



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



EMANOELA LIMA FREITAS

**EPISÓDIOS DE ALTA FREQUÊNCIA ATRIAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM
EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS EM PACIENTES CHAGÁSICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador
2018**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



EMANOELA LIMA FREITAS

**EPISÓDIOS DE ALTA FREQUÊNCIA ATRIAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM
EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS EM PACIENTES CHAGÁSICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Aras Júnior

Salvador

2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Freitas, Emanoela Lima
EPISÓDIOS DE ALTA FREQUÊNCIA ATRIAL E SUA
ASSOCIAÇÃO COM EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS EM
PACIENTES CHAGÁSICOS / Emanoela Lima Freitas. --
Salvador - Ba, 2018.
63 f.

Orientador: Roque Aras.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em
Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia,
Medicina, 2018.

1. Doença de Chagas. 2. Marcapasso artificial. 3.
Fibrilação atrial. 4. Infarto cerebral. I. Aras,
Roque. II. Título.

EMANOELA LIMA FREITAS

**EPISÓDIOS DE ALTA FREQUÊNCIA ATRIAL E SUA ASSOCIAÇÃO
COM EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS EM PACIENTES
CHAGÁSICOS**

Dissertação de autoria de Emanoela Lima Freitas, intitulada Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador, 25 de janeiro de 2018

BANCA EXAMINADORA

André Rodrigues Durães (Titular)

Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA

Professor Adjunto de Medicina da UFBA

Elieusa Sampaio e Silva (Titular)

Doutora em Medicina e Saúde pela UFBA

Professora Adjunta I da Escola de Enfermagem da UFBA.

José Admirço Lima Filho (Titular)

Doutor em Anestesiologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Professor da Faculdade de Medicina da UFBA

Dedico este trabalho à minha mãe, Vera Lúcia Carvalho Lima Freitas, maior incentivadora da minha vida. Ao meu querido Cesinha, pelo apoio e compreensão constantes na busca pela realização dos meus sonhos. E, tudo, absolutamente tudo, dedico ao meu bom

Deus, com seu infinito amor...

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua infinita bondade e misericórdia, permitindo-me a realização desse sonho;

Ao professor Dr. Roque Aras pelo aprendizado, paciência e motivação, me fazendo acreditar que sempre podemos ir além...

À banca examinadora, por terem aceitado o convite em contribuir com considerações tão valiosas;

Às professoras e amigas Elieusa e Silva Sampaio e Márcia Maria Carneiro Oliveira, por todo o apoio, parceria e amor dispensados a mim, durante toda essa caminhada, tornando essa conquista possível;

Aos meus queridos e verdadeiros amigos, que a todo o tempo exerceram o papel mais sincero da amizade, torcendo e comemorando de forma tão bonita cada conquista minha;

À minha família Córdio Pulmonar, responsável por grande parte do que sou, enquanto profissional e ser humano, e que me permitiu alcançar voos além daqueles já iniciados lá...

Às queridas alunas: Jaene Mello, Rafaela Saldanha, Tatiana Reis e Larissa Emily pela união e ajuda mútua na coleta de dados e que foram fundamentais na concretização deste estudo;

Aos pacientes e queridos colaboradores do ambulatório e do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, por tornarem essa pesquisa uma realidade;

E a todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

RESUMO

Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos

Introdução: Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs), permitem o monitoramento contínuo do ritmo atrial, e através dessa tecnologia, pacientes com episódios de alta frequência atrial (EAFAs), podem ser identificados. Um crescente número de dados clínicos suporta a hipótese de que os EAFAs ≥ 6 minutos estão associados a um risco elevado de eventos isquêmicos cerebrais e de desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) clínica, porém o nível de limiar dos EAFAs que justifica a anticoagulação oral não está claro. Pacientes chagásicos apresentam maior risco de desenvolvimento de arritmias atriais e suas complicações tromboembólicas. Nesta população, até o momento não há, na literatura, dados relacionados à investigação da presença de EAFAs ≥ 6 minutos e sua incidência/prevalência, bem como sua associação com eventos isquêmicos cerebrais, pois não foram desenvolvidas pesquisas voltadas a avaliação destes pacientes. **Objetivos:** Investigar se existe associação entre a presença de EAFAs ≥ 6 minutos e eventos isquêmicos cerebrais através de tomografia computadorizada (TC) de crânio. **Métodos:** Estudo de coorte, onde foram incluídos pacientes chagásicos, portadores de DCEIs, acompanhados no Ambulatório de arritmias de um Hospital Universitário, na cidade de Salvador-Bahia-Brasil, entre maio de 2016 e junho de 2017. Pacientes com diagnóstico de *flutter* atrial / fibrilação atrial permanente, com DCEI unicameral e em uso de anticoagulação oral foram excluídos. Para análise, foram considerados EAFAs com frequência atrial ≥ 190 batimentos por minuto (bpm) e duração ≥ 6 minutos (min) detectados através dos DCEIs e eventos isquêmicos cerebrais identificados através de tomografia computadorizada (TC) de crânio. **Resultados:** Os 67 participantes da pesquisa (67,2% do sexo feminino, com idade média de $63,6 \pm 9,2$ anos) foram acompanhados por $98 \pm 28,8$ dias. Os EAFAs ≥ 6 min foram identificados em 11,9% da população. A TC de crânio evidenciou presença de eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em 16,4% dos pacientes, sendo que destes, 63,6% havia apresentado os EAFAs ≥ 6 min na análise do dispositivo cardíaco. A presença de tais episódios atriais foi associada a ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais [OR 96,2 (9,4-987,4; p <0,001)]. A presença de EAFAs e a idade avançada foram considerados preditores independentes de eventos isquêmicos cerebrais nesta população. **Conclusão:** EAFAs detectados por DCEIs estão associados a presença de eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em pacientes chagásicos, sugerindo um risco maior do que aquele encontrado nos estudos desenvolvidos em outras populações já estudadas.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Marcapasso artificial. Fibrilação atrial. Infarto cerebral.

ABSTRACT

Atrial high-rate episodes and its association with cerebral ischemic events in chagasic patients

Introduction: Implantable electronic cardiac devices (CIEDs) allow continuous monitoring of the atrial rhythm, and through this technology, patients with atrial high rate episodes (AHRE) can be identified. Increasing numbers of clinical data support the hypothesis that AHREs ≥ 6 minutes are associated with a high risk of cerebral ischemic events and development of clinical atrial fibrillation (AF), but the threshold level of AHREs justifying oral anticoagulation is not clear. Chagasic patients are at increased risk of developing atrial arrhythmias and its thromboembolic complications. In this population, we do not have yet, data in the literature related to the investigation of the presence of AHREs ≥ 6 minutes and their incidence / prevalence, as well as their association with cerebral ischemic events, because currently no research has been developed to evaluate these patients. **Objectives:** To investigate if there is an association between the presence of AHRE ≥ 6 minutes and cerebral ischemic events through computed tomography (CT) of the skull. **Methods:** A cohort study, in which chagasic patients with CIEDs were included, and followed in the outpatient clinic of arrhythmias of a University Hospital, in the city of Salvador-Bahia, Brazil, between May 2016 and June 2017. Patients with a diagnosis of atrial *flutter* / permanent atrial fibrillation, with unicameral CIED and using oral anticoagulation were excluded. For analysis, we considered AHREs with atrial rate ≥ 190 beats per minute (bpm) and duration ≥ 6 minutes (min) detected by CIEDs and cerebral ischemic events identified by computed tomography (CT) of the skull. **Results:** The 67 participants of the study (67,2% female, mean age $63,6 \pm 9,2$ years) were followed for $98 \pm 28,8$ days. AHREs ≥ 6 min were identified in 11,9% of the population. Cranial CT revealed silent ischemic cerebral events in 16,4% of the patients, of whom 63,6% had presented AHREs ≥ 6 min in the cardiac device analysis. The presence of such atrial episodes was associated with the occurrence of cerebral ischemic events [OR 96,2 (9,4-987,4; $p < 0,001$)]. The presence of AHREs and old age were considered independent predictors of cerebral ischemic events in this population. **Conclusion:** AHREs detected by CIEDs are associated with the presence of silent ischemic cerebral events in chagasic patients, suggesting a greater risk than that found in studies developed in other populations previously studied.

Keywords: Chagas disease. Artificial Pacemaker. Atrial fibrillation. Cerebral infarction.

LISTAS DE TABELAS

1 Artigo nº 1 – Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos

1.1 Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com EAFAs \geq 6min *versus* pacientes sem EAFAs ou com duração < 6 min

..... 30

1.2 Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com e sem eventos isquêmicos cerebrais

..... 31

1.3 Tabela 3 – Descrição da carga diária de EAFAs em pacientes com *versus* sem eventos isquêmicos cerebrais

..... 33

1.4 Tabela 4 – Fatores relacionados a eventos isquêmicos

..... 33

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AE	Átrio esquerdo
AHREs	<i>Atrial high rate episodes</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CEP	Código de Endereçamento Postal
DC	Doença de Chagas
DNS	Doença do nó sinusal
EAFAs	Episódios de alta frequência atrial
ECG	Eletrocardiograma
ECO TT	Ecocardiograma transtorácico
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgar Santos
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
min	Minuto
MSC	Morte súbita cardíaca
mV	milivolts
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>

SM	Salário mínimo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VE	Ventrículo esquerdo

LISTAS DE SÍMBOLOS

®

Marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
3	RESULTADOS	22
3.1	ARTIGO ORIGINAL Nº 1 - Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos	22
3.2	ARTIGO ORIGINAL Nº 2 - Carta ao editor - Incidência de Episódios de Alta Frequência Atrial (EAFAs) em pacientes com doença de Chagas ...	45
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
5	PERSPECTIVAS FUTURAS	47
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	48
	APÊNDICES	50
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	50
	APÊNDICE A – Instrumento de pesquisa - Caracterização sociodemográfica e clínica	52
	ANEXOS	54
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	54
	ANEXO B – Comprovante de aceitação da Carta ao Editor	60
	ANEXO C – Títulos de produções após ingresso no mestrado, como autor ou coautor relacionados à dissertação	61

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é considerada a arritmia cardíaca mais prevalente e está associada a significativas complicações tromboembólicas e elevados custos de saúde.^{1,2,3} O acidente vascular cerebral (AVC) relacionado à FA tende a ser mais grave e com maior morbimortalidade associada.⁴ A falta de sintomas dessa arritmia, não deve ser equiparada à ausência de risco dessas complicações, e atualmente tem crescido o interesse dos pesquisadores em demonstrar a relevância da FA, antes mesmo da sua detecção, quando breves episódios de frequência atrial rápida precedem a primeira manifestação da doença. Essas descobertas estão constituindo uma nova entidade clínica.^{5,6}

Os dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs) que possuem eletrodo atrial, frequentemente detectam esses episódios de alta frequência atrial (EAFAs), também conhecidos como “FA subclínica”. Quando os eletrogramas intracardíacos são cuidadosamente examinados, a maioria destes EAFAs correspondem à FA / *flutter* atrial ou outras taquiarritmias atriais, que demonstraram estar associadas ao desenvolvimento da FA clínica e ao risco aumentado de AVC.⁵⁻⁸

Desde a década de 2000, diversos estudos já foram realizados, demonstrando essa associação entre os EAFAs, principalmente àqueles com uma duração maior ou igual a 5 / 6 min, e o risco de AVC, porém observa-se que esse risco tem sido variado (*Hazard Ratio* “HR” 2-9), e em geral, é menor do que o esperado para a FA clinicamente diagnosticada.⁵⁻¹⁵

Os resultados desses estudos têm variado, em especial, por depender do perfil clínico da população estudada, dos algoritmos de detecção utilizados em cada protocolo de estudo (variação dos critérios para definição de EAFAs), e na forma de detecção do evento isquêmico cerebral, sendo considerado a ocorrência de eventos clínicos sintomáticos ou eventos isquêmicos silenciosos.

