

## Terapia de ressincronização cardíaca na cardiomiopatia chagásica crônica: boa resposta clínica e pior prognóstico

*Cardiac resynchronization therapy in chronic chagasic cardiomyopathy: a good clinical response and the worst prognosis*

*Terapia de resincronización cardíaca en la miocardiopatía chagásica crónica: buena respuesta clínica y peor pronóstico*

Martino Martinelli Filho<sup>1</sup>, Giselle de Lima Peixoto<sup>2</sup>, Sérgio Freitas de Siqueira<sup>3</sup>, Sérgio Augusto Mezzalira Martins<sup>4</sup>, Silvana Angelina D'Ório Nishioka<sup>5</sup>, Roberto Costa<sup>6</sup>, José Antônio Franchini Ramires<sup>7</sup>, Roberto Kalil Filho<sup>8</sup>

**Resumo:** Os efeitos da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) em pacientes com cardiomiopatia isquêmica (CMI) e dilatada (CMD) são bem conhecidos. Entretanto, faltam evidências científicas da TRC na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). **Objetivo:** avaliar o comportamento clínico de pacientes submetidos à TRC, considerando a importância da CCC. **Método:** no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 foram incluídos 343 pacientes em seguimento clínico na Unidade de Estimulação Cardíaca do Instituto do Coração, submetidos a intervenção cirúrgica relacionada à TRC. A análise estatística de precursores de mortalidade foi realizada por regressão logística com seleção *stepwise*, incluindo variáveis com  $p < 0,1$  na análise univariada. As variáveis estudadas foram: idade, gênero, classe funcional (CF) da *New York Heart Association*, cardiopatia, tipo de bloqueio de ramo, parâmetros ecocardiográficos, medicações em uso e óbito. **Resultados:** foram selecionados 343 pacientes, 65% do sexo masculino, com idade média de  $59,7 \pm 12,3$  anos e seguimento médio de  $4,2 \pm 2,7$  anos após a TRC. A CF pré-implante foi II em 18,3%, III em 64,5% e IV em 17,3%. A fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de  $27,66 \pm 8,99$ . A cardiopatia de base distribuiu-se em: CMD em 35%; CMI em 29,4%; CCC em 22,4% e outras etiologias em 13,1%. A taxa de melhora da classe funcional após a TRC foi semelhante, independente da cardiopatia, mas a CCC mostrou pior prognóstico (*odds ratio*=3,03; IC 95%, 1,15-7,97,  $p < 0,001$ ). **Conclusão:** pacientes com CCC submetidos à TRC apresentam melhora sintomática, porém o risco de óbito é três vezes maior em comparação com as outras cardiopatias.

**Descritores:** Insuficiência Cardíaca, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Mortalidade, Doença de Chagas

**Abstract:** The effects of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with ischemic (ICM) and dilated (DCM) cardiomyopathy are known. In chronic chagasic cardiomyopathy (CCC), scientific evidence is lacking. **Objective:** To evaluate the clinical response of patients undergoing CRT, considering the importance of the CCC. **Methods:** From January 2005 to December 2007, we included 343 patients in clinical follow-up in Cardiac Pacing Unit of Heart Institute, who underwent surgery related to CRT. Statistical analysis of mortality predictors was performed using logistic regression with stepwise selection, including variables with  $P < 0.1$  in the univariate analysis. The variables studied were age, gender, functional class of New York Heart Association, etiology of heart disease, type of bundle branch block, echocardiographic parameters, medications and death. **Results:** The study enrolled 343 patients, 65% male, mean age  $59.7 \pm 12.3$  years, with a mean follow-up after CRT of  $4.2 \pm 2.7$  years.

1 - Livre-docente, Diretor da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração - HCFMUSP. 2 - Médica, Coordenadora de Pesquisa da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração - HCFMUSP. 3 - Mestre, Engenheiro da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração - HCFMUSP. 4 - Médico Assistente da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração - HCFMUSP. 5 - Doutora, Médica Assistente da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração - HCFMUSP. 6 - Livre-docente, Diretor da Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso da Divisão Cirúrgica do Instituto do Coração - HCFMUSP. 7 - Livre-docente, Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 8 - Livre-docente, Diretor da Divisão de Cardiologia Clínica do Instituto do Coração - HCFMUSP

**Correspondência:** INCOR - Instituto do Coração Unidade de Marcapasso. Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César. CEP 05403-900. E-mail: martino@incor.usp.br

Artigo submetido em 03/2013 e publicado em 03/2013.

