined the cumulative incidence of 3.4% and density-incidence of 0.56/100 patients/year. In the univariate analysis, ventricular extra systole and QT dispersion in the ECG were the only predictors of sudden death. In the multivariate analysis the QT dispersion alone remained as an independent predictor (HR: 1.12- IC95%: 1.07-1.17; p<0.0001). At one 60m cut point, the QT dispersion had a sensitivity of 69%, specificity of 66%, negative predictive value of 98%, and positive predictive value of 7%.

Conclusões: A incidência de morte súbita é pequena, mas expressiva em termos absolutos, se for considerado o grande número de pacientes com cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada (FE >45%) existente na América Latina. Dispersão do intervalo QT foi o único preditor independente de morte súbita nessa coorte de pacientes. A sua utilização para identificar pacientes em risco de morte súbita é limitada, devido ao baixo valor preditivo positivo em decorrência da baixa prevalência do evento nesta população.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Morte súbita, Função sistólica preservada

Conclusions: The incidence of sudden death is low, but it is significant in absolute terms if considering the large number of existing patients with chronic Chagas cardiopathy with preserved systolic function (FE >45%) in Latin America. QT interval dispersion was the only independent predictor of sudden death in this cohort of patients. Its use to identify patients at risk of sudden death is however limited due to its low positive predictive value owing to the low prevalence of such event in this population.

Key words: Chagas disease, Sudden death, Preserved systolic function

Quase um século após a sua descrição inicial, a doença de Chagas permanece um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da OMS estimam em 16 a 18 milhões o número de infectados na América Latina, 5 milhões dos quais no Brasil¹. A morte súbita é o mecanismo mais freqüente de óbito na fase crônica da doença de Chagas, causando grande impacto social, por acometer pacientes na fase produtiva de suas vidas, geralmente entre os 30 e 50 anos de idade²⁻⁷.

Embora a presença de disfunção ventricular seja um importante preditor prognóstico independente, uma parte significativa dos casos de morte súbita na doença de Chagas ocorre em pacientes assintomáticos, com poucas evidências clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas de acometimento cardíaco⁸⁻¹³.

A real incidência de morte súbita em pacientes com doença de Chagas sem disfunção ventricular ainda não é conhecida, devido à ausência de estudos longitudinais com avaliação ecocardiográfica que possam responder a essa questão. Além disso, identificar os pacientes sem disfunção ventricular em risco de morte súbita é de fundamental importância, já que são pacientes que, pela ausência de acometimento miocárdico significativo, podem ter longa sobrevida se a morte súbita for evitada.

O presente estudo tem como objetivos: avaliar a incidência de morte súbita em pacientes com doença de Chagas sem disfunção ventricular significativa, e identificar seus possíveis preditores.

Metodologia

Estudo prospectivo, longitudinal, de coorte, constituída por 1053 pacientes consecutivos com diagnóstico de doença de Chagas, confirmado por pelo menos 2 técnicas sorológicas distintas

(imunofluorescência e ELISA), recrutados no período de 03/1990 a 03/2002 e seguidos até 03/2003. Pacientes com evidências de cardiopatia não-chagásica foram excluídos da coorte.

Os pacientes incluídos são de procedências diversas: 37% são constituídos por candidatos a doadores de sangue, encaminhada de bancos de sangue a partir de uma sorologia positiva para doença de Chagas; 13% foram recrutados a partir de busca ativa, através da realização de exame sorológico em parentes e conhecidos dos pacientes da coorte que tivessem história epidemiológica positiva; e os demais pacientes foram encaminhados da rede hospitalar (42%) ou por procura espontânea (8%).

Todos os pacientes foram submetidos, no momento de admissão na coorte, a um protocolo de avaliação que incluía exame clínico completo, eletrocardiograma de 12 derivações, RX de tórax, e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler.

A análise eletrocardiográfica incluiu avaliação da dispersão do intervalo QT, conforme metodologia descrita previamente¹⁴.

Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único observador, sendo utilizados 3 ecocardiógrafos distintos ao longo dos 12 anos de recrutamento. A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen. Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida¹⁵.

Função sistólica preservada foi definida como fração de ejeção >45%, confirmada na análise ao

bidimensional. Essa definição foi baseada no conceito de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, utilizado atualmente.

Morte súbita foi definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência no prazo de 1 hora do início dos sintomas agudos em paciente previamente estável¹⁶.

