

Valor Prognóstico Independente da Taquicardia Ventricular Não-Sustentada na Fase Crônica da Doença de Chagas

Artigo Original

1

Independent Prognostic Value of Nonsustained Ventricular Tachycardia in the Chronic Phase Of Chagas' Disease

Hécio Affonso de Carvalho Filho¹, Andréa Silvestre de Sousa², Marcelo Teixeira de Holanda², Paula Maíra Alves Haffner¹, Jacob Atié¹, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil², Alejandro Hasslocher-Moreno², Sérgio Salles Xavier^{1,2}

Resumo

Fundamentos: O valor prognóstico da taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) na fase crônica da doença de Chagas (DC) permanece indefinido.

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico da TVNS na fase crônica da DC.

Métodos: Estudo observacional de coorte constituída por 262 pacientes portadores de DC submetidos à avaliação clínica, ECG, ecocardiograma, RX de tórax e Holter de 24 horas, no período de março de 1990 a dezembro de 2003. Análise uni e multivariada de Cox foi realizada para definir o valor prognóstico da TVNS em relação à morte total (MT), à morte cardíaca (MC) e à morte súbita (MS). Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram construídas para a coorte total e estratificadas de acordo com a presença de TVNS e disfunção ventricular. O teste de log-rank foi utilizado para a comparação entre as curvas.

Resultados: Após um tempo médio de acompanhamento de 99 meses, ocorreram 44 óbitos, sendo 33 de MC e 23 de MS. Na análise univariada, TVNS se associou à MT (OR: 5- IC95% =2,8-9,2 – p<0,0001), MC (OR: 7- IC95% =3,5-14 – p<0,0001) e MS (OR: 6,4- IC95% =2,8-14,5 – p<0,0001). Quando ajustada para função de VE, avaliada através da fração de ejeção ou da análise subjetiva ao eco bidimensional (normal, leve, moderada ou grave), a TVNS não mais se associou à MT, à MC e à MS.

Conclusão: Nesta coorte de pacientes na fase crônica da DC, a presença de TVNS em Holter de 24 horas não foi um preditor independente de óbito, constituindo-se em um marcador de disfunção ventricular.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Taquicardia ventricular não-sustentada, Prognóstico

Abstract

Background: The prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) in the chronic phase of Chagas' disease remains undefined.

Objective: To evaluate the independent prognostic value of NSVT in Chagas' disease.

Methods: Observation study of a cohort of 262 patients with Chagas' disease undergoing clinical assessment, echocardiogram, electrocardiogram, thorax X-ray and 24-hour Holter monitoring between March 1990 and December 2003. Univariate and multivariate Cox analyses were used to define the prognostic value of NSVT in terms of overall mortality (OM), cardiac death (CD), and sudden death (SD). The Kaplan-Meier survival curves were constructed for the total cohort, stratified by the presence of NSVT and ventricular dysfunction. The log-rank test was used to compare these curves.

Results: During an average 99 months of follow-up, 44 deaths were recorded, including 33 patients with CD and 23 of them with SD. In the univariate analysis, NSVT showed a significant association with OM (OR 5- CI95% 2.8-9.2, p<0.0001), CD (OR 7- CI95% 3.5-14, p<0.0001) and SD (OR 6.3- CI95% 2.8-14, p<0.0001). When adjusted for the ventricular function, evaluated by ejection fraction or a subjective analysis of the formal two-dimensional echocardiograph (normal, mild, moderate or severe) there was no further association with OM, CD and SD.

Conclusion: In this cohort of patients in the chronic phase of Chagas' disease, the presence of NSVT in 24-hour Holter monitoring was not an independent death predictor, constituting a ventricular dysfunction marker.

Keywords: Chagas' disease, Nonsustained ventricular tachycardia, Prognosis

¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

A doença de Chagas permanece um grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da OMS estimam em 18 milhões o número de infectados na América Latina, com 200.000 novos casos a cada ano¹. Cerca de 30% dos pacientes infectados evolui para cardiopatia chagásica crônica, forma clínica mais freqüente e de mais elevada morbimortalidade²⁻⁵. Nessa cardiopatia, o grau de acometimento cardíaco é bastante variável e suas principais manifestações clínicas são decorrentes de insuficiência cardíaca, bradiarritmias (de origem sinusale e/ou atrioventricular), taquiarritmias (de origem atrial e/ou ventricular) e eventos tromboembólicos (sistêmicos e/ou pulmonares)⁶.

O prognóstico da cardiopatia chagásica crônica é determinado principalmente pelo grau da disfunção miocárdica e pela presença de instabilidade elétrica ventricular⁶⁻²⁰. O mecanismo mais freqüente de óbito é a morte súbita, geralmente secundária à taquicardia ventricular sustentada e à fibrilação ventricular⁶⁻²⁰.

A importância da morte súbita na doença de Chagas tem levado à busca de estratégias de estratificação que permitam identificar os pacientes de alto risco, que poderiam se beneficiar de terapêutica antiarrítmica mais agressiva, incluindo o uso de desfibriladores automáticos.

Diversos estudos têm comprovado a elevada prevalência de arritmias ventriculares não-sustentadas nessa cardiopatia, principalmente entre os pacientes com disfunção ventricular mais avançada. O significado prognóstico independente dessas arritmias, principalmente da taquicardia ventricular não-sustentada, por outro lado, permanece incerto⁸.

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o valor prognóstico independente da taquicardia ventricular não-sustentada em relação à morte total, à morte de causa cardíaca e à morte súbita em pacientes com doença de Chagas. O objetivo secundário é avaliar a relação entre taquicardia ventricular não-sustentada e função ventricular na cardiopatia chagásica crônica.