The functional class before implant was II, III and IV in 18.3%, 64.5% and 17.3%, respectively. The mean ejection fraction of the left ventricle was  $27.66 \pm 8.99$ . The underlying heart disease was DMC, ICM, CCC and other causes in 35%, 29.4%, 22.4% and 13.1%, respectively. The rate of improvement in functional class after CRT was similar, independent of heart disease etiology, but the CCC showed the worst prognosis (Odds ratio=3.03; 95% CI 1.15-7.97,  $P<0.001$ ). **Conclusion:** Patients with CCC undergoing CRT show symptomatic improvement, but the risk of death is three times higher, compared with other heart diseases.

**Keywords:** Heart Failure, Cardiac Resynchronization Therapy, Mortality, Chagas' Disease

**Resumen:** Los efectos de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes con miocardiopatía isquémica (MCI) y dilatada (MCD) son conocidos. En la miocardiopatía chagásica crónica (MCC), sin embargo, faltan evidencias científicas. **Objetivo:** Evaluar el comportamiento clínico de pacientes sometidos a la TRC, considerándose la importancia de la MCC. **Métodos:** En el período de enero de 2005 a diciembre de 2007, fueron incluidos 343 pacientes en seguimiento clínico en la Unidad de Estimulación Cardíaca del Instituto del Corazón, sometidos a la intervención quirúrgica relacionada a la TRC. El análisis estadístico de predictores de mortalidad fue llevado a cabo por regresión logística con selección stepwise, incluyéndose variables con  $p<0,1$  en el análisis univariado. Las variables estudiadas fueron: edad, género, clase funcional (CF) de la New York Heart Association, cardiopatía, tipo de bloqueo de rama, parámetros ecocardiográficos, fármacos en uso y defunción. **Resultados:** Fueron seleccionados 343 pacientes, el 65% del sexo masculino, edad media de  $59,7 \pm 12,3$  años, con seguimiento medio tras la TRC de  $4,2 \pm 2,7$  años. La CF pre implante fue II en el 18,3%, III en el 64,5% y IV en el 17,3%. La fracción de eyección de ventrículo izquierdo media fue de  $27,66 \pm 8,99$ . La cardiopatía de base se distribuyó en: MCD en el 35%; MCI en el 29,4%; MCC en el 22,4% y otras etiologías en el 13,1%. El índice de mejora de clase funcional tras la TRC fue semejante, independientemente de la cardiopatía, pero la MCC mostró peor pronóstico (Odds Ratio=3,03 IC95% 1,15-7,97,  $p<0,001$ ). **Conclusión:** Pacientes con MCC sometidos a la TRC presentan mejora sintomática, sin embargo, riesgo de fallecimiento tres veces mayor, en comparación con las otras cardiopatías.

**Descritores:** Insuficiencia Cardíaca, Terapia de Resincronización Cardíaca, Mortalidad, Enfermedad de Chagas

## Introdução

A doença de Chagas é considerada a quarta moléstia de maior impacto médico-social na América Latina. No Brasil, é um dos maiores problemas de saúde pública<sup>1</sup>. A progressão para a forma cardíaca, denominada Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC), ocorre 10 a 30 anos após a infecção aguda e compromete cerca de 20 a 40% dos infectados. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de dois milhões de indivíduos sejam portadores de CCC, que se manifesta clinicamente por insuficiência cardíaca (IC), tromboembolismo e arritmias cardíacas<sup>1,2</sup>.

A CCC corresponde à terceira causa de insuficiência cardíaca no Brasil<sup>3</sup> e a primeira em regiões endêmicas<sup>4</sup>. Evidências científicas a respeito da terapêutica farmacológica não são consistentes na CCC. Nesse cenário, inclui-se a terapia de resincronização cardíaca (TRC), que prescinde de ensaios clínicos relevantes, diferentemente do que ocorre na cardiomiopatia isquêmica (CMI) e dilatada (CMD)<sup>5-8</sup>.