Na análise da incidência, foram descritas a incidência cumulativa, expressa como a taxa de eventos novos no período de acompanhamento, e a incidência-densidade, expressa como o número de eventos novos dividido pelo número total de pessoas-ano em risco.

Na análise estatística univariada, foram utilizados o teste qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas, e o teste t de Student para a comparação de médias entre 2 grupos. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição da amostra.

Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) foram construídas para a coorte como um todo e para subgrupos específicos. O teste de log-rank foi utilizado para comparação das curvas de sobrevida.

Análise multivariada de Cox, incluindo variáveis clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, foi realizada para identificar preditores prognósticos independentes de morte súbita.

Curva ROC foi realizada para definir o melhor ponto de corte de variáveis numéricas.

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

Resultados

Incidência de morte súbita da coorte

O tempo médio de acompanhamento da coorte geral foi de 66 ± 43 meses, com 5753 pacientes-ano de acompanhamento e taxa de seguimento completo de 84%. Durante este período, ocorreram 53 mortes súbitas, caracterizando um incidência cumulativa na coorte geral de 5% e incidência-densidade de $0,92 / 100$ pacientes / ano.

Não houve qualquer caso de morte súbita em pacientes com eletrocardiograma inicial normal. Portanto, todos os casos de morte súbita ocorreram entre pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico inicial de cardiopatia chagásica crônica. Nesses

pacientes ($n=539$), a incidência cumulativa de morte súbita foi de 9,8% e a incidência-densidade de $1,8 / 100$ pacientes / ano.

Dos 53 casos de morte súbita, 40 ocorreram nos 162 pacientes que apresentavam disfunção ventricular moderada ou grave ($FE \leq 45\%$) no ecocardiograma inicial, determinando uma incidência cumulativa de 25% e incidência-densidade de $6,2 / 100$ / pacientes / ano).

Entre os 337 pacientes com cardiopatia chagásica crônica sem disfunção ventricular ($FE > 45\%$), que constituem a coorte de interesse do presente estudo, ocorreram 13 casos de morte súbita, em um tempo médio de seguimento de 74 ± 44 meses (correspondendo a 2320 pacientes-ano), com taxa de seguimento completo de 85%. A incidência cumulativa de morte súbita nesse grupo de pacientes foi de 3,4%, com incidência-densidade de $0,56 / 100$ pacientes / ano. O tempo médio de ocorrência da morte súbita após a avaliação inicial foi de 64 ± 35 meses, variando de 11 a 120 meses (mediana de 74 meses). A curva de sobrevida livre de morte súbita da coorte de interesse do estudo está mostrada na Figura 1.

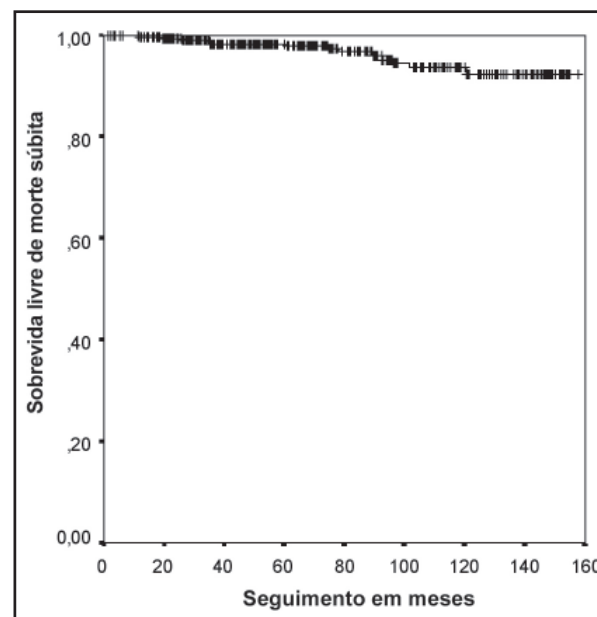


Figura 1
Curva de sobrevida livre de morte súbita da coorte

Preditores de morte súbita

As características gerais da coorte de interesse e a comparação dos grupos com e sem morte súbita são descritas nas Tabelas 1 e 2.

Na análise univariada, os pacientes com morte súbita apresentaram uma prevalência significativamente

Tabela 1
Dados clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos da coorte

	Coorte n=377	MS n=13	Sem MS n=364	Valor de p
Idade	46 ± 12	51 ± 11	46 ± 10	0,09
Sexo masc	40%	46%	39%	0,77
ECCG anormal	30%	38%	30%	0,54
BRD+HBAE	39%	23%	39%	0,39
EV	27%	54%	27%	0,05
BRD	29%	15%	29%	0,36
APRV	13%	31%	13%	0,08
ZEI	3%	0%	3%	1,00
BRE	2%	8%	2%	0,27
QRS max	116 ± 23	109 ± 17	116 ± 23	0,33
DQT	53 ± 11	71 ± 18	52 ± 10	< 0,0001

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas, pelo valor percentual.