O gerenciamento dos EAFAs ainda não deve ser o mesmo que o destinado à FA clínica. O nível de limiar desses episódios que justifica a anticoagulação oral não está claro,¹⁶ e um grau de incerteza sustenta o raciocínio de dois ensaios clínicos (em andamento)^{17,18} que investigam a utilização desses anticoagulantes para a profilaxia de eventos tromboembólicos nestes pacientes.

Ao longo dos últimos anos, algumas populações foram incluídas em estudos envolvendo a investigação da prevalência/incidência desses episódios, e sua

relação com eventos tromboembólicos. E através desses estudos foi construído o arcabouço teórico que a literatura retrata hoje, sendo possível identificar em quais grupos de pacientes esses EAFAs têm maior prevalência, quais os limiares de programação para detecção têm melhor sensibilidade e especificidade, e os riscos para o desenvolvimento de FA clínica e eventos tromboembólicos.^{5-15,19}

O monitoramento de dispositivos cardíacos, oferece então a possibilidade de detectar taquiarritmias atriais, que podem estar associados a desfechos desfavoráveis, e alguns Algoritmos de Gerenciamento da Assistência a esses pacientes começaram a ser propostos, enquanto aguardam-se a definição da terapêutica medicamentosa.⁷

Diante do exposto, torna-se importante a observação de EAFAs detectados por DCEIs em pacientes vulneráveis às complicações tromboembólicas, principalmente na doença de Chagas (DC), e para esta população, até o momento, não foram encontrados em literatura estudos com essa temática.

A DC é considerada uma condição de elevada prevalência e expressiva morbimortalidade na América Latina, e de forma progressiva no mundo, pois por conta de sua globalização, foi capaz de criar um novo problema epidemiológico, econômico, social e político, através da migração de indivíduos infectados dos países endêmicos para os não endêmicos.²⁰

Está associada a expressivo número de eventos cardíacos e neurológicos, sendo uma das principais causas do AVC cardioembólico (duas vezes mais comum na doença de Chagas cardíaca do que em outras formas de cardiomiopatia), e atualmente,²¹ tem sido sugerido até mesmo que o evento isquêmico cerebral pode ser a primeira manifestação da doença de Chagas.²²

Dessa forma, fica evidente a necessidade de desenvolvimento de pesquisas que possibilitem investigar a existência e o comportamento dos EAFAs em chagásicos, com suas possíveis associações a desfechos clínicos, tornando possível a inclusão destes pacientes nos algoritmos de gerenciamento ⁷ já definidos, transformando assim a prática clínica daqueles que assistem esses pacientes, e tornando-se base para o desenvolvimento de mais estudos com esta população.

Desenvolver a primeira pesquisa com este foco na população chagásica, num lugar em que esta doença e suas complicações são expressivamente prevalentes, e onde alternativas que se somem aos esforços já existentes para reduzir a carga trazida pelo prognóstico desfavorável destes pacientes é de grande relevância.

Os resultados do estudo, geraram a construção de dois artigos originais (01 aceito e 01 formatado para submissão à publicação). Também foram produzidos 09 resumos em congressos internacionais e nacionais (**ANEXO C**).

Diante do exposto, esta dissertação tem por objetivos:

Primário:

- Investigar se existe associação entre a presença de EAFAs ≥ 6 minutos e eventos isquêmicos cerebrais através de tomografia computadorizada (TC) de crânio.

Secundários:

- Descrever a incidência de EAFAs detectados por DCEIs em pacientes chagásicos;
- Caracterizar os pacientes chagásicos quanto aos aspectos clínicos e sócio-demográficos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A arritmia cardíaca é uma condição grave, associada a relevante morbimortalidade.¹ É frequente na população em geral, e em particular nos pacientes com doenças cardíacas. Os portadores dessas arritmias podem passar a vida sem manifestações clínicas específicas ou podem ter complicações graves, como o AVC e, em casos extremos, serem suscetíveis à morte súbita.²

Pacientes portadores de DCEIs também estão suscetíveis à ocorrência de arritmias cardíacas. A FA é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica, tanto na população geral, como em pacientes com estes dispositivos.^{3,4} Nos portadores de marcapasso, a incidência anual de FA é de pelo menos 5%, sendo o risco cumulativo de desenvolvê-la ao longo da vida estimado entre 30% a 40%.⁵

Os sistemas atuais dos DCEIs incorporaram avanços tecnológicos que permitem a detecção de arritmias complexas, mesmo aquelas de curta duração, e o armazenamento de eletrogramas intracardíacos, possibilitando a detecção e análise de arritmias, que até então permaneciam não diagnosticadas.⁶ Quando ocorrem detecções apropriadas, os clínicos têm informações relevantes para o acompanhamento de seus pacientes.^{7,8}

Num estudo realizado em 2005, em 19,8% dos casos de detecção de arritmias foram realizadas mudanças de condutas clínicas após avaliação das gravações dos dispositivos. Essas mudanças incluíram introdução ou a suspensão de antiarrítmico, alterações de doses, decisão sobre anticoagulação em casos difíceis em razão da idade do paciente e estratificação do risco de morte súbita pela presença de ciclos de taquicardias ventriculares rápidas.⁹

Esse aperfeiçoamento tecnológico dos dispositivos, permitiu a detecção de episódios silenciosos de taquicardias atriais rápidas e que são consideradas “gatilhos da FA”, em pacientes que não tinham evidência de FA.¹⁰ Os EAFAs, no termo inglês “*atrial high rate episodes*” (AHREs), podem ser identificadas a partir dos DCEIs, antes da arritmia clínica se tornar aparente.¹¹

Conceitualmente os EAFAs correspondem a ocorrência de arritmias atriais (incluindo taquicardia atrial, fibrilação atrial e *flutter* atrial), caracterizadas por uma frequência atrial elevada, acima de 190¹² ou 250 bpm,¹⁰ com duração ≥ 5 a 6 minutos. Essa definição é utilizada pois é reconhecida como um ponto de corte

apropriado para selecionar reais EAFAs e descartar a contração atrial prematura ou falsos eventos.¹³ A especificidade dos EAFAs detectados por DCEIs difere entre os dispositivos individuais e melhora à medida que a duração do episódio aumenta, em especial quando excede várias horas.¹⁰

Por sua característica assintomática, a maioria destes EAFAs só podem ser descobertos através de monitoramento contínuo, como por exemplo, durante o acompanhamento através de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. Este cenário tem sido cada vez mais comum, dado o uso frequente dos DCEIs na atualidade. Esta nova entidade clínica, também conhecida como “FA subclínica” deve ser entendida como diferente da FA paroxística assintomática, que é possível ser diagnosticada por eletrocardiograma (ECG) de superfície, método muito menos sensível.⁶

Dependendo do perfil clínico da população estudada, a incidência de EAFAs varia de 30-70%,⁶ porém excluindo-se pacientes com história de FA e em uso de anticoagulante oral esse número cai para cerca de 30%.^{12,14,15}

Sendo a FA clinicamente diagnosticada associada a um risco aumentado de AVC, um grande interesse foi direcionado para a detecção e o entendimento da relevância clínica desses EAFAs detectados por DCEIs, em especial no que se referem ao desenvolvimento de FA clínica e às complicações tromboembólicas que estão relacionadas.

A detecção de EAFAs com uma duração maior ou igual a 5 / 6 min está associada a um risco de desenvolvimento de FA clinicamente detectada [HR 5,5-6,0 (3,78 - 8,17; $p < 0,001$)]. Este risco foi inicialmente relatado pela análise auxiliar do estudo *MOde Selection Trial (MOST)*⁷ e, posteriormente pelo *Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT)*,¹² onde um EAFA ≥ 6 min foi seguido da detecção de FA detectada pelo ECG de superfície em aproximadamente 16% dos pacientes após 2,5 anos de seguimento.

Além do risco de desenvolvimento de FA, diversos estudos têm mostrado que os EAFAs detectados por DCEIs estão relacionadas com um risco aumentado de eventos isquêmicos cerebrais. Alguns estudos avaliaram eventos sintomáticos e outros utilizaram as técnicas de imagem cerebral investigando a presença de infartos cerebrais silenciosos.^{6,7,10,12,16-22}

Nos principais estudos já realizados, que se iniciaram na década de 2000, foi possível demonstrar que a presença dos EAFAs estão associados a um aumento de 2 a 2,5 vezes no risco de AVC, com *HR* variando entre 2 e 9.^{6,7,10,12,16-22} É importante considerar que nestes estudos, que buscaram associação dos EAFAs com eventos isquêmicos, os participantes foram categorizados de acordo com a duração máxima do episódio de alta frequência atrial ou pela carga diária máxima detectada (ou seja, o “tempo máximo gasto em FA” em um dia do período de acompanhamento), e ainda hoje existem incertezas quanto a “quantidade de FA subclínica” que oferece maior risco de eventos tromboembólicos, e que conseqüentemente necessita de anticoagulação. Apesar do interesse geral, as durações do limiar relatados nos estudos (tanto considerando o maior episódio, quanto a carga diária) que demonstraram aumento do risco de eventos isquêmicos cerebrais, têm sido altamente variáveis.^{7,10,12,16,19}

O estudo que incluiu o maior conjunto de dados de pacientes com EAFAs detectados por dispositivos cardíacos foi coletado no projeto SOS FA - *Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices* - uma análise conjunta de dados de três estudos prospectivos (*PANORAMA* - *ClinicalTrials.gov.identifier: NCT00382525*, *Italian Clinical Services Project* - *ClinicalTrials.gov.identifier: NCT01007474*, e *TRENDS* - *The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk* - *ClinicalTrials.gov identifier: NCT00279981*), onde foram analisados resultados de mais de 10.000 pacientes²⁰. Durante o seguimento, com duração média de 01 ano, 43% de uma coorte de pacientes com DCEIs apresentou ≥ 1 dia com ≥ 5 min de carga de EAFAs. Em uma análise de regressão de Cox ajustada para o escore de CHADS2 - método de avaliação do risco cardiovascular, cuja utilidade assenta na predição de eventos cerebrovasculares através de um sistema de pontuação que integra um conjunto de fatores de risco individualizados - e uso de anticoagulantes orais, a carga de EAFAs foi um preditor independente de AVC. A análise dicotomizada que comparou vários limiares de corte potencial para carga de EAFAs (5 min, 1 h, 6 h, 12 h e 23 h), um limiar de 1 h da carga de EAFAs foi associado a uma taxa de risco para AVC isquêmico de 2,11 (IC 95%: 1,22-3,64, $p = 0,008$).

De acordo com esta análise, o estudo *TRENDS*,¹⁰ descobriu que uma carga de EAFAs de 5,5 h em um dia, em um período de 30 dias, foi associada a um duplo aumento no risco ajustado de acidente vascular cerebral.