O presente estudo analisou o comportamento clínico em uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos à TRC, considerando a importância da CCC.

## Método

Estudo retrospectivo de pacientes em seguimento clínico na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), submetidos a intervenções cirúrgicas relacionadas à TRC no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008.

O conteúdo do banco de dados incluiu as seguintes informações: idade, sexo, etiologia da cardiopatia, classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA) pré e pós-TRC, medicações (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio, bloqueador do receptor de angiotensina II, espironolactona e furosemida), parâmetros ecocardiográficos pré e pós TRC e ocorrência de óbito.

Os critérios para indicação da TRC e seguimento ambulatorial (três ou quatro consultas anuais) obedeceram ao protocolo institucional que segue as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis<sup>9</sup>.

O critério para definição de resposta clínica à TRC foi a redução de pelo menos uma CF, ava-

liada 12 meses após a TRC. O desfecho primário foi o óbito por qualquer causa. As circunstâncias da morte foram revisadas conforme a causa e classificadas em cardíaca ou não cardíaca.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em médias  $\pm$  desvio padrão e as variáveis categóricas em porcentagens. A análise das variáveis contínuas e categóricas foi realizada com os testes t de *Student* e qui-quadrado, respectivamente. A comparação das variáveis entre as diferentes cardiopatias foi realizada pelo teste exato de Fisher, análise de variância a um fator (ANOVA) e teste de Bonferroni. Todas as análises foram bicaudais e  $p < 0,05$  foi considerado significativo. As variáveis com  $p < 0,10$  na análise univariada foram submetidas ao modelo de regressão logística utilizando o método *stepwise* para a identificação de preditores independentes de óbito. O *software* SPSS, versão 16.0.1 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois), foi utilizado para realização das análises estatísticas.

### Resultados

No período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008, foram incluídos 343 pacientes submetidos a intervenção cirúrgica relacionada à TRC. A maioria era do sexo masculino (65%), com idade média de  $59,7 \pm 12,3$  anos. Antes do implante, a

classe funcional (CF) II estava presente em 18,3% dos pacientes, a CF III em 64,5% e a CF IV em 17,3%. As principais cardiopatias foram CMD em 35%, CMI em 29,4% e CCC em 22,4%. A fração de ejeção média pré-implante do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de  $27,7 \pm 8,4$ . O bloqueio de ramo esquerdo espontâneo ou induzido por estimulação cardíaca artificial esteve presente em 92,7% dos casos e 29,1% da casuística apresentava necessidade de estimulação cardíaca artificial (Tabela 1).

Considerando as diferentes cardiopatias, foi observado que os pacientes com CCC apresentavam idade média significativamente inferior ( $53 \pm 12,1$  anos,  $p < 0,001$ ), mas não foi demonstrada diferença significativa na distribuição da CF e na FEVE média pré-TRC (Tabela 1). Os pacientes com CCC apresentavam taxa significativamente maior de hipocinesia do ventrículo direito (54,2%,  $p = 0,007$ ) e necessidade de estimulação cardíaca artificial (67,1%,  $p < 0,001$ ).

A maioria fazia uso de terapêutica farmacológica otimizada pré e pós-implante do dispositivo. As taxas de uso de betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio ou bloqueador do receptor de angiotensina II e espirolactona, nos momentos pré e pós-TRC, foram 75,7 e 89,1; 68,2 e 93,4; 90,9 e 70,9%, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Características basais dos pacientes antes da TRC.

