

Preditores para desenvolvimento de arritmia ventricular maligna na cardiopatia chagásica: protocolo de estudo caso-control

Predictors for development of malignant ventricular arrhythmia in Chagas heart disease: case-control study protocol

Bárbara Carolina Silva Almeida¹, Priscila Isa de Resende¹, Laura Lopes Nogueira Pinto², André Assis Lopes do Carmo³, Manoel Otávio da Costa Rocha⁴, Antônio Luiz Pinho Ribeiro⁵

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas acomete três a quatro milhões de brasileiros. O curso clínico da doença é extremamente variável e aproximadamente um terço dos pacientes infectados desenvolve doença cardíaca potencialmente letal, incluindo arritmias ventriculares malignas e insuficiência cardíaca. Os mecanismos eletrofisiológicos mais frequentemente envolvidos na morte súbita nos chagásicos são representados pela taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. **Objetivo:** Descrever protocolo de estudo que busca preditores da evolução para a morte por arritmia na doença de Chagas. **Metodologia:** Está sendo estudada a associação de arritmias malignas com marcadores relacionados à repolarização ventricular (microalternância de onda T e intervalo Tpeak a Tend - TpTe) e aqueles relacionados ao parasitismo e à inflamação, além dos marcadores clássicos de risco na cardiopatia chagásica. Trata-se de estudo do tipo caso-control e a amostra estimada foi de 240 pacientes chagásicos, sendo 120 casos (arritmia ventricular) e 120 controles (sem arritmia ventricular). Esses pacientes são submetidos a: entrevista médica e exame físico; eletrocardiograma, com medida do intervalo TpTe na derivação V5; ecocardiograma, holter de 24h e teste ergométrico; dosagem de TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL-6, MCP-1 e RANTES, BDNF, NT-proBNP e de PCR para *Trypanosoma cruzi*. **Resultados e conclusões:** O presente estudo pretende fornecer informações acerca da fisiopatologia e mecanismos patogênicos das arritmias malignas na doença de Chagas. A identificação de marcadores não invasivos de risco para morte súbita tornará possível a identificação de subgrupos que se beneficiam do implante de CDI.

Palavras-chave: Cardiomiopatias; Doença de Chagas; Mortalidade; Morte Súbita; Desfibriladores Implantáveis.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease affects three to four million Brazilians. The clinical course of the disease is extremely variable, and about one third of infected patients develop life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias and heart failure. The electrophysiological mechanisms most frequently associated with sudden death in Chagas disease are represented by ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. **Objective:** To study predictors of progression to death from arrhythmia in Chagas disease. **Methodology:** It is being studied the association of markers of malignant arrhythmias related to ventricular repolarization (micro-alternation of the T wave interval and Tpeak to Tend - TpTe) and those related to parasitism and inflammation, in addition to the classical risk markers in Chagas heart disease. This is a case-control study and the sample was estimated at 240 chagasic patients, 120 cases (ventricular arrhythmias) and 120 controls (without ventricular arrhythmias). These patients are being subjected to: medical interview and physical examination; Electrocardiogram, with measurement TpTe interval in lead V5; echocardiogram, Holter 24-hour stress test; determination of TNF sTNFR1, sTNFR2, IL-6, MCP-1 and

Instituição:
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Antônio Luiz Pinho Ribeiro
E-mail: tom@hc.ufmg.br

RANTES, BDNF, NT-proBNP and PCR for Trypanosoma cruzi. Results and Conclusions: The present study aims to provide information about the pathophysiology and pathogenetic mechanisms of malignant arrhythmias in Chagas disease. The identification of non-invasive markers of risk for arrhythmic death will make possible to identify patients who benefit from ICD implantation.

Key words: Cardiomyopathies; Chagas Disease; Mortality; Death, Sudden; Defibrillators, Implantable.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, é um grande problema médico-social no Brasil. A doença apresenta elevada morbimortalidade e consequente impacto socioeconômico. Implica internações, absenteísmos, incapacidade física e mortes precoces. Acomete três a quatro milhões de brasileiros e oito a dez milhões de pessoas no mundo. O curso clínico da doença é extremamente variável e não são bem estabelecidos fatores determinantes para a progressão da doença da forma indeterminada, totalmente assintomática e com prognóstico excelente,¹ para formas com pior prognóstico.