Outro grande estudo recente, onde 568 pacientes com marcapasso foram acompanhados por 1 ano, foi relatado uma taxa de eventos tromboembólicos de 2,5%. A integração da presença do EAFA, a duração ou carga diária do EAFA (≥ 5 min ou ≥ 24 h) nas pontuações de risco para tromboembolismo modificou os resultados dos escores CHADS2 e CHA2DS2-VASc para prever o AVC.²³

Dessa forma, a associação entre EAFAs e AVC, torna-se evidente a partir do universo de publicações relacionadas, porém o risco parece ser menor do que em pacientes com FA clinicamente diagnosticada,²⁴ e ainda não existe um consenso exato quanto ao limiar de EAFAs que aumenta o risco de AVC e que pode justificar, em termos de relação risco-benefício, o uso de anticoagulantes em indivíduos com fatores de risco clínicos para acidente vascular cerebral (determinado pelo escore CHA2DS2-VASc), portanto a terapêutica dessa entidade clínica está atualmente incerta, aguardando resultados de ensaios clínicos randomizados: o *Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA)*²⁵ e o *Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH - AFNET 6)*.²⁶

As complicações associadas aos EAFAs sugerem que o acompanhamento continuado do paciente é necessário para detectar o desenvolvimento de FA clínica, ou qualquer sinal que possa indicar um desfecho desfavorável, em especial naqueles avaliados com maior carga de fatores de risco.

O gerenciamento dos EAFAs não deve ser o mesmo que para a FA clínica, e um grau de incerteza ainda sustenta o raciocínio de ensaios clínicos de anticoagulação oral (em curso). Até o momento, a recomendação atual durante o acompanhamento desses pacientes é seguir o Algoritmo de Gerenciamento dos EAFAs.⁶

Os estudos desenvolvidos até então envolveram pacientes de diversas populações, mas algumas lacunas ainda existem. Nenhum desses estudos incluiu pacientes tão vulneráveis às complicações tromboembólicas, como pacientes portadores de Doença de Chagas (DC), portanto não temos na literatura dados relacionados a investigação da associação entre essa entidade clínica e complicações tromboembólicas neste perfil de pacientes.

A DC representa uma condição infecciosa, classificada como enfermidade negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁷ Apresenta elevada carga de morbimortalidade em países endêmicos, incluindo o Brasil, e que progressivamente, vem sendo globalizada, alcançando países não endêmicos, mediante o deslocamento de pessoas infectadas e por meio de outros mecanismos de transmissão, como resultado do intenso processo de migração internacional.²⁸ Atualmente, estima-se a existência de aproximadamente 6 a 7 milhões infectadas em todo o mundo.²⁹

Considerando a relevância clínica dessa associação num grupo de pacientes em que a FA é altamente prevalente,³⁰ e em que mais de 10% dos pacientes desenvolvem consequências neurológicas,²⁹ apresentando elevada incidência de AVC (2,67 / 100 pessoas-ano),³¹ investigações que atendam a essa lacuna serão de grande importância.

REFERÊNCIAS

1. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, *et al.* Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2596-600. doi:10.1161/STROKEAHA.109.570382.
2. Scanavacca M. New perspectives in the treatment of cardiac arrhythmias and their application in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Dec;99(6):1071-4.
3. Santini M, Gasparini M, Landolina M, *et al.* Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):167-72. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.624.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
5. Nielsen JC. Mortality and incidence of atrial fibrillation in paced patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Jan;13(1 Suppl):S17-22.
6. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, *et al.* Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Dec;14(12):701-714. doi: 10.1038/nrcardio.2017.94.
7. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, *et al.* Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke:report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial(MOST). *Circulation*. 2003 Apr1; 107(12):1614-9.
8. Gillis AM, Connolly SJ, Dubuc M, *et al.* Atrial Pacing Peri-ablation for Prevention of Atrial Fibrillation Trial. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 15;87(6):794-8, A8.
9. Rocha EA, Pereira T, Farias R, *et al.* Marcapassos implantáveis com monitores de ritmo cardíaco. *Reblampa* 2005; 18(4): 181-189.
10. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, *et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):474-80. doi:10.1161/CIRCEP.109.849638.
11. Tomson TT, Passman R. Management of device-detected atrial high-rate episodes. *Card Electrophysiol Clin*. 2015 Sep;7(3):515-25. doi: 10.1016/j.ccep.2015.05.010.

- 12.** Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, *et al.* ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):998.
- 13.** Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, *et al.* Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001 Apr;24(4 Pt 1):424-9.
- 14.** Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, *et al.* Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):256-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571455.
- 15.** Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, *et al.* Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol.* 2012 Nov 1;110(9):1309-14. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.034.
- 16.** Capucci A, Santini M, Padeletti L, *et al.* Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1913-20.
- 17.** Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, *et al.* RATE Registry Investigators. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation.* 2016 Oct 18;134(16):1130-1140.
- 18.** Botto GL, Padeletti L, Santini M, *et al.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Mar;20(3):241-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x.
- 19.** Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, *et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace.* 2012 Feb;14(2):230-7. doi: 10.1093/europace/eur293. Epub 2011 Sep 20.
- 20.** Boriani G, Glotzer TV, Santini M, *et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J.* 2014 Feb;35(8):508-16. doi: 10.1093/eurheartj/eh49.
- 21.** Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, *et al.* Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2214-21. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.019.
- 22.** Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, *et al.* Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac

resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2015 Dec;12(12):2368-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.007.

23. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, *et al.* Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1768-70. doi:10.1161/STROKEAHA.110.609297.

24. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, *et al.* XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Apr;3(2):141-7. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877852. Epub 2010 Feb 16. PubMed PMID: 20160169.

25. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, *et al.* Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:137-145. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.008.

26. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, *et al.* Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017 Aug;190:12-18. doi:10.1016/j.ahj.2017.04.015.

27. World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. WHO: technical report of the TDR Disease Reference Group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2012. (WHO Technical Report Series, 975).

28. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, *et al.* Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb 13;9(2):e0003540. doi: 10.1371/journal.pntd.0003540.

29. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [Acesso em 2017 Agosto]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>

30. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995 Mar-Apr;113(2):802-13.

31. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, *et al.* Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009; 278:96-101

3 RESULTADOS

3.1 Artigo Original n° 1

Artigo n° 1

Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos

Emanoela Lima Freitas, Elieusa e Silva Sampaio, Marcia Maria Carneiro Oliveira, Lucas Hollanda Oliveira, Marcos Sergio da Silva Guimarães, Jussara de Oliveira Pinheiro, Luís Pereira de Magalhães, Guisela Steffen Bonadie Albuquerque, Cristiano Ricardo Bastos de Macedo, Roque Aras

Será submetido – *Heart Rhythm*

RESUMO

Introdução: Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs), permitem o monitoramento contínuo do ritmo atrial, e através dessa tecnologia, pacientes com episódios de alta frequência atrial (EAFAs), podem ser identificados. Um crescente número de dados clínicos suporta a hipótese de que os EAFAs estão associados a um risco elevado de eventos isquêmicos cerebrais e de desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) clínica, porém o nível de limiar dos EAFAs que justifica a anticoagulação oral não está claro. Pacientes chagásicos apresentam maior risco de desenvolvimento de arritmias atriais e suas complicações tromboembólicas. Nesta população, até o momento não temos, na literatura, dados relacionados a investigação da presença de EAFAs e sua incidência/prevalência, bem como sua associação com eventos isquêmicos cerebrais, pois até o momento não foram desenvolvidas pesquisas voltadas a avaliação destes pacientes. **Objetivos:** Investigar se existe associação entre a presença de EAFAs ≥ 6 minutos e eventos isquêmicos cerebrais através de tomografia computadorizada (TC) de crânio. **Métodos:** Estudo de coorte, onde foram incluídos pacientes chagásicos, portadores de DCEIs, acompanhados no Ambulatório de arritmias de um Hospital Universitário, na cidade de Salvador-Bahia-Brasil, entre maio de 2016 e junho de 2017. Pacientes com diagnóstico de *flutter* atrial / fibrilação atrial, com DCEI unicameral e em uso de anticoagulação oral foram excluídos. Para análise, foram considerados EAFAs com frequência atrial ≥ 190 batimentos por minuto (bpm) e duração ≥ 6 minutos (min) detectados através dos DCEIs e eventos isquêmicos cerebrais identificados através de tomografia computadorizada (TC) de crânio. **Resultados:** Os 67 participantes da pesquisa (67,2% do sexo feminino, com idade média de $63,6 \pm 9,2$ anos) foram acompanhados por $98 \pm 28,8$ dias. Os EAFAs ≥ 6 min foram identificados em 11,9% da população. A TC de crânio evidenciou presença de eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em 16,4% dos pacientes, sendo que destes, 63,6% havia apresentado

os EAFAs ≥ 6 min na análise do dispositivo cardíaco. A presença de tais episódios atriais foi associada a ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais (*OR* 96,2; $p < 0,001$). A presença de EAFAs e a idade avançada foram considerados preditores independentes de eventos isquêmicos cerebrais nesta população. **Conclusão:** EAFAs detectados por DCEIs estão associados a presença de eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em pacientes chagásicos, sugerindo um risco maior do que aquele encontrado nos estudos desenvolvidos em outras populações já estudadas.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Marcapasso artificial. Fibrilação atrial. Infarto cerebral.

1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum na prática clínica¹ e aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em cerca de 5 a 6 vezes independente de outros fatores de risco². O AVC relacionado à FA tende a ser mais grave e ter maior morbimortalidade associada³.

Nos últimos anos, tem crescido o interesse em detectar FA numa fase mais precoce, antes da identificação clínica, detectados principalmente através de marcapasso/ desfibrilador cardíaco implantável (CDI) e que precedem a primeira manifestação da doença^{4,5}, são os *Atrial High-Rate Events (AHREs)*, que correspondem a ocorrência de arritmias atriais como fibrilação e flutter atrial e são caracterizados por apresentar uma frequência atrial ≥ 190 batimentos por minuto (bpm)⁶ ou ≥ 250 bpm⁵, tendo duração ≥ 5 a 6 minutos (min). São episódios assintomáticos e detectados apenas através de monitoramento contínuo, e que também podem ser chamados de “FA subclínica”⁶.

Um crescente número de dados clínicos suporta a hipótese de que os EAFAs estão associados a um risco elevado de AVC⁷.

Atualmente, a tendência é assumir que esses episódios têm o mesmo prognóstico adverso que a FA clínica, no entanto, a duração, frequência ou fardo diário exatos desses episódios que aumentam o risco de AVC ainda é

desconhecido; assim, o limiar de EAFAs que justifica a anticoagulação oral ainda não está claro⁸.

A incidência de EAFAs é de 30-70%, dependendo do perfil clínico da população estudada e dos algoritmos de detecção utilizados em cada protocolo de estudo⁹. Ao excluir pacientes com história de FA e em uso de anticoagulação oral, esse número cai para cerca de 30%¹⁰⁻¹².

Entretanto, em algumas populações específicas e vulneráveis às complicações tromboembólicas, como em pacientes portadores de Doença de Chagas (DC), não temos na literatura dados relacionados a investigação da presença desses episódios e sua incidência, pois até o momento não foram desenvolvidas pesquisas voltadas a avaliação destes pacientes.

A DC é uma condição de elevada prevalência e expressiva morbimortalidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima em aproximadamente 6 a 7 milhões, o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria encontra-se na América Latina¹³, em especial no Brasil, onde afeta 1 a 2,4 % da população^{14,15}.