	Cardiomiopatia				P
	Dilatada	Isquêmica	Chagásica	Outras	
Pacientes (n/%)	120/35	101/29,4	77/22,4	45/13,2	
Sexo masculino (%)	58,3	82,1	63,6	46,6	<0,001
Idade média (anos)	$59,6 \pm 12,6$	$65,1 \pm 9,3$	$53 \pm 12,1$	$59,5 \pm 12,2$	<0,001
Classe funcional NYHA (%)					0,651
II	17	18,7	22,8	12,5	
III	67,9	69,2	51,4	67,5	
IV	15,1	12,1	25,8	20	
BRE espontâneo (%)	77,1	74,1	19,1	68,1	<0,001
BRE induzido (%)	16,9	19,3	67,1	29,5	<0,001
Não BRE (%)	6	6,6	13,8	2,4	0,023
FEVE média (%)	$27,3 \pm 9,4$	$27,5 \pm 7,1$	$27,4 \pm 9,2$	$30,3 \pm 12,6$	0,395
Hipocinesia de VD (%)	51,8	38,5	67,8	55,1	0,007
Medicações (%)					
Betabloqueador	81	79,5	58,8	80,4	0,199
IECA/BRA	90,5	82,9	92,7	92,6	0,869
Espironolactona	68,1	64,7	69,1	75	0,850
Diurético	82,7	81,8	80,8	85	0,990

TRC: terapia de ressincronização cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II.

Após a TRC, com seguimento médio de  $4,2 \pm 2,7$  anos, houve melhora de pelo menos uma CF em 83,8% dos pacientes, enquanto 16,2% mantiveram-se na mesma CF ou apresentaram piora. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as diferentes cardiopatias em relação à melhora da CF após a TRC ( $p=0,550$ ).

A TRC determinou aumento significativo da FEVE ( $27,6 \pm 9,0$  versus  $30,3 \pm 11,9$ ,  $p<0,001$ ) e essa melhora não apresentou relação com o tipo de cardiopatia. Foi observado que 45,3% dos pacientes apresentaram aumento de pelo menos 10% na FEVE, 37,4% apresentaram piora e o restante permaneceu inalterado ou com melhora inferior a 10%.

Ao final do seguimento, 97 óbitos (28,2%) foram registrados, correspondendo à mortalidade anual de 6,7%. A causa cardíaca foi a principal responsável pelas mortes, correspondendo a 84,5% dos óbitos de causa conhecida. Não foi possível identificar a causa do óbito em 12 pacientes (Tabela 3). A presença de CCC foi preditor independente de maior mortalidade ( $odds\ ratio=3,03$  IC95% 1,15-7,97,  $p<0,001$ ). (Gráfico 1).

Com relação aos parâmetros ecocardiográficos, o desfecho óbito associou-se com FEVE pré-TRC, inferior em relação aos pacientes vivos ( $24,6 \pm 7,7$  versus  $28,2 \pm 7,4$ ;  $p<0,001$ ) e átrio esquerdo (AE) de maior dimensão ( $49,08 \pm 7,83$  versus  $46,10 \pm 7,11$ ;  $p=0,002$ ). No entanto, na análise multivariada, apenas a dimensão do AE pré-TRC foi preditora independente de óbito: para cada unidade de AE houve aumento de 6% no risco de óbito (Gráfico 2).

## Discussão

As evidências científicas para o tratamento farmacológico e não farmacológico da CCC são limitadas e até o momento não há estudos demonstrando qual é o impacto da TRC nessa população. Este estudo demonstrou pela primeira vez que, embora a TRC tenha impacto positivo sobre o comportamento clínico de pacientes com CCC, o prognóstico em longo prazo é pior em relação a outras cardiopatias.

O remodelamento cardíaco na CCC é resultado do efeito sinérgico entre fatores imunológicos, inflamatórios, disfunção autonômica e microvascular<sup>10</sup>. A presença de fibrose miocárdica é característica comum na CCC. Rochitte et al.<sup>11</sup> demonstraram a presença de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca em mais de 80% de pacientes com CCC e FEVE média de  $45,7 \pm 16$ , fatores que contribuem para o caráter progressivo e imprevisível da CCC.

Embora a terapêutica da CCC tenha evoluído substancialmente nos últimos anos, o prognóstico é considerado desfavorável e não comparável com o de outras cardiopatias<sup>12,13</sup>.

Este estudo demonstrou melhora de classe funcional após a TRC, independentemente do tipo de cardiopatia. A melhora clínica de pacientes com CCC submetidos à TRC já havia sido demonstrada em dois estudos nacionais. O COMBAT<sup>14</sup> incluiu 31 pacientes com CCC e 29 não chagásicos, com bloqueio atrioventricular avançado, CF II-IV e FEVE<40%. Os pacientes foram randomizados para estimulação biventricular ou estimulação isolada de VD e, após seguimento médio de  $17,5 \pm 10,7$  meses, foi evidenciada melhora de CF, qualidade de vida, FEVE e volume sistó-

Tabela 2: Características dos pacientes após a TRC.