APRV=alteração primária da repolarização ventricular; ZEI=zona eletricamente inativa; QRS max=largura máxima do QRS; DQT=dispersão do intervalo QT; MS=morte súbita; EV=extra-sístole ventricular; BRD=bloqueio de ramo direito; BRE=bloqueio de ramo esquerdo; HBAE=hemibloqueio anterior esquerdo

Tabela 2
Dados ecocardiográficos e radiológicos da coorte

	Coorte	MS	Sem MS	p
FE	64 ± 9	60 ± 10	64 ± 8	0,09
Ved	51 ± 5	53 ± 6	51 ± 5	0,42
Ves	33 ± 5	33 ± 5	33 ± 5	0,09
Aneurisma	14%	0	14%	0,22
ICT > 0,5	18%	32%	18%	0,34

As variáveis contínuas são descritas pela média ± desvio padrão e as categóricas, pelo valor percentual

FE=fração de ejeção de VE; Ved=diâmetro diastólico do VE; Ves=diâmetro sistólico do VE; ICT=índice cardiotorácico; MS=morte súbita

maior de extra-sístolia ventricular e maior dispersão do intervalo QT no eletrocardiograma inicial, em comparação aos pacientes que não tiveram morte súbita. Não houve diferenças significativas em qualquer das outras variáveis testadas, incluindo as variáveis ecocardiográficas.

Quando introduzidas no modelo de Cox (análise multivariada), a extra-sístolia ventricular perdeu significância estatística e apenas a dispersão do intervalo QT permaneceu como preditora independente de morte súbita nesse grupo de pacientes (Tabela 3).

Para testar a aplicação clínica, a dispersão do intervalo QT foi dicotomizada em um ponto de corte de 60ms, definido pela curva ROC. Nesse ponto de corte, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da dispersão do intervalo QT para o diagnóstico de morte súbita foram de 69%, 66%, 7% e 98%, respectivamente.

Tabela 3
Análise multivariada de Cox. Mortalidade total, mortalidade cardíaca e morte súbita

Variável	B	Wald	p	HR	(IC 95%)
EV	0,77	1,43	0,23	2,1	0,61 – 7,5
DQT	0,115	26,3	0,000	1,12	1,07 – 1,17

EV=extra-sístole ventricular; DQT=dispersão do intervalo QT

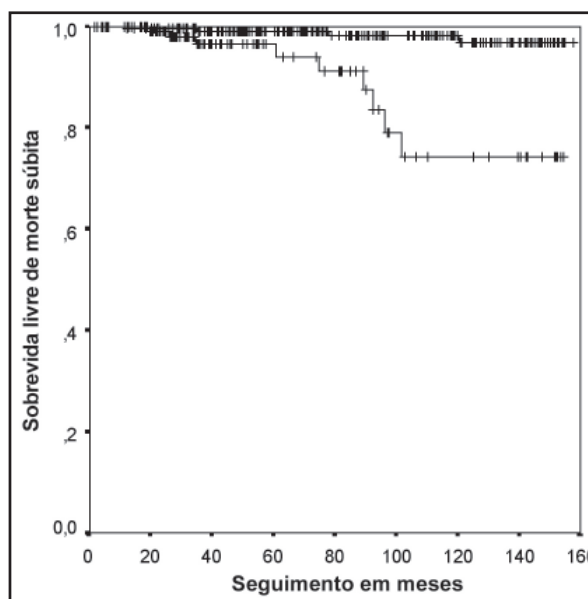


Figura 2
Curva de sobrevivência livre de morte súbita estratificada pela dispersão do intervalo QT (ponto de corte de 60ms)

Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a dispersão do intervalo QT (categorizada em 60ms) são mostradas na Figura 2.

