

Morte Súbita em Doença de Chagas – Conceitos Atuais e Perspectivas de Novos Avanços

Sudden Cardiac Death in Chagas Heart Disease- Current Concepts and Perspectives for New Advances

Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão, Elerson Arfelli, Marcelo Garcia Leal, José Antônio Marin Neto, André Schmidt

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – HC- FMRP-USP- Ribeirão Preto, SP, Brasil.

RESUMO

A Doença de Chagas atinge milhões de pessoas na América Latina e a evolução para cardiopatia crônica tem como seu principal desfecho a morte súbita cardíaca (MSC). Neste artigo, revisamos, sob a luz da medicina baseada em evidências, os principais aspectos sobre marcadores prognósticos clínicos e de imagem (especificamente a análise da fibrose em ressonância magnética) e terapêutica existente no tratamento e prevenção da MSC, como terapia farmacológica, evidências sobre dispositivos implantáveis e tratamento invasivo de arritmias ventriculares.

DESCRITORES: Morte Súbita; Cardiomiopatia Chagásica; Arritmias Cardíacas

ABSTRACT

Chagas disease affects millions of people in Latin America and its evolution to heart disease has the sudden cardiac death (SCD) as one main outcome. In this article, we sought to review the essential evidence-based aspects about prognostic markers and treatments for SCD, including pharmacological treatment, use of implantable devices and invasive treatment of ventricular arrhythmias.

KEYWORDS: Death, Sudden; Chagas Cardiomyopathy; Arrhythmias, Cardiac.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas, que atinge aproximadamente 5,7 milhões de pessoas na América Latina¹, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e leva a uma infecção crônica, por muitos anos, silenciosa clinicamente. Após sua fase aguda, comumente inaparente, 30-50% dos pacientes desenvolverão a forma de cardiopatia crônica, que possui três formas de apresentação clínica: síndrome arritmica, insuficiência cardíaca e complicações tromboembólicas sistêmicas e pulmonares.

As três, por mecanismos diversos, abreviam a sobrevida dos pacientes, e podem estar associadas ao principal desfecho da cardiopatia da Doença de Chagas (CDC): a morte súbita cardíaca (MSC)¹. Esta forma de apresentação tem chamado a atenção de diversas entidades médicas de âmbito mundial, por conta de seu desconhecimento em países onde a doença não é endêmica, mas com imigrantes de origem latina².

A MSC ocorre em pelo menos 50% dos pacientes e seu mecanismo, em geral, está relacionado a arritmias ventriculares complexas, como taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV)³, ainda que causas mais raras como bloqueios atrioventriculares avançados⁴ e mesmo ruptura do aneurisma de ponta⁵ tenham sido relatados. Frente a esse importante

desfecho, a comunidade científica vem buscando ferramentas para melhor estratificação de risco e para tratamento da MSC, porém estudos com adequada robustez de evidência são necessários para melhor manejo destes pacientes.

Neste artigo, revisamos as principais evidências existentes no âmbito da estratificação de risco, do tratamento farmacológico, do tratamento com dispositivos implantáveis e do tratamento de arritmias ventriculares refratárias (ablação e denervação simpática) no cenário de MSC da CDC e apresentamos algumas perspectivas de novos avanços para esta cardiopatia.

MARCADORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS E DE IMAGEAMENTO CARDÍACO

A manifestação da cardiopatia é muito variada, desde estágios leves até os muito graves e a identificação de preditores de risco que indiquem um prognóstico desfavorável no cenário de MSC vem sendo buscada desde as primordiais descrições iniciais de Carlos Chagas⁶. A imprevisibilidade da sua ocorrência é amplamente reconhecida e o predomínio em indivíduos masculinos parece indicar relação com atividade física de grau mais intenso, mas não há evidência conclusiva a este respeito^{3,7}.

Sua ocorrência na forma indeterminada também é controversa, e é possível que essa incidência não seja superior à de indivíduos sem a infecção, pareados por gênero⁸. Um dos trabalhos neste sentido foi publicado em 2006 por Rassi Jr et al.⁴, ao desenvolverem e validarem um escore de risco para MSC na CDC, com base em sinais clínicos e laboratoriais, amplamente disponíveis e submetidos a análises multivariadas. Nesta coorte, foram identificados 6 fatores prognósticos independentes e cada fator recebeu uma pontuação proporcional de risco: classe funcional III e IV na *New York Heart Association* (NYHA) – 5 pontos; cardiomegalia na radiografia de tórax – 5 pontos; disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma – 3 pontos; taquicardia ventricular não sustentada no Holter de 24h – 3 pontos; baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma de 12 derivações – 2 pontos; e sexo masculino – 2 pontos.

