



**Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ**

**Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-  
HUCFF**

**Instituto do Coração Edson Saad - ICES**

*Catherine Masiel Merejo Peña*

**DISAUTONOMIA NOS DIFERENTES GRUPOS DE RISCO DE MORTE (ESCORE DE RASSI) EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS CRONICA NA FORMA CARDIACA**

Dissertação submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Cardiologia.

***Orientadores:** Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa*

*Prof. Dr. Michel Silva Reis*

*Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira*

**Rio de Janeiro**

**Novembro/2016**

**MerejoPeña, Catherine Masiel**

*Disautonomia nos diferentes grupos de risco de morte (escore de Rassi) em pacientes com Chagas crônica na forma cardíaca/Catherine Masiel Merejo Peña. Rio de Janeiro: UFRJ / ICES Faculdade de Medicina, 2015.*  
*xi, f. ; 31 cm.*

*Orientadores: Roberto Coury Pedrosa, Michel Reis, Basílio de Bragança Pereira.*

*Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia / ICES, 2012.*

*Referências bibliográficas: f.6.*

*1. Doença de Chagas. 2. Sistema Nervoso Autônomo. 3. Disautonomias Primárias. 5. Escore RASSI. 6. Cardiopatias. 7. Cardiologia - Tese. I. Pedrosa, Roberto Coury. II. Pereira, Basílio de Bragança. III. Michel Reis IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, ICES, Pós-Graduação em Cardiologia. V. Título.*

*CATHERINE MASIEL MEREJO PEÑA*

**DISAUTONOMIA NOS DIFERENTES GRUPOS DE RISCO DE MORTE (SCORE DE RASSI) EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS CRONICA NA FORMA CARDIACA**

**Orientadores:** Prof. Roberto Coury Pedrosa

Prof: Michel Silva Reis

Prof. Basílio de Bragança Pereira

Dissertação submetida ao Corpo Docente do programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Cardiologia.

Aprovada por:

---

(UFRJ)

---

(UFRJ)

---

(Externo)

**Rio de Janeiro**

**Novembro/2016**

## RESUMO

Merejo Peña, Catherine Masiel. **Disautonomia nos diferentes grupos de risco de morte (escore de Rassi) em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca. Rio de Janeiro, 2016. Tese (Mestrado em Cardiologia) –Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro**

**Fundamentos:** O envolvimento do sistema nervoso central na cardiopatia chagásica crônica é fato bem conhecido e aceito, porém ainda pouco elucidado. A premissa fundamental da hipótese neurogênica na patogênese da doença de Chagas crônica estabelece que os neurônios parassimpáticos cardíacos são irreversivelmente destruídos pelo parasita durante a fase aguda da doença. Alguns autores ressaltam que quanto mais sutil o desequilíbrio vago-simpático maior a predisposição à morte súbita. Pacientes com dano miocárdico grave estariam de alguma forma “protegida” da instalação de arritmias complexas que pudessem degenerar para taquicardias ventriculares fatais. O principal objeto de discussão é o momento do aparecimento da disfunção parassimpática funcional cujo conhecimento pode ter implicações terapêuticas decisivas na prevenção da morte súbita. **Objetivo:** Verificar frequência dos índices autonômicos parassimpáticos entre os diferentes grupos de risco de morte cardiovascular e morte súbita quando estratificados pelo escore de Rassi. **Métodos:** Foram selecionados 60 pacientes com cardiopatia chagásica divididos em 3 grupos de risco pelo escore de Rassi (G1-42 pacientes baixo risco; grupo G2-9 intermediário e G3-9 de alto risco) e 107 indivíduos não chagásicos (grupo controle). Todos foram submetidos à análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante respiração controlada (ASR) e teste da mesa de inclinação passiva (*tilt* teste). A VFC durante o *tilt* teste foi avaliada pelos parâmetros de AF e relação BF/AF (razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência), índices estes já estabelecido de diagnóstico de disautonomia. Apresentação dos resultados foi mediante box-plot quando necessário foi aplicada a análise estatística frequentista apropriada. **Resultados:** Observou-se que o componente parassimpático é de menor intensidade, os componentes parassimpático e o simpático estão comprometidos em todos os 3 grupos de risco e a medida que o grupo de risco aumenta pior é a resposta parassimpática e simpática ao estímulo seja na ARS ou na Inclinação. Chama atenção o já comprometimento de ambos componentes no grupo considerado de baixo risco pelo escore de Rassi. **Conclusão:** A perda da modulação parassimpática esteve presente no grupo de pacientes chagásicos nos diferentes grupos de risco de Rassi inclusive no grupo de baixo risco durante o teste de inclinação, indicando assim que a alteração morfológica corresponde uma alteração funcional detectável.

**Palavras-chave:** doença de Chagas / cardiopatia chagásica/ disautonomia/ variabilidade da frequência cardíaca /morte súbita

## ABSTRACT

Merejo Peña, Catherine Masiel. **Dysautonomia in different death risk groups (Rassi score) in patients with chronic Chagas disease in the cardiac form. Rio de Janeiro, 2016. Thesis (Master in Science/Cardiology) – Medical School, Federal University of Rio de Janeiro**

**Background:** The involvement of the central nervous system in chronic Chagas' heart disease is well known fact and it's accept, but still not elucidated. The fundamental premise of neurogenic hypothesis in the pathogenesis of chronic Chagas disease states that cardiac parasympathetic neurons are irreversibly destroyed by the parasite during the acute phase of the disease. Some authors point out that the more subtle the vacant-friendly imbalance greater predisposition to sudden death. Patients with severe myocardial damage would be somehow "protected" the installation of complex arrhythmias that could degenerate into ventricular fatal tachycardias. Also, a topic that create discussion is the time of onset of parasympathetic dysfunction and the knowledge of this fact may have therapeutic implications, that are decisive in preventing sudden death.**Objective:** To determine frequency of vagal autonomic indices among different groups at risk of cardiovascular death and sudden death when stratified by the Rassi score.**Methods:** 60 patients were selected with Chagas' heart disease divided into 3 risk groups by Rassi score (G1 / 42 patients low risk; G2 / 9 intermediate and G3 / 9 high-risk) and 107 individuals not chagasic (control group). All the individuals were subjected to analysis of heart rate variability (HRV) during controlled breathing (ASR) and passive tilt test table (tilt test). HRV during the tilt test was evaluated by the parameters of AF and LF / HF ratio (ratio of the low frequency components and high frequency), these indexes already established diagnosis of dysautonomia. Presentation of the results was by box-splot when necessary was applied a statistical analysis **Conclusion:** The loss of parasympathetic modulation was present in the group of chagasic patients in different Rassi risk group including the low-risk group during the tilt test, indicating that the morphological change represents a detectable functional change.

**Keywords:** Chagas Disease / Chagas disease / dysautonomia / heart rate variability

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** A incidência de morte súbita e número total de eventos para diferentes grupos populacionais, mostrando relação inversa entre risco e número total de eventos. B, Desgaste sobre um intervalo de 6 a 18 meses em um subgrupo de alto risco comparado com um grupo de baixo risco. Depois de queda brusca inicial, as curvas se tornam paralelas..... 13
- Figura 2 -** Mecanismo da neurodegeneração na doença de Chagas. A invasão do parasita de nos tecidos cardíacos e do GI podendo danificar os neurónios cardíacos e periféricos. células gliais entéricas através parasitismo intracelular, gerando resposta auto-imune e inflamatória aguda reativa.....19
- Figura 3-** Fluxograma de atendimento dos pacientes do coorte do HUCFF-UFRJ .....37
- Figura 4 –** Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação).....43
- Figura 5 –** Representação da análise espectral da VFC durante repouso.....44
- Figura 6 –** Representação da análise espectral da VFC durante inclinação.....45
- Figura 7–** Representação da análise espectral da VFC durante ASR.....46
- Figura 8 -** Fluxograma de seleção de pacientes Chagásicos.....49
- Figura 9 -** Box-plot de Grupo Não Chagásico–Componente AF (Escala 100).....51
- Figura 10-** Box-plot de Grupo Não Chagásico- Componente BF/AF (Escala ate 50).....52
- Figura 11-** Matriz de correlação (Gráfico de dispersão) de idade no grupo controle dos componentes AF, relação BF/AF nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação).....53
- Figura 12-** Box-plot de grupo controle (Não Chagásico) e Grupo Chagas (Baixo-Intermediário-Alto) do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação) .....54
- Figura13-** Box plot de grupo controle (Não Chagásico) e Grupo Chagas (Baixo-Intermediário-Alto) do componente BF/AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação).....55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seu valor ponderal.....	47
<b>Tabela 2.</b> Totalização do escore de risco para predição de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica.....	47
<b>Tabela 3.</b> Medicamentos, alterações ECG e Ecocardiográficas do grupo Chagásico .....	49
<b>Tabela 4.</b> Classificação de Pacientes Chagásicos pelo escore de Rass .....	50
<b>Tabela 5.</b> Subclassificação de grupo não chagásico, média e mediana dos grupos.....	50
<b>Tabela 6.</b> Dados da VFC em pacientes Chagásicos e Não Chagásicos, durante arritmia sinusal respiratória, repouso e inclinação (medianas e intervalos interquartis).....	55

**LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo 1</b> - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	80
<b>Anexo 2</b> – Formulário de Avaliação Clínica .....	84
<b>Anexo 3</b> - Parecer do CEP – folha de aprovação.....	88

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>2D</b>	2 dimensões
<b>AAS</b>	ácido acetil salicílico
<b>AF</b>	alta frequência
<b>ASR</b>	arritmia sinusal respiratória
<b>AVE</b>	acidente vascular encefálico
<b>BAV</b>	bloqueio átrioventricular
<b>BAVT</b>	bloqueio atrioventricular total
<b>BF</b>	baixa frequência
<b>BRA</b>	bloqueadores do receptor de angiotensina II
<b>BRE</b>	bloqueio ramo esquerdo
<b>BRD</b>	bloqueio ramo direito
<b>CDI</b>	cardiodesfibrilador implantável
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>EAS</b>	elementos e sedimentos anormais
<b>ECG</b>	eletrocardiograma
<b>ECO</b>	ecocardiograma
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>FC</b>	frequência cardíaca
<b>FE</b>	fração de ejeção
<b>HUCFF</b>	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
<b>ICC</b>	insuficiência cardíaca congestiva
<b>IECA</b>	inibidores da enzima convertidora de angiotensina
<b>IFI</b>	imunofluorescência indireta
<b>IgG</b>	imunoglobulina G
<b>IPEC/FIOCRUZ</b>	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fiocruz
<b>IQ</b>	interquartil
<b>MSC</b>	morte súbita cardíaca
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>Relação BF/AF</b>	relação baixa frequência /alta frequência
<b>Rep</b>	repouso
<b>RJ</b>	Rio de Janeiro
<b>RX</b>	radiografia
<b>SI</b>	sistema imunológico
<b>SNA</b>	sistema nervoso autônomo
<b>T.cruzi</b>	trypanosoma cruzi
<b>TVNS</b>	taquicardia ventricular não sustentada
<b>TVMNS</b>	taquicardia ventricular monomórfica não sustentada
<b>UFRJ</b>	Universidade Federal do Rio de Janeiro
<b>ULF</b>	ultra baixa frequência
<b>VFC</b>	variabilidade da frequência cardíaca
<b>WHO</b>	Organização Mundial de Saúde

## Índice

---

<b>1. Introdução</b> .....	12
<b>2. Revisão Bibliográfica</b> .....	16
1. <i>Doença de Chagas: Considerações gerais</i> .....	16
2. <i>Teoria neurogênica</i> .....	17
3. <i>Arritmias ventriculares em chagásicos</i> .....	20
4. <i>Relação entre arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca na doença de chagas</i> .....	20
5. <i>Relação entre disfunção autonômica e morte súbita</i> .....	21
6. <i>Escore de risco Rassi: Morte na cardiopatia chagásica</i> .....	26
7. <i>Variabilidade da frequência cardíaca</i> .....	28
<i>Avaliação do controle autonômico cardiovascular</i> .....	28
<i>Teste de inclinação (teste tilt) como método de avaliação autonômica cardiovascular</i> .....	30
<i>Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas</i> .....	31
<i>Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas com o teste de inclinação</i> .....	34
<b>2. Objetivo</b> .....	35
<b>3. Metodologia</b> .....	35
1. <i>Desenho do estudo</i> .....	36
2. <i>Considerações éticas</i> .....	36
3. <i>Seleção de Pacientes</i> .....	36
4. <i>Critérios de Inclusão e Exclusão</i> .....	37
5. <i>Diagnóstico sorológico para doença de Chagas</i> .....	38
6. <i>Dinâmica de atendimento ambulatorial</i> .....	39
7. <i>Avaliação clínica</i> .....	40
8. <i>Avaliação laboratorial</i> .....	40
9. <i>Avaliação eletrocardiográfica</i> .....	40
10. <i>Avaliação ecocardiográfica</i> .....	40
11. <i>Procedimentos específicos</i> .....	41
<i>Protocolo para análise da variabilidade da frequência cardíaca através do Teste TILT</i> .....	41
<i>Protocolo para análise de variabilidade da frequência cardíaca através do Teste de Arritmia Sinusal Respiratória</i> .....	45
12. <i>Definições</i> .....	46
<b>5. Análise estatística</b> .....	48
<b>6. Resultados</b> .....	48
1. <i>Classificação no escore de risco para Mortalidade RASSI</i> .....	49

2. Análises da Variabilidade da Frequência cardíaca.....	50
<i>Grupo Não Chagásico</i> .....	50
<i>Não Chagásico e Grupos Chagásico: Comparação entre os Grupos</i> .....	53
<b>6. Discussão</b> .....	56
<b>7. Limitações do estudo</b> .....	63
<b>8. Implicações clinica do estudo</b> .....	65
<b>9. Conclusões</b> .....	66
<b>10. Referencias</b> .....	67

## 1. Introdução

A doença de Chagas ainda representa nos dias de hoje um grave problema de saúde pública na América Latina (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010). Dados da Organização Mundial de Saúde (WHO) estimam em torno de 8 milhões de pessoas infectadas em 21 países latino-americanos, sendo que destas 1 a 2 milhões vivem no Brasil, mantendo uma incidência anual de 41.000 casos e mortalidade de doze mil indivíduos por ano, além de algumas dezenas de milhares de vidas que são precocemente retiradas do processo laborativo. É considerada a doença de maior impacto socioeconômico na América Latina, responsável pela perda de produtividade a um custo estimado de US\$ 1,2 bilhões por ano. Além dessa perda, os custos médicos para o tratamento de indivíduos infectados que desenvolvem complicações cardíacas ou digestivas graves são várias vezes esse valor (ABUHAB et al., 2013). Como consequência do processo de globalização, inúmeros imigrantes com a doença se deslocaram nos últimos anos para áreas não endêmicas, em países do hemisfério norte, constituindo novo desafio no enfrentamento desta doença (WHO, 2010).