Discussão

Este é o primeiro estudo procurando determinar a incidência e os preditores de morte súbita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada ($FE > 45\%$). Os resultados confirmam a presença de casos de morte súbita nesse grupo de pacientes, que a princípio seriam considerados de bom prognóstico. Embora a incidência seja aparentemente pequena em termos relativos, ela é expressiva em termos absolutos, se for levado em consideração o grande número de pacientes com cardiopatia chagásica crônica e função sistólica preservada, na América Latina. No presente estudo, esses pacientes correspondem a 36% da coorte que, se extrapolado para os 3 milhões de pacientes com doença de Chagas no Brasil, corresponderiam a cerca de 1080000 pacientes. Aplicando a incidência-densidade encontrada de 0,56/100 pacientes/ano, a estimativa seria de cerca de 6000 casos anuais de morte súbita só no Brasil, nesse grupo de pacientes, correspondendo, portanto, a um número absoluto bastante expressivo.

Outros estudos descrevem a ocorrência de morte súbita em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, muitas vezes como primeira e única manifestação da doença, na ausência de alterações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas importantes, que sugiram disfunção ventricular. A ausência de avaliação ecocardiográfica nesses estudos, no entanto, não permite excluir a presença de disfunção ventricular moderada ou grave, que sabidamente pode ocorrer mesmo em pacientes assintomáticos³.

Por outro lado, a possibilidade de morte súbita na ausência de acometimento miocárdico importante, tem sido demonstrada em estudos de autópsia, nos quais o exame anatomopatológico de indivíduos acometidos de morte súbita inesperada (sem insuficiência cardíaca prévia) mostra aumento discreto do volume cardíaco, com formato normal ou ligeiramente alongado, leve dilatação regional das cavidades e discreta hipertrofia ventricular, em contraste com o coração dos pacientes que faleceram com história prévia de insuficiência cardíaca, nos quais, em geral, houve acentuada dilatação de todas as cavidades, especialmente as ventriculares, resultando em um formato globoso do coração¹⁰.

Esses resultados mostram um importante aspecto da cardiopatia chagásica crônica, que aparentemente a diferencia de outras

cardiomiopatias dilatadas, nas quais a presença de morte súbita parece ocorrer apenas nos pacientes com disfunção ventricular importante.

Alguns ensaios clínicos recentes em cardiopatia isquêmica e não-isquêmica demonstram redução da mortalidade com uso de cardio-desfibriladores, implantáveis em pacientes selecionados apenas pela fração de ejeção ($< 30\%$ ou 35%)^{17,18}. A aplicação desta recomendação na cardiopatia chagásica crônica não contemplaria um número expressivo de mortes súbitas que ocorrem na ausência de disfunção em pacientes, que poderiam ter uma longa sobrevivência se a morte arritmica fosse evitada.

A grande dificuldade está justamente em conseguir identificar esse paciente sem disfunção ventricular, com risco elevado de morte súbita. No presente estudo, a dispersão do intervalo QT foi o único preditor independente desse evento, confirmando achados prévios pelos autores na coorte geral de pacientes chagásicos¹⁴. Nenhuma outra alteração eletrocardiográfica ou mesmo ecocardiográfica acrescentou informação prognóstica independente. O desempenho da dispersão do QT, no entanto é ainda insatisfatório para tomada de decisão. Apesar do elevado valor preditivo negativo, a baixa prevalência do evento nessa população determina um valor preditivo positivo muito baixo para a predição de morte súbita, o que limita sobremaneira a sua utilidade clínica.

Do ponto de vista histopatológico, a cardiopatia chagásica crônica é uma miocardite de evolução lentamente progressiva. É possível que alguns pacientes com morte súbita tenham apresentado progressão da lesão miocárdica entre o ECO inicial e o evento final. No entanto, devido ao caráter lentamente progressivo da doença, é pouco provável que isto tenha ocorrido de forma relevante nesse intervalo de tempo relativamente curto se for considerada a história natural desta doença. A ausência de valor prognóstico das variáveis ecocardiográficas iniciais também desfavorece essa hipótese. Estudo ecocardiográfico prévio, também realizado pelos autores, demonstrou um maior potencial de progressão em 5 anos entre os pacientes com disfunção leve no ecocardiograma inicial, em relação aos pacientes com ecocardiograma alterado sem disfunção e aos pacientes com eletrocardiograma alterado e ecocardiograma normal (que praticamente não apresentaram progressão ecocardiográfica)¹⁹. Portanto, se a progressão da disfunção fosse o mecanismo principal da morte súbita, esta deveria ocorrer mais frequentemente entre os pacientes com ECO alterado e disfunção leve, o que não ocorreu no presente estudo.

Além disso, como descrito anteriormente, estudos de autópsia demonstram ausência de acometimento miocárdico expressivo nesses pacientes.