	Cardiomiopatia				P
	Dilatada	Isquêmica	Chagásica	Outras	
Classe funcional NYHA (%)					0,206
I	45,5	34,6	43,0	32,3	
II	45,5	57,4	37,5	50,0	
III	9,0	8,0	14,2	14,7	
IV	0,0	0,0	5,3	3,0	
Resposta à TRC (%)	81,1	87,1	86,7	78,1	0,550
FEVE média (%)	$30,2 \pm 10,7$	$29,7 \pm 10,1$	$27,1 \pm 10,7$	$36,3 \pm 16,4$	0,748
Medicações (%)					
Betabloqueador	94,8	93,7	88,0	97,7	0,912
IECA/BRA	96,5	83,3	94,6	86,3	0,717
Espironolactona	74,7	66,6	72,0	68,1	0,901
Diurético	91,3	83,3	86,6	83,7	0,925

TRC: terapia de ressincronização cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensinogênio; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II.

Tabela 3: Causas de mortalidade e cardiomiopatia.

	Cardiomiopatia				Total
	Dilatada	Isquêmica	Chagásica	Outras	
Mortalidade n (%)					
Total	28 (23,3)	28 (23,3)	33 (42,8)	8 (17,7)	97 (28,2)
Cardíaca	22 (78,6)	20 (71,4)	24 (72,7)	5 (62,5)	71 (73,3)
Não cardíaca	1 (3,6)	6 (21,4)	5 (15,2)	2 (25,0)	14 (14,4)
Causa desconhecida	5 (17,8)	2 (7,2)	4 (12,1)	1 (12,5)	12 (12,3)

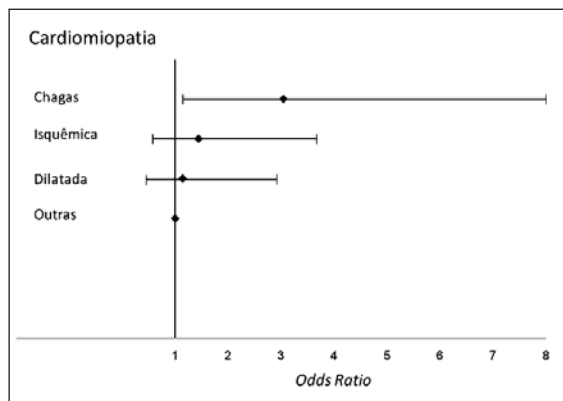


Gráfico 1: Odds ratio para mortalidade total nas diferentes cardiopatias.

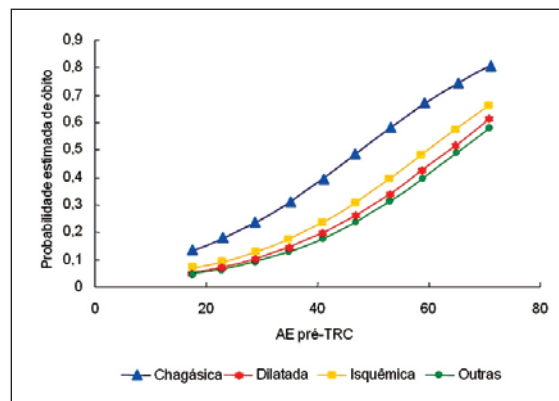


Gráfico 2: Curva de regressão logística demonstrando aumento da probabilidade de óbito com o aumento do AE pré-TRC.

lico final do VE. Tavares et al.<sup>15</sup> demonstraram melhora clínica expressiva após a TRC em 29 pacientes dependentes de estimulação cardíaca convencional, dentre os quais 15 apresentavam CCC. Em seguimento clínico de  $22,7 \pm 13$  meses, 86,2% dos pacientes apresentaram melhora da CF e a FEVE média aumentou em 18% ( $p=0,013$ ).