Morte súbita cardíaca (MSC) é um evento súbito e inesperado, de causa cardiovascular, que ocorre em menos de uma hora após o início dos sintomas, em indivíduo sem qualquer condição clínica prévia potencialmente fatal ou assintomático nas últimas 24 horas antes do óbito, em caso de morte não testemunhada (WHO, 1986). A MSC mata anualmente cerca de 250 mil a 300 mil pessoas no mundo. Aparentemente estes dados estão subestimados em função de várias diferentes definições utilizadas, muitos casos não são reportados ou não são estabelecidos estruturas/protocolos para fazer uma autópsia com o rigor necessário (LLOYD-JONES, 2010)

Braggion-Santos et al (2015) reportaram recentemente um estudo de incidência de MSC através de análises de autópsias na cidade de Ribeirão Preto, Brasil e compararam a realidade brasileira com a internacional. Este estudo tem real valor porque as estimativas nacionais de MSC são raras. A taxa encontrada em Ribeirão Preto foi de 30/100.000 habitantes. Em outros países, variou de 37 a 100/100.000 habitantes, mas a maioria dos estudos reportou incidência em torno de 50/100.000.

Zipes, D. P., Wellens, H. J., (1998) apontam para um aspecto da MSC que motiva o presente trabalho: existe uma relação inversa entre o risco e o número absoluto de eventos. Determinados grupos que possuem os já conhecidos fatores de prognóstico ruim (fração de ejeção <30%, cardiomiopatia avançada, evento cardíaco anterior ou que sobreviveram de

parada cardíaca fora do hospital) possuem maior risco de MSC, mas o número de casos é pequeno em valor absoluto. A menor amostra dessas populações compensa o risco maior. Por outro lado, existe um grande número absoluto de pessoas que são acometidas de MSC que eram aparentemente normais, mas cujo risco relativo sobre toda a população é mais baixo. Essa relação perversa é demonstrada na Figura abaixo

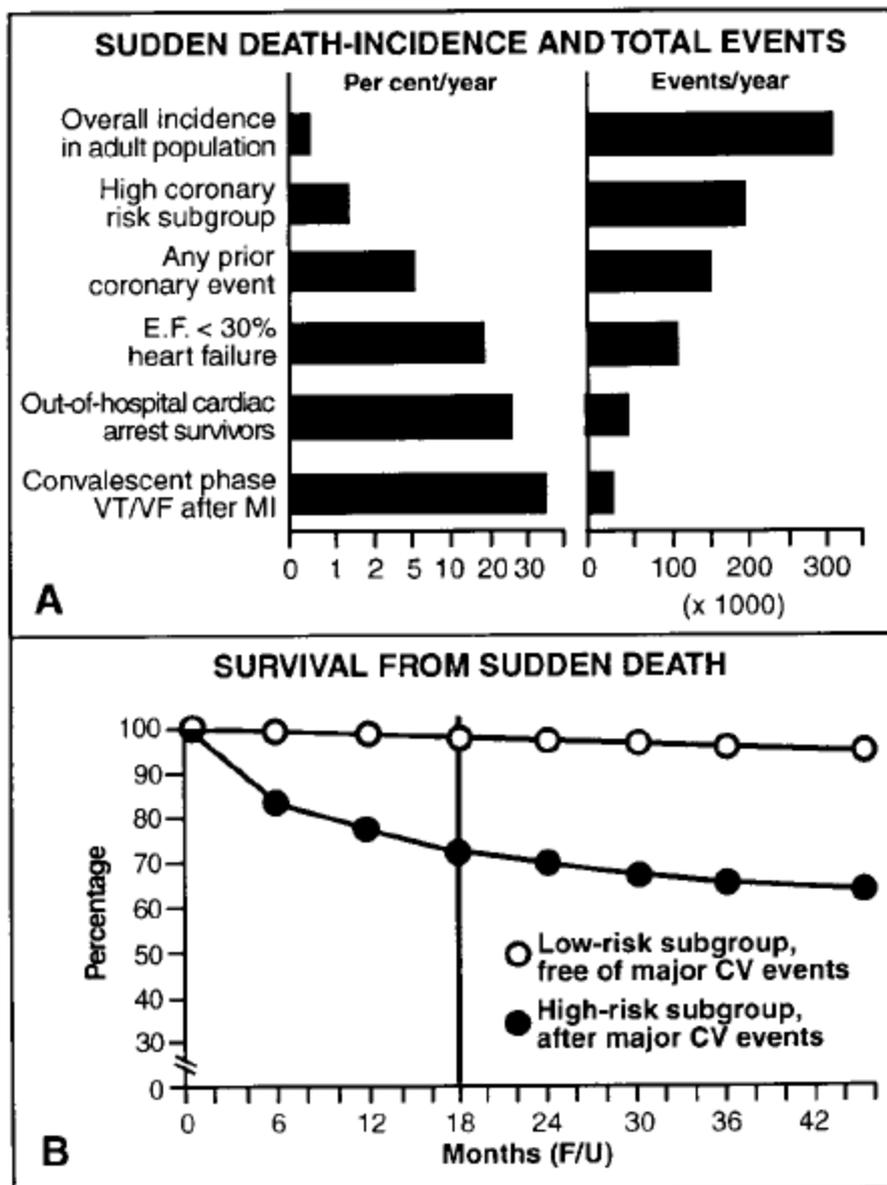


Figura 1: A, Incidência de morte súbita e número total de eventos para diferentes grupos populacionais, mostrando relação inversa entre risco e número total de eventos. B, Desgaste sobre um intervalo de 6 a 18 meses em um subgrupo de alto risco comparado com um grupo de baixo risco. Depois de queda brusca inicial, as curvas se tornam paralelas.

Sendo assim, simplesmente conseguir prever a MSC dentro do grupo de alto risco não repercutirá em uma diminuição drástica no número absoluto de casos. A MSC ocorre em muitos casos sem aviso, impedindo qualquer ação preventiva. Esta afirmativa não é diferente na doença

de Chagas onde um grande número de pacientes permanece em risco de morte súbita (2,4%/anual), uma vez que na cardiopatia chagásica crônica a morte súbita pode ocorrer em pacientes com mínimo ou até mesmo, nenhum acometimento miocárdico (LOPES, 1999; ANIS RASSI et al., 2006; SOUZA, 2010; SHOR, 2011) o que corrobora o racional de maximizar os benefícios e minimizar custos por meio de estratégias específicas para este perfil de risco (ANDRADE JP; FRAGATA FILHO AA, 2011).

Estatísticas oficiais (WHO, 2010) registram cerca de 12.000 óbitos por doença de Chagas a cada ano, sendo que 60% ou 7.000 óbitos ocorrem subitamente, a taxa anual de morte súbita pode ser calculada em 0,17 a 0,19% já que existem de 8 milhões de indivíduos infectados no mundo. Desta forma para se tentar prevenir 2 casos de morte súbita na população chagásica em geral qualquer intervenção deverá ser aplicada a outros 998 indivíduos que não apresentarão qualquer evento (ANIS RASSI JR, 2001). Esse é mais um dado que demonstra a singularidade da doença de Chagas e aponta a necessidade de se tentar identificar subgrupos de risco de morte súbita que seriam potenciais candidatos para uma estratégia de prevenção mais invasiva.

Segundo Pimenta (2012), em publicação recente reforça a necessidade um método de rastreamento, que possa prever na população em geral quem poderá ser acometido por morte súbita cardíaca, pois muitos não apresentam cardiopatia estrutural evidente Este problema é objeto de estudo e interesse da comunidade científica, particularmente na cardiopatia chagásica, no entanto ninguém até o presente momento obteve a solução definitiva (MARTINO MARTINELLI FILHO et al., 2000).

Por outro lado, existem diversos tipos de terapias para intervir em pessoas com risco, como b-bloqueadores, inibidores de enzima, bloqueadores de aldosterona e dispositivos como o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Sendo assim, existem métodos terapêuticos para prevenir a MSC (GOLDBERGER, 2011).

Deo e Albert (2012) postulam que a MSC é uma combinação de uma vulnerabilidade estrutural com um evento ativador. A vulnerabilidade estrutural seria composta principalmente devido às doenças estruturais cardíacas e o sistema nervoso autonômico, além de fatores genéticos. O evento ativador seria aquele que ativa o sistema nervoso simpático, o que pode levar a arritmias cardíacas e MSC. Como exemplo, poderíamos citar atividade física excruciante (KOHL; POWELL; GORDON, 1992), estresse, depressão (MENSAH; MOKDAD; FORD, 2005; ROZANSKI; BLUMENTHAL; KAPLAN, 1999) e variação diurna/sazonal (PECKOVA, 1999). A maior parte dos casos se dá pela manhã, onde o sistema nervoso simpático está mais ativo. O maior risco de ocorrência de MSC é durante a segunda-feira, enquanto o menor é durante o final de semana (COHEN; ROHTLA; LAVERY, 1997). Esses fatores se aplicam

claramente à cardiopatia chagásica crônica onde encontramos anormalidades estruturais miocárdicas, como focos de fibrose, inflamação, zonas acinéticas e até discinéticas que além de representar o substrato arritmogênico são indispensáveis para o aparecimento de arritmias ventriculares que representariam os elementos deflagradores e as alterações funcionais representadas pela disfunção simpática e parassimpática. Finalmente completando o modelo ainda encontramos um cenário propício nesta cardiopatia, são exemplos disso, o uso de medicamentos com potencial pró arritmico, distúrbios eletrolíticos, hipoxemia e acidose funcionando como desestabilizadores do miocárdio (LF.JUNQUEIRA, 2006).

Corroborando com a hipótese de Deo e Albert que postulam que a MSC é resultante de uma vulnerabilidade estrutural no sistema nervoso autônomo responsável pela morte súbita, algumas técnicas têm sido propostas, para avaliar as alterações funcionais representadas pela disfunção simpática e parassimpática. (disautonomia) no sistema nervoso autônomo, uma delas é a variabilidade de frequência cardíaca (VFC) obtida a partir de sinais eletrocardiográficos. Sua diminuição está associada à maior taxa de MSC (FARRELL et al., 1991). Outra técnica proposta é a dispersão de QT obtida a partir de eletrocardiograma de repouso de 12 derivações. Esses métodos avaliam a influência do sistema nervoso autônomo (disautonomia) frequente na cardiopatia chagásica crônica (CUNHA et al., 2003; KOBERLE, 1959, RIBEIRO, A. L. et al., 2005) o que o torna bastante promissor na identificação de pacientes de alto risco para morte súbita (GUZZETTI S, 1991; MARIN-NETO et al., 2007; de Souza et al,2015)

Anis Rassi et al. (2006), desenvolveram e validaram um escore de risco de morte cardiovascular e morte súbita para portadores de cardiopatia chagásica permitindo a estratificação de risco destes pacientes. Neste estudo após análise multivariada, seis fatores prognósticos independentes foram identificados: (1) classe funcional III e IV; (2) área cardíaca aumentada; (3) disfunção sistólica global ou segmentar no ecocardiograma; (4) taquicardia ventricular não sustentada no holter 24 h; (5) baixa voltagem no eletrocardiograma; (6) sexo masculino. A morte súbita neste estudo representou 62,3% como modo de morte. No entanto, neste estudo, a informação prognóstica da dispersão do intervalo QT não foi valorizada sabendo antemão que a mesma tem surgido como preditor de morte súbita (XAVIER, S. E. A., 2005 ). Dando ênfase na disautonomia, avaliada pela dispersão de QT, como preditor de morte subita, recentemente, de Souza AC (2015) desenvolveram um escore preditor de morte súbita para portadores de pacientes com doença de Chagas na forma cardíaca. Foram identificados quatro preditores independentes e para cada um, foi atribuído um número de pontos proporcional ao seu coeficiente de regressão: dispersão do intervalo QT (3 pontos), síncope (2 pontos), extrassístoles

ventriculares no ECG (1 ponto) e disfunção grave do ventrículo esquerdo (1 ponto). Foi calculado um escore de risco para cada paciente e definido três grupos: baixo risco (0 a 2 pontos), moderado risco (3-4 pontos) e alto risco (> 5 pontos). A taxa de mortalidade para os três grupos foi de 1,5 %, 25 % e 51 %, respectivamente. Estatística C para a predição do escore foi de 0,84, mostrando uma boa relevância clínica do modelo

Uma vez que a morte súbita foi o modo de morte em 60% dos pacientes participantes do escore de risco de Rassi e que a dispersão de QT (medidor de disautonomia) vem sendo apontada como um forte marcador de morte súbita (de Souza et al, 2015), o presente trabalho objetiva verificar o comportamento da disautonomia avaliada pela VFC nos diferentes grupos de risco da estratificação de risco de Rassi. A demonstração de que a disautonomia varia de acordo com o grupo de risco para morte cardiovascular e morte súbita pode ser importante para buscar instrumentos preditivos específicos.