Com a pontuação, o paciente é classificado em: risco baixo (0 a 6 pontos - 10% de mortalidade em 10 anos), intermediário (7 a 11 pontos - 44% de mortalidade em 10 anos) e alto (12 a 20 pontos - 84 % de mortalidade em 10 anos). O escore de Rassi vem sendo largamente utilizado na estratificação de risco de morte total destes pacientes mas sabemos que a MSC também atinge pacientes de baixo risco por esse valioso critério.

Considerando o fato de que as taquiarritmias potencialmente letais apresentam como mecanismo principal os fenômenos de reentrada e que estes estão fortemente vinculados à existência de áreas de fibrose miocárdica, a busca por métodos capazes de identificar a fibrose ou suas consequências (por exemplo, alterações de mobilidade segmentar) trouxe recentemente algumas contribuições significativas. Em primeiro lugar, foi recentemente publicado o subestudo ecocardiográfico do projeto BENEFIT⁹. Os autores verificaram que a presença de alterações da mobilidade segmentar em qualquer grau era marcador prognóstico para mortalidade. Especificamente, verificaram que quanto maior o número de segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo com algum grau de disfunção, maior a ocorrência de taquicardia ventricular não sustentada ao Holter, e também pior o prognóstico em seguimento de cerca de 5 anos. Tais resultados sugerem que áreas de fibrose, responsáveis pela disfunção contrátil, apresentam relação direta com a ocorrência de eventos arrítmicos. E também ampliaram a compreensão de que mesmo com a função global ventricular esquerda preservada, alguns pacientes apresentaram maior risco, pois na confecção do escore de Rassi o trabalho original não distinguia essas alterações da disfunção global.

Considerando que a ressonância magnética cardíaca (RMC) constitui em método bem estabelecido para caracterizar a presença e extensão da fibrose miocárdica e seu potencial arrítmico, diversos estudos investigaram a relevância da presença de fibrose no prognóstico da CDC. Inicialmente, Rochitte et al.¹⁰ encontraram relação entre o grau de fibrose e a ocorrência de taquiarritmias ventriculares na CDC. Mais recentemente, Tassi et al.¹¹ verificaram que, mesmo em corações sem disfunção contrátil significativa, a presença de fibrose identificada pelo realce tardio associava-se à ocorrência de arritmia ventricular. Volpe et al.¹² em nossa Instituição, estudando longitudinalmente coorte de 140 pacientes com CDC e determinaram que a presença de fibrose identificada pela RMC está associada significativamente com superveniência

de eventos adversos graves (morte cardiovascular, taquicardia ventricular sustentada e hospitalizações).

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Na esfera terapêutica, o tratamento farmacológico apresenta limitações tanto em opções medicamentosas como quanto ao seu real valor prognóstico. Inexistem demonstrações claras de eficácia e de efetividade do tratamento medicamentoso específico na redução da MSC. Uma subanálise do REMADHE trial¹³, que avaliou a influência dos betabloqueadores adrenérgicos em mortalidade e transplante cardíaco, com foco na CDC, aventou a hipótese de benefício quanto à sobrevivência, em pequeno grupo de 68 pacientes, 14,9% do total englobado no estudo geral.

Entretanto, é plausível que o efeito notado decorra de melhor controle da disfunção ventricular, determinando uma melhora na sobrevida por efeito não antiarrítmico direto, como já demonstrado em outras cardiopatias¹⁴; assim, há indicações claras de que um tratamento medicamentoso otimizado reduza a ocorrência de MSC em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁵.

No que tange ao uso da amiodarona, apenas pequenos estudos observacionais na CDC foram realizados¹⁶⁻¹⁸ demonstrando redução na densidade temporal de eventos extrassistólicos ventriculares, contudo, são relatos sem duração suficiente para avaliação de impacto em sobrevida. Recente metanálise concluiu pela ausência de evidências claras de benefício na redução da MSC, ainda mais considerando-se que os 9 estudos avaliados foram realizados entre os anos 1980 e 1990, quando o tratamento otimizado da insuficiência cardíaca não era a regra¹⁹. Em acordo com as atuais diretrizes brasileiras e com fundamentação em baixo nível de evidências, a amiodarona está indicada para portadores de disfunção ventricular que apresentem taquicardia ventricular sustentada ou não²⁰.