Devido à globalização, a DC tornou-se um novo problema epidemiológico, econômico e social, pela migração de indivíduos cronicamente infectados dos países endêmicos para os não endêmicos, em especial os Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Austrália, contribuindo para aumentar em muito a visibilidade da doença. Nos EUA, estima-se que 300.000 indivíduos têm infecção, sendo que 30.000 a 45.000 deles tem manifestações clínicas¹⁶.

Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem as alterações cardíacas, e mais de 10% consequências neurológicas¹³. As complicações da doença cardíaca, são principalmente devido às arritmias e insuficiência cardíaca, responsáveis por

mais de 35% dos óbitos¹⁷. Ressalta-se que, nestes pacientes a FA é a arritmia supraventricular mais frequente, sendo encontrada em 4 a 12% dos casos¹⁸, sendo uma das principais causas dos eventos embólicos cerebrais¹⁹, e cuja incidência chega a atingir 3% da população chagásica²⁰.

Considerando a relevância da identificação dessas arritmias, em especial nos pacientes com DC, fica evidente a necessidade de desenvolvimento de pesquisas que possibilitem investigar a existência e o comportamento dos EAFAs e sua associação com AVC e a DC, tornando mais segura a inclusão destes pacientes nos algoritmos de gerenciamento já definidos, e possivelmente, no futuro, na profilaxia com a utilização de anticoagulantes orais. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é investigar se existe associação entre a presença de EAFAs ≥ 6 minutos e eventos isquêmicos cerebrais em pacientes com DC.

2. MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte prospectiva. Foram incluídos 77 pacientes, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, acompanhadas no Ambulatório de arritmias de um Hospital Universitário, referência em Cardiologia, na cidade de Salvador-Bahia-Brasil, entre maio de 2016 e junho de 2017. Os pacientes eram portadores de Doença de Chagas e DCEI's (marcapasso, cardiodesfibrilador implantável ou dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca) capazes de monitorar a atividade atrial. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de fibrilação atrial/ *flutter* atrial, portadores de DCEI unicameral, aqueles com indicação crônica de anticoagulação oral por qualquer razão ou que tenham contraindicação à realização de tomografia de crânio.

A pesquisa foi conduzida de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos UFBA-HUPES (sob o número: 1.426.885, em 26/02/2016). O Termo de Consentimento foi obtido dos participantes.

Foram coletados dados sobre sexo, idade, etnia, comorbidades, tipo e indicação dos DCEI's, modo de estimulação dos DCEI's, caracterização da doença de Chagas, terapêutica medicamentosa, além de dados relacionados à radiografia de tórax, ecocardiograma transtorácico (ECO TT) e eletrocardiograma de longa duração - Holter 24 horas. A DC foi classificada, em cada paciente, conforme critérios do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.¹⁹ Os dados foram coletados através de entrevistas com os pacientes e prontuários.

Foi utilizado o escore de risco CHA₂DS₂-VASc (C- *Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction)* – 1 ponto, H- *Hypertension* – 1 ponto, A₂ - *Age ≥75 years* - 2 pontos, D - *Diabetes Mellitus* – 1 ponto, S₂ - *Prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism*- 2 pontos, V - *Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque)* – 1 ponto, A - *Age 65–74 years* – 1 ponto e S_c - *Sex category (female sex)* - 1 ponto)²¹.

A classificação de risco de eventos cerebrovasculares, de acordo com o escore CHA₂DS₂-VASc é a seguinte: Alto risco (2 pontos ou mais), risco intermediário (1 ponto) e baixo risco (0 pontos).

Procedimentos do estudo

Após assinatura do termo de consentimento informado, os pacientes foram submetidos à realização de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, visando confirmação da ausência de fibrilação atrial/ *flutter* atrial, além da descrição do ritmo

cardíaco e distúrbios de condução intraventricular. Em seguida, os pacientes eram avaliados por um médico arritmologista e tiveram seus DCEIs ajustados para uma programação específica, visando detecção e gravação das arritmias atriais.

Depois de um período de aproximadamente 3 meses após a programação, os pacientes retornaram ao Ambulatório para análise dos dispositivos (leitura dos DCEI's), com o intuito de identificar e classificar a ocorrência das arritmias atriais, os EAFAs.

Durante o período entre a programação e a leitura dos DCEIs, os pacientes foram submetidos à realização da tomografia (TC) de crânio sem contraste com o objetivo de identificar eventos isquêmicos cerebrais.

Programação dos DCEIs

A escolha do fabricante do dispositivo não influenciou na inclusão / exclusão do paciente. Foram incluídos dispositivos dos fabricantes Medtronic®, StJude Medical® e Biotronik®, cujos modelos estavam disponíveis para uso nesta população.

O dispositivo foi programado para identificar EAFAs com duração de pelo menos 190 bpm, com duração ≥ 6 min, reconhecido como um ponto de corte apropriado para selecionar EAFAs e descartar a contração atrial prematura ou falsos eventos²², durante todo período de monitoramento. Essa duração foi escolhida por ser consistente com a metodologia de dois grandes estudos o *Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT)*⁶ e o *The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk (TRENDS)*⁵, que demonstraram a associação entre EAFAs, com duração de pelo

menos 5 ou 6 min, e eventos isquêmicos cerebrais. O eletrograma de armazenamento foi ativado para confirmar a ocorrência dos EAFAs. Os pacientes tiveram a sensibilidade atrial programada para 0,1 - 0,5 milivolts (mV).

Todos os EAFAs detectados pelo DCEI com duração ≥ 6 min e com frequência ≥ 190 bpm foram documentados e enviados para avaliação cega do especialista (médico eletrofisiologista). A ativação de outros desencadeantes do armazenamento de eletrogramas foi deixada ao critério do médico, mas não foi apoiado pelo protocolo do estudo.

Além da programação dos dispositivos, foram coletados dados relacionados à parâmetros de estimulação / detecção, percentuais de utilização atrial e ventricular, além de frequência cardíaca mínima e máxima.

Acompanhamento

Após aproximadamente três meses desde a programação do DCEI, o paciente retornou para a consulta subsequente, e neste momento foram coletados os dados relacionados a detecção dos EAFAs.

Os eletrogramas atriais correspondentes aos EAFAs detectados, foram avaliados por médico eletrofisiologista cego aos resultados das TCs de crânio. Tais eletrogramas foram categorizados como detecções adequadas ou inadequadas. As detecções inadequadas (ruídos, detecção da onda *Farfield* ventricular, ou sincronização ventrículo-auricular repetitiva e não reentrante)^{22,23}, foram excluídas.

Foram definidas três categorias, sem sobreposição da duração dos EAFAs: (1) sem EAFAs; (2) EAFAs com duração < 6 min; (3) EAFAs ≥ 6 min. A partir da detecção dos EAFAs com duração ≥ 6 min, foram definidos 4 subgrupos:

(1) EAFAs entre 6 min – 29 min; (2) EAFAs entre 30min – 5h59min; (3) EAFAs entre 6h – 23h59min e (4) EAFAs \geq 24 h. Estes cortes foram definidos de acordo com os valores preditivos positivos avaliados numa análise do estudo *ASSERT*²⁴.

Para EAFAs \geq 6 minutos e \geq 190 batimentos / min, o valor preditivo positivo foi de 82,7%. O valor preditivo positivo aumentou para 93,2%, 96,7% e 98,2% quando a duração do limiar foi prolongada para 30 minutos, 6 horas e 24 horas, respectivamente. O aumento da frequência cardíaca limiar para 250 batimentos / min diminuiu as detecções de falso positivo, mas em menor medida, e adicionou-se apenas marginalmente ao valor preditivo positivo quando foram utilizadas longas durações de limiar²⁴.

Eventos isquêmicos na tomografia de crânio

Todas as tomografias foram realizadas e avaliadas pelo Departamento de Neurorradiologia do Hospital onde o estudo foi realizado, com o objetivo de identificar áreas compatíveis com eventos isquêmicos (áreas isquêmicas, infartos lacunares, glioses localizadas ou áreas hipodensas). Para pacientes sem história clínica ou déficits neurológicos anteriores, os eventos isquêmicos foram considerados como silenciosos.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa IBM SPSS, versão 21.0 (IBM, Armonk, New York). Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva, por meio de medições de frequência (absolutas e relativas) para variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado média e desvio-padrão, ou

mediana e quartis, a depender da distribuição da variável, que foi testada por meio do Teste de Shapiro-Wilk.

A análise univariada das variáveis quantitativas foi realizada utilizando o Student *t*- test e o teste de Mann-Whitney *U* test a depender da distribuição da variável. As variáveis categóricas foram analisadas através do Teste χ^2 ou Teste exato de Fisher.

A magnitude dos efeitos das variáveis foi expressa sob a forma de razão de chances (*OR – odds ratio*) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3. RESULTADOS

Características da população e detecção dos EAFAs

Foram incluídos 77 pacientes na coorte, 10 foram excluídos, sendo que 07 apresentaram FA no momento da programação do dispositivo cardíaco, sendo iniciado anticoagulação oral (por definição do médico assistente do paciente); 02 foram a óbito antes da leitura do dispositivo e em 01 paciente foi identificado *Farfield* ventricular durante leitura do DCEI. Ao final, 67 participantes cumpriram todas as etapas da pesquisa.

A média de idade foi de $63,6 \pm 9,2$ anos, todos os participantes estavam na fase crônica da DC, sendo que 89,6% deles haviam desenvolvido a forma Cardíaca e 10,4% a forma Cardiodigestiva da doença. Dentre as manifestações clínicas da forma Cardíaca da DC, estavam presentes a Síndrome Arritmica (100% dos pacientes), Insuficiência Cardíaca - IC (38,8%) e Síndrome Tromboembólica (3% - correspondendo à 02 pacientes com AVC prévio). As manifestações clínicas

relacionadas a forma Cardiodigestiva, foi a ocorrência de Megaesôfago chagásico em 07 pacientes.

Quanto aos dados relacionados aos DCEIs, identificamos que 46,3% dos pacientes estavam em modo de estimulação DDD (estimulação de dupla câmara), seguido de 41,8% do modo DDD-R (DDD com resposta de frequência – R); a frequência cardíaca mínima foi de $61,8 \pm 3,9$ bpm, e máxima de $124,4 \pm 5,5$ bpm. O percentual de utilização atrial teve média de $52,8 \pm 37,4\%$ e o ventricular $65,6 \pm 42,5\%$.

A média de acompanhamento foi de $98 \pm 28,8$ dias e foram detectados EAFAs em 24 (35,8%) pacientes, com durações variadas. A incidência de EAFAs com duração ≥ 6 minutos ou “FA subclínica” foi de 11,9% (n = 08).

A mediana de tempo para atingir o primeiro EAFa foi de 26,2 dias (variando entre 0,08 e 83,25 dias), e a mediana da duração dos EAFAs foi de 135,4 minutos (variando entre 22,8 e 5811,8 minutos).

As comparações das características demográficas e clínicas dos pacientes com EAFAs ≥ 6 min *versus* pacientes sem EAFAs ou com duração < 6 min são demonstradas na tabela 1. Nesta, evidencia-se que a idade avançada foi a única variável, com diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com EAFAs com duração ≥ 6 min (P = 0,040).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com EAFAs ≥ 6 min *versus* pacientes sem EAFAs ou com duração < 6 min.