## **2. Revisão Bibliográfica**

### *1. Doença de Chagas: Considerações gerais*

O detalhamento sobre doença de Chagas que se segue não tem o propósito de fornecer uma descrição completa, senão dar um substrato básico de entendimento do que consiste a doença que acomete os pacientes do presente estudo.

A doença de Chagas é uma enfermidade endêmica altamente prevalente no Brasil. Descrita por Carlos Chagas, é causada por um protozoário hemoflagelado, o *Trypanosoma cruzi*.

Caracterizada por uma fase aguda e uma fase crônica. A fase aguda pode ser assintomática ou com sinais e sintomas inespecíficos: febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia leve. Uma inflamação pode ocorrer no local de inoculação ("chagoma"). A fase aguda é seguida por uma fase crônica, que na maioria dos casos, é representado por uma forma indeterminada. Esta pode durar anos ou mesmo para a vida toda. Em uma proporção de pacientes, pode tornar-se sintomática, com uma forma cardíaca (20 a 30%), uma forma digestiva - com megaesôfago e / ou megacólon (em torno de 15%), e uma forma mista, combinando formas cardíacas e digestivas cerca de 10% (DE RESENDE, L. A. P. R. et al., 2007; COURA, 2014)

A história natural da cardiopatia chagásica começa quando a destruição de fibras miocárdicas pelo processo inflamatório e a sua substituição por tecido fibroso atinge um limite crítico, obrigando os ventrículos a remodelarem-se frente à perda gradativa dos elementos contráteis. Uma inflamação crônica ativa, progressiva e fibrosante é o substrato morfológico

fundamental dos mecanismos patogênicos responsáveis pela miocardite (MARIN-NETO et al., 2007).

No Brasil, aproximadamente dois milhões de indivíduos estão infectados, porém nem todos desenvolvem cardiopatia. Dependendo da região geográfica, 35% a 50% da população com doença de Chagas apresenta acometimento cardíaco. Em séries rurais e urbanas, Xavier, SS et al.(2000) estimaram a prevalência da disfunção ventricular esquerda moderada ou grave entre 14% e 18% entre os infectados.

Apesar de quase um século de pesquisa, a patogênese da doença de Chagas não é completamente compreendida e muitas perguntas sobre a progressão e tratamento ainda estão por resolver, principalmente devido à natureza extremamente complexa da interação com o parasita-hospedeiro-vertebrado. Para explicar a forma cardíaca caracterizada por destruição de cardiomiócitos e a fibrose progressiva, quatro teorias principais encontram suporte anátomo-patológico em pacientes e em modelos experimentais (MARIN-NETO et al., 2007): 1- Destruição direta pelo *T.cruzi*; 2-Teoria neurogênica, com destruição de células ganglionares e lesões do sistema de condução; 3-Reações auto-ímmunes cardíacas (humorais e/ou celulares); 4- Comprometimento microvascular (microespasmos, microtrombos, disfunção de células endoteliais e aumento de atividade plaquetária).

Longe de se anularem, elas formam um conjunto de fatores sobrepostos, compondo o perfil histopatológico de cada paciente na fase crônica. A segunda receberá maior atenção, visto que tem íntima relação com o assunto desta dissertação.

## *2. Teoria neurogênica*

A teoria neurogênica (ver figura abaixo) começa com investigações feitas por Köberle (KÖBERLE, 1959; KÖBERLE, 1968) onde foram contadas células ganglionares em biopsias de pacientes com doença de Chagas. Baseia-se em grande parte: 1-danos ganglionares associado com tecido cardíaco; 2-redução do número de neurônios do plexo mioentérico. Os dados de Koberle foram reproduzidos por outros investigadores e confirmada por estudos em animais experimentalmente. Porque os gânglios intramurais cardíacas são principalmente parassimpáticos, a teoria neurogênica da patogênese sugere que a cardiomiopatia chagásica é sublinhada pela "redução parassimpático" nos órgãos afetados. A destruição seletiva vagal pós-ganglionar no plexo intra-cardíaco durante a fase aguda da doença de Chagas (VASCONCELOS, DANIEL FRANÇA; JUNQUEIRA JUNIOR, 2012) deixa o sistema

simpático sem oposição, e provoca um desequilíbrio simpático-vagal produto de uma cardiotoxicidade induzida por catecolamina provocando uma resposta autoimune e eventualmente, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca ( DAVILA et al., 2004).

No geral, estes estudos mostraram que os pacientes com doença de Chagas são geralmente privados da ação inibidora tônica normalmente exercida pelo sistema parassimpático no nó sinusal e falta o mecanismo mediado por nervo parassimpático para reagir a alterações transitórias da pressão arterial com alterações apropriadas no coração (MARIN-NETO et al., 2007).Nesses casos, ECG, muitas vezes revela batimentos cardíacos atriais e ventriculares prematuros, taquicardia ventricular, fibrilação atrial / ventricular ou vários graus de bloqueio cardíaco (PUNUKOLLU et al., 2007a;2007b).

Como a infecção pelo *T. Cruzi* causa lesões direta no componente simpático, este praticamente elimina qualquer influência neural sobre a ventrículo esquerdo em pacientes com Chagas (DA CUNHA, 2003; IOSA et al., 1990;LANDESMANN et al, 2011;SIMOES et al, 2000).Ao contrário da denervação parassimpático, a denervação simpática é independente de morte neuronal ou danos uma vez que seu acometimento acontecem terminações nervosas pós-ganglionares cardíacas (MACHADO, C. R. S. et al., 1998).

A disautonomia parassimpática cardíaca é um fenômeno precoce no curso da infecção pelo *T. Cruzi*. Segundo Ribeiro et al (2001), a mesma precede a disfunção sistólica ventricular esquerda (RIBEIRO, A. L. et al., 2001)sendo uma importante característica patológica da cardiomiopatia chagásica e um possível preditor de risco de morte, sugerindo que a lesão do nervo parassimpático deve ter um papel importante na patogênese cardíaca do coração (RIBEIRO, A. L. P. et al., 2008) .

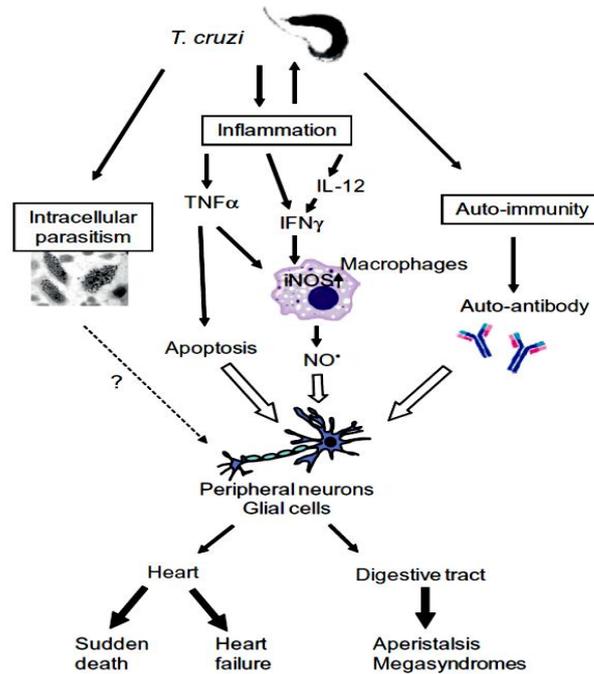


Figura 2: Mecanismo da neurodegeneração na doença de Chagas. A invasão do parasita de nos tecidos cardíacos e do GI podendo danificar os neurónios cardíacos e periféricos, células gliais entéricas através parasitismo intracelular, gerando resposta auto-imune e inflamatória aguda reativa. ( Fonte: Livro: Advances in Parasitology, Volume 76, Capítulo 9, Pagina 203)

Embora existam trabalhos afirmando que as lesões nervosas são consequência da lesão miocárdica (IOSA et al., 1990), estudos funcionais em humanos mostraram que pacientes podem portar redução do número de neurônios cardíacos, ou alterações do controle autonômico, precocemente, antes do aparecimento de fibrose, disfunção contrátil ou de manifestações cardiovasculares (RIBEIRO, A. L. et al., 2001. CUNHA et al., 2003).

No entanto, ainda não está esclarecido o mecanismo patogênico, responsável por estas lesões nervosas. Além disso, não foi definitivamente provada a correlação entre o nível de destruição neuronal e o desenvolvimento de formas cardíacas (MARIN-NETO et al., 2007). Para esclarecer este ponto são necessários estudos longitudinais prospectivos da função autonômica e miocárdica nestes pacientes.

Entretanto, se é difícil provar que a disautonomia cardíaca é a causa definitiva da patogenia arritmogênica da cardiomiopatia chagásica, ainda mais difícil, se não impossível, é provar que ela não está envolvida neste processo. Isso gera controvérsias na literatura até os dias de hoje.

Como visto, embora seja alvo de extensa pesquisa, a patogênese arritmogênica da cardiomiopatia chagásica e do sistema nervoso ainda não foi totalmente elucidada, até por constituir um processo multifatorial, multifásico e cumulativo, o que dificulta sobremaneira a realização de estudos clínicos, laboratoriais, patológicos, epidemiológicos e terapêuticos.

### *3. Arritmias ventriculares em chagásicos*

Apesar do substrato anatômico ser importante na gênese das arritmias cardíacas na doença de Chagas, é interessante notar que uma importante característica desta doença é a mutabilidade eletrocardiográfica (PEDROSA RC; CANÇADO JR; W, 1993). Este fenômeno sugere que fatores neurocardiogenico, cujo grau de acometimento varia no curso da doença, poderia deflagar ou determinar o tipo de arritmia observada (PEDROSA, ROBERTO COURY, 1998).

Na verdade, pacientes chagásicos sem forma cardíaca aparente podem apresentar alterações da contratilidade regional (CARRASCO, 1983; ORTIZ J, 1987;XAVIER, SS.; , 1999)da função diastólica (COMBELLAS I, 1985; CASADO J, 1990; XAVIER, SS.; , 1999), e, mais, dos índices da função sistólica global pela análise da deformação miocárdica bidimensional (SILVA SK, 2012; GOMES VA et al., 2016 ).Com este substrato, as arritmias cardíacas podem levar a uma pior condição funcional e às vezes à MSC.

### *4. Relação entre arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca na doença de chagas*

Lopes et al. publicaram um importante estudo a partir da autópsia de 106 pacientes chagásicos falecidos subitamente e de 179 falecidos com Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC). Observou que do ponto de vista macroscópico o coração do chagásico falecido subitamente apresenta forma normal ou ligeiramente alongado ao passo que nos falecidos por ICC a forma é em geral globosa. Na análise microscópica comparativa dos falecidos por morte súbita e por ICC, o processo histopatológico observado é o mesmo, uma cardite crônica, no entanto a intensidade dessas alterações foram bem mais discretas nos falecidos subitamente. Isso foi motivo de intensa discussão já que se imaginava que o processo inflamatório poderia ser mais intenso nos pacientes falecidos de morte súbita, chegando a ser interrogado neste estudo “por que então ocorre morte súbita?”, sendo levantado a hipótese de que distúrbios imunitários levando a uma “disfunção autonômica” poderiam participar na morte súbita destes indivíduos a partir do achado em cerca de metade dos corações falecidos subitamente de uma reação granulomatosa. (LOPES et al., 1975)

Este achado já chamava atenção dos estudiosos em Chagas desde 1956 quando Laranja et al. se impressionaram com a “pobreza de manifestações subjetivas em contraste com a severidade dos sinais objetivos de cardiopatia avançada em alguns casos”

### *5. Relação entre disfunção autonômica e morte súbita*

A relação entre arritmias cardíacas e morte súbita foi prevista no modelo biológico de Myerburg para a ocorrência de taquicardia ventricular sustentada e/ou fibrilação ventricular (1989). No paciente com doença de Chagas, é possível identificar claramente os três fatores: substrato arritmogênico (alterações segmentares contráteis), eventos deflagadores (arritmias ventriculares) e alterações funcionais (disfunção simpática e parassimpática).