É provável, portanto, que na cardiopatia chagásica crônica, outros fatores predisponentes, além da disfunção ventricular, sejam importantes para o desencadeamento de morte súbita, podendo causar este evento mesmo em pacientes com função sistólica preservada. Além dos parâmetros de repolarização ventricular, entre os quais a dispersão do QT é o mais conhecido, outros estudos descrevem a importância das alterações autonômicas na cardiopatia chagásica crônica e o seu papel potencial no desencadeamento da morte súbita²⁰. No presente estudo, nenhum parâmetro autonômico foi testado e este é sem dúvida um importante campo de investigação.

A estratificação do risco de morte súbita entre os pacientes com cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada é portanto um grande desafio e carece ainda de novos estudos. Um sistema de escore que inclua parâmetros da repolarização ventricular e de disautonomia pode ser um caminho para investigações no futuro, que permita identificar e prevenir de forma custo-eficaz a morte súbita nesse importante contingente de pacientes.

Limitações

Este estudo apresenta limitações. Talvez a principal seja o pequeno número absoluto de eventos observados (13 mortes súbitas), o que diminuiu o poder dessa amostra em identificar preditores. Diversas variáveis se aproximaram da significância estatística e é possível que com um número maior de eventos, um modelo preditivo mais robusto pudesse ter sido desenvolvido.

Outra limitação se refere às perdas de seguimento, que totalizaram 15% e que não puderam ser evitadas devido ao longo tempo de acompanhamento (até 13 anos). É claro que se em todas estas perdas tivesse ocorrido morte súbita, as estimativas de incidência estariam equivocadas. Isto, no entanto, é muito pouco provável se for considerado que essas perdas têm o mesmo perfil dos demais pacientes da coorte e portanto com uma incidência de morte súbita baixa.

Finalmente, uma terceira limitação é a falta de avaliação ecocardiográfica seriada em todos os pacientes, o que permitiria conhecer o padrão ecocardiográfico próximo ao evento final (morte

súbita), identificando a presença ou não de progressão da lesão. Esta limitação já foi comentada durante a discussão.

Conclusões

A incidência de morte súbita é pequena, mas expressiva em termos absolutos, se for considerado o grande número de pacientes com cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada (FE >45%) existente na América Latina. Dispersão do intervalo QT foi o único preditor independente de morte súbita nesta coorte de pacientes. A sua utilização para identificar pacientes em risco de morte súbita é limitada, devido ao baixo valor preditivo positivo em decorrência da baixa prevalência do evento nesta população.

Referências

1. WHO: Control of Chagas' disease. WHO Technical Report Series 1991;811:1-95.
2. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982 [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte:Universidade Federal de Minas Gerais; 1982.
3. Xavier SS. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca na fase crônica da doença de Chagas. Análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999.
4. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB. Predictors of mortality in chronic Chagas heart disease – long term follow-up of 987 subjects for up 22 years. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(Suppl C):107C.-115C
5. Rassi Jr A, Waktare JEP, Rassi SG, Rassi A. Chagas heart disease: long term prognostic significance of nonsustained tachycardia and left ventricular dysfunction. *Pace*. 1999;22(Part II):862-70.
6. Coura JR, Pereira JB. A follow-up evaluation of Chagas' disease in two endemic areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1984;79(Supl):107-12.
7. Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. *Rev Soc Med Trop*. 1983;16:79-84.
8. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama - Minas Gerais, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985;80:73-80.
9. Coura JR, Junqueira AC, Boia MN, Fernandes O, Bonfante C, Campos JE, Santos L, Devera R. Chagas disease in the Brazilian Amazon: IV. a new cross-sectional study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 May-Jun;44(3):159-65

10. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1975;9:269-82.
11. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically "silent" Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol.* 1997;58:263-68.
12. Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1986;19:9-12.
13. Andrade Z, Lopes ER, Prata SP. Alterações do sistema de condução do coração em chagásicos acometidos de morte repentina. *Arq Bras Cardiol.* 1987;48:5-9.
14. Salles G, Xavier SS, Cardoso CR, Hasslocher-Moreno A. 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.
15. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 1989;118:1259-265.
16. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E.(Org). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2005:865-908.
17. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannorn DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
18. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
19. Xavier SS, Sousa AS, Mallet ALR, Hasslocher-Moreno A. Progressão da lesão miocárdica na doença de Chagas: um estudo ecocardiográfico. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(Suppl III):127.
20. Ribeiro ALP, Lombardi F, Sousa MR, Barros MVL, Porta A, Barros VCV, et al. Power-Law Behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 2002;89:414-18.