Estima-se que cerca de 20 a 40% dos indivíduos infectados irão desenvolver cardiopatia crônica,² caracterizada por miocardite crônica, fibrose miocárdica extensa, lesão do sistema de condução e ampla redução do número de neurônios cardíacos, com deterioração progressiva da função cardíaca e aparecimento de arritmias ventriculares malignas.³ Sua patogênese envolve persistência do parasita em tecido cardíaco e lesão miocárdica imunomediada. A apresentação típica da doença cardíaca inclui três síndromes básicas: insuficiência cardíaca, tromboembolismo e arritmias cardíacas.⁴⁻⁶

A morte súbita, na cardiopatia avançada ou não, é um dos fenômenos característicos da doença de Chagas desde suas descrições iniciais. Os mecanismos eletrofisiológicos mais frequentemente envolvidos nesse fenômeno são a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV). Mais de 50% da mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca é atribuível à morte súbita cardíaca.^{7,8}

O cardiodesfibrilador implantável (CDI) é uma estratégia terapêutica bem aceita para a prevenção secundária da morte súbita por fibrilação ventricular em pacientes chagásicos. Entretanto, o implante de CDI para a prevenção primária nos pacientes com cardiopatia chagásica não é bem estabelecido. O uso indiscriminado do CDI não é custo-efetivo e é economicamente inviável.⁹ Seu implante é um procedimento in-

vasivo, com riscos intrínsecos (choques inapropriados, pró-arritmias, complicações per e pós operatórios, problemas com os eletrodos, infecção) e que pode levar a depressão, ansiedade e piora da qualidade de vida do paciente.^{10,11} Aproximadamente 1/3 dos pacientes que recebem o implante de CDI apresentará algum efeito adverso.¹² Além disso, não há forma adequada de definir qual paciente chagásico está em risco maior para o desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas, que se beneficiaria realmente da prevenção primária.

Diversas variáveis têm sido descritas como marcadores para mortalidade na doença de Chagas. Entretanto, nesses estudos prognósticos, as populações são heterogêneas e incluem pacientes sem envolvimento cardíaco aparente e, também, pacientes em estágio variado de doença cardíaca,¹³ e quase a totalidade deles utilizou como desfecho a mortalidade geral e não a morte arritmica.⁴ Taquicardia ventricular não sustentada ao holter ou ao teste ergométrico,¹⁴⁻¹⁶ potenciais tardios ao ECG de alta resolução,¹⁶ taquicardia ventricular induzida ao estudo eletrofisiológico,¹⁷ prolongamento do intervalo QT ou aumento de sua dispersão¹⁸ e, mais recentemente, a variabilidade da amplitude da onda T¹⁹ e níveis elevados de BNP²⁰ são algumas das variáveis relacionadas ao risco aumentado de morte, com a capacidade ainda desconhecida para o desfecho de morte por arritmias ventriculares malignas.

Embora várias características clínicas, como idade, classe funcional e disfunção ventricular esquerda tenham sido avaliadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de arritmias fatais, a sensibilidade e a especificidade de qualquer teste isolado para prever arritmias fatais são limitadas.²¹

Há considerável interesse no desenvolvimento de estratégias capazes de prever a evolução para a morte súbita por arritmias malignas na doença de Chagas; e o estabelecimento de estratificação de risco para tal evolução é necessário para viabilizar uma possível estratégia terapêutica de prevenção primária com o implante do CDI.

OBJETIVO

Buscar preditores da evolução para a morte por arritmia na doença de Chagas para, assim, selecionar de forma adequada os pacientes para o implante do CDI. Enfatizar-se-á o estudo de marcadores relacionados à repolarização ventricular (microalternância de onda T e intervalo Tpeak a Tend - TpTe) e aqueles relacionados ao

parasitismo (PCR quantitativo) e à inflamação (TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL-6, MCP-1 e RANTES e BDNF), além dos marcadores clássicos de risco na cardiopatia chagásica.