O surgimento do CDI (cardioversor-desfibrilador implantável) abriu, em teoria, campo para sua utilização na CDC, considerando a eficácia demonstrada em estudos com cardiopatia isquêmica e em outras miocardiopatias dilatadas²¹. Contudo, até o momento, inexistem estudos que tenham avaliado sua utilização na prevenção primária da MSC na CDC, semelhantes aos já realizados no caso da cardiopatia isquêmica e de outras miocardiopatias não isquêmicas.

Em que pese a opinião de alguns autores que consideram que a transposição de tais resultados para a CDC deva ser realizada²², a noção mais cientificamente defensável é de que estudos dirigidos a esta população são mandatórios para uma indicação mais abalizada de prevenção primária de MSC^{23,24}. Desse modo, não há diretriz estabelecida para a prevenção primária da MSC nesta cardiopatia. O estudo CHAGASICS, em andamento, possivelmente sanará esta dúvida, já que randomiza pacientes com CDC e escore de Rassi ≥ 10 e taquicardia ventricular não sustentada ao Holter de 24 horas para prevenção primária de MSC em dois braços de tratamento: amiodarona ou CDI²⁵.

A indicação de CDI é considerada usualmente como estratégia terapêutica defensável para prevenção secundária de MSC nesta população, não obstante a existência de resultados conflitantes neste contexto²⁶. A Diretriz Latino Americana para o diagnóstico e tratamento da Cardiopatia

Chagásica indica o CDI como classe I, com nível de evidência C (consenso de *experts*) para pacientes recuperados de morte súbita independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e em pacientes com taquicardia ventricular sincopal documentada e FEVE <0,35. Nessa diretriz coloca-se como ressalva explícita o fato de inexistirem à época de sua elaboração estudos randomizados que sustentassem robustamente essa indicação, havendo somente relatos de casos e estudos observacionais de pequeno porte com resultados discutíveis²⁰.

Os resultados dos estudos sobre prevenção secundária têm se mostrado controversos na CDC. O estudo de Cardinali-Neto et al.²⁷, que relatou sobre 90 pacientes com CDC e CDI implantado, apresentou mortalidade extremamente elevada (18% no primeiro ano), mesmo em indivíduos em classe funcional NYHA I antes do implante do CDI, e com função ventricular sistólica relativamente preservada. Essa notavelmente elevada mortalidade esteve relacionada com a ocorrência de choques repetidos (cuja razão não foi esclarecida), apesar do uso de amiodarona em todos os pacientes.

Por outro lado, Muratore et al.²⁸, em registro internacional, verificaram uma menor taxa de mortalidade (6,7% em seguimento médio de 1 ano) indicando que o CDI poderia ser benéfico. Também Martinelli Filho et al.²⁹, apresentaram os resultados de uma coorte de 116 pacientes com CDC tratados por CDI para prevenção secundária, encontraram mortalidade total anual de 7,1%. Nesta série relatou-se que a classe funcional NYHA avançada e fração de ejeção ventricular esquerda deprimida foram marcadores independentes do risco de morte em seguimento de quase 4 anos.

Mais recentemente, Barbosa et al.³⁰ sugeriram, com base em estudo comparativo de duas coortes de pacientes tratados com CDI, uma delas composta por pacientes com CDC, para prevenção secundária, que o implante de CDI estaria plenamente justificado na CDC; seu argumento foi embasado na constatação de que nessa coorte de pacientes com CDC verificou-se o dobro de eventos (compostos de terapia apropriada pelo CDI e desta seguida de óbito) comparativamente a um grupo de pacientes com miocardiopatia dilatada de outras etiologias.

A despeito de a mortalidade neste estudo ter, como no estudo prévio de Cardinali et al., sido bastante elevada (12,3% para um seguimento mediano de 8,7 meses), esses autores ainda se comprometeram com a conclusão genérica de que não seria apropriado, e talvez antiético realizar estudos clínicos randomizados para prevenção secundária com CDI na CDC³⁰. Tal afirmação foi refutada com argumentação mais convincente²⁶, mas o debate permanece estabelecido pela posição renitente, embora pouco fundamentada, daqueles autores³¹.