Quanto ao terceiro elemento que sustenta o também modelo biológico de Myerburg (R. J. MYERBURG; AL, 1989) na doença de Chagas temos alguns trabalhos já reportados na literatura através de estudos de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos estes que têm sido estabelecidos como real e reproduzível marcador de função autonômica cardiovascular (MALIK, 1998). Dentre as manobras para avaliação da resposta parassimpática, a arritmia sinusal respiratória (ASR) tem demonstrado ser o estímulo mais potente para evocar a ação do nervo vago (MALIK, 1998; LF.JUNQUEIRA, 2006). Na doença de Chagas, no grupo sem disfunção ventricular com ECG alterado, a avaliação do sistema nervoso autônomo através da VFC por diferentes métodos, tem evidenciado comprometimento variável da modulação parassimpática e simpática (LANDESMANN; AL, 2011; RIBEIRO, A. L; AL, 2009; VASCONCELOS, D. F; JUNQUEIRA, 2009 ).

Rassi e cols em 2001, numa revisão descritiva da literatura sobre morte súbita na doença de Chagas, já apontava a importância da análise da VFC como uma das variáveis a serem investigadas (2001). Também, recentemente, Xavier, S. E. A., (2005 ) analisaram uma coorte de 377 pacientes com doença de chagas, função sistólica preservada (FE > 45%) e ECG alterado, com objetivo de avaliar a incidência e preditores de morte súbita. No modelo multivariado de Cox, os autores mostraram que a dispersão do QT foi o único preditor independente de morte súbita nesse grupo de pacientes. Vale lembrar que a dispersão de QT é um tradutor de recuperação não uniforme da excitabilidade ventricular e é considerado um método de avaliação para disautonomia ( TASK FORCE, 1996)

Sabe-se que a disfunção parassimpática pode ser um dos fatores chave na morte súbita cardíaca, através da perda de sua proteção miocárdica estabilizadora e anti-arritmogênica. Baroldi; Oliveira; Silver, (1997), estudando o coração de 34 pacientes com doença de Chagas que faleceram subitamente, observaram dano miocárdico típico da cardiotoxicidade catecolaminérgica. Nestes sítios, encontraram ainda alterações histológicas compatíveis com de

população neuronal simpática que seria, à primeira vista, um achado paradoxal. A hipótese postulada por estes pesquisadores para explicar tal paradoxo seria que a destruição dos neurônios simpáticos regionais levaria a um aumento da secreção de neurotransmissores adrenérgicos que, por sua vez, causaria a toxicidade miocárdica encontrada.

A severidade da denervação simpática e parassimpática foi observada por Machado, C. R. et al., (2000) comparando, por técnicas de imunohistoquímica, o coração de pacientes com doença de Chagas com cardiopatas de outras etiologias. Neste trabalho, concluiu-se que o coração do paciente com doença de Chagas distingue-se dos demais pacientes pela maior quantidade de inflamação e pela severidade e precocidade de denervação autonômica, principalmente parassimpática.

O grupo de pesquisadores do HUCFF/UFRJ constatou que pacientes com doença de Chagas crônica e disfunção miocárdica severa possuem excreção urinária de noradrenalina muito inferior ( $p < 0,0001$ ) a pacientes cardiopatas de outras etiologias com níveis semelhantes de dano miocárdico, o que corrobora a tese de significativa disfunção simpática pelo menos em fases avançadas da doença. Neste mesmo trabalho, observou-se a redução dos índices parassimpático no domínio de tempo, através do Holter de 24 horas, em estágios iniciais da doença, caracterizando dano parassimpático precoce (DA CUNHA, 2003).

Esse mesmo grupo estabeleceu, posteriormente, em pacientes com doença de Chagas crônica, a relação entre a presença de anticorpos agonistas contra receptores muscarínicos e a disfunção do nódulo sinusal independente do comprometimento cardíaco, idade e clínica de insuficiência cardíaca. Sabe-se, também, que a disfunção do nódulo sinusal é um preditor de morte súbita na doença de Chagas (ALTSCHULLER; PEDROSA; PEREIRA, 2007).

Todos estes achados têm importantes implicações conceituais nos mecanismos arritmogênicos deflagradores de morte súbita, embora tal hipótese nunca tenha sido testada em estudos clínicos apropriados

Portanto, as perguntas que se fazem necessárias são:

*1-A existência de um subgrupo de pacientes chagásicos sem cardiopatia clinicamente aparente, mas com arritmias ventriculares, teria um risco aumentado de morte súbita?*

De modo geral é muito difícil aceitar o fato de que os portadores de arritmias ventriculares, freqüentes e/ou complexas, sintomáticos ou não, na ausência de cardiopatia, tenham bom prognóstico e não corram risco iminente de MSC. Quando foram estudados pacientes chagásicos sem cardiopatia clinicamente aparente através de diferentes métodos propedêuticos, praticamente todos eles apresentaram pelo menos um exame alterado, e 2/3 apresentaram anormalidades nos índices de diâmetros intracavitários em pelos menos três modalidades de exames cardiológicos (BARRETO ACP et al., 1990; SAAD EA et al., 1985). O potencial evolutivo deste estágio da doença, determinado por fatores ainda desconhecidos, é indiscutivelmente mostrado por estudos longitudinais de coorte em áreas endêmicas. Nesses trabalhos a incidência de envolvimento cardíaco evidente tem sido na ordem de 3% ao ano (CARRASCO HA et al., 1990; MARINETO JA; SIMÕES MV; AV., 1999) e com uma incidência de morte súbita de 0,04% anual (MANZULLO EC et al., 1982).

Em 1973, iniciou-se no nordeste brasileiro estudo longitudinal de campo em área rural endêmica. Nos indivíduos chagásicos sem cardiopatia clinicamente aparente o desenvolvimento de anormalidades no ECG ocorreu em uma taxa anual de 2,5%, contra 1,2% dos indivíduos sorologicamente negativos, configurando risco relativo igual a 2,0 para mortalidade cardiovascular. O que chama a atenção neste trabalho é que a mortalidade anual foi nitidamente associada à presença de arritmias ventriculares (MOTA EA et al., 1990). Da mesma forma, segundo a literatura (PRATA A et al., 1985; LOPES ER et al., 1985), os pacientes chagásicos sem cardiopatia clinicamente aparente com eletrocardiograma “borderline” são especificamente os que falecem de forma inesperada. De fato, em revisão sobre o assunto alguns autores (RASSI JR A; RASSI A; SG., 2007; JUNQUEIRA, L. J., 1999), demonstraram que a MSC é responsável por 55 a 65% dos óbitos nos pacientes chagásicos e que parte dessa mortalidade pode acontecer em pacientes sem cardiopatia clinicamente aparente. A MSC ocorre, geralmente, durante as atividades rotineiras, de esforço físico ou estresse emocional, nos chagásicos aparentemente saudáveis sem nenhum conhecimento ou indício sintomático de doença cardíaca, segundo autores que defendem a teoria neurogenica, possivelmente a MSC seria causada pela disfunção autonômica.

Da mesma forma, quando os estudos incluem pacientes com diversas formas de doença de Chagas, reconhece-se, na maioria das vezes, que as arritmias cardíacas se alteram gradualmente, a medida em que se agrava a cardiopatia e o comprometimento neurocardiogenico. Assim, as arritmias ventriculares encontradas nos chagásicos sem cardiopatia clinicamente aparente ou na presença de ecocardiograma normal são quase sempre menos intensas do que as encontradas em

pacientes com cardiopatia evidente, sendo mais pronunciadas naqueles com insuficiência cardíaca e formas cardiodigestivas (PALMERO; . 1982; DA SILVA MA et al., 1994 ; RASSI JR A; RASSI A; WC., 2000).

Assim, podemos postular que a MSC é uma complicação rara de uma condição comum, chagásicos assintomáticos e eletrocardiograma “bordeline”. Na América Latina, estima-se que)cada ano a doença de Chagas produza um milhão de casos novos e causa morte em 45000 pessoas(DA SILVA MA et al., 1994 . Existem cerca de 1 milhão de pacientes na forma indeterminada no Brasil (WHO 2010), além de um número adicional significativo de pacientes com cardiopatia silenciosa, assintomáticos(SCHUMUNIS et al., 2000.).Se for considerada a incidência de MSC como de 0,04% ao ano, conforme encontrada entre chagásicos sem alterações cardíacas, no estudo longitudinal de Buenos Aires (MANZULLO EC et al., 1982), pode-se esperar em torno de 4000 óbitos ao ano, na numerosa população brasileira de chagásicos sem cardiopatias.

O número de eventos fatais entre pacientes chagásicos assintomáticos, em plena vida ativa, pode ser mais significativo se for levado em conta que a incidência de MSC é maior naqueles pacientes sem sintomas, com ECG borderline, mas com evidência de déficit segmentar ou remodelação ventricular ao ECO (RASSI JR A et al., 2000;STERNICK EB et al., 2006; PAZIN-FILHO A et al., 2006) e possivelmente já com alterações na dinâmica funcional do sistema nervoso autônomo.

*2- Se o Prognóstico do chagásico com arritmias ventriculares e disfunção autonômica não é tão benigno quanto se imaginava, quais deveriam ser as condutas frente ao paciente nesta condição clínica?*

As argumentações expostas até o momento apontam para a pertinência do refinamento do conceito de chagásicos com arritmias cardíacas e disfunção autonômica. É necessária melhor definição dos critérios de normalidade, de modo a permitir a caracterização mais homogênea do grupo. Para isso, impõe-se a necessidade do estudo do significado de alterações geralmente pouco valorizadas, mas marcadores potenciais de arritmias cardíacas. A relação custo-benefício desses estudos deve ser considerada. A realização destes está justificada, se a definição da presença de disfunção autonômica precoce altera a estratificação de risco dos pacientes ou permite o tratamento preventivo ou curativo. Caso contrário acrescenta custo e complexidade à atenção ao chagásico, sem benefício imediato palpável. O argumento, de que a realização de exames cardiovasculares não invasivos, como por exemplo, a variabilidade da frequência cardíaca, pode fornecer a informação de dano no sistema nervoso autônomo

incipiente através da detecção da disfunção autonômica e sua relação com a presença de arritmias cardíacas neste grupo de pacientes (IOSA D; PROSDOCIMI M; M., 1992; GUZZETTI et al., 1990; JUNQUEIRA JR LF; JP., 1984 ; IOSA et al., 1990) parece plausível, uma vez que esta informação é obtida de forma direta com maior precisão e acuidade. Neste contexto, o teste de variabilidade da frequência cardíaca surge como método privilegiado para o reconhecimento de alterações na modulação do sistema nervoso autônomo. Ademais, arritmias cardíacas de diversos tipos e de gravidade variável durante o exame induz importantes modificações da atividade autonômica.

Assim, o grupo populacional chagásico com possibilidade de desenvolver uma disfunção autonômica é suficientemente grande para justificar estratégias diagnósticas que identifiquem grupos de risco, num processo de “discriminação positiva” (LEVEQUE A; A., 1993). Na medida em que os fatores determinantes são identificados, com quantificação do risco atribuível a cada variável, estratégias no sentido de se eliminar ou controlar cada fator podem ser estabelecidas. Assim, a conduta frente ao chagásico assintomático ou não mas com disfunção autonômica não pode continuar sendo a observação passiva dos mesmos, aguardando a instalação da arritmia cardíaca. Estratégias no sentido de se definir grupos de risco devem ser estabelecidas, utilizando-se dados clínicos, epidemiológicos e aqueles obtidos através da avaliação cardíaca não invasiva. Por outro lado, existem evidências significativas de que o tratamento etiológico pode prevenir a progressão da doença de Chagas, indicando que é hora de se redefinir o papel do tratamento específico no paciente chagásico (GARCIA S et al., 2005; MARIN-NETO JA et al., 2008).

Em 2001, Rassi et al, fizeram uma revisão atualizada sobre morte súbita em doença de Chagas chamando atenção que a morte súbita constitui um dos fenômenos mais expressivos da história natural da doença de Chagas, acometendo indivíduos nas etapas mais produtivas de suas vidas mostrando a necessidade de estudos com mais robustez metodológica no que concerne a MSC.

Ressaltam ainda que já em 1912 Chagas já mostrava uma preocupação a este respeito da seguinte forma: *“da forma cardíaca possuímos numerosas observações clínicas e grande número de autopsias que servem de base à interpretação dos factos. Nas regiões onde grassa a moléstia o número de indivíduos adultos com profundas perturbações cardíacas é impressionante... Consequência imediata deste facto é o grande número de mortes rápidas ocasionadas pela moléstia, sendo realmente impressionantes, nas estatísticas de letalidade, o número de pessoas fallecidas repentinamente por syncope cardíaca”*

Apontam que a MSC pode ocorrer em qualquer estagio evolutivo da doença e sundoos mesmos, a morte súbita tem como mecanismo final habitualmente um evento arritmico ventricular e mais frequentemente a fibrilação ventricular (RASSI JÚNIOR; RASSI; RASSI, 2001).