Marcadores relacionados à repolarização ventricular

A - Microalternância de onda T: a microalternância de onda T foi descrita em 1994 como um método simples e eficaz de prever o risco de morte súbita na cardiopatia isquêmica.²² O teste de microalternância de onda T é um exame fácil de realizar, não invasivo, com sensibilidade e especificidade adequadas para prever arritmias fatais. O sistema HearTwave® II é capaz de identificar microalternância de onda T que, por sua vez, associa-se fortemente ao aparecimento de taquiarritmias ventriculares fatais,²³⁻²⁵ em diferentes condições clínicas. Em metanálise recente, concluiu-se que a microalternância de onda T tem poder preditor elevado tanto na cardiopatia isquêmica como em outras cardiopatias, com valor preditivo negativo de 97% e risco relativo de 3,7.²⁶ Entretanto, não existem estudos sobre o valor prognóstico da microalternância de onda T na cardiopatia chagásica.

B - Intervalo TpTe: o intervalo medido do pico da onda T ao final onda T no ECG de 12 derivações (Tpeak to Tend, TpTe) é uma medida da dispersão da repolarização transmural do ventrículo esquerdo e seu prolongamento representa um período de potencial vulnerabilidade para a ocorrência de arritmias ventriculares reentrantes.^{27,28} O intervalo TpTe tem sido associado ao aumento de mortalidade nas síndromes do QT longo adquirido e congênito,²⁹ na cardiomiopatia hipertrófica com mutação na troponina I,³⁰ em pacientes submetidos à angioplastia primária por infarto agudo do miocárdio³¹ e também na população geral.³² No entanto, não há qualquer informação correlacionando o intervalo TpTe com a ocorrência espontânea de arritmias ventriculares malignas na doença de Chagas.

Marcadores relacionados ao parasitismo e à inflamação

A maioria dos estudos citados avaliou a importância de marcadores primariamente cardiológicos, sendo que outros fatores têm sido pouco estudados,

em especial no tocante aos eventos arrítmicos. Assim, sabe-se que os níveis circulantes de marcadores inflamatórios estão aumentados na cardiopatia chagásica^{33,34} e que podem estar relacionados ao prognóstico adverso.³⁵ Em outras cardiopatias, elevados níveis de marcadores pró-inflamatórios e de NTproBNP relacionaram-se a alta frequência de tempestades elétricas em portadores de CDI.³⁶ Sua relação com a arritmia ventricular na cardiopatia chagásica é ainda incerta.

Em modelos experimentais, infiltrado inflamatório relaciona-se ao parasitismo tecidual,^{37,38} fenômeno hoje reconhecidamente importante na fisiopatologia da doença de Chagas.³⁹ Alguns autores postulam que a intensidade do parasitismo tecidual é um importante marcador prognóstico, o que serviu de base lógica para a realização de um grande estudo terapêutico aleatorizado de tratamento específico com benzonidazol na cardiopatia chagásica, o estudo BENEFIT, ainda em curso.⁴⁰ É uma hipótese atraente que focos de miocardite relacionados ao parasitismo tecidual de baixa intensidade, associados à fibrose, constituam-se em substrato eletrofisiológico para a gênese das taquiarritmias ventriculares malignas. Desse modo, o estudo das relações entre carga parasitária, marcadores de inflamação e arritmias ventriculares malignas tem importância não só para a eventual estratificação de risco, mas também para avanço no conhecimento da fisiopatologia da doença de Chagas.

METODOLOGIA

Tipo de desenho: observacional, caso-controle

Seleção de amostra

A população em estudo consiste de pacientes chagásicos ambulatoriais e internados, com indicação de CDI para profilaxia secundária (casos), com implante autorizado pela comissão de alta complexidade do SUS, segundo a Portaria nº 152, de 8 de março de 2007, e pacientes chagásicos ambulatoriais, sem história prévia de arritmia ventricular sustentada (controles).⁴¹

Crítérios de inclusão

- maior de 18 anos de idade;
- sorologia positiva para doença de Chagas;

- pacientes que apresentaram taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular, com indicação de CDI como profilaxia secundária de morte súbita conforme portaria do SUS (casos);⁴¹
- pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica definida, sem história de arritmias ventriculares malignas, acompanhados no ambulatório de Doenças Infetoparasitárias (controles).

Critérios de exclusão

- recusa a assinar o termo de consentimento;
- doenças sistêmicas associadas.