Características demográficas e clínicas	População total (n=67)	Com EAFAs ≥ 6 min (n= 08)	Sem EAFAs ou < 6 min (n= 59)	P valor
Idade (anos) – média \pm DP	$63,6 \pm 9,2$	$69,9 \pm 10,4$	$62,8 \pm 8,8$	0,040 [†]

Sexo– n (%)				0,103
Feminino	45 (67,2)	3 (6,7)	42 (93,3)	
Masculino	22 (32,8)	5 (22,7)	17 (77,3)	
Etnia – n (%)				1,000
Branco	4 (6)	0(0,0)	4 (100)	
Não branco	63 (94)	8 (12,7)	55 (87,3)	
Tipo de DCEI				1,000
Marcapasso	62 (92,5)	8 (12,9)	54 (87,1)	
CDI	5 (7,5)	0(0,0)	5 (100)	
Indicação do DCEI – n (%)				1,000
BAV / BAVT	52 (77,6)	7 (13,5)	45 (86,5)	
DNS	10 (14,9)	1 (10,0)	9 (90)	
Prevenção secundária MSC	5 (7,5)	0(0,0)	5 (100)	
Implante do DCEI (meses) [§]	108 (48-168)	144 (54-165)	96 (36-180)	0,757*
IC (NYHA)	26 (38,8)	4 (15,4)	22 (84,6)	0,701
Classe funcional da IC				1,000
I	7 (26,9)	1 (14,3)	6 (85,7)	
II	13 (50)	2 (15,4)	11 (84,5)	
III	6 (23,1)	1 (16,7)	5 (83,3)	
IAM – n (%)	4 (6)	8 (12,7)	4 (100)	1,000
HAS – n (%)	50 (74,6)	6 (12)	44 (88)	1,000
Diabetes – n (%)	6 (9)	1 (16,7)	5 (83,3)	0,549
Dislipidemia – n (%)	21 (31,3)	2 (9,5)	19 (90,5)	1,000
FEVE % - média ± DP	58,5 ± 14,1	58,1 ± 11	58,6 ± 14,5	0,495
AE ≥ 40mm – n (%)	22 (32,8)	3 (13,6)	19 (86,4)	1,000
Escore CHA2DS2-VASc				0,346
Risco baixo	12 (17,9)	1 (8,3)	11 (91,7)	
Risco intermediário	37 (55,2)	3 (8,1)	34 (91,9)	
Risco alto	18 (26,9)	4 (22,2)	14 (77,9)	

Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ou o número de pacientes (%); § Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil. Os valores de P foram calculados usando o teste Qui-quadrado, *Mann-Whitney ou o †Teste t, conforme apropriado. DCEI: Dispositivo cardíaco eletrônico implantável. CDI: Cardiodesfibrilador implantável. BAV/BAVT: Bloqueio atrioventricular / Bloqueio atrioventricular total. DNS: Doença do nó sinusal. MSC: Morte súbita cardíaca. IC: Insuficiência cardíaca (NYHA: New York Heart Association). IAM: Infarto agudo do miocárdio. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. AE: Átrio esquerdo. CHA2DS2-VASc: escore de risco de eventos tromboembólicos (C- Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction) – 1 point, H- Hypertension – 1 point, A₂- Age \geq 75 years- 2 points, D - Diabetes Mellitus – 1 point, S₂ - Prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism- 2 points, V - Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque) – 1 point, A - Age 65–74 years – 1 point e Sc - Sex category (female sex) - 1 point).

Quanto a terapêutica medicamentosa, observou-se que 46% faziam uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), 37,3% utilizavam betabloqueadores, 11,9% amiodarona, 28,4% estatinas e 22,4% faziam uso do ácido acetilsalicílico (AAS). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com EAFAs \geq 6min *versus* pacientes sem EAFAs ou com duração < 6 min, no que se refere ao uso dos diferentes tipos de medicamentos.

Detecção dos eventos isquêmicos

Onze pacientes (16,4%) apresentaram evento isquêmico na TC de crânio, estes, não tinham história de AVC prévio. 87,5% dos pacientes que tinham EAFAs \geq 6 min, apresentaram eventos isquêmicos na TC de crânio. Na tabela 2, demonstram-se as características clínicas dos pacientes com e sem eventos isquêmicos.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com e sem eventos isquêmicos.

Características clínicas	Eventos isquêmicos (n= 11)	Sem eventos isquêmicos (n= 56)	P valor

Idade (anos) - média ± DP	70,6 ± 10,9	62,2 ± 8,3	0,005†
Sexo- n (%)			0,483
Feminino	6 (13,3)	39 (86,7)	
Masculino	5 (22,7)	17 (77,3)	
IC	6 (23,1)	20 (76,9)	0,315
Classificação da IC -(NYHA)			0,843
I	1 (14,3)	6 (85,7)	
II	3 (23,1)	10 (76,9)	
III	2 (33,3)	4 (66,7)	
IAM – n (%)	1 (25)	3 (75)	0,521
HAS – n (%)	8 (16)	42 (84)	1,000
DM – n (%)	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
Dislipidemia – n (%)	5 (23,8)	16 (76,2)	0,301
FEVE % - média ± DP	57,2 ± 14	58,7 ± 14,2	0,553
AE ≥ 40mm – n (%)	6 (27,3)	16 (72,7)	0,157
Escore CHA2DS2-VASc			0,050
Risco baixo	-	12 (100)	
Risco intermediário	5 (13,5)	32 (86,5)	
Risco alto	6 (33,3)	12 (66,7)	
EAFAs			< 0,001
Sem EAFAs	3 (7)	40 (93)	
EAFAs < 6minutos	1 (6,3)	15 (93,8)	
EAFAs ≥ 6minutos	7 (87,5)	1 (12,5)	

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão ou o número de pacientes (%); § Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil. Os valores de P foram calculados usando o teste do Qui-quadrado e o †Teste t. EAFAs: Episódios de alta frequência atrial. DCEI: Dispositivo cardíaco eletrônico implantável. MP: Marcapasso cardíaco. BAV/BAVT: Bloqueio atrioventricular / Bloqueio atrioventricular total. DNS: Doença do nó sinusal. MSC: morte súbita cardíaca. IC: Insuficiência cardíaca. NYHA: New York Heart Association. IAM: Infarto agudo do miocárdio. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. DM: Diabetes *mellitus*. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. AE: Átrio esquerdo. CHA2DS2-VASc: escore de risco de eventos tromboembólicos (C- Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction) – 1 ponto, H- Hypertension – 1 ponto, A₂- Age ≥75 years- 2 pontos, D

- Diabetes Mellitus – 1 ponto, **S₂** - Prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism- 2 pontos, **V** - Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque) – 1 ponto, **A** - Age 65–74 years – 1 ponto e **Sc** - Sex category (female sex) - 1 ponto).

Identificou-se que 45,5% dos pacientes com eventos isquêmicos apresentaram EAFAs com duração entre 30min e 05h59min, e o número médio de EAFAs ≥ 6 min foi de $3,88 \pm 2,58$, sendo que 50% dos pacientes tiveram entre 1 e 3 episódios.

Além de considerarmos o maior EAFA identificado pelo DCEI, nós também mensuramos a carga diária total de EAFAs (o máximo de tempo em que o paciente permaneceu em “FA subclínica” em 24 horas) e sua possível associação com eventos isquêmicos. Evidenciou-se que o paciente chagásico com carga diária com duração ≥ 06 minutos, tem mais chance de desenvolver eventos isquêmicos [OR: 46,67 (6,57 – 331,67; $p < 0,001$)]. A mediana da carga diária máxima que teve associação com a ocorrência de eventos isquêmicos foi de 4554 segundos (75,9 minutos) [OR: 1,001; $p < 0,026$]. Na tabela 3, observa-se a descrição da carga diária de EAFAs em pacientes com e sem eventos isquêmicos.

Tabela 3. Descrição da carga diária de EAFAs em pacientes com e sem eventos isquêmicos.

Descrição da carga diária	Com eventos isquêmicos (n= 11)	Sem eventos isquêmicos (n= 56)	P valor
Carga diária de EAFAs - n (%)			< 0,001
Sem carga diária	3 (27,3)	40 (71,4)	
< 6 minutos	1 (9,1)	14 (25)	

≥ 6 minutos 7 (63,6) 2 (3,6)

Os dados são apresentados através do número de pacientes (%); O valor de P foi calculado usando o teste exato de Fischer. EAFAs: Episódios de alta frequência atrial.

A análise univariada demonstrou que a idade avançada [OR 1,12 (IC 95% 1,03-1,21; p 0,009)] e a presença de EAFAs ≥ 6 minutos [OR 96,2 (IC 95% 9,4-987,4; p <0,001)] foram preditores independentes para eventos isquêmicos (tabela 4).

Tabela 4. Fatores associados aos eventos isquêmicos.

Fatores associados	Análise univariada		
	OR	IC 95%	P valor
EAFAs ≥ 6 minutos	96,2	9,4 - 987,5	< 0,001
Idade avançada	1,12	1,03 - 1,21	0,009
IC	2,16	0,58 - 7,98	0,241
Dislipidemia	2,08	0,56 – 7,80	0,270
HAS	0,89	0,21 - 3,82	0,874

EAFAs: Episódios de alta frequência atrial. IC: Insuficiência cardíaca. HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

4. DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro sobre detecção de EAFAs e sua associação com eventos isquêmicos em pacientes chagásicos com DCEIs. Nossos resultados demonstram uma incidência de EAFAs ≥ 6 min e parece que a presença desses episódios nesta população é um preditor independente para eventos isquêmicos, com 96.2 vezes a chance da ocorrência de eventos isquêmicos no paciente que apresenta tais episódios atriais. Houve uma incidência de 16,4% de eventos isquêmicos na TC de crânio e nenhum dos pacientes tinham história de AVC prévio

ou desenvolveram sintomatologia clínica da doença, sendo considerados como silenciosos.

A presença de EAFAs é associada a uma maior incidência de eventos isquêmicos silenciosos, o estudo de Benezet-Mazuecos et al (2014),²⁵ evidenciou que os eventos isquêmicos cerebrais silenciosos ocorreram mais nos pacientes com EAFAs do que naqueles sem EAFAs (42% versus 19%) (OR 3.4), em outro estudo²⁶, também evidenciou-se que os eventos isquêmicos cerebrais silenciosos ocorreram mais nos pacientes com EAFAs onde a diferença foi de 32% versus 13% (OR 2.45). Além disso, episódios de FA subclínica (< 48 h) documentada através de monitorização por eletrocardiograma de 24 horas (holter) têm sido associados a um aumento significativo do risco de infarto cerebral silencioso e AVC clinicamente detectado²⁷.

A incidência de EAFAs em pacientes sem história de FA é de cerca de 30%, em períodos de monitoramento variados^{6,11,12}. Em nosso estudo a incidência encontrada na população chagásica (também sem história de FA), num período de monitoramento de cerca de 03 meses, foi de 11,9%. Tal achado é muito similar ao encontrado em um grande estudo de 2.580 pacientes não-chagásicos e sem história de FA, onde os EAFAs ≥ 6 min foram encontrados em 35% dos pacientes num seguimento médio de 2,5 anos, e em 10% dos pacientes nos primeiros 3 meses do estudo⁶. Porém, é importante ressaltar que a mediana de tempo para detecção dos episódios no nosso estudo com pacientes chagásicos (26,2 dias) foi inferior a de outros estudos, como no *MOde Selection Trial* (MOST) - 100 dias ⁴ e no *ASSERT* - 36 dias ⁶, e além disso, o número médio de EAFAs no nosso estudo foi maior (3,9) versus o estudo *ASSERT* (2,0)⁶.