Não obstante, existe uma associação, não uma causalidade, bem estabelecida entre disfunção na modulação autonômica cardíaca e morte súbita em outras situações clínicas (LA ROVERE, 2003). Por isso, muitos investigadores acreditam que as anomalias do sistema nervoso autônomo pode ter um papel fisiopatológico na gênese de arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com doença de Chagas. Alguma evidência clínica suporta essa hipótese, por causa da associação de defeitos meta-iodobenzilguanidina e TV sustentada (MIRANDA et al., 2011) e a ocorrência de atividades anormais do coração antes do início espontâneo de taquiarritmias ventriculares na cardiopatia chagásica (JORGE O. DIAZ et al., 2001). Além disso, um aumento na variabilidade da onda T, também pode estar relacionada com a regulação autonômica, sendo apontado como um potencial marcador de um elevado risco de morte súbita em uma pequena amostra de pacientes (RIBEIRO, A. L. et al., 2011).

Novamente não é redundante dizer que todos estes achados têm importantes implicações conceituais nos mecanismos arritmogênicos deflagradores de morte súbita, embora tal hipótese nunca tenha sido testada em estudos clínicos apropriados.

Rassi et al (2006) motivado pela constatação da inexistencia de trabalhos com robustez metodológica científica, da alta prevalencia de mortalidade incluindo a MSC em qualquer estagio evolutivo da cardiopatia chagastica, conduz um estudo prospectivo objetivando desenvolver um escore de risco para mortalidade cardiovascular e morte subita.

#### *6. Escore de risco Rassi: Morte na cardiopatia chagásica*

Em estudo publicado em 2006 por Rassi et al, foi realizado no Hospital São Salvador em Goiânia no período de dezembro de 1986 a dezembro de 1991, incluindo 521 pacientes, portadores de cardiopatia chagásica crônica, tanto da comunidade rural como urbana com uma média de acompanhamento de 7.9 anos. Seu objetivo foi o de desenvolver um escore de risco derivado da combinação de preditores independentes de morte na cardiopatia chagásica. Um segundo grupo de pacientes foram selecionados no Hospital Evandro Chagas, Rj entre abril de 1990 e setembro de 2001 com o propósito de gerar uma coorte de validação deste escore.

Todos os pacientes com confirmação sorológica para Chagas e alterações eletrocardiográficas típicas ou achados ecocardiográficos para doença de Chagas foram avaliados com exame clínico, eletrocardiograma, holter 24h, Rx tórax, avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, teste ergométrico e ecocardiograma.

Pacientes foram seguidos até a data do óbito ou até a última visita em 1997 ou 1998 com uma taxa de seguimento completa de 97%

No período de acompanhamento ocorreram 130 óbitos, dos quais 81(62,3%) foram devido a morte súbita, 20 (15,4%) devido a insuficiência cardíaca progressiva, 12 (9,2%) a outras causas cardiovasculares e na sua maioria por AVE e 16 (12,3%) devido a causas não cardiovasculares. No modelo univariado de Cox 15 variáveis se mostraram preditoras de morte: NYHA classe III ou IV, cardiomegalia, TVNS, anormalidade global ou segmentar, fibrilação ou flutter atrial, onda Q, BRE, sexo masculino, idade maior que 48 anos, baixa voltagem QRS, BAV 1° ou 2° grau, alterações do ST-T, síncope e BRD. Após análise multivariada de Cox seis variáveis mantiveram sua capacidade preditora: Classe funcional III e IV da NYHA, cardiomegalia pelo Rx, disfunção ventricular pelo ecocardiograma, TVNS no holter 24h, QRS com baixa voltagem e sexo masculino.

Vale destacar que todas essas variáveis foram fortes preditoras de morte por causas cardiovasculares e morte súbita com exceção do sexo masculino que teve apenas uma tendência à significância como preditor de morte por causas cardiovasculares e QRS com baixa voltagem para predição de morte súbita.

Com o objetivo de calcular o escore de risco de cada preditor uma pontuação proporcional ao seu respectivo coeficiente de regressão foi feita da seguinte forma: Classe funcional III e IV da NYHA (5 pontos), cardiomegalia pelo Rx (5 pontos), disfunção ventricular pelo ecocardiograma (3 pontos), TVNS no holter 24h (3 pontos), QRS com baixa voltagem (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Os pacientes foram divididos em 16 subgrupos de acordo com seu escore que variou de 0 – 20 pontos. A sobrevida estimada para os 16 subgrupos foi utilizada para definir 3 grupos com diferentes prognósticos: baixo risco (0-6 pontos), intermediário (7-11 pontos) e alto risco (12-20 pontos) para morte.

A coorte de validação foi composta por 153 pacientes acompanhados no IPEC/FIOCRUZ que preencheram os mesmos critérios de inclusão e exclusão. A média de idade foi de 48 anos, 36,6% eram do sexo masculino.

Os pacientes da coorte de derivação foram classificados de acordo com os grupos da seguinte forma: 61,3% baixo risco, 18,7% risco intermediário e 19,9% alto risco. O resultado foi similar na coorte de validação: 65,4% baixo risco, 19,6% risco médio e 15% alto risco.

Na coorte de derivação a mortalidade em 10 anos nos três grupos foram 10%, 44% e 84% respectivamente. Na coorte de validação foram 9%, 37% e 85%.

Uma limitação deste estudo se deve ao fato da variabilidade da frequência cardíaca não ter sido considerada dentre os marcadores preditivos. Desta forma não foi utilizada a informação prognóstica que este método poderia fornecer. Provavelmente por esta limitação metodológica diversas outras variáveis, relacionadas a instabilidade elétrica, foram selecionadas no modelo multivariado final como baixa voltagem, TVMNS.

Do ponto de vista clínico, a maior limitação desse escore, no entanto, é ser um preditor de morte geral, não considerando os modos de morte. Saber que um paciente está em risco elevado de morrer não é suficiente para tentar prevenção, é fundamental prever também o modo de morte para estabelecer uma adequada estratégia de prevenção.

### *7. Variabilidade da frequência cardíaca*

#### ***Avaliação do controle autonômico cardiovascular***

A descarga do marcapasso nodal sinusal, a condução atrioventricular, a excitabilidade do sistema de condução ventricular de His-Purkinje e a contratilidade do miocárdio atrial e ventricular são diminuídas pela atividade parassimpática cardíaca, enquanto a atividade simpática cardíaca as estimula. Embora as ações das duas divisões do sistema nervoso autônomo (SNA) sejam geralmente antagônicas, estas se relacionam de forma complexa, de modo que a resposta cardíaca à atividade neural de uma das divisões depende do nível de atividade da outra: podem ser recíprocas, independentes ou não recíprocas. Adicionalmente, neuropeptídeos atuam na junção neuroefetora, modulando a ação da norepinefrina e da acetilcolina (ZIPES, D. P. et al., 1988).

A resposta simpática ocorre mais lentamente do que a parassimpática: a latência da modificação da frequência cardíaca ao estímulo vagal é de 200ms, com pico de 400ms, enquanto a resposta de frequência cardíaca ao estímulo simpático inicia-se cerca de um a cinco segundos após o início do estímulo. Por outro lado, a resposta vagal é de duração mais curta do que a simpática (HAINSWORTH, 1995).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), por ser um método não-invasivo e de fácil realização técnica, tem se popularizado como forma indireta de medir o controle autonômico vagal cardíaco. Entretanto, a facilidade técnica referida pode ser apenas aparente, pois trata-se de um exame com várias medidas e limitações, cuja interpretação correta é mais complexa do que se pensava inicialmente. Na última década, a grande quantidade de trabalhos desenvolvidos sobre a VFC incentivou a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia (TASK FORCE, 1996) a constituírem um grupo de trabalho com o objetivo de desenvolver padrões adequados de VFC, de padronizar a nomenclatura utilizada, de definir termos e especificar métodos de medidas. Com a homogeneização dos parâmetros de VFC e o estabelecimento de critérios padronizados de interpretação definidos pela força tarefa, os estudos de VFC passaram a ser utilizados para o diagnóstico de alterações do controle autonômico vagal cardíaco e suas implicações prognósticas em diversas condições clínicas, principalmente na doença arterial coronária (BIGGER et al., 1992), no diabetes mellitus (NOLAN et al., 1996) e nas cardiomiopatias (STEIN et al., 1995).

A variabilidade da frequência cardíaca fundamenta-se nas variações instantâneas e a curto prazo dos intervalos RR. Os fundamentos para a interpretação da variabilidade da frequência cardíaca residem na modulação do sistema nervoso autônomo sobre o coração e são melhor explicitados nos parágrafos seguintes.

Sabe-se que a frequência cardíaca de indivíduos hígidos apresenta flutuações instantâneas e de baixa, média e alta frequência que inferem integridade do controle autonômico sobre o coração. Essas variações e sua correlação fisiológica estão ligadas ao tempo de transmissão e *washout* das duas divisões do SNA: simpático (adrenalina) e parassimpático (acetilcolina).

Para a interpretação da VFC, podem ser utilizados parâmetros nos domínios do tempo e da frequência cardíaca. Os do domínio do tempo são medidas diretas que utilizam estatística descritiva convencional. Para a análise espectral do domínio da frequência, a maioria dos trabalhos utiliza a transformada rápida de Fourier ou autorregressão, mas já houve outras técnicas propostas com sucesso, como, por exemplo, a transformada Wavelet.

A função densidade espectral mostra em um gráfico a importância relativa de cada componente de frequência. Segundo a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia, em traçados eletrocardiográficos as bandas de frequência que podem ser estudadas através da transformada do registro do sinal eletrocardiográfico são as seguintes:

- a) *Componentes de frequência ultra baixa e muito baixa* (ULF e VLF respectivamente) – são as frequências inferiores a 0,04 Hz, disponíveis apenas em registros de 24h ou mais e que, por esse motivo, não serão analisados neste trabalho.
- b) *Componente de baixa frequência* (LF ou BF) – compreende a faixa de 0,05 a 0,15 Hz. Segundo alguns autores, é representativa da atividade simpática sobre o nó sinusal, mas outros defendem que existe também influência parassimpática nessa banda de frequência.
- c) *Componente de alta frequência* (AF ou HF) – representativa da influência parassimpática sobre o coração, compreende a banda entre 0,15 e 0,40 Hz.

Neste estudo, a *relação baixa/alta*, que é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência e que representa a medida do balanço simpático/parassimpático, e o componente de *alta frequência* (AF) serão analisados.

### ***Teste de inclinação (teste tilt) como método de avaliação autonômica cardiovascular***

O teste da mesa de inclinação foi inicialmente proposto como método para investigação de síncope e hipotensão e os primeiros artigos que descreveram sua utilização datam da década de 50 (ARTZ, 1955 ). Na década de 70, começou a ser utilizado para a avaliação do sistema nervoso autônomo cardiovascular, uma vez que a mudança postural constitui-se em estímulo adrenérgico e, por esse motivo, seria capaz de desencadear alterações neurais correspondentes (FROHLICH et al., 1967). Desde então, vem sendo continuamente aperfeiçoado como técnica não-invasiva e de baixo custo para avaliação autonômica cardiovascular, otimizada com a utilização conjunta de análise da variabilidade da frequência cardíaca (BOULOS et al., 1996).

O papel do teste da mesa de inclinação na avaliação do sistema nervoso autônomo já havia sido destacado por Pagani (2000), em um artigo de revisão sobre diagnóstico não-invasivo da disautonomia na neuropatia diabética. Ressalta a facilidade da técnica, seu baixo custo e, principalmente, a sensibilidade do método: além de permitir o diagnóstico de disautonomia com acurácia, possibilita ainda a discriminação em grupos segundo a gravidade da patologia.

Vybral et al., (1989) estudaram o teste da mesa de inclinação com análise da variabilidade da frequência cardíaca em voluntários sadios e observaram que existe, no domínio da frequência, aumento do componente de baixa frequência e diminuição daquele de alta frequência após a inclinação e que ambas as observações tinham significância estatística. Por outro lado, nenhuma variável do domínio do tempo exibiu alteração significativa. Esses resultados sugerem que o domínio da frequência seria mais apropriado para a análise da variabilidade da frequência cardíaca durante o teste da mesa de inclinação. Tal resultado já seria esperado: uma vez que o estresse ortostático representa um estímulo simpático e que o domínio

do tempo tem parâmetros que representam apenas o parassimpático, a VFC seria melhor representada durante o Teste de Inclinação ao se avaliar o domínio da frequência

Tekiner et al., (2007) em estudo recente, objetivaram determinar a eficácia e o valor prognóstico da análise da VFC em períodos de 24h e também em períodos curtos, usando o repouso, a respiração controlada e a inclinação passiva a 80°. Ao analisarem os resultados e compararem com o desfecho cardiovascular dos pacientes, concluíram que a VFC tem valor prognóstico na ocorrência de morte súbita em pacientes cardiopatas e que, por isso, constitui-se em eficiente índice de avaliação autonômica cardiovascular.