Plano de coleta dos dados

O recrutamento dos pacientes está sendo feito no Laboratório de Marca-passo do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC-UFMG, nos leitos da Cardiologia do HC-UFMG e no ambulatório de Doenças Infetoparasitárias do HC-UFMG. Ao primeiro contato com o pesquisador responsável, os indivíduos selecionados receberam todas as informações sobre os procedimentos do estudo e apenas após concordarem com a proposta assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participação no projeto. Após a assinatura do termo de consentimento pós-informação, os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

- entrevista médica e exame físico padronizado, com ênfase na obtenção da classificação funcional (NYHA), uso de medicações antiarrítmicas e betabloqueadores e reconhecimento de marcadores de acometimento cardíaco (dispneia, síncope, palpitações, edema, elevação do pulso venoso jugular, B3, B4);
- anotação em questionário padronizado da entrevista médica citada, do exame físico e dos exames laboratoriais que o paciente possui;
- eletrocardiograma basal de 12 derivações, com interpretação padronizada conforme código de Minnesota e medida do intervalo TpTe na derivação V5;
- realização de ecocardiograma, holter de 24h e teste ergométrico com pesquisa de microalternância da onda T (MTWA);
- ecocardiograma com *strain* bidimensional;
- coleta de sangue para dosagem de TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL-6, MCP-1 e RANTES, BDNF, NT-proBNP e PCR quantitativo para *T. cruzi*⁴⁰.

Os pacientes chagásicos encaminhados para prevenção secundária de morte súbita foram alocados no grupo “caso”. Os pacientes do grupo-controle foram obtidos entre os pacientes sem arritmias ventriculares malignas (sem CDI), selecionados do Ambulatório de Doenças Infetoparasitárias.

Cálculo amostral e análise estatística

O desfecho de interesse é a arritmia maligna, definida por fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. As variáveis de interesse predefinidas (preditoras do desfecho de arritmia ventricular maligna) foram: intervalo TpTe, índice de microalternância de onda T, valores da PCR quantitativa e biomarcadores inflamatórios e NT-proBNP. As seguintes covariáveis foram consideradas na regressão logística: idade, sexo, duração do QRS, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao eco, taquicardia ventricular não sustentada ao holter e uso de medicação antiarrítmica e betabloqueadores.

O banco de dados foi montado em Epidata e a análise estatística feita pelo *software* SPSS versão 19.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Todos os dados foram expressos em média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil e número absoluto e percentagem. Para caracterização da amostra foi utilizada estatística descritiva. Os grupos foram comparados por testes estatísticos habituais para variáveis contínuas e categóricas (teste exato de Fisher, t de Student e Kruskal-Wallis). Utilizou-se regressão logística para a avaliação da associação entre as variáveis de interesse e o desfecho, ajustada para as covariáveis predeterminadas.

O cálculo amostral foi realizado a partir da estatística Wald, com a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. A magnitude do efeito e a variância foram extraídas de estudos similares e de dados ainda não publicados de estudos em andamento. Considerando-se erro alfa de 0,05 e beta de 0,20 (poder estatístico de 80%), obteve-se número total de 240 indivíduos, sendo 120 casos e 120 controles.

Questões éticas

O presente estudo está de acordo com os princípios éticos correntes e já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP 7918/12). Todos os pacientes foram convidados para participação vo-

luntária no estudo após esclarecimento e assinatura de termo de consentimento livre esclarecido.

Contribuições científicas

Esta pesquisa pretende fornecer informações acerca da fisiopatologia e mecanismos patogênicos das arritmias malignas na doença de Chagas, que ainda hoje é uma das causas mais importantes de morte precoce por doenças infecciosas no país.

A identificação de marcadores não invasivos de risco para morte súbita torna possível identificar subgrupos que merecem atenção médica especial, direcionando condutas que objetivam prevenir a evolução para o óbito. A melhoria dos métodos de predição de risco arritmico na doença de Chagas tem implicações clínicas diretas e pode ser transposta a prática médica.