Neste estudo, todos os pacientes possuíam um DCEI dupla câmara, entretanto, não encontramos associação entre o modo de estimulação dupla câmara e a presença ou ausência de EAFAs, e isso pode ser devido ao fato de que muitos episódios foram de curta duração. No entanto, é possível que em uma amostra maior de pacientes, uma redução dos EAFAs, com estimulação da dupla câmara pode ser detectada. O estudo MOST⁴ também não evidenciou esta associação.

A detecção dos EAFAs foi maior em pacientes com idade avançada, do sexo feminino, de etnia negra, com passado de IAM, cuja indicação do implante do DCEI foi o BAV/BAVT, entretanto, apenas a idade avançada foi associada ao evento isquêmico. O envelhecimento da população traz consigo o aumento da doença cardíaca subjacente, e a melhoria das técnicas de diagnóstico têm evidenciado uma alta prevalência de FA em pessoas com mais de 70 anos de idade²⁸. Isso também acontece com a população chagásica²⁹, onde a prevalência de FA foi acentuadamente maior com a idade avançada. Estudos evidenciaram que EAFAs eram mais prevalentes na população idosa, mas não foi encontrado significância estatística nessa associação.^{6,25}

Além dos eventos isquêmicos silenciosos associados com EAFAs ≥ 6 min em pacientes mais velhos, também houve associação do escore CHA2DS2-VASC de risco elevado com eventos isquêmicos silenciosos, semelhantes a outros estudos^{25,26,30}.

Apesar dos EAFAs detectados por DCEIs estarem associados a um aumento de 2 a 2,5 vezes no risco de AVC, se comparados com indivíduos sem EAFAs⁵⁻⁶, o risco absoluto de AVC entre esses pacientes é menor do que entre os portadores de FA clínica detectada³¹.

Os estudos de detecção da “FA subclínica” através de DCEIs têm tentado identificar o limite de tempo ideal (considerando o maior episódio ou a carga diária) e suas consequências clínicas, tais como eventos tromboembólicos. As durações dos limiares descritos nos estudos têm sido altamente variáveis, 5 min⁴⁻⁵, sugerindo aumento de 2,8 no risco de AVC ou óbito; 6 min⁶, com um aumento de 2,5 maior risco para tromboembolismo; 24 h¹⁰ com um aumento de 3,1, com um maior risco para eventos tromboembólicos. Da mesma forma, a carga diária de 3,8³² e 5,5 h⁵, também tem sido associada com um aumento significativo do risco de AVC (aumento de 9 e 2 vezes, respectivamente).

No nosso estudo, a carga diária dos EAFAs com duração ≥ 6 minutos, sugere maior risco do paciente chagásico de desenvolver evento isquêmico silencioso (OR: 46,67), um risco mais elevado do que o descrito por outros estudos. Em pacientes com DCEIs³³, evidenciou-se uma OR de 2.11 para a ocorrência de eventos isquêmicos no paciente que tiveram pelo menos 1 dia com no mínimo 1h da carga de “FA subclínica” (IC 95%: 1,22-3,64, p = 0,008). Outro estudo recente²⁵, descreve que a carga detectada pelos DCEIs, demonstrou-se significativamente associada a eventos cerebrais isquêmicos silenciosos, com OR 5.38.

A duração do maior episódio ou a carga diária dos EAFAs que elevam o risco de eventos isquêmicos suficientemente para justificar a anticoagulação é incerto. A recomendação atual é seguir o Algoritmo de Gerenciamento dos EAFAs⁹ e aguardar os resultados dos novos estudos.

5. LIMITAÇÕES

O estudo apresentado tem limitações relacionadas ao pequeno número de pacientes incluídos e ao seu desenvolvimento num centro único de observação, mas

vale ressaltar que não existe nenhum estudo sendo realizado com a população chagásica e com este objetivo. Além disso, diferente de outros estudos já realizados, foram incluídos aqui as três marcas de DCEIs mais utilizados pela população estudada, não se limitando a um único tipo de dispositivo e a avaliação destes (programação realizada e análise dos registros) não interferiu em demais configurações, atendendo, portanto, às necessidades dos pacientes durante todo o tempo de monitoramento, e sendo o estudo facilmente reproduzível.

A investigação dos eventos isquêmicos foi realizada através de TC de crânio, e a sensibilidade para a detecção da isquemia é maior a partir de ressonância magnética de crânio. Entretanto é importante ressaltar que a utilização de ressonância magnética específica para pacientes em uso de DCEIs ainda não é uma realidade para pacientes atendidos pelo sistema de saúde público brasileiro.

6. CONCLUSÕES

Observamos que em pacientes com doença de Chagas e DCEIs, os EAFAs \geq 6 min são frequentes e sua associação com eventos isquêmicos silenciosos foi significativa, apresentando-se de forma a oferecer um risco maior se comparado às demais populações já estudadas. Essa associação é mais prevalente em pacientes idosos, e demais características da doença de Chagas parecem não interferir nos resultados avaliados.

A ocorrência de eventos isquêmicos silenciosos se associam a maior frequência de EAFAs apresentados e maior carga diária máxima.

Estes são os primeiros resultados em pacientes chagásicos já publicados, e podem oferecer subsídios para profissionais que realizam rotineiramente o acompanhamento desses pacientes, tornando-os conscientes da relevância desses

episódios e direcionando-os na busca e aplicação de algoritmos para esta população específica.

REFERÊNCIAS

1. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;314(8):837-47.
2. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart* 2013;8:67–75.
3. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142(6):1489-98.
4. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, *et al*. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614–19
5. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, *et al*. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2: 474–80.
6. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, *et al*. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):998.
7. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, *et al*. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017 Feb 1;19(2):169-179.
8. Surapaneni P, Safadi A, Contractor T, *et al*. Device-Detected Atrial Fibrillation-Perils and Pitfalls: An Update. *Cardiol Clin*. 2016 May;34(2):299-306.

9. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, *et al.* Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jul 6.
10. Capucci A, Santini M, Padeletti L, *et al.* Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1913-20.
11. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, *et al.* Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):256-60.
12. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, *et al.* Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol.* 2012 Nov 1;110(9):1309-14.
13. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [Acesso em 2017 Agosto]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>,
14. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, *et al.* Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2014 Feb;130:167-74.
15. Hotez PJ, Fujiwara RT. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect.* 2014 Aug;16(8):601-6.
16. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, *et al.* I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Jun;96(6):434-42.
17. Martins-Melo FR, Ramos Junior AN, Alencar CH, *et al.* Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Oct;45(5):591-6.

- 18.** Garzon SAC, Lorga, AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med. J.*[online]. 1995, 113(2):802-813.
- 19.** Dias JCP, Ramos Jr. Alberto Novaes, *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde* 25 (spe): 7-86.
- 20.** Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, *et al.* Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Nov;91(5):306-10.
- 21.** Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010 137:263-272.
- 22.** Barold SS, Levine PA. Pacemaker repetitive nonreentrant ventriculoatrial synchronous rhythm. A review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001 Mar;5(1):45-58.
- 23.** Kohno R, Abe H, Oginosawa Y, *et al.* Reliability and characteristics of atrial tachyarrhythmias detection in dual chamber pacemakers. *Circ J.* 2011;75(5):1090-7.
- 24.** Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, *et al.* ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm.* 2012 Aug;9(8):1241-6.
- 25.** Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortés M, *et al.* Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace.* 2015 Mar;17(3):364-9.
- 26.** Benezet-Mazuecos J, Iglesias JA, Cortes M, *et al.* Silent brain infarcts in high blood pressure patients with cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation. *J Hypertens.* 2016 Feb;34(2):338-44.

- 27.** Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, *et al.* Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 6;62(6):525-30.
- 28.** Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, *et al.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
- 29.** Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, *et al.* Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace.* 2015 Dec;17(12):1787-90.
- 30.** Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007 Jul;6(7):611-9.
- 31.** Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, *et al.* Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 2015 Feb 1;36(5):281-7a.
- 32.** Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, *et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace.* 2012 Feb;14(2):230-7.
- 33.** Boriani G, Glotzer TV, Santini M, *et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J.* 2014 Feb;35(8):508-16.

3.2 Artigo nº 2

Artigo nº 2 - Carta ao Editor

**Incidência de episódios de alta frequência atrial (EAFAs) em pacientes com
doença de Chagas**

Emanoela Lima Freitas, Elieusa e Silva Sampaio, Roque Aras

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Aceito

**Incidência de Episódios de Alta Frequência Atrial (EAFAs) em pacientes com
doença de Chagas**

Incidence of atrial high rate episodes (AHREs) in patients with Chagas disease

Os Episódios de Alta Frequência Atrial (EAFAs) têm sido descritos como “Fibrilação Atrial (FA) subclínica”, e retratam a ocorrência de arritmias atriais (incluindo FA e *flutter* atrial), caracterizadas por uma frequência atrial >190 ¹ ou >250 bpm ², com duração acima de 5 ou 6 minutos, assintomáticas e detectadas através de monitoramento contínuo, em especial pelos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs). Dados evidenciam que EAFAs estão associados ao aumento de 2 a 2,5 vezes no risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC).³ A incidência desses episódios é de 30-70% ⁴ e ao excluir pacientes com FA e em uso de anticoagulação oral, esse número cai para 30%.¹ Porém, em algumas populações específicas e vulneráveis às complicações tromboembólicas, como os pacientes com Doença de Chagas (DC), não temos na literatura dados da incidência desses episódios. Em um estudo de coorte, desenvolvido num Ambulatório de arritmias de um Hospital Universitário (Salvador-Ba), entre maio/2016 e junho/2017, envolvendo 67 pacientes chagásicos e portadores de DCEIs, investigou-se a incidência dos EAFAs. Foram excluídos pacientes com FA/*flutter* atrial e/ou em uso de anticoagulação. Os DCEIs foram programados para identificar episódios com frequência atrial ≥ 190 bpm e duração ≥ 6 minutos, e os pacientes foram monitorados por um tempo médio de 98 dias ($\pm 28,8$). A média de idade foi de 63,6 anos ($\pm 9,2$), 67,2% eram do sexo feminino e 50,7% da raça negra. O marcapasso cardíaco foi o DCEI mais comum (92,5%), 89,4% dos pacientes tinham apenas a forma cardíaca da DC e a média da fração de ejeção foi de 58,5% ($\pm 14,1\%$). A incidência de EAFA foi de 11,9% (08 pacientes) nesta população. As durações dos episódios variaram: 6–29min (1 paciente), 30min–5h59min (5 pacientes), 6h–23h59min (1 paciente) e em 1 paciente a duração do maior episódio foi > 24 h. A média de tempo para atingir o primeiro EAFA foi de 27,6 dias ($\pm 26,9$). Evidenciar na população chagásica a incidência de EAFA, vem somar-se ao escopo de evidências em outras populações, auxiliando na recomendação de um gerenciamento específico, especialmente no que se refere à terapia antitrombótica, até que os resultados de estudos com anticoagulantes estejam disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Gelder ICV, Capucci A et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 120–129.
2. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2:474–480.
3. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Melanie C et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19 (2):169-179.
4. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(12):701-714.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo observou-se que, em pacientes chagásicos, a incidência de EAFAs ≥ 6 min é semelhante a encontrada em outras populações.