O teste da mesa de inclinação é um método inicialmente proposto para o diagnóstico de síncope vasovagal. Baseia-se na avaliação da sensibilidade ao barorreflexo, como será explanado no parágrafo seguinte.

O indivíduo é colocado em posição supina, a 0°, com monitorização não-invasiva da pressão arterial e da frequência cardíaca. Após 20 minutos de repouso, em que se aguarda a estabilização da pressão arterial e da frequência cardíaca, é submetido ao ortostatismo a 70° durante cerca de 40 minutos, quando se observarão as variações dos parâmetros monitorizados. Fisiologicamente, a exposição ao ortostatismo provoca um recrutamento de sangue nos membros inferiores, por ação da gravidade, com conseqüente queda da PA sistólica. Esta hipotensão sistólica, associada à diminuição do retorno venoso, excitará barorreceptores localizados na parede ventricular que, por sua vez, levará a uma descarga simpática. Em indivíduos normais haverá em seguida uma resposta vagal compensatória, mas nos susceptíveis à síncope vasovagal, esta resposta será exacerbada, levando à bradicardia e hipotensão e conseqüente perda transitória da consciência e do tônus muscular (HACHUL et al., 1994)

A resposta ao estímulo adrenérgico fisiológico esperada nos 5 minutos iniciais de exposição ao ortostatismo é a base conceitual para a utilização do teste da mesa de inclinação com variabilidade da frequência cardíaca para avaliação funcional não-invasiva do balanço simpático-vagal do sistema nervoso autônomo cardiovascular. Essa avaliação é feita comparando, no domínio de frequência, o componente relação baixa/alta dos 5 minutos primeiros da inclinação à relação baixa/alta obtida com o paciente em repouso durante 20 minutos em ritmo sinusal regular juntamente com o comportamento do componente de alta frequência.

#### *Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas*

Observa-se até este ponto que o sistema nervoso parassimpático pode ser avaliado com certa facilidade através de medidas basais da variabilidade da frequência cardíaca, pois diversos

índices do domínio do tempo são capazes de mensurar a resposta vagal. Porém, a análise do sistema nervoso simpático traz um grau maior de dificuldade, pois os parâmetros habitualmente medidos durante o repouso não traduzem de forma precisa o tônus simpático do indivíduo, à exceção da relação baixa/alta. Ressalve-se porém que, ao se analisar a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, a baixa frequência é “contaminada” pelo parassimpático também em condições basais, e, por esse motivo, não traduz de forma quantitativamente precisa o sistema nervoso simpático. Para resolver esta questão, foram propostas algumas formas de estimulação do sistema nervoso simpático, algumas diretas e outras indiretas. Entre as técnicas diretas, citam-se a biópsia endocárdica com análise imunohistoquímica para terminações nervosas adrenérgicas e a cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina.

Em pacientes portadores de doença de Chagas a avaliação autonômica ainda não se encontra plenamente utilizada, mas vários trabalhos nacionais (CUNHA et al., 2003, MARINETO et al., 2007) já a propuseram.

O estudo do acometimento autonômico cardiovascular na doença de Chagas poderia ser uma questão meramente acadêmica, caso não fossem importantes suas implicações arritmogênicas e fisiopatológicas. Postula-se que a disfunção autonômica possa participar em diversos processos importantes na doença de Chagas, como na morte súbita e nas arritmias cardíacas.

A severidade da denervação simpática e parassimpática foi observada por Machado, C. R. et al. (2000), comparando por técnicas de imunohistoquímica o coração de pacientes chagásicos com aqueles cardiopatas de outras etiologias. Neste trabalho, concluiu-se que o coração do chagásico distingue-se dos demais pacientes pela maior quantidade de inflamação e pela severidade e precocidade de denervação autonômica, principalmente parassimpática.

Utilizando a cintilografia com metaiodobenzilguanidina, estudaram pacientes com cardiopatia chagásica crônica com vários graus de disfunção ventricular. Observaram que já existe extensa denervação simpática em pacientes que, ao ecocardiograma, apresentam apenas alterações de contratilidade segmentares, o que sugere a existência de alto grau de disfunção simpática antes de se instalar a disfunção miocárdica, podendo inclusive ser uma de suas causas. (SIMOES; ALS, 2000)

A disfunção autonômica cardiovascular parece apresentar-se de forma dramática durante a infecção aguda, segundo estudos experimentais com ratos. (TEIXEIRA et al., 2001) utilizaram

o veneno de escorpião (que provoca inicialmente bradicardia, seguida de taquicardia) para analisar a modulação autonômica em ratos agudamente infectados com o *Trypanosoma cruzi*. Os corações infectados batiam numa frequência significativamente menor, o que inferia um predomínio inicial do comprometimento do componente simpático do sistema nervoso autônomo. Outro trabalho que avaliou a função simpática em ratos (GUERRA et al., 2001) mostrou a presença de severa denervação simpática em animais agudamente infectados.

Ribeiro et al., (2004), através da análise da variabilidade da frequência cardíaca no Holter de 24 horas, em que utilizaram variáveis parassimpáticas no domínio do tempo, e do teste da arritmia sinusal respiratória, mostraram que a presença de disautonomia parassimpática pode preceder a disfunção ventricular na história natural da cardiopatia chagásica crônica, pois não havia correlação entre os índices de VFC e a presença de disfunção ventricular. Estas conclusões estão em concordância com os achados de outros autores.

Junquiera, L. F.; Soares; AL., (2002), ao analisarem respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva em pacientes chagásicos sem cardiopatia manifesta e voluntários normais, observou que os doentes apresentavam principalmente diminuição da resposta à manobra, mas alguns a mantinham ou mesmo a apresentavam exacerbada. Esta diversidade de apresentações, segundo os autores, estaria relacionada tanto aos diversos graus de disfunção autonômica cardiovascular quanto à complexidade patogenética da doença.

Medeiros, (2002), que faz parte do grupo de pesquisa em doença de Chagas do HU-UFRJ, em tese de mestrado, propôs a análise da variabilidade da frequência cardíaca no repouso e sob respiração controlada como método para avaliar a reserva vagal do sistema nervoso autônomo cardiovascular em diferentes grupos de pacientes chagásicos crônicos, utilizando os domínios do tempo e da frequência. Para tal, foram coletados 20 minutos de sinal eletrocardiográfico em 92 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, que foram analisados no Sistema de Captação de Biopotenciais desenvolvido por Paulo Roberto Benchimol Barbosa, (1997) Foram observadas variáveis nos domínios do tempo (RMSNN, pNN50 e DPNN) e da frequência (relação baixa/alta). Os pacientes foram divididos em estágios de comprometimento cardíaco, de acordo com a classificação de Los Andes modificada (CARRASCO, 1983): grupos 1A, 1B, 2 e 3. A autora propôs como mecanismo para justificar os seus resultados uma inicial destruição da inervação parassimpática, seguida de disfunção simpáticas e, num estágio final da doença, o coração estaria praticamente “desconectado” do sistema nervoso autônomo, o que levaria a índices autonômicos completamente alterados em pacientes na fase final da doença.

### ***Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas com o teste de inclinação***

Alguns autores já haviam, desde a década de 60, atentado para as alterações da frequência cardíaca observadas em pacientes chagásicos durante exposição ao ortostatismo e, comparando-as a voluntários normais, observou-se que mesmo em fases iniciais da doença já havia diferenças notáveis (DIAS, E. et al., 1956). Em tais trabalhos, que serão apresentados nos parágrafos seguintes, ainda não se havia utilizado a variabilidade da frequência cardíaca no teste de inclinação.

Marin-Neto et al., (1975) já haviam observado que as alterações da frequência cardíaca observadas durante o ortostatismo em pacientes chagásicos eram muito menos intensas do que as observadas em voluntários normais. Neste trabalho, em que foram realizados testes de inclinação positiva (70°) e negativa (30°) em controles normais e pacientes com cardiopatia chagásica crônica manifesta, aqueles infectados que apresentaram síncope vasovagal, o fizeram de forma diferenciada da classicamente descrita: apresentaram apenas hipotensão, sem bradicardia característica. O mesmo grupo de Marin- Neto et al., (1980), observou o comportamento da frequência cardíaca durante o teste de inclinação em pacientes chagásicos e controles normais. Observou-se atenuação do incremento esperado da frequência cardíaca nos 10 segundos imediatamente após a inclinação positiva a 70°, denotando disfunção parassimpática nestes pacientes, ressaltando que eram pacientes sem insuficiência cardíaca, ou seja, em estágios anteriores ao grupo 3 de Los Andes (disfunção ventricular entre ausente e moderada). Observou-se ainda que o incremento sustentado da frequência cardíaca entre 1 e 5 minutos após a inclinação, que é mediado pelo sistema nervoso simpático, estava abolido tanto nos pacientes chagásicos (sem disfunção severa) quanto em normais sob bloqueio beta-adrenérgico, o que fez com que os autores concluíssem que a disfunção autonômica destes pacientes tinha tanto componentes simpáticos quanto parassimpáticos.

Guzzetti et al., (1990) observaram, em pacientes com cardiopatia chagásica sem evidência de insuficiência cardíaca, que existe atenuação da retirada vagal e do aumento do simpático neste grupo de pacientes durante o Teste de Inclinação quando comparados a controles normais.

Tundo et al. (2005) destacam a alta incidência de extrassístoles nos traçados eletrocardiográficos de pacientes chagásicos crônicos, sobretudo naqueles em estágios mais avançados de sua doença, o que seria um fator limitante da utilização de variabilidade da frequência cardíaca para a detecção de disautonomia nesse grupo de pacientes. A média de

extrassístoles nesses pacientes foi de 1781/24h. Esse grupo propõe e estuda a análise da turbulência da frequência cardíaca como método de detecção de disautonomia nesses pacientes e o compara com a variabilidade da frequência cardíaca, concluindo que o primeiro método se correlaciona melhor com a fração de ejeção do que a VFC.

Molina et al. (2006) utilizaram a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo para relacionar o grau de disautonomia à presença de disfunção ventricular no paciente portador de cardiopatia chagásica crônica na fase indeterminada. Concluem que, mesmo nessa fase, a disautonomia e a disfunção diastólica esquerda já estão presentes, mas são fenômenos independentes, pois não foi possível estabelecer correlação entre esses dois parâmetros. Foi observado também que não há alteração na função ventricular direita nesse grupo de pacientes.

De Resende L. A. et al. (2007), utilizaram a VFC nos domínios do tempo e da frequência cardíaca para caracterizar a presença de disfunção autonômica numa população de chagásicos idosos, comparando-os a idosos sem cardiopatia chagásica e a controles jovens. Para tanto utilizaram a VFC no repouso, durante o Teste de Inclinação e durante o teste de água gelada na face, que é um potente estimulador vagal. Nesse trabalho foi utilizado um algoritmo autorregressivo para a comparação dos grupos. Algumas diferenças foram observadas, como: redução da VFC total do grupo chagásico idoso em relação aos jovens normais, ausência de modificação de parâmetros parassimpáticos durante o teste da água gelada nos chagásicos, ausência de modificação de todos os parâmetros do Teste de Inclinação no grupo chagásico – o que não aconteceu no grupo dos controles jovens. A conclusão do trabalho é que as diferenças de controle autonômico observadas podem estar relacionadas à idade e não à presença de cardiopatia chagásica, uma vez que os grupos de chagásicos idosos e de controles idosos se comportaram de forma semelhante nesta avaliação.

## **2. Objetivo**

Verificar frequência dos índices autonômicos parassimpáticos entre os diferentes grupos de risco de morte cardiovascular e morte súbita quando estratificados pelo escore de Rassi

## **3. Metodologia**

### *1. Desenho do estudo*

Trata-se de um estudo de casos consecutivos, controlado realizado no período Maio-2015 até Junho-2016.

Este estudo faz parte da linha de pesquisa em doença de Chagas (Mecanismos envolvidos na progressão do dano miocárdio na doença de Chagas com perspectivas prognósticas e terapêuticas: disfunção autonômica - marcadores precoces) cadastrada no CNPq e coordenada pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ)

### *2. Considerações éticas*

O presente estudo foi aprovado, em 27/05/2015, parecer consubstanciado número 44050415.1.0000.5257, do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ.

Trata-se de um estudo em que não foram testadas intervenções diagnósticas ou terapêuticas novas. Portanto, não houve riscos envolvidos na participação dos pacientes no estudo. Todos os pacientes tiveram acesso a exames complementares, medicações e intervenções terapêuticas não farmacológicas de forma ampla e gratuita, recomendadas pelas diretrizes atuais para diagnóstico e tratamento da doença de Chagas (ANDRADE JP; FRAGATA FILHO AA, 2011) O projeto conta ainda com a participação do Serviço Social do HUCFF-UFRJ que presta assistência aos pacientes sempre orientando no que refere aos seus direitos previdenciários e obtenção de passe livre nos transportes urbanos.