Metodologia

No período de março de 1990 a dezembro de 2003, 1043 pacientes consecutivos com diagnóstico de doença de Chagas, confirmados por pelo menos duas técnicas sorológicas distintas (imunofluorescência e ELISA), foram prospectivamente recrutados com objetivo de realizar um estudo longitudinal de morbimortalidade. Todos foram submetidos a

protocolo de avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica, e seguidos até dezembro de 2004. No período de agosto de 1990 a outubro de 1993, o protocolo de avaliação inicial incluía a realização de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas (Holter) como exame admissional na coorte. Após esse período, o Holter de 24 horas deixou de ser realizado como exame de rotina, passando a ser utilizado apenas com indicação clínica, geralmente para esclarecimento de sintomas (palpitações, lipotimia, pré-síncope e síncope).

No presente estudo, foram incluídos 262 pacientes da coorte geral que realizaram o Holter de 24 horas, dos quais 219 realizaram o procedimento como um exame de rotina, e 43 como método para avaliar sintomas.

Foram excluídos os pacientes com evidências de cardiopatia não-chagásica e aqueles que não concordaram em participar do estudo, geralmente por não poderem permanecer em acompanhamento regular no IPEC.

A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada ao ecocardiograma, de forma objetiva, através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen (modo M)²¹. Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao eco bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida²².

Taquicardia ventricular não-sustentada foi definida como três ou mais batimentos consecutivos, com origem abaixo do nodo atrioventricular, com freqüência maior que 100 batimentos por minuto e com duração menor que 30 segundos²³.

Os óbitos foram classificados como de origem cardíaca ou não-cardíaca. Foram considerados óbitos de origem cardíaca os causados por:

- Morte súbita: definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência, no prazo de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável²⁴;
- Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações¹⁵;
- Morte por evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio isquêmico sistêmico presumivelmente embólico.

Um banco de dados foi construído com todas as variáveis deste estudo, utilizando o programa SPSS,

versão 11.0, também utilizado para realizar toda a análise estatística do estudo. Na análise univariada, foram utilizados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para a comparação de variáveis categóricas; e o teste t de Student, para a comparação de médias entre os dois grupos. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a distribuição da amostra.

Curvas de sobrevida (Kaplan-Maier) estratificadas de acordo com a presença ou ausência de taquicardia ventricular não-sustentada foram construídas para a coorte geral e para subgrupos específicos (com e sem disfunção ventricular). O teste de log-rank foi utilizado para a comparação das curvas de sobrevida.

Análise uni e multivariada de Cox foi realizada para avaliar o valor prognóstico independente da taquicardia ventricular não-sustentada. O valor prognóstico da TVNS foi ajustada, através de análise multivariada, para a função sistólica ventricular esquerda, expressa de três formas distintas: fração de ejeção, avaliação subjetiva ao eco bidimensional e função de VE dicotomizada em um ponto de corte da fração de ejeção de 45%.

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

Resultados

Características gerais da coorte

Nas Tabelas 1, 2 e 3 estão apresentados os dados clínicos, radiológicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, tanto da coorte geral (n=262), quanto dos subgrupos com TVNS (n=52) e sem TVNS (n=210). Os pacientes com TVNS foram mais idosos e apresentaram maior prevalência de insuficiência cardíaca, cardiomegalia ao RX de tórax, eletrocardiograma anormal e ecocardiograma anormal. Não houve diferenças em relação ao sexo e à história prévia de síncope ou pré-síncope. O uso de amiodarona foi mais frequente entre os pacientes com TVNS, mas não houve diferenças em relação ao uso de betabloqueador.

Do ponto de vista ecocardiográfico, os pacientes com TVNS apresentaram menor fração de ejeção de VE, maiores diâmetros cavitários, maior prevalência de aneurismas e de disfunção sistólica global de VE de grau moderado a grave (FE<45%), caracterizando uma forte associação entre a presença da arritmia e marcadores de disfunção miocárdica.

Tabela 1
Características clínicas e radiológicas da coorte estudada

Variável	Coorte - n=262		TVNS - n=52		Sem TVNS - n=210		p	OR (IC 95%)
	%	(n)	%	(n)	%	(n)		
Idade (anos)	47±10		50±10		46±10		0,03	-
Sexo masculino	39	(102)	42	(22)	38	(80)	0,57	1,1 (0,7-1,6)
Pré-síncope	9,5	(20)	15	(8)	12	(6)	0,035	2,6 (1,1-6,2)
Síncope	1,5	(4)	2	(1)	1,4	(3)	0,59	1,3 (0,1-12,7)
ICC	9	(23)	29	(15)	4	(8)	<0,0001	7,6 (3,4-17)
Cardiomegalia	23	(59)	52	(26)	16	(33)	<0,0001	5,7 (2,9-11)
ECG alterado	68	(177)	96	(52)	18	(127)	<0,0001	16,3 (3,9-69)
Amiodarona	21	(54)	52	(27)	13	(27)	<0,0001	7,3 (3,7-14,4)
Betabloqueador	14	(36)	13	(7)	29	(14)	<0,0001	0,9 (0,4-2,4)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; IC=intervalo de confiança; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; ECG=eletrocardiograma

Tabela 2
Parâmetros ecocardiográficos da coorte estudada

Variável	Coorte - n=262		TVNS - n=52		Sem TVNS - n=210		p	OR (IC 95%)
	%	(n)	%	(n)	%	(n)		
ECO anormal	41	(107)	77	(40)	32	(67)	<0,0001	2,4 (1,9-3)
FE	59±15		45±18		62±11		<0,0001	-
FE <45%	18	(48)	56	(29)	9	(19)	<0,0001	6,0 (3,7-10)
VEd	53±8		60±10		52±6		<0,0001	-
VEs	37±10		47±13		34±7		<0,0001	-
Aneurisma	22	(57)	54	(28)	14	(29)	<0,0001	3,9 (2,6-6)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; IC=intervalo de confiança; ECO=ecocardiograma; FE=fração de ejeção; VEd=diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; VEs=diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo

Apesar disso, é importante observar que episódios de TVNS, observados no Holter, ocorreram mesmo entre pacientes com eletrocardiograma e ecocardiograma inteiramente normais.