Apesar da melhora sintomática observada nesta coorte após a TRC, os pacientes com CCC apresentaram sobrevida significativamente inferior, com risco de óbito três vezes maior em comparação com as outras cardiopatias. Estudos prospectivos que avaliaram o prognóstico da IC de diferentes etiologias confirmaram a menor sobrevida da CCC<sup>12,13</sup>.

Freitas et al.<sup>12</sup>, em estudo prospectivo que envolveu 1.220 pacientes com IC em CF III e IV da *New York Heart Association*, demonstraram menor sobrevida dos chagásicos. O risco relativo foi de 2,27 e 2,73 na comparação com CMD e CMI, respectivamente. Corroborando esses dados, Rassi et al.<sup>13</sup> observaram que a etiologia chagásica aumentou em 4,1 vezes a mortalidade cardiovascular durante seguimento médio de 46 meses em uma coorte com 204 pacientes com IC.

No presente estudo, a disfunção de ventrículo direito (VD), presente em 54,2% dos pacientes com CCC, destacou-se como preditor de gravi-

dade na CCC, determinando aumento superior a cinco vezes no risco de morte, como demonstrado por Nunes et al.<sup>16</sup>.

A maior mortalidade observada na população chagásica do presente estudo pode estar diretamente relacionada ao perfil dos pacientes incluídos, dos quais 67,1% apresentavam bloqueio atrioventricular avançado. Os distúrbios de condução são comuns na doença de Chagas e denotam cardiopatia estrutural significativa, contribuindo para maior risco cardiovascular mesmo após o implante de marcapasso<sup>17</sup>. Sob esse aspecto, pode-se inferir que o prognóstico poderia ter sido ainda mais desfavorável na presença de estimulação ventricular convencional. Estudos prospectivos em pacientes com IC e portadores de cardioversor-desfibrilador implantável demonstraram relação entre a carga de estimulação ventricular direita e o evento cardiovascular<sup>18,19</sup>.

O outro preditor de óbito observado no presente estudo foi a dimensão do AE, que não ficou restrita à população chagásica e cuja expressão marcante deve servir de base para futuras observações específicas. A literatura comprova pior evolução de portadores de cardiopatias diversas com aumento de AE (Nunes et al.<sup>20</sup>). Em pacientes com CCC, o volume do AE foi prognosticador independente de mortalidade. Shen et al.<sup>21</sup> demons-

traram aumento da mortalidade de quase cinco vezes em pacientes com volume de AE maior que 59,4ml/m<sup>2</sup> submetidos à TRC.

## Conclusão

Este estudo revelou que os pacientes com CCC apresentam considerável melhora sintomática após a TRC, tal como ocorre nos portadores de outras cardiopatias. Entretanto, a mortalidade foi muito mais elevada, o que pode ser explicado pelo elevado percentual de necessidade de estimulação cardíaca artificial nessa população, provável marcador de doença cardíaca mais avançada.

Este estudo é limitado para análise do impacto direto da TRC na CCC porque foi retrospectivo e não desenhado para atingir *endpoints* específicos. É imperiosa a elaboração de ensaio clínico prospectivo nos moldes dos estudos que demonstraram o impacto positivo da TRC na CMI e CMD.

## Referências

1. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Washington: OPS; 2006. (OPS/HDM/CD/425-06).
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):152-8.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl 1):1-33.
4. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J*. 2008;156(3):422-30.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
8. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
9. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
10. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas' heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
11. 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.
12. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):239-47.
13. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Júnior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramirez JA, et al. Por que os portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não-chagásicos? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):389-94.
14. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'ávila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
15. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CEB, Martins DGMC, Nishioka SAD, Pedrosa AA, et al. Comportamento Funcional dos Portadores de Marcapasso Convencional Submetidos a Ressincronização Cardíaca? *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):151-6.
16. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008; 127(3):372-9.
17. Nunes MCP, Rocha MOC. Fatores determinantes da morbimortalidade na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Med Minas Gerais*. 2009;19(4):336-42.
18. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
19. 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.
20. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8.
21. Shen X, Nair CK, Holmberg MJ, Mooss AN, Koruth J, Wang F, et al. Impact of left atrial volume in prediction of outcome after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2011;152(1):13-7.