A associação destes episódios atriais com eventos isquêmicos cerebrais silenciosos foi confirmada, no entanto de forma a oferecer um risco maior, se comparado às demais populações já estudadas.

Foi possível avaliar que tanto o maior EAFA apresentado quanto a carga diária máxima, associam-se positivamente com a ocorrência de eventos isquêmicos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com perfis diferentes da DC, assim como aquelas relacionadas às manifestações clínicas.

Os resultados da associação de EAFAs e eventos isquêmicos podem ajudar a gerenciar a assistência a pacientes chagásicos com DCEIs, oferecendo subsídios para profissionais que realizam rotineiramente o acompanhamento desses pacientes, enquanto aguardamos o desenvolvimento de estudos de maior proporção, com definições mais assertivas em relação a profilaxia de eventos tromboembólicos.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pretendemos acrescentar os conhecimentos relacionados à população chagásica, e sua relação com eventos isquêmicos cerebrais. Dessa forma, já em fase final o terceiro grande estudo de nosso grupo (o primeiro já publicado), com alguns pacientes que compuseram a amostra dessa dissertação, sobre as medidas ecocardiográficas em pacientes chagásicos e não chagásicos e sua associação com AVC isquêmico.

Além disso, em breve (está em fase final de elaboração), um artigo explorando a associação da fração de ejeção do VE e eventos isquêmicos em pacientes chagásicos *versus* não chagásicos com uma amostra mais ampliada dos pacientes que participaram dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

- 1 Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, *et al.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
- 2 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8.
- 3 Santini M, Gasparini M, Landolina M, *et al.* Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 11;57(2):167-72. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.624.
- 4 Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest.* 2012 Dec;142(6):1489-1498. doi:10.1378/chest.11-2888. Review.
- 5 Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, *et al.* MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke:report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial(MOST). *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1614-9.
- 6 Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, *et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Oct;2(5):474-80. doi:10.1161/CIRCEP.109.849638.
- 7 Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, *et al.* Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Dec;14(12):701-714. doi: 10.1038/nrcardio.2017.94.Epub 2017 Jul 6.
- 8 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, *et al.* ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):998.
- 9 Capucci A, Santini M, Padeletti L, *et al.* Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1913-20.
- 10 Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, *et al.* RATE Registry Investigators. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation.* 2016 Oct 18;134(16):1130-1140.
- 11 Botto GL, Padeletti L, Santini M, *et al.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic

events. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Mar;20(3):241-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x.

12 Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, *et al.* Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace.* 2012 Feb;14(2):230-7. doi: 10.1093/europace/eur293.

13 Boriani G, Glotzer TV, Santini M, *et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J.* 2014 Feb;35(8):508-16. doi: 10.1093/eurheartj/eh491.

14 Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, *et al.* Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2214-21. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.019.

15 Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, *et al.* Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2015 Dec;12(12):2368-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.007.

16 Surapaneni P, Safadi A, Contractor T, *et al.* Device-Detected Atrial Fibrillation-Perils and Pitfalls: An Update. *Cardiol Clin.* 2016 May;34(2):299-306. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.007.

17 Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, *et al.* Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J.* 2017 Jul;189:137-145. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.008.

18 Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, *et al.* Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J.* 2017 Aug;190:12-18. doi:10.1016/j.ahj.2017.04.015.

19 Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, *et al.* Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001 Apr;24(4 Pt 1):424-9.

20 Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, *et al.* I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Jun;96(6):434-42. English, Portuguese, Spanish.

21 Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, *et al.* Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail.* 2014 Dec;20(12):931-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.003.

22 Carod-Artal FJ. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007 Nov;101(11):1075-80.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia
 Faculdade de Medicina/ Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde
 Título do projeto: **Prevalência de arritmias cardíacas em pacientes chagásicos portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis.**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(a) Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo. Antes de concordar em participar, é importante que o(a) Sr(a) entenda os objetivos deste estudo e esclareça todas as suas dúvidas. Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) Sr(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica). Uma via assinada deste termo será entregue a(o) Sr(a) e a outra ficará arquivada com o pesquisador.

Essa pesquisa pretende verificar quais são as arritmias cardíacas (alterações no ritmo das batidas do coração) que ocorrem em pessoas que tem Doença de Chagas e que usam um dispositivo eletrônico (marcapasso, cardiodesfibrilador implantável ou ressincronizador). Esse estudo também irá avaliar a associação entre o ritmo que seu coração bate e a ocorrência do derrame cerebral (AVC).

Já é conhecido que alguns tipos de arritmias podem trazer complicações, como aumentar o risco de ter um derrame e até mesmo o risco de morte. Nas pessoas que tem algum dispositivo eletrônico a presença de arritmias pode ser identificada através da gravação realizada pelo médico arritmologista, por isso será necessário nesta pesquisa, ativar esta programação. Se o senhor (a) aceitar participar desta pesquisa, o senhor(a) terá que:

- Ativar a programação de gravação do seu aparelho eletrônico (isso é realizado pelo médico), este procedimento não traz dor e nem danos ao (a) Sr.(a) ou a seu dispositivo e não mudará a programação normal dele e o Sr(a) terá que voltar 3 meses neste ambulatório para fazer a leitura desta gravação.
- O(a) Sr(a) realizará também um exame chamado Holter, que avalia o ritmo do coração. Para realizar este exame serão colocados em seu tórax 03 adesivos chamados eletrodos, conectados a um aparelho, que permanecerá por 24 horas e deverá ser retirado no outro dia, por isso, o Sr (a) precisará retornar no ambulatório. Durante esse tempo não poderá tomar banho. Esse exame não causa dor e não oferece riscos. O que pode ocorrer é uma vermelhidão na pele onde fora, colados os eletrodos.
- Se o (a) senhor (a) não realizou a tomografia de crânio, após a consulta médica o (a) Sr(a) também irá realizar este exame. Se o (a) senhor (a) já realizou, não precisará fazer novamente. A tomografia pode trazer um certo desconforto para o (a) senhor(a) pois terá

que ficar deitado na maca por um certo período, além disso esse exame expõe o paciente a um pouco de radiação, mas o risco de danos quando se realiza um (01) exame é pequeno.

- A identificação das arritmias pode melhorar a avaliação e o tratamento de pacientes com dispositivos e a Doença de chagas, contribuindo para redução de complicações de saúde.

- Tanto a consulta médica, quanto os exames de Holter e de Tomografia de Crânio serão realizados no Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos (HUPES).

- Todas as despesas da pesquisa serão de total responsabilidade da pesquisadora. O Sr(a) não terá que pagar por nenhum exame que realizar durante a pesquisa e os gastos com transporte e alimentação que tanto o senhor(a) e seu(s) acompanhante(s) tenham por causa da participação na pesquisa serão reembolsados pela pesquisadora.

Sua participação neste estudo é voluntária, o Sr(a) não receberá remuneração por isso. Em nenhum momento seu nome ou informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo. O Sr(a) poderá solicitar a pesquisadora para rever as informações que forneceu, além de recusar a continuar participando do estudo a qualquer momento sem causar nenhum prejuízo a sua saúde. Os dados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos e revistas científicas.

Declaração de consentimento:

Fui informado(a), compreendo e aceito participar do estudo.

Salvador, _____ de _____ de _____

Assinatura do (a) participante

Assinatura da pesquisadora

Contatos em caso de dúvidas:

Nome da pesquisadora: Emanoela Lima Freitas

Telefone: (071) 98744-6993

E-mail: emanoela.limafreitas@gmail.com

Rua Amado Coutinho, n 243, Edfício Azaléia, Brotas – CEP 40285-500, Salvador-Ba.

Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA

Telefone: (071) 3283 – 8043

Email: cep.hupes@gmail.com

Rua Augusto Viana, S/N, 1º andar, Canela – CEP 40110-060, Salvador-Ba.

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE PESQUISA - CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

Data: _____
Prontuário: _____

Entrevista com o paciente:

1. **Iniciais:** _____

Endereço: _____ Telefone: _____

2. **Sexo:** masculino () feminino ()

3. **Idade:** _____

4. **Grau de Escolaridade:**

() Não frequentou escola ou tem o primário incompleto () Primário completo

() 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto

() 2º grau completo () Ensino Superior incompleto () Ensino Superior completo

() Mestrado ou Doutorado

5. **Renda Familiar:**

() Menos de 1 salário mínimo (SM) () De 1 a 2 SM () Mais de 2 a 5 SM

() Mais de 5 a 10 SM () Mais de 10 a 20 SM

() Mais de 20 SM

6. **Cor / raça (autodeclarada):**

() Branca () Negra () Parda () Amarela () Indígena () Outra _____

7. **Qual a sua ocupação?**

() Empregado () Desempregado () Auxílio doença () Aposentado () Outras

8. **Com quem você mora atualmente?**

() Mora com o(s) filho(s) () Mora com o esposo (a)

() Mora com o(s) filho (s) e esposo (a) () Mora com outro(s) parente(s)

() Moro com outras pessoas () Mora sozinho (a)

9. **Você é fumante? Se sim, faz uso de quantos cigarros por dia?**

() Sim. Quant.: _____

() Não

() Ex-tabagista Deixou de fumar a quanto tempo? _____

10. **Você faz uso de bebidas alcoólicas?**

() Não () Sim, diariamente () Às vezes () Ex-etilista

11. **Tempo de marcapasso implantado:** _____

Marca : () Biotronik () Medtronic () StJude

() Boston / **Modelo:** _____

12. **Quanto tempo tem doença de Chagas:** _____

13. **Faz uso de anticoagulante oral?** () sim () não

14. **Medicações em uso:** _____

15. **Tem história de Acidente Vascular cerebral (derrame):** () sim () não

Se sim, quando apresentou o derrame? _____

16. **Apresenta alteração na fala?** () sim () não

17. **Dificuldade em coordenar os movimentos com presença de tremores ou de fraqueza muscular?** () sim () não

18. **Tem dificuldade em se vestir, tomar banho?** () sim () não

19. **Tem história de crises epiléticas (convulsão)?** () sim () não

20. **Tem alteração no andar?** () sim () não
 21. **Diminuição da força muscular?** () sim () não Se sim, ha quanto tempo?