A comparação entre os pacientes que foram submetidos a Holter como exame de rotina (n=219) e aqueles que o fizeram para avaliar sintomas (n=43) é mostrada na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere a dados demográficos (idade e sexo), ao perfil de morbidade e à prevalência de TVNS.

Seguimento da coorte

O tempo médio de acompanhamento da coorte estudada foi de 99,4±47 meses (faixa de 1 a 105 meses). Ao final do período de seguimento, 153 (58%) pacientes permaneciam em acompanhamento ambulatorial no HEC, 14 (5%) pacientes viajaram para outros estados, 5 (2%) foram contatados por via telefônica ou por telegrama, 44 (17%) pacientes faleceram e 46 (18%) não puderam ser encontrados (perdas de seguimento).

Os pacientes que, sabidamente, viajaram para outros estados (pacientes que foram ao IPEC e avisaram que não mais permaneceriam em acompanhamento por motivo de mudança), mas que foram seguidos por pelo menos 12 meses, não foram definidos como abandono, sendo considerado o tempo de seguimento desde a admissão até a data da viagem. Os pacientes que ficaram menos de 12 meses em acompanhamento foram incluídos entre as perdas de seguimento.

A comparação entre os pacientes com seguimento completo (n=216) e o grupo de abandono (n=46) é mostrada na Tabela 4. Com exceção da idade, não houve diferença significativa entre os grupos (incluindo sexo, perfil de morbidade e prevalência de TVNS).

Mortalidade da Coorte

Durante o período de acompanhamento, ocorreram 44 óbitos entre os 262 pacientes incluídos na coorte, determinando uma mortalidade cumulativa global de 17%. A curva de sobrevivência da coorte é apresentada na Figura 1.

Tabela 3

Comparação entre pacientes com Holter de rotina (Grupo 1) e os submetidos a Holter para a avaliação de sintomas (Grupo 2)

Variável	Grupo 1 - n=219		Grupo 2 - n=43		p	OR (IC 95%)
	%	(n)	%	(n)		
Idade (anos)	47±10		48±9		0,7	2,4 (1,9-3,0)
Sexo masculino	39	(66)	37	(16)	0,8	–
ECG alterado	66	(44)	77	(33)	0,2	0,9 (0,7-1,1)
ECO anormal	40	(87)	47	(20)	0,5	0,8 (0,6-1,2)
FE	57±14		56±13		0,9	–
FE <45%	18	(40)	19	(8)	1	1,0 (0,5-1,9)
TVNS	20	(43)	21	(9)	0,8	0,9 (0,5-1,8)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; IC=intervalo de confiança; ECO=ecocardiograma; FE=fração de ejeção; ECG=eletrocardiograma

Tabela 4

Comparação entre pacientes com seguimento completo (Grupo 1) e pacientes com perda de seguimento (Grupo 2)

Variável	Grupo 1 - n=216		Grupo 2 - n=46		p	OR (IC 95%)
	%	(n)	%	(n)		
Idade (anos)	48±10		43±10		0,000	–
Sexo masculino	40	(86)	35	(16)	0,52	1,20 (0,6-2,4)
ECG alterado	69	(149)	61	(28)	0,29	1,40 (0,7-2,7)
ECO anormal	42	(91)	35	(16)	0,36	1,37 (0,7-2,6)
FE	57±14		56±13		0,9	–
FE <45%	19	(42)	13	(6)	0,31	0,62 (0,25-1,6)
TVNS	20	(43)	21	(9)	0,8	0,90 (0,5-1,8)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; IC=intervalo de confiança; ECO=ecocardiograma; FE=fração de ejeção; ECG=eletrocardiograma

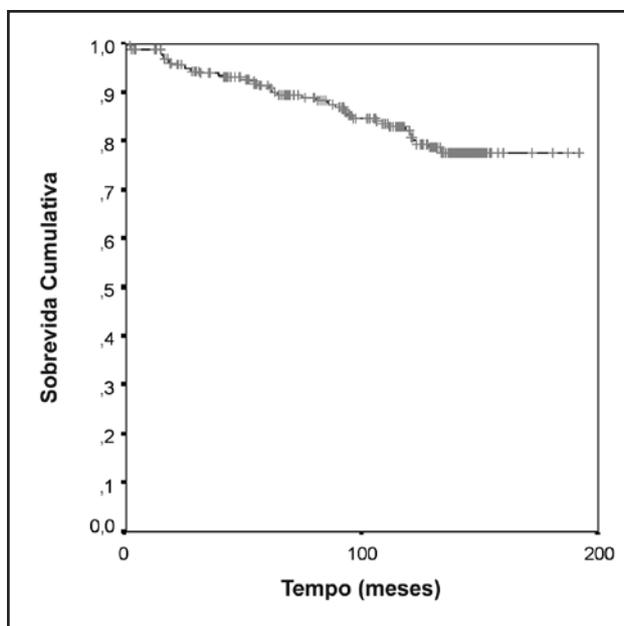


Figura 1
 Curva de sobrevivência da coorte estudada

Morte súbita foi a causa mais freqüente de óbito (23 pacientes), seguida por morte não-cardíaca (10 pacientes) e morte por insuficiência cardíaca progressiva (8 pacientes). AVE isquêmico, presumivelmente embólico, foi a causa de óbito em 3 pacientes.