### *3. Seleção de Pacientes*

Os pacientes selecionados neste estudo são acompanhados regularmente no ambulatório de cardiopatia chagásica do HUCFF-UFRJ pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa, orientador deste trabalho de tese. Eles são encaminhados pelo banco de sangue e pelos serviços de: doenças infecciosas e parasitárias, clínica médica, proctologia e gastroenterologia, além de outros ambulatórios do HUCFF, ou vem por demanda espontânea. Apresentam-se em diversas fases da doença, desde indivíduos assintomáticos, com a forma indeterminada, até pacientes com CCC avançada, IC e taquibradiarritmias.

Abaixo encontra-se o fluxograma de atendimento dos pacientes na coorte do HUCFF-UFRJ.

Ambulatório de Cardiopatia Chagásica-HUCFF-UFRJ

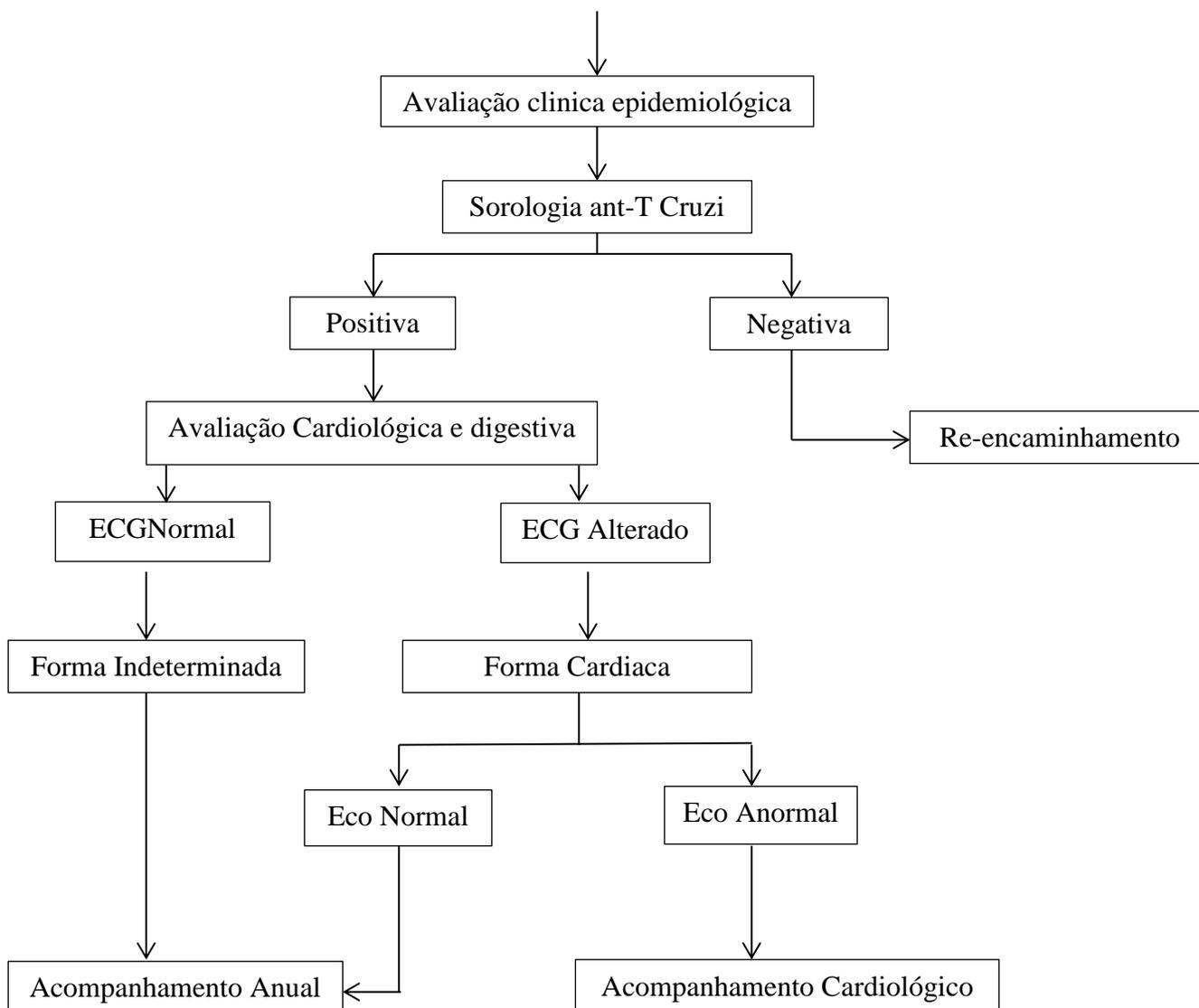


Figura 3 .Fluxograma de atendimento dos pacientes do coorte do HUCFF-UFRJ

#### 4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes afastados da zona endêmica há mais de 20 anos com idade superior a 20 anos que estejam em acompanhamento ativo e regular no ambulatório de Cardiopatia Chagásica do HUCFF-UFRJ com diagnóstico etiológico de doença de Chagas na fase crônica e forma cardíaca que tivesse eletrocardiograma de repouso nas 12 derivações, ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler (ECO), Holter de 24hs nos últimos seis meses.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios:

- Protocolo inicial de admissão incompleto;
- Tratamento prévio especificamente para a infecção chagásica;

- Pacientes com arritmias cardíacas supraventriculares e/ou ventriculares persistentes:
- Pacientes com distúrbios de condução atrioventricular e/ou doença do nódulo sinusal e/ou marcapasso /desfibrilador intracardiaco.
- Dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença renal aguda ou crônica, doença hepática ou disfunção tireoideana em qualquer estágio ;
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus tipo 2 em uso de hipoglicemiante e/ou insulina;
- Anemia crônica, tabagismo, alcoolismo crônico de acordo com critérios do questionário CAGE (1984)
- Sinais, sintomas ou história clínica de cardiopatia isquêmica confirmada após investigação
- Quaisquer outras miocardiopatias diagnosticadas
- Doença de Parkinson e neuropatias
- Gravidez ou amamentação
- Uso de simpaticomiméticos, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos, e outras substâncias com possível interferência no sistema nervoso autonômico

##### *5. Diagnóstico sorológico para doença de Chagas*

Todos foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-T.cruzi no Serviço de Imunodiagnóstico do HUCFF-UFRJ, através de duas técnicas sorológicas distintas:

- Imunofluorescência Indireta (IFI): considerada positiva em caso de títulos  $> 1/40$ .
- ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay): considerada positiva quando índice de reatividade  $> 1,2$  (razão entre a densidade óptica e o valor limiar de reatividade).

O diagnóstico sorológico de doença de Chagas foi confirmado quando as duas técnicas empregadas foram reagentes. Em caso de resultados discordantes ou inconclusivos, novas amostras foram colhidas e testadas. Caso persistissem resultados discordantes, o diagnóstico era confirmado se o teste de Elisa, apesar de fraco reator ( $< 1,2$ ), viesse acompanhado de IFI com diluição  $> 1/80$ . O diagnóstico não era confirmado em caso de Elisa negativo e IFI positiva, independentemente de sua titulação.

### *6. Dinâmica de atendimento ambulatorial*

Após a avaliação inicial no ambulatório, os pacientes foram mantidos em acompanhamento ambulatorial regular, com periodicidade definida de acordo com a apresentação clínica:

- Acompanhamento anual para a forma indeterminada;
- Acompanhamento semestral para a forma cardíaca e ou digestiva assintomática;
- Acompanhamento bimestral para a forma cardíaca e ou digestiva sintomática, porém estável;
- Acompanhamento por intervalos variáveis conforme a necessidade, em função da gravidade clínica.

Os dados relevantes foram coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados, onde foram posteriormente analisados.

Os pacientes do presente estudos foram divididos em quatro grupos sendo um grupo controle e os pacientes chagásicos divididos em três grupos de risco de morte estratificados pelo escore de Rassi (Ver item 12) a saber: (ANIS RASSI et al., 2006)

- a) Grupo C (G0) - Grupo controle – composto por indivíduos não chagásicos
- b) Grupo I (G1) - Grupo escore de risco baixo  
(pacientes chagásicos totalizando 0 a 6 pontos).
- c) Grupo II (G2) - Grupo escore de risco intermediário  
(pacientes chagásicos totalizando 7 a 11 pontos).
- d) Grupo III (G3) - Grupo escore de risco alto  
(pacientes chagásicos totalizando 12 a 20 pontos)

Os pacientes foram posteriormente encaminhados para realização de variabilidade RR no Serviço de Métodos Especiais Setor Cardiologia do HUCFF-UFRJ.

O grupo controle (G0) foi composto por indivíduos que mostraram interesse em participar da pesquisa e não apresentavam quaisquer co-morbidades, tabagismo, etilismo ou uso de medicações habituais. Muitos haviam sido submetidos recentemente a exames admissionais, os demais os fizeram eletivamente, apresentando ótimas condições física e mental, em atividades

regulares diárias, sem uso de qualquer fármaco. Todos foram submetidos à realização de exame clínico, ECG basal e teste TILT com análise da variabilidade da frequência cardíaca. Todos apresentaram ECG normal. Não foi feita a caracterização do soro nesses pacientes.

Foram utilizados os mesmos critérios de exclusão do grupo com doença de Chagas.

### *7. Avaliação clínica*

Exame clínico foi realizado na consulta inicial de todos os pacientes sem conhecimento dos resultados de qualquer método complementar. História epidemiológica, anamnese dirigida e exame físico foram realizados, com especial atenção à presença de sinais e sintomas cardiovasculares relacionados à doença de Chagas e a comorbidades. Os dados clínicos foram registrados em Banco de Dados específico, baseado nas recomendações contidas no relatório técnico nº 1 do CNPq sobre a epidemiologia da doença de Chagas, objetivos e metodologia dos estudos (CNPQ, 1974).

### *8. Avaliação laboratorial*

Exames laboratoriais de rotina foram realizados, no início e quando necessário durante o seguimento em todos os pacientes, incluindo: hemograma completo, função tireoidiana, sódio, potássio, cálcio, ureia, creatinina, glicemia, lipidograma, hepatograma, exame de urina (EAS) e exame parasitológico de fezes.

### *9. Avaliação eletrocardiográfica*

Eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado na admissão à coorte e repetido caso ocorresse mudança clínica, em repouso, com um registro longo em D2 para avaliação de arritmias. A análise eletrocardiográfica foi realizada de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares. O código de Minnesota modificado para doença de Chagas foi usado para padronizar a interpretação do eletrocardiograma. A presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica foram definidas de acordo com os critérios preconizados pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (SAÚDE., 2005).

### *10. Avaliação ecocardiográfica*

Ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler foi realizado em todos os pacientes na admissão à coorte. Diversos equipamentos ecocardiográficos foram utilizados porém, todos com

capacidade para imagem uni e bidimensional e análise dos fluxos através de Doppler espectral e colorido. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais para esternais, supraesternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares). A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulene (TEICHHOLZ, 1976 ). Devido o caráter frequentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, leve, moderada ou gravemente deprimida (AMICO; CHARLES K. STONE, 1989). A presença de remodelação ventricular foi analisada pela medida dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, em sístole e diástole, conforme recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN, 1978).O tipo de acometimento miocárdico foi definido como segmentar quando em pelo menos um segmento o déficit contrátil era significativamente mais acentuado do que nos demais, ou difuso, quando todos os segmentos apresentaram déficit contrátil semelhante. Na análise segmentar foi adotado o modelo de 17 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e os segmentos foram classificados, de acordo com a mobilidade parietal e o espessamento sistólico, em normais, hipocinéticos, acinéticos e discinéticos. Para facilitar a descrição da localização das alterações segmentares, os 17 segmentos analisados foram agrupados em 6 grandes grupos: apical, posterior, inferior, septal, anterior e lateral. Aneurisma ventricular foi diagnosticado na presença de deformidade, para fora, da linha endocárdica, persistindo em sístole e diástole. Análise dos fluxos intracardíacos ao Doppler foi realizado com a metodologia padrão recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. (CERQUEIRA et al., 2002)

### *11. Procedimentos específicos*

#### ***Protocolo para análise da variabilidade da frequência cardíaca através do Teste TILT***

Todos os pacientes da pesquisa foram examinados após 6 horas de jejum, entre 9 e 12 horas da manhã. Eles foram orientados a evitar ingerir bebidas sabidamente estimulantes do sistema nervoso autônomo - tais como: café, chá, bebidas com qualquer teor alcoólico, e também a evitar exercícios, fumar e ingerir qualquer droga - pelo menos 24 horas antes do exame.

Os pacientes foram encaminhados à sala climatizada (temperatura ambiente de 22° a 25° C) e o ECG convencional com 12 derivações foi registrado na posição supina. Em seguida, os

pacientes foram monitorados com eletrodos de prata/cloreto de prata descartáveis em uma derivação ( $D_1$  modificada), com o eletrodo negativo na linha axilar anterior direita e o positivo na linha axilar anterior esquerda. O eletrodo terra foi posicionado no 5º espaço intercostal, linha hemiclavicular à direita.