 22. **Tem dificuldade de deglutir (engolir) comida, líquidos/saliva?** () sim () não
 23. **Raio X de tórax :** Cardiomegalia : () sim () não
 24. **Ecocardiograma:** FE(%) / Disfunção Ventricular Esquerda:

25. **Holter:** _____

Observações:

Prontuário:

30. Indicação médica para implantar o marcapasso/CDI? _____
 31. Modo de estimulação: _____
 32. Tipo de marcapasso implantado: _____
 33. Doença de base:
 Chagas () Tipo: _____
 Tempo de diagnóstico da doença (em meses): _____
 34. Doenças associadas:
 () IC / Classe funcional: _____
 () Arritmia cardíaca, se sim qual: _____
 () Hipertensão () Diabetes Melitus () Dislipidemia (Colesterol elevado)
 () Doença Pulmonar () AVC prévio: Tipo: _____ Quando: _____
 () Infarto do Miocárdio Outra () _____
 35. Confirmar medicações em uso:

36. Portador de Cardiomegalia: () sim () não

Tomografia de crânio

Data: _____ Laudo: _____

ECG durante a entrevista

Laudo: _____

Programação do marcapasso/CDI:

Dados no momento da programação:

1. Data: _____
2. FC: _____
3. Ritmo: _____
4. Modo de estimulação: _____
5. Percentual de utilização – Atrial: _____ Ventricular: _____
6. Terapia ventricular (se for CDI): () Sim () Não
 Se sim, qual: _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE ARRITMIAS CARDÍACAS EM PACIENTES CHAGÁSICOS PORTADORES DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51953215.6.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.464.881

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, da mestranda Emanoela Lima Freitas, com orientação do Professor Roque Aras. Trata-se de um estudo descritivo, de corte transversal, a qual é uma análise do subgrupo de uma pesquisa atualmente em curso, desenvolvida no Programa de Pós Graduação Medicina e Saúde (Universidade Federal da Bahia), cujo título é Marca-passo e risco de acidente vascular cerebral: um estudo de caso controle, e irá avaliar pacientes portadores de Doença de Chagas e DCEI's, que foram submetidos à Tomografia de Crânio. Esse estudo será realizado no Ambulatório de arritmia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Ambulatório Magalhães Neto (HUPES/UFBA), sendo a amostra constituída por 120 pacientes chagásicos portadores de DCEI, com idade igual ou superior a 18 anos, atendidos no ambulatório de referência acima citado. Os dados relacionados à caracterização sociodemográfica e clínica serão coletados através de um instrumento (em anexo). Tal instrumento será preenchido a partir de entrevista ao participante (caracterização sócio-demográfica) e consulta ao prontuário (dados clínicos). Os dados coletados serão sexo, idade, grau de escolaridade, renda familiar mensal, status conjugal, cor autodeclarada, profissão / ocupação, com quem mora, tabagismo e etilismo. - Consulta ao prontuário: patologia (s) de base, doença(s) associadas (comorbidades), confirmação

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.464.881

sorológica e complicações da Doença de Chagas, DCEI (tipo, indicação para implante, modo de estimulação, tempo de implantação, tempo de acompanhamento desde a implantação), além de dados de exames como eletrocardiograma (ECG), Rx de tórax, Ecocardiograma, TC de crânio. Os dados serão coletados no momento do recrutamento dos participantes para a pesquisa no ambulatório. Os participantes já incluídos na pesquisa matriz já realizaram a TC de crânio. Os novos participantes selecionados terão o exame realizado conforme solicitação pelo arritmologista no momento em que o mesmo tiver o DCEI avaliado para detecção das arritmias. Os exames serão agendados pela pesquisadora juntamente com a responsável pela Bioimagem do hospital onde serão realizados os exames. Os participantes terão seus DCEI's avaliados para identificar arritmias atriais e ventriculares através de telemetria. Também realizarão monitorização pelo sistema Holter por 24 horas. Os exames serão realizados conforme solicitação pelo arritmologista. Serão excluídos os pacientes que não puderem realizar TC de crânio, portadores de déficit cognitivo que impossibilite a realização das etapas do estudo, portadores de DCEI's que não sejam dupla – câmara e gestantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a prevalência das arritmias atriais e ventriculares encontradas em pacientes chagásicos portadores de DCEI.

Objetivos Secundários:

- Associar a presença de arritmias atriais à ocorrência de evento isquêmico cerebral; - Comparar a prevalência de TVNS entre a monitorização pelo sistema Holter de 24 horas e a gravação de eletrogramas intracavitários em portadores de dispositivos cardíacos implantáveis;
- Caracterizar os pacientes quanto aos aspectos clínicos e sócio-demográficos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Os riscos são mínimos neste estudo. A gravação do ritmo cardíaco para detecção de arritmias não altera a programação do DCEI do paciente e não acarreta riscos ao paciente. O Holter é um exame não invasivo, o máximo que pode ocorrer é uma reação (hiperemia) na pele onde foram colados os eletrodos e o desconforto de ficar 24 horas com o aparelho. Quanto a tomografia de crânio (sem contraste), o paciente poderá apresentar desconforto por ter que ficar imobilizado em uma maca por certo período de tempo.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Página 02 de 06

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.464.881

Benefícios:

A descrição do ritmo cardíaco encontrado, com a descrição das arritmias, a sua correlação com achados em tomografia (TC) de crânio poderão contribuir na elucidação e detecção precoce de fatores de risco que levam ao AVC nessa população de pacientes, com conseqüente possibilidade de redução de morbimortalidade. Além disso, a identificação de arritmias ventriculares graves podem ajudar a reconhecer pacientes de alto risco de morte que necessitam de terapias específicas, e a comparação entre a prevalência de TVNS entre o sistema Holter e a gravação dos eletrogramas intracavitários, poderá permitir novas estratégias de detecção dessa arritmia significativa nesses pacientes, nas consultas de rotina desses pacientes, sem a necessidade de exames adicionais, com maior facilidade de diagnóstico e menor custo aos serviços de saúde, assim como associar a tomografia de crânio dos pacientes chagásicos com estas arritmias poderá melhorar o conhecimento sobre este desfecho clínico. Este estudo pode trazer benefícios no que concerne às estratégias de acompanhamento e avaliação desse perfil de pacientes, sendo possível reduzir taxas de complicações, como futuros eventos tromboembólicos e morte súbita a partir da identificação precoce de pacientes em risco de tais eventos e utilização de estratégias de prevenção, como a anticoagulação, bem como melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Estes resultados também podem ser úteis para otimização da avaliação e direcionamento da terapêutica e para os pesquisadores para novas propostas e idealização de ensaios clínicos, e os responsáveis por construção de políticas públicas de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os Termos obrigatórios ao desenvolvimento do estudo.

Recomendações:

Vide conclusão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores realizaram a maioria das adequações apontadas pelo CEP, com exceção da disponibilização do endereço dos responsáveis pela pesquisa e do CEP no TCLE, de acordo com o item IV.5.d da Resolução nº 466/12.

O item IV.5.d explicita que o TCLE deve "ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	
Bairro: Canela	CEP: 40.110-060
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@gmail.com

Página 03 de 06

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.464.881

representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o ENDEREÇO e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente.

Assim, acrescentar o endereço RUA AUGUSTO VIANA, S/N, 1o ANDAR, CANELA, CEP 40110-060, SALVADOR, BAHIA.

O protocolo será liberado como aprovado para evitar atrasos na sua implementação, mas é MANDATÓRIO a correção acima no TCLE final do protocolo.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	
Bairro: Canela	CEP: 40.110-060
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.464.881

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_613391.pdf	09/03/2016 19:21:03		Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Tomografia.pdf	09/03/2016 19:20:08	Roque Aras Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.doc	09/03/2016 19:18:45	Roque Aras Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	09/03/2016 19:18:30	Roque Aras Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	14/12/2015 22:44:25	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	14/12/2015 22:41:57	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_Marcia_Maria.pdf	14/12/2015 22:38:42	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_Elieusa_Sampaio.pdf	14/12/2015 22:38:04	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_Jussara.pdf	14/12/2015 22:37:07	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_Roque_Aras.pdf	14/12/2015 22:35:41	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_Emanoela_Lima.pdf	14/12/2015 22:33:11	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_eassinatura3.pdf	14/12/2015 22:28:56	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_eassinatura2.pdf	14/12/2015 22:28:13	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	Curriculo_eassinatura.pdf	14/12/2015 22:27:36	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	CompromissoPesquisadorResponsavel.pdf	14/12/2015 22:25:00	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	TermoCompromisso.pdf	14/12/2015 22:24:12	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	AnuenciaHolter.pdf	14/12/2015 22:19:30	Roque Aras Junior	Aceito
Outros	AnuenciaSetorArritmia.pdf	14/12/2015 22:18:11	Roque Aras Junior	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.464.881

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 24 de Março de 2016

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

ANEXO B – Comprovante de aceitação da Carta ao Editor


 SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
 
 @Arquivos ONLINE
 [Home](#)
[Envio de Artigos](#)
[Artigos](#)
[Caixa de Mensagens](#)
[Alteração Cadastral](#)
[Contato](#)
[Formulários](#)

 Bem-vindo Emanoela Lima Freitas |
 [Autor](#)
[Sair](#)

Enviar Artigo (Edição)

Artigos por Status:

Todos ▾

[Pesquisar](#)

Nº do Artigo	Título	Enviado em	Status
9732	Incidence of atrial high rate episodes (AHREs) in patients with Chagas disease	11-17-2017 22:27:21	Aprovado [Acompanhamento do Artigo]

Mostrando de 1 até 1 de 1 registros

Anterior 1 Próximo

ANEXO C - Títulos de produções após ingresso no mestrado, como autor ou coautor relacionados à dissertação

Resumos publicados em Anais de Congressos:

1. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M. C.; ARAS JUNIOR, R. Prevalence of stroke in patients with heart failure. European Stroke Conference. 26th Conference, Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I-II, 2017.

2. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M. ; ARAS JUNIOR, R. Self-reported prevalence of stroke compared to cranial tomography in patients with heart failure. European Stroke Conference. 26th Conference, Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I, 2017.

3. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M. C. ; ARAS JUNIOR, R. Risk Factors for Stroke in Subgroups of Patients with Heart Failure. . European Stroke Conference. 26th Conference, Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I, 2017.

4. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, E.S.; OLIVEIRA, M.M.C.; ALBUQUERQUE, G.S.B; GUIMARAES,M.S.S.; PINHEIRO,J.O.; MAGALHAES, L.P. ; OLIVEIRA, L.H.; SILVA, R.S.F.; HORA, T.R.; MELLO, J.N.; BARRETTO, L.E.S.; ARAS, R. P 5412. Prevalence of ischemic stroke in patients with chagas disease using cardiac implantable electronic devices. EUROPEAN HEART JOURNAL, v. 38, p. 1, 2017.

5. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, E.S; OLIVEIRA, M.M.C.; ARAS, R. Dados ecocardiográficos de pacientes com Insuficiência Cardíaca e associação com Acidente Vascular cerebral: diferença entre homens e mulheres. 29º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia, 2017, Salvador. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Resumo das Comunicações, 2017. v. 108. p. 41-41.

6. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; MACEDO, C.; NETTO, E.; ARAS JUNIOR, R. Stroke characteristics in patients with heart diseases. European Stroke Conference. 25th Conference, Venice, Italy, April 13-15, 2016: Abstract e-Book. Cerebrovascular Diseases (Basel), p. 1-2, 2016.

7. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; MACEDO, C. R. B.; CRUZ, C. G. ; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R. Fatores de risco para Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca. 71º Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado no período de 23 a 25 de setembro de 2016.

8. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; MACEDO, C. R. B.; CRUZ, C. G.; NETTO, E.; ARAS JUNIOR, R. Acidente Vascular Cerebral em indivíduos com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação atrial. In: XXXVI Congresso Norte Nordeste de Cardiologia / 289 Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia, 2016, Salvador. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

9. FREITAS, E. L.; SAMPAIO, Elieusa e Silva; SANTOS, F. C.; OLIVEIRA, M. M.; MELLO, J. N.; AZEVEDO, I. A. F.; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R. . Acidente Vascular Cerebral em pacientes com doenças cardiovasculares. 2016. **V Congresso Luso Brasileiro de Medicina Intensiva.**