TVNS e mortalidade

Na análise univariada de Cox, a presença de TVNS no Holter foi um preditor de morte total, morte cardíaca e morte súbita, conforme apresentada na Tabela 5. As curvas de sobrevivência da coorte, para morte total, morte cardíaca e morte súbita, estratificadas de acordo com a presença ou ausência de TVNS estão representadas nas Figuras 2, 3 e 4, respectivamente.

O valor prognóstico da TVNS foi ajustada, através de análise multivariada, para a função sistólica ventricular esquerda, expressa de três formas distintas: fração de ejeção (Tabela 6), avaliação subjetiva ao eco bidimensional (Tabela 7) e função de VE dicotomizada em um ponto de corte da fração de ejeção de 45% (Tabela 8). Como mostrado nas respectivas tabelas, após o ajuste, o valor prognóstico da TVNS se mantém (para morte total e morte cardíaca) apenas quando a

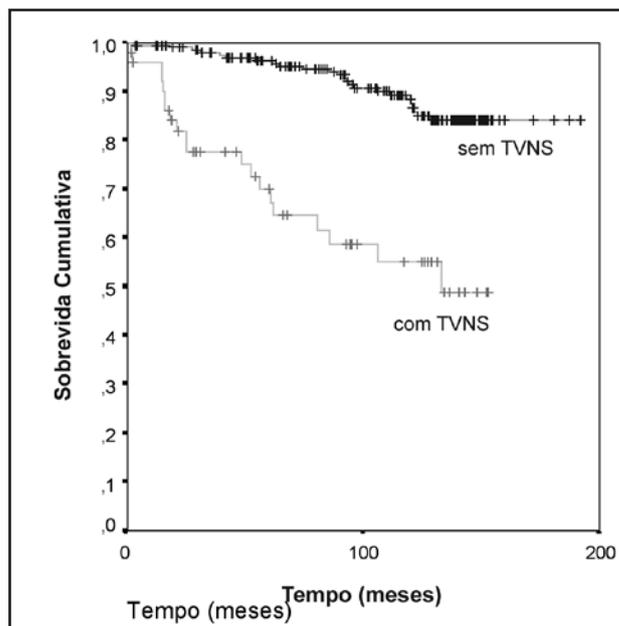


Figura 2
 Curva de sobrevivência (morte total) da coorte estudada, estratificada para TVNS
 TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada

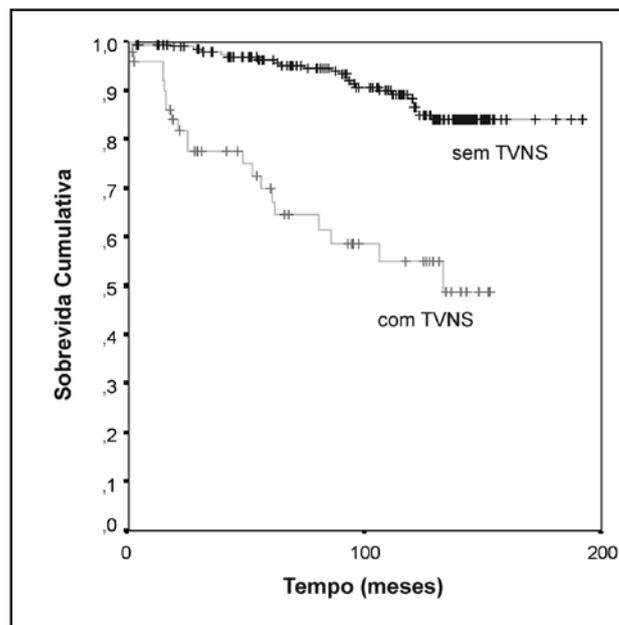


Figura 3
 Curva de sobrevivência (morte cardíaca) da coorte estudada, estratificada para TVNS
 TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada

Tabela 5
Análise univariada: TVNS e mortalidade

Variável	Causa do óbito	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	Morte total	1,6	28,5	0,000	5 (2,8-9,2)
TVNS	Morte cardíaca	1,9	30,8	0,000	7 (3,5-14)
TVNS	Morte súbita	1,8	19,5	0,000	6,3 (2,8-14)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

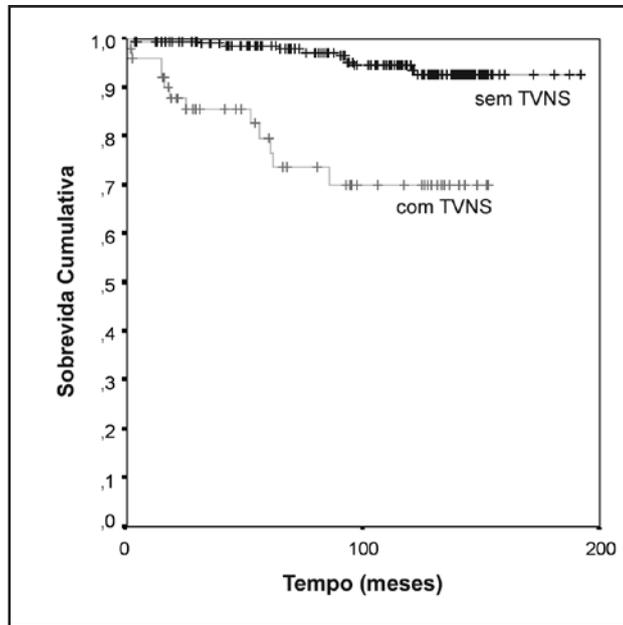


Figura 4
Curva de sobrevida (morte súbita) da coorte estudada, estratificada para TVNS
TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada

função ventricular esquerda é expressa de forma dicotomizada, perdendo o valor prognóstico para todos os desfechos quando ajustada para a fração de ejeção ou para a avaliação subjetiva ao eco bidimensional. A associação entre TVNS e morte súbita deixa de ser significativa mesmo quando ajustada para a função ventricular esquerda dicotomizada.