O estudo trabalha com originalidade ao incluir na avaliação da cardiopatia chagásica o uso de técnicas na fronteira do conhecimento em nosso meio. Outra inovação que o estudo se propõe é o fato de buscar fatores de risco para a morte súbita por arritmia maligna nos chagásicos, sendo que os fatores de risco de morte já estabelecidos na doença de Chagas referem-se a risco de mortalidade geral, e não a risco de morte arritmica.

Ao se conseguir estabelecer fatores de risco para morte arritmica, o implante de cardiodesfibrilador poderá ser mais bem avaliado na estratégia de prevenção primária de morte súbita. Por fim, é absolutamente original a relação entre os marcadores inflamatórios e a parasitemia com arritmias malignas, o que certamente representa uma questão com amplas implicações fisiopatológicas e terapêuticas na doença de Chagas.

REFERÊNCIAS

- Ribeiro AL, Rocha MO. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(3):301-14.
- Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy - Where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52:300-16.
- Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic Chagasic cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(Suppl. 1):159-66.
- Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5(4):727-43.
- Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug; 115(1-2):5-13.
- Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci.* 2003; 8:e44-e54.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, *et al.* Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986; 314:1547-52.
- Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, *et al.* The CHF-STAT Investigators. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1996; 93(21):28-34.
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced dysfunction. *Circulation.* 1993; 88:2953-61.
- Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, *et al.* B-Type natriuretic peptide sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 105:2392-7.
- Sears SF, Todaro JF, Urizar G. Assessing the psychosocial impact of the CDI: a national survey of implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23:939-45.
- Rosenqvist M1, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. *Circulation.* 1998; 98:663-70.
- Nunes MCP, Carmo AAL, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(9):1173-84.
- Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(8):799-808.
- Rocha MO, Ribeiro AL. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(23):2488-9.
- Ribeiro AL, Cavalcanti PS, Lombardi F, Nunes MD, Barros MV, Rocha MO. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19:502-9.
- Silva RM, Tavora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, Paola AA. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75:33-47.
- Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, Cesarano M, Nunes MC, Lombardi F. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22(7):799-805.
- Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 15; 172(2):190-6.
- Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003 Jul 22; 108(3):305-12.
- Huikuri HV, Mäkilä TH, Raatikainen MJ, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation.* 2003; 108:110-5.

22. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1994; 330:235-41.
23. De Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm*. 2009 Mar; 6(3 Suppl):S29-35.
24. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, *et al.* ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6; 50(19):1896-904.
25. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, *et al.* Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2; 49(1):50-8.
26. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):75-82.
27. Optof T, Coronel R, Janse MJ. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart?: Repolarization Gradients in the Intact Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:89-96.
28. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krisnan SC, Di Diego JM, *et al.* Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res*. 1991; 69:1427-49.
29. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, *et al.* The morphology of the QT interval predicts torsades de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:320-8.
30. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, *et al.* Tpeak to Tend interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clinical Cardiol*. 2002; 25:335-9.
31. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP *et al.* The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2009; 42:555-60.
32. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodoresco C, Hattenhauer J, Mariani R, *et al.* Prolonged Tpeak to Tend interval on the resting electrocardiogram is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Aug; 4(4):441-7.
33. Talvani A, Rocha MO, Barcelos LS, Gomes YM, Ribeiro AL, Teixeira MM. Elevated concentrations of CCL2 and tumor necrosis factor- α in chagasic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1; 38(7):943-50.
34. Lula JF, Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL, Teixeira MM, Bahia MT, *et al.* Plasma concentrations of tumour necrosis factor- α , tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and FasLigand/CD95L in patients with Chagas cardiomyopathy correlate with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep; 11(9):825-31.
35. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug; 7(5):869-73.
36. Streitner F, Kuschyk J, Veltmann C, Ratay D, Schoene N, Streitner I, *et al.* Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine* 2009; 47:166-72.
37. Machado CR, Ribeiro AL. Experimental American trypanomiasis in rats: sympathetic denervation, parasitism and inflammatory process. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1989 Oct-Dec; 84(4):549-56.
38. Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas disease. *J Infect Dis*. 1999; 80:480-6.
39. Marin Neto JA, Cunha Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007 Mar 6; 115(9):1109-23.
40. Marin Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, *et al.* BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*. 2008 July; 156(1):37-43.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 987 de 17 de Dez. de 2002. [Citado em 2013 jul. 13]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT987.htm>