Em 2014, dois outros estudos observacionais acrescentaram novos dados. O primeiro é único até o momento a utilizar comparação de coorte de portadores de CDC tratados com CDI com série histórica de outros pacientes tratados com amiodarona evidenciou benefício do CDI em relação ao tratamento farmacológico isolado. Os dados sugeriram redução de risco relativo, de 72% em mortalidade por todas as causas e 95% em MSC no grupo CDI com uso amiodarona, sendo que essa superioridade em termos de sobrevida ocorreu notadamente no subgrupo de portadores de FEVE < 40%³².

O segundo estudo avaliou coorte de 65 pacientes com CDC tratados com CDI para prevenção primária ou secundária

(31 ressuscitados de morte súbita) e seguidos após o implante por 40 meses (\pm 26,8); 36,5% dos pacientes receberam terapia apropriada, e a mortalidade anual foi de 6,1%; descreveu-se, ainda, que a disfunção ventricular (FEVE < 30%) acentuada e o baixo nível educacional foram fatores associados ao mau prognóstico³³.

Aspecto dos mais relevantes no contexto, e negligenciado em várias das publicações acima, diz respeito ao comportamento das arritmias ventriculares nesta população, bem como ao tipo de terapia entregue para seu término e efetivo controle. Novamente, os estudos são escassos, de pequena monta, e sem detalhamento das arritmias ocorridas e das terapias entregues pelos dispositivos implantados. Estudo de Martinelli Filho et al.³⁴, em 2000, comparou a probabilidade de não ocorrência de arritmia ventricular ameaçadora à vida (definida como intervalo RR < 315 ms) entre pacientes com CDC e grupo com miocardiopatias isquêmica ou dilatada idiopática, ambos os grupos com portadores de CDI. A probabilidade cumulativa de não ocorrência, ao final de 2 anos, foi 0% para o grupo de com CDC, enquanto que, para o grupo controle, foi de 40%. Os mesmos autores, em coorte de pacientes com CDC e CDI para prevenção secundária, apresentada em 2012, definiram as janelas adequadas de terapias do CDI como: para TV padrão (intervalo RR entre 400 e 300 ms), terapia de estimulação antitaquicardia (ATP); e, na contingência de não reversão com a ATP, choque desfibrilador; para a FV (intervalo RR < 300 ms), terapia com choque apenas. De acordo com esses critérios, a maioria dos pacientes recebeu choque apropriado (339 choques apropriados no total), porém apenas 4 pacientes receberam terapia de estimulação antitaquicardia com reversão da arritmia²⁹. Contudo, não houve nesse estudo descrição clara do tipo de terapia de estimulação antitaquicardia programada nem do que poderia justificar a baixa efetividade desta.

Em contrapartida, estudos em miocardiopatias isquêmicas e não isquêmicas (excluindo-se a CDC) já demonstraram a eficácia de se priorizar a terapia de estimulação antitaquicardia, mesmo em arritmias ventriculares mais rápidas, sem piora de prognóstico, com manutenção da segurança e com melhora na qualidade de vida^{35,36}. O estudo PainFree RX II randomizou portadores de CDI em dois grupos: terapia inicial com ATP padronizada ou terapia inicial com choque, em taquicardias ventriculares rápidas (entre 188 e 250 bpm). A terapia de estimulação antitaquicardia foi altamente eficaz, segura e com melhora em qualidade de vida, sendo que, neste grupo, houve redução de 70% no número de choques entregues.

Assim, há nitidamente problemas em caracterizar adequadamente a evolução clínica de portadores de CDC com CDI para profilaxia secundária, pois existe grande variabilidade nas amostras até o momento avaliadas. Como exposto acima, discute-se inclusive a necessidade de estudos randomizados nesse contexto. A despeito disto, o acúmulo de informações sobre prevenção secundária e as características dos eventos que ocorrem após instalação de CDI parecem ser muito relevantes, dada a grande variabilidade observada até o momento, e o grande potencial de auferir-se mais informação vital para o desempenho apropriado dos dispositivos, em grupo de pacientes com CDC assim tratados.