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para morte total, morte cardíaca e morte súbita, estratificadas de acordo com a presença ou ausência de TVNS, ajustadas para a fração de ejeção dicotomizada e comparadas através do teste de log-rank, são mostradas nas Figuras 5, 6 e 7. A análise dessas curvas revela que para os pacientes com $FE < 45\%$, a presença de TVNS foi associada à pior sobrevida (para morte cardíaca). No entanto, a comparação do grau de disfunção ventricular nesses pacientes demonstrou que a fração de ejeção média do grupo com TVNS foi significativamente inferior à do grupo sem TVNS ($32 \pm 2,1$ vs $39 \pm 2,7$ - $p=0,04$).

Tabela 6
Análise multivariada: TVNS e Fração de ejeção

Variável	Causa do óbito	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	Morte total	0,4	1,3	0,26	1,6 (0,7-3,3)
FE	Morte total	-0,9	55	0,000	0,9 (0,89-0,94)
TVNS	Morte cardíaca	0,6	1,9	0,17	1,8 (0,8-4,4)
FE	Morte cardíaca	-0,1	53,4	0,000	0,9 (0,88-0,93)
TVNS	Morte súbita	0,55	1,0	0,31	1,7 (0,6-5,0)
FE	Morte súbita	-0,1	32,6	0,000	0,9 (0,88-0,94)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; FE=fração de ejeção; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

Tabela 7
TVNS e análise da função de VE ao eco bidimensional – morte total

Variável	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	0,04	0,007	0,9	1,1 (0,4-2,5)
Função normal	-	52	0,000	-
Disfunção leve	1,0	3,2	0,07	2,8 (0,91-8,8)
Disfunção moderada	2,1	20	0,000	8,6 (3,3-22)
Disfunção grave	3,7	49	0,000	40 (14-113)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

Tabela 8
TVNS e análise da função de VE ao bidimensional – morte cardíaca

Variável	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	0,09	0,03	0,85	1,1 (0,4-3,0)
Função normal	-	48	0,000	-
Disfunção leve	1,8	5,7	0,002	6,2 (1,4-28)
Disfunção moderada	3,0	22	0,000	21 (5,9-76)
Disfunção grave	4,7	46	0,000	112 (29-437)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

Tabela 9
TVNS e análise da função de VE ao bidimensional – morte súbita

Variável	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	0,4	0,5	0,49	1,5 (0,5-4,9)
Função normal	–	28	0,000	–
Disfunção leve	1,7	3,5	0,006	5,5 (0,9-33)
Disfunção moderada	3,2	20	0,000	25 (6-104)
Disfunção grave	4,0	24	0,000	58 (11-291)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

Tabela 10
Análise multivariada: TVNS e fração de ejeção dicotomizada

Variável	Causa do óbito	B	Wald	p	HR (IC 95%)
TVNS	Morte total	0,8	6,1	0,01	2,3 (1,2-4,6)
FE <45%	Morte total	2,5	49	0,000	12 (5,9-23)
TVNS	Morte cardíaca	1,1	7,2	0,007	2,9 (1,3-6,3)
FE <45%	Morte cardíaca	3,1	45	0,000	23 (9-57)
TVNS	Morte súbita	0,98	3,9	0,05	2,6 (1-6,9)
FE <45%	Morte súbita	3	29	0,000	20 (7-61)

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; FE=fração de ejeção; B=coeficiente de regressão de Cox; HR=razão de risco

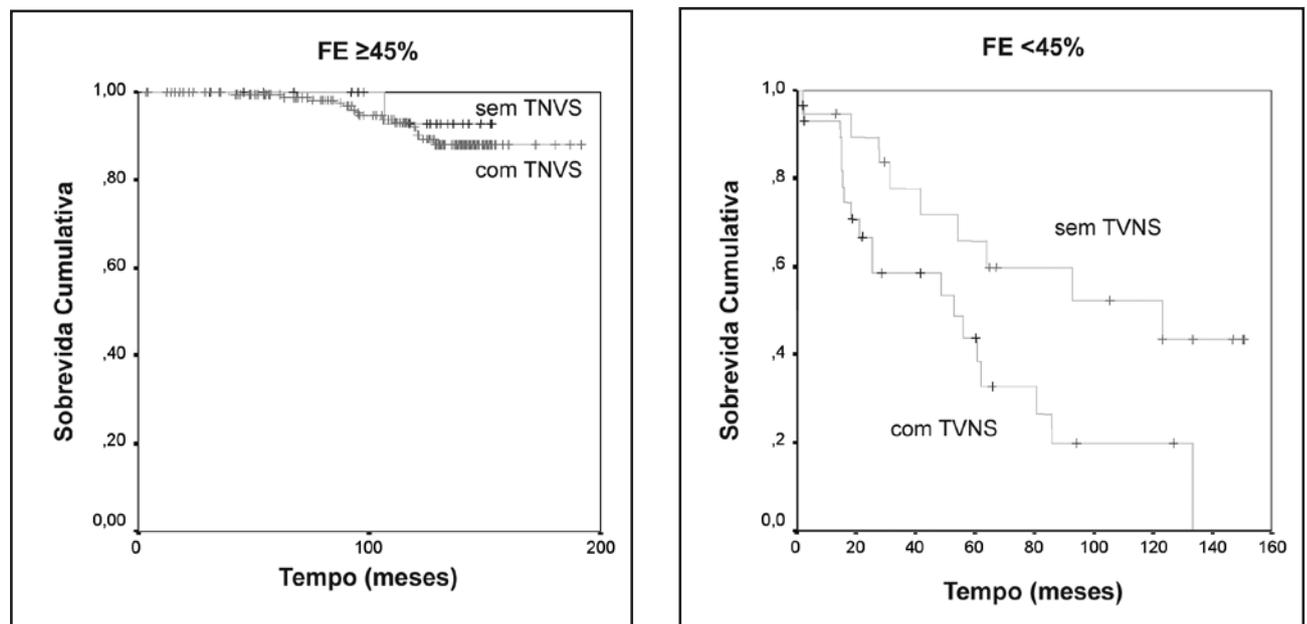


Figura 5
 Curvas de sobrevivência de morte total da coorte estudada, estratificadas para TVNS de acordo com a fração de ejeção dicotomizada em 45%

log-rank=0,07 – TVNS ajustada para FE dicotomizada

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; FE=fração de ejeção

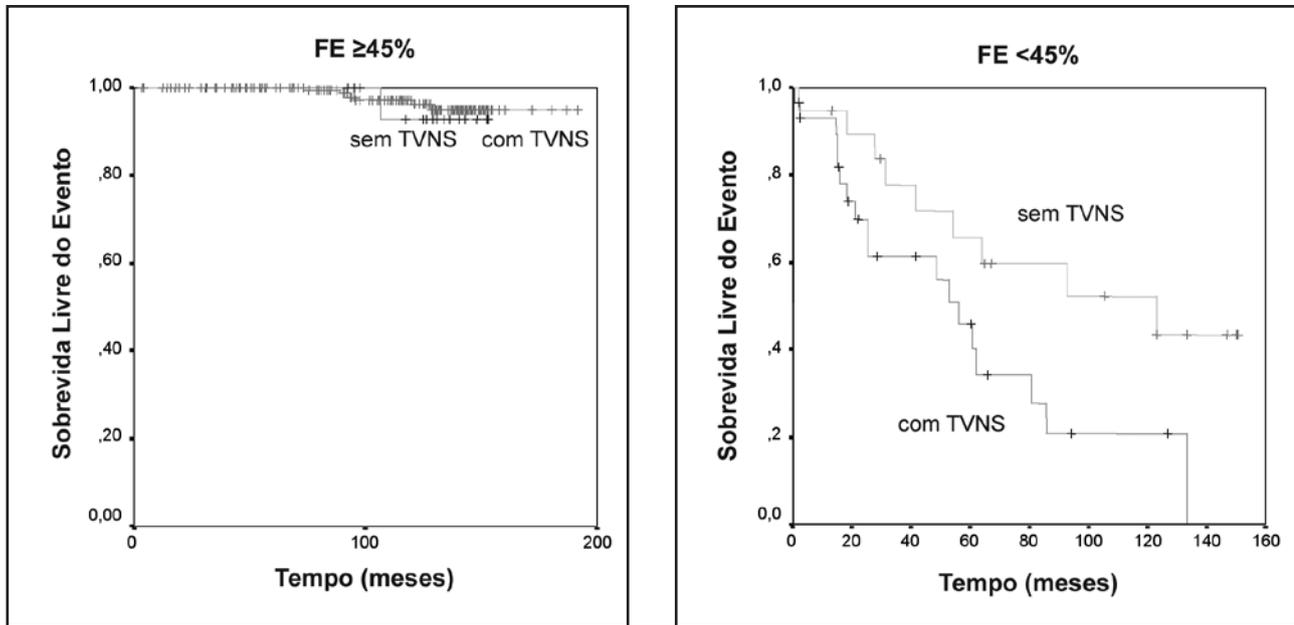


Figura 6

Curvas de sobrevida de morte cardíaca da coorte estudada, estratificadas para TVNS de acordo com a fração de ejeção dicotomizada em 45%