Em estudo observacional de nossa Instituição, publicado em 2018, por Pavão et al.³⁷, demonstraram em um grupo de 112 pacientes com CDC e CDI para prevenção secundária de

MSC, a mortalidade anual foi de 8,4%, a maioria relacionada à progressão de IC e a eventos não cardíacos, sendo significativamente maior em pacientes com FE<45% pela análise multivariada. Neste estudo a MSC ocorreu em 4,5% dos pacientes, o que é uma baixa incidência de MSC comparando-se com estudos sem implante de CDI, assim sugerindo-se a eficácia do CDI em prevenir a MSC e possivelmente associado à terapia medicamentosa otimizada. Os primeiros eventos arrítmicos foram basicamente taquicardia ventricular (76,3%), com terapia com ATP efetiva em 49% dos eventos, sendo que em 12% houve reversão espontânea da arritmia.

Portanto, é importante reconhecer que o modo como são programados os CDI influenciam significativamente no resultado dos estudos e, até o presente momento, inexistem dados conclusivos sobre o tipo de arritmia ventricular que desencadeia tratamento elétrico, a melhor forma de programação da ATP e os resultados de longo prazo na prevenção da MSC na Doença de Chagas assim tratada com o dispositivo elétrico.

Sendo a CDC altamente fibrosante comparativamente a outras cardiopatias³⁸, a elevada ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente letais em portadores de CDI é um componente fisiopatológico muito logicamente esperado. Considerando que a ocorrência repetitiva de descargas do CDI é determinante para a necrose miocárdica e consequente elevação dos níveis plasmáticos de troponina³⁹, assim vinculando-se à deterioração da função cardíaca, é de suma importância que um controle adequado do paciente seja fundamentalmente aperfeiçoado com programação do dispositivo, de modo a minimizar as descargas do CDI.

O tratamento específico das arritmias ventriculares na tentativa de diminuição de choques do CDI tem se embasado na ablação dos circuitos de reentrada das TV. A técnica de ablação epicárdica é muito utilizada, tendo em vista que a prevalência de circuitos epicárdicos em CDC é alta (37%)⁴⁰. Em pacientes com CDI, recebendo choques a despeito da terapia medicamentosa otimizada, os resultados visando ao término das arritmias, a curto e médio prazo, relatados da ablação epicárdica e endocárdica em pequeno grupo de pacientes, foram satisfatórios⁴¹.

Outra modalidade terapêutica em surgimento é a denervação simpática para pacientes com arritmias ventriculares refratárias inclusive à ablação dos circuitos de reentrada. Na literatura existem resultados animadores, porém preliminares, com a denervação renal⁴² e cardíaca⁴³. Esta modalidade terapêutica poderia ser utilizada em casos não responsivos à ablação dos circuitos malignos.

Considerando que o controle da disfunção ventricular reduz a ocorrência de MSC, a utilização da ressincronização cardíaca (TRC) tem sido aventada e testada. Os resultados de pequenos estudos observacionais são pouco animadores e com resultados pouco esclarecedores. Araújo et al.⁴⁴, descreveram estudo com amostra de 72 portadores de CDC tratados por meio de TRC, apresentaram excelente resposta clínica à TRC com 87% dos indivíduos em classe funcional I ou II, mas não verificaram efeito substancial de redução de mortalidade (34,7% em seguimento médio de 46,6 meses) e não compararam respondedores com não respondedores. Outro estudo, com 50 pacientes com CDC que foram submetidos a implante de TRC, observou melhora de classe funcional e de

FEVE, porém também não obteve benefício em sobrevivência, e nem comparou os respondedores e não respondedores⁴⁵. Já Martinelli Filho et al.⁴⁶ apresentaram resultado de uma coorte comparando-se desfechos em pacientes submetidos a TRC por CDC, cardiomiopatia isquêmica e dilatada por outras etiologias. O grupo com CDC e TRC apresentou risco duas vezes maior de mortalidade comparado aos dois outros grupos ($p<0,001$).

CONCLUSÃO

Verificamos que a ocorrência de MSC na CDC é inequívoco motivo para investigações de marcadores clínicos e laboratoriais e de métodos terapêuticos avançados. Contudo, não existe, com raríssimas exceções, adequada sistematização para se realizarem estudos randomizados multicêntricos com objetivos claros e amostragem apropriada, capazes de esclarecer e tratar as peculiaridades existentes nesta entidade nosológica de elevado custo social e econômico.