log-rank=0,03 – TVNS ajustada para FE dicotomizada

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; FE=fração de ejeção

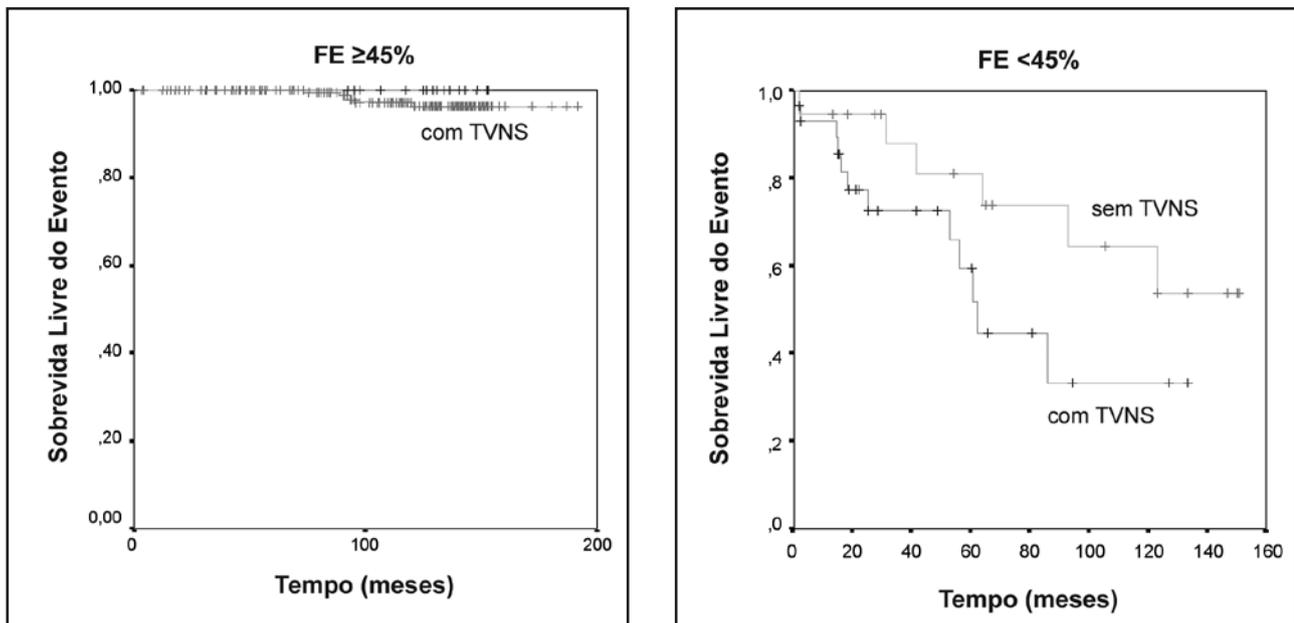


Figura 7

Curvas de sobrevida de morte súbita da coorte estudada, estratificadas para TVNS de acordo com a fração de ejeção dicotomizada em 45%

log-rank=0,17 – TVNS ajustada para FE dicotomizada

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; FE=fração de ejeção

Discussão

Os resultados demonstraram que a presença de TVNS ao Holter de 24 horas foi um fator prognóstico para morte cardíaca, morte súbita e morte total quando avaliada pela análise univariada. No entanto quando ajustada, com uso da análise multivariada, para função ventricular, expressa através da fração de ejeção ou da análise subjetiva ao modo bidimensional (normal, leve, moderada e grave), a TVNS não se associou de forma significativa aos desfechos. Além disso, os resultados demonstraram forte associação entre TVNS e marcadores de disfunção ventricular, clínicos (IC), radiológicos (cardiomegalia) e ecocardiográficos (FE e avaliação subjetiva ao eco bidimensional).

Esses resultados estão de acordo com estudos mais recentes de TVNS em pacientes com cardiopatia não-chagásica (isquêmica e não-isquêmica), nos quais as arritmias ventriculares em geral e a TVNS em particular foram significativamente mais frequentes nos pacientes com maior grau de disfunção ventricular e se mostraram preditores de morte total e morte súbita na análise univariada. No entanto, quando incluída em análise multivariada com outras variáveis relevantes, a TVNS deixou de ser um preditor prognóstico, sendo a função ventricular o fator isolado mais importante tanto para predição de morte súbita como para mortalidade cardíaca e mortalidade total²⁵⁻³⁰.

Na doença de Chagas, o valor prognóstico independente da TVNS tem sido muito menos estudado. Em artigo recente sobre preditores de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica, Rassi et al.⁸ realizaram, através de pesquisa no PUBMED, uma revisão sistemática de todos os estudos observacionais em doença de Chagas publicados em qualquer língua, no período de 1985 a 2006. De 606 estudos potencialmente relevantes, apenas 12 realizaram modelos multivariados de regressão, fundamentais para definir preditores prognósticos independentes. A análise desses 12 estudos⁹⁻²⁰ demonstrou que o mais frequente e consistente preditor prognóstico foi a disfunção ventricular, avaliado através de ecocardiografia ou ventriculografia contrastada. Outros marcadores de disfunção ventricular, clínicos (IC classe funcional 3 e 4) e radiológicos (cardiomegalia) também foram independentemente associados a pior prognóstico.

Apenas dois desses estudos utilizaram monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas (Holter) na avaliação dos seus pacientes e puderam testar a presença de TVNS como preditor prognóstico nos seus modelos multivariados. No estudo de Carrasco et al.⁹, no qual 172 pacientes fizeram avaliação com Holter

de 24 horas, os preditores independentes identificados foram: presença de classe funcional 4, FC elevada e FE reduzida. Arritmia ventricular complexa (extra-sístolia multiforme e/ou pareada e/ou TVNS) não foi identificada como um preditor prognóstico na análise multivariada. Além disso, semelhante ao presente estudo, os autores também construíram curvas de sobrevida estratificadas pela fração de ejeção dicotomizada no ponto de corte de 30% e demonstraram que nos pacientes com FE >30%, a presença de arritmia ventricular complexa foi associada à maior mortalidade. Já no número mais reduzido de pacientes com FE abaixo de 30%, a curva de sobrevida foi semelhante, independente da presença de arritmia ventricular complexa.

É provável que nos pacientes com FE >30% do estudo de Carrasco et al., a presença de arritmia ventricular complexa tenha sido um marcador prognóstico simplesmente por se associar ao maior grau de disfunção ventricular. Isso ficou demonstrado nos resultados aqui encontrados, quando os pacientes foram dicotomizados em um ponto de corte de FE de 45%. No grupo com FE <45%, a presença de TVNS também foi associada à maior mortalidade, mas a FE média dos pacientes com a arritmia foi significativamente inferior quando comparada à dos pacientes sem TVNS, confirmando ser essa arritmia um marcador de disfunção ventricular.

O segundo estudo que avaliou o valor prognóstico da TVNS na cardiopatia chagásica crônica através de análise multivariada foi de Rassi et al.¹¹ que incluiu 424 pacientes submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica, ecocardiográfica, radiológica e de Holter de 24 horas. Após análise multivariada de Cox, foram identificados seis preditores prognósticos independentes: classe funcional 3 e 4 (NYHA), cardiomegalia no RX de tórax, alteração da contratilidade miocárdica (global ou segmentar) ao ecocardiograma, TVNS no Holter, baixa voltagem do QRS no ECG e sexo masculino. É importante ressaltar, no entanto, que nesse estudo o valor prognóstico da TVNS não foi ajustado para a função ventricular expressa de forma mais precisa, seja através da própria fração de ejeção como variável contínua seja de forma categorizada (para facilitar aplicação clínica) através de faixas de fração de ejeção ou de avaliação subjetiva ao eco bidimensional (normal, leve, moderada ou gravemente deprimida). A informação ecocardiográfica incluída no modelo multivariado foi apenas a de um exame normal ou alterado e, nessa situação, a TVNS pode ter sido selecionada justamente por ser um marcador de disfunção ventricular, como outras variáveis selecionadas pelo modelo. No presente estudo, isto foi confirmado ao se realizar o ajuste para

a função ventricular expressa de três formas distintas. Apenas quando a informação da função ventricular foi dicotomizada, a presença de TVNS permaneceu como preditor prognóstico. O uso clínico da fração de ejeção como variável contínua pode ser inviável, mas a utilização da fração de ejeção de forma categorizada permite sua aplicação clínica de forma satisfatória.

As características da coorte do presente estudo merecem alguns comentários. Os pacientes foram selecionados a partir de dois critérios distintos para a realização do Holter: como exame de rotina no período inicial de recrutamento, ou para avaliação de sintomas, a partir de 1993. Por não se tratar de um estudo de prevalência e devido à ausência de diferenças significativas no perfil de morbidade entre os dois grupos (rotina vs guiado por sintomas), acredita-se que isto não tenha prejudicado a análise do valor prognóstico da TVNS.

A presente coorte é constituída por um grupo bastante heterogêneo de pacientes com doença de Chagas, incluindo desde pacientes assintomáticos com ECG e ecocardiograma normais, até pacientes com ICC e grave disfunção ventricular. Essa heterogeneidade é uma característica da doença de Chagas na sua fase crônica, conferindo aos pacientes uma grande variabilidade prognóstica. Alguns estudos prognósticos têm excluídos pacientes com ECG normal. Na presente casuística, como em outros estudos, são encontradas alterações ecocardiográficas e presença de TVNS ao Holter mesmo em pacientes com ECG e RX de tórax normais, demonstrando a presença de cardiopatia, sem expressão eletrocardiográfica. Estudos de autopsias³¹ de pacientes com a forma "indeterminada" da doença de Chagas que faleceram de causas não-cardíacas têm revelado a presença de miocardite focal e de leve intensidade que não é detectada pelo ECG ou RX de tórax. Em função disso optou-se, como outros autores, por compor uma coorte constituída por pacientes com doença de Chagas, independente do padrão eletrocardiográfico. Acredita-se que assim a coorte fica mais representativa da doença de Chagas de uma forma geral, fazendo com que os resultados deste estudo possam ser aplicados ao grande contingente de pacientes infectados pelo *T. cruzi*, independente do seu padrão eletrocardiográfico.

Outro aspecto importante da coorte a ser discutido é o seguimento dos pacientes. O tempo médio (99 meses) bastante longo de acompanhamento é importante para o estudo da doença de Chagas, visto que esta é uma patologia de progressão lenta. Assim, um período de seguimento prolongado é desejável para que um número significativo de desfechos ocorra e permita

uma análise adequada. Por outro lado, esse tempo prolongado favorece a perda de seguimento, que foi relativamente elevada no presente estudo. A utilização dos modelos de Cox na análise estatística diminui a importância das perdas de seguimento, já que nesse modelo o que se avalia é o tempo até o evento e não simplesmente a presença ou ausência do desfecho. Além disso, a ausência de diferenças significativas no perfil de morbidade entre os pacientes com seguimento completo e aqueles com perda de seguimento sugere ausência de possíveis vieses que pudessem comprometer a avaliação do valor prognóstico da TVNS.

Conclui-se, assim, que nesta coorte de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, a presença de TVNS em Holter de 24 horas não foi um preditor independente de óbito, constituindo-se em um marcador de disfunção ventricular.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. WHO: Control of Chagas' disease. Second Report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series. 2002;905.
2. Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, et al. Chagas' disease: a clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation*. 2004;14:1035-1060.
3. Dias JCP. Cardiopatia chagásica: história natural. In: Cançado JR, Chuster M (eds). *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas de Pesquisa Médica; 1985:99-113.
4. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, et al. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985;80:73-80.
5. Espinosa R, Pericci L, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators in chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol*. 1991;30:195-202.
6. Xavier SS. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da doença de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
7. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):86-96.
8. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Predictors of mortality in chronic Chagas' disease. Systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-108.

9. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43:27-38.
10. Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108:305-12.
11. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
12. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB, et al. Predictors of mortality in chronic Chagas' heart disease: long term follow up of 987 subjects for up to 22 years. [Abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(suppl C):107C.
13. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol.* 1991;30:195-202.
14. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, et al. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med.* 1991;325:763-68.
15. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, et al. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology.* 1994;84:261-67.
16. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90: 3098-102.
17. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology.* 1996;87:481-87.
18. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography.* 1998;15:271-78.
19. Leite LR, Fenelon G, Simões Jr A, et al. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:567-73.
20. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas' disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90:655-60.
21. Teichholz LE, Kreulen T. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37:7-11.
22. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 1989;118:1259-265.
23. Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
24. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:742-49.
25. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, et al. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. *Circulation.* 1997;96:1888-892.
26. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. for the GESICA-GEMA Investigators. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. *Circulation.* 1996;94(12):3198-203.
27. Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 2003;108:2883-891.
28. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. on behalf of GISSI-2 Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI results. *Circulation.* 1993;87:312-22.
29. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, et al. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):942-47.
30. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation.* 2000;101:40-46.
31. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, et al. Anatomia patológica de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1981;76:189-97.