REFERÊNCIAS

1. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33-43. PMID: 25671846
2. Dyer O. Undiagnosed Chagas disease is causing sudden cardiac deaths, warns American Heart Association. *BMJ.* 2018;362:k3658.
3. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96. PMID: 11175486
4. Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(1):3-4. PMID: 1341144
5. Oliveira JS, Barbieri Neto J. Chagasic cardiopathy. Rupture of the apical aneurysm. *Arq Bras Cardiol.* 1970;23(5):335-8.
6. Chagas C. O mal de Chagas. *Arch Soc Med Cir São Paulo.* 1912;3:34-66.
7. Lopes ER, da Cunha LF, dos Santos TA, Resende AV, Jorge BH, Salomão LA, et al. Daily and weekly circadian variations in sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1993;61(6):345-8. PMID: 8204069
8. Macêdo V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl 1:311-6.
9. Schmidt A, Dias Romano MM, Marin-Neto JA, Rao-Melacini P, Rassi A Jr, Mattos A, et al.; BENEFIT Investigators. Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Nov 9. pii: S0894-7317(18)30504-2.
10. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8. PMID: 16226184 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.067>
11. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):456-64. PMID: 24918912 DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20140052>
12. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2567-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.035>
13. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):82-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035>
14. Al-Gobari M, El Khatib C, Pilon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-52>

15. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *New Eng J Med*. 2017;377(1):41-51. PMID: 28679089 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>
16. Rassi Junior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Junior L, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):377-87. PMID: 8728815
17. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 1990;54(6):367-71. PMID: 2288524
18. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lazzari JO, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*. 1984;107(4):656-65. PMID: 6702559 DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90311-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90311-9)
19. Stein C, Migliavaca CB, Colpani V, da Rosa PR, Sganzerla D, Giordani NE, et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(8):e0006742.
20. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
21. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1318-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.017>
22. Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;150(1):94-5. PMID: 21497920 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.03.036>
23. Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart*. 2009;95(7):524-34. PMID: 19131444
24. Rassi A Jr. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas heart disease: misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1241-3. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01011.x>
25. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. Chronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2013;166(6):976-82.e4.
26. Rassi A Jr, Rassi A. Another disappointing result with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(9):1383. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eut092>
27. Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1236-40.
28. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11(2):164-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eun325>
29. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in chagas' heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):1040-5. PMID: 22727179 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.040>
30. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eut011>
31. Barbosa MP, Rocha MO, Lombardi F, Ribeiro AL. ICDs in Chagas heart disease: the standard treatment for secondary prevention of sudden death. *Europace*. 2013;15(9):1383-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eut123>
32. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace*. 2014;16(5):674-80. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eut422>
33. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro MD, Neto AC, Daher Ede F, Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas Disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(6):751-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.12342>
34. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1944-6.
35. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, Stark AJ, Koehler JL, Chisner MB, et al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(7):796-801. PMID: 11502705 DOI: <https://doi.org/10.1161/hc3101.093906>
36. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al.; PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004;110(17):2591-6. PMID: 15492306 DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145610.64014.E4>
37. Pavão MLRC, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Rassi A Jr, Pazin-Filho A, Pavão RB, et al. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(6):583-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/pace.13333>
38. Rossi MA. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. *Int J Cardiol*. 1998;66(2):183-94. PMID: 9829333 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(98\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00208-3)
39. Miranda CH, Schmidt A, Pazin-Filho A. Prognostic evaluation of the troponin I elevation after multiple spontaneous shocks of the implantable cardioverter/defibrillator. *Am J Emerg Med*. 2014;32(9):1085-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.053>
40. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):524-8. PMID: 25004413 DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20140082>
41. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich Cde O, Dalegrave C, Hernandez V, Mesas CE, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(3):195-205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9433-4>
42. Armaganian LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-Month Outcomes in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Undergoing Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.03.012>
43. Saenz LC, Corrales FM, Bautista W, Traina M, Meymandi S, Rodriguez DA, et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1388-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.014>
44. Araujo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):31-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140008>
45. Menezes Junior ADS, Lopes CC, Cavalcante PF, Martins E. Chronic Chagas Cardiomyopathy Patients and Resynchronization Therapy: a Survival Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):82-8. DOI: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0134>
46. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, Martins SAM, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *Europace*. 2018;20(11):1813-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eux375>