Os sinais foram coletados e armazenados num microcomputador com processador K6-II, 500 MHz, memória RAM de 64 Mb e disco rígido com capacidade para 20 Gb. O software utilizado para coletar e analisar os sinais foi o Sistema de Captação de Biopotenciais desenvolvido por Benchimol-Barbosa (1997). A pressão arterial era monitorada com equipamento não-invasivo (PNI-TEB, Brasil), com manguito de tamanho padrão para adulto, posicionado a 3 cm da fossa cubital esquerda. No monitor do equipamento, era possível observar: pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca. (PAULO ROBERTO BENCHIMOL BARBOSA, 1997)

O Sistema de Captação de Biopotenciais é um software escrito em linguagem Turbo Basic (Borland, EUA), o qual foi gentilmente cedido pelo autor para ser utilizado no presente estudo. Registra os sinais em formato binário (\*.dat) e, além da variabilidade da frequência cardíaca e eletrocardiograma de alta resolução do complexo QRS, fornece o vetorcardiograma, um diagrama tempo-frequência, o eletrocardiograma convencional e o eletrocardiograma de alta resolução da onda P. Destes quatro, apenas o eletrocardiograma convencional foi analisado para que o observador tivesse parâmetro para concordar ou não com a seleção de batimentos executada pelo programa, conforme detalhado abaixo. (PAULO ROBERTO BENCHIMOL BARBOSA, 1997.)

Os sinais, inicialmente filtrados em um filtro passa-banda Butterworth com frequências de corte em 0,05 e 300 Hz, foram amostrados a 1000 Hz e resolução de 14 bits.

Para a detecção dos complexos QRS, efetuou-se uma nova filtragem passa-baixas, com filtro Butterworth e frequência de corte em 30 Hz. Um primeiro batimento normal foi escolhido nos primeiros segundos do sinal, sendo manualmente determinados o início e fim do complexo QRS e da onda T. A partir daí, os batimentos eram correlacionados com aquele de referência e aqueles com correlação inferior a 0,8 ou que sucedessem uma contração prematura eram excluídos. Cada batimento da série era então analisado e mostrado ao analisador, classificado como “Evento Aceito” ou “Evento Rejeitado”. Essa característica do programa permitiu ao

observador detectar visualmente eventuais falhas de classificação dos batimentos e interferir no processo que, por esse motivo, é denominado semi-automático.

No presente estudo, o exame foi realizado ao longo de 3 etapas – arritmia sinusal respiratória (ASR), repouso e inclinação passiva a 70°.

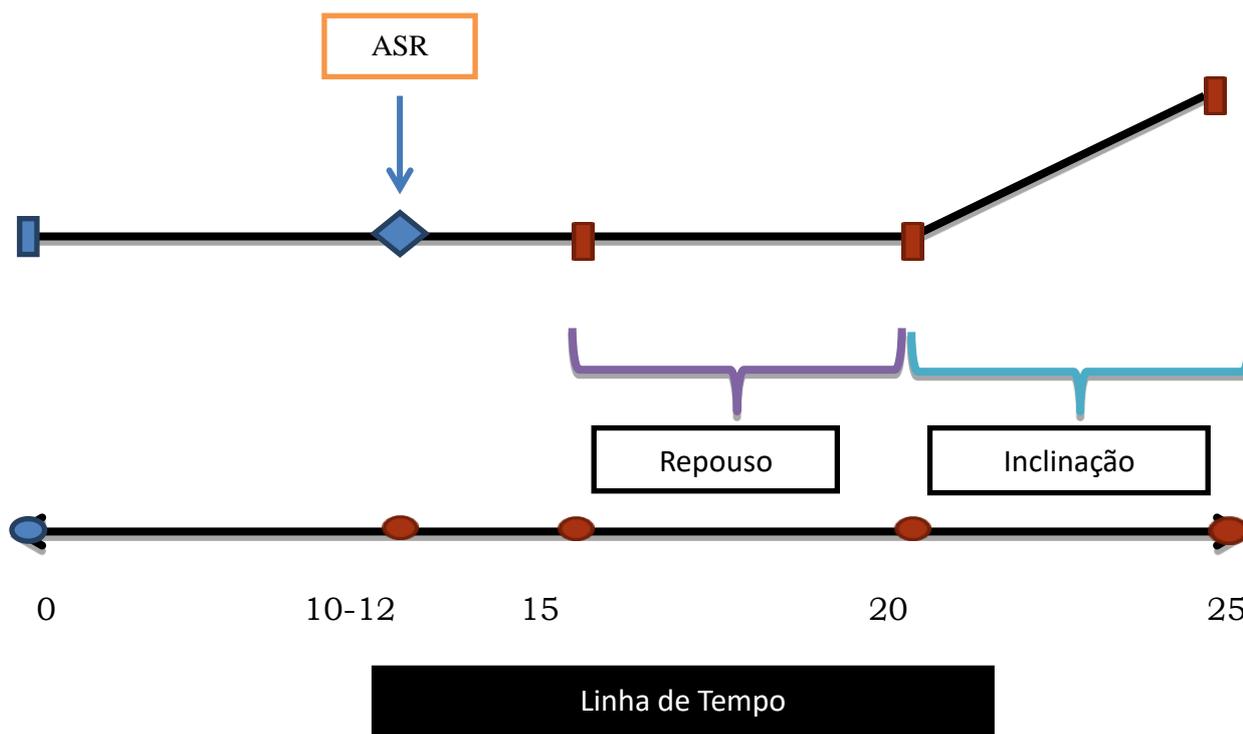


Figura 4 – Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação)

A primeira etapa (ASR) será descrita adiante, a segunda etapa foi realizada em repouso – no qual os componentes de alta frequência e relação baixa/alta foram analisados sem qualquer estímulo, entre o 15° e 20° minuto.

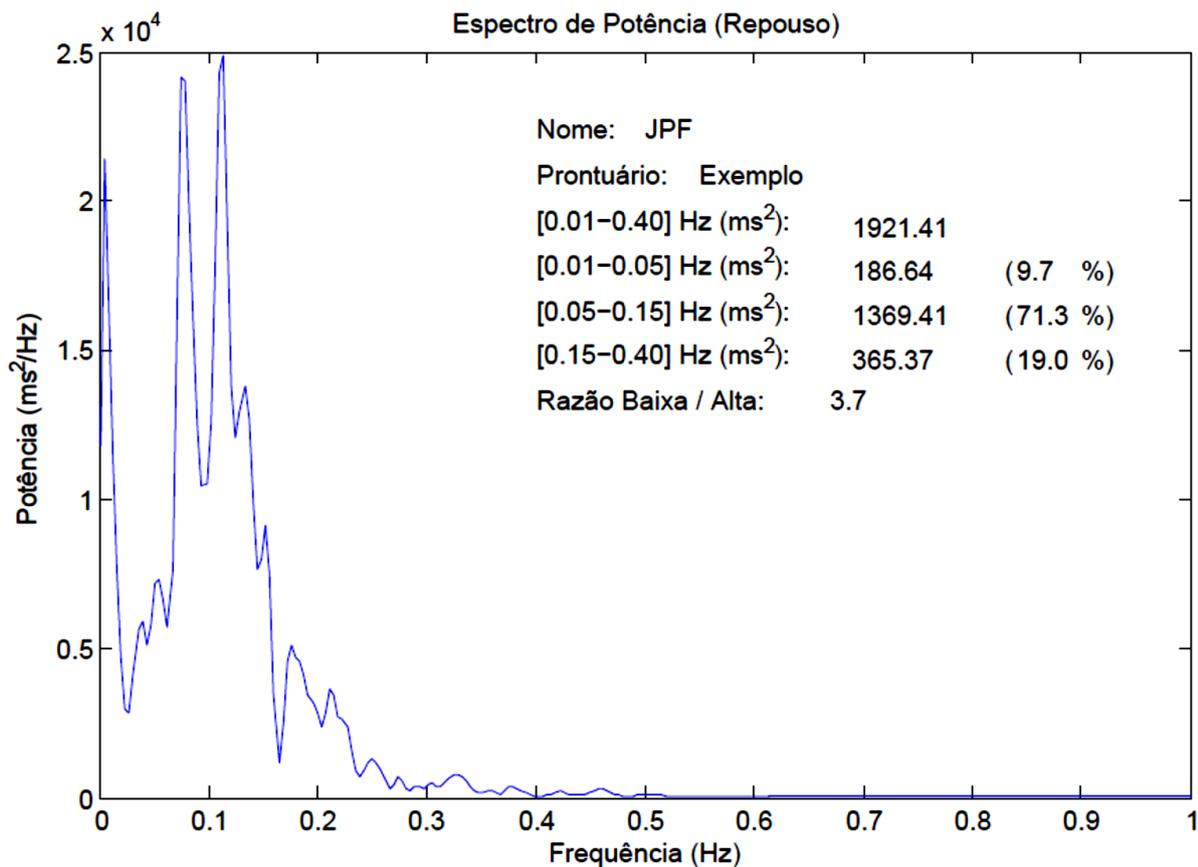


Figura 5 – Representação da análise espectral da VFC durante repouso

A terceira e última etapa iniciou-se após 20 minutos de repouso em decúbito dorsal, quando os pacientes foram submetidos à inclinação passiva, em um ângulo de 70°, de modo a causar uma alteração hemodinâmica pelo deslocamento fisiológico do volume sanguíneo. Os pacientes permaneceram nesta posição por 5 minutos. Caso ocorressem sintomas, a mesa era colocada em posição de trendelenburg até que houvesse remissão dos mesmos. Nos 5 primeiros minutos de inclinação, a relação baixa/alta e alta frequência foram observadas. Na ausência de sintomas ou após a sua cessação, os pacientes eram novamente colocados em posição supina.

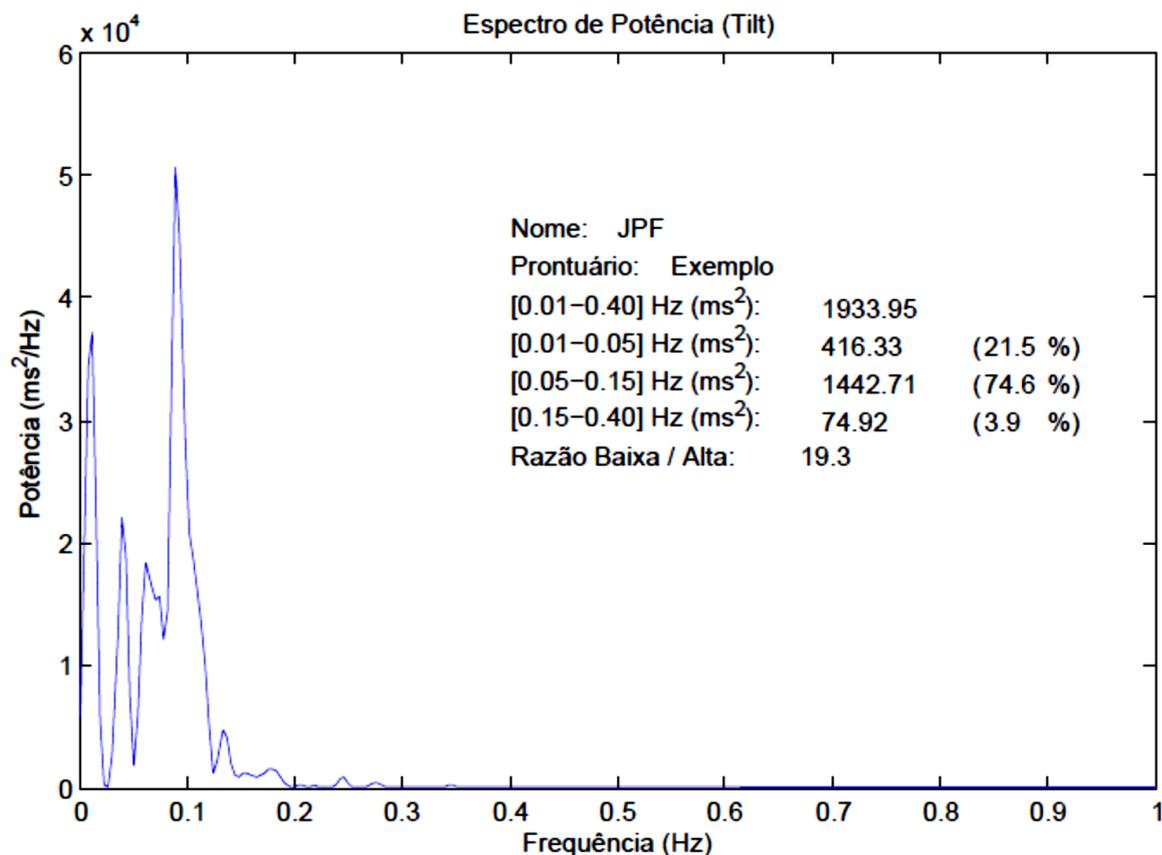


Figura 6 – Representação da análise espectral da VFC durante inclinação

### ***Protocolo para análise de variabilidade da frequência cardíaca através do Teste de Arritmia Sinusal Respiratória***

O teste da ASR era realizado entre o 10<sup>o</sup> e o 12<sup>o</sup> minutos de decúbito dorsal e consistia em manter o paciente por pelo menos dois minutos de respiração profunda controlada a doze incursões por minuto. Cada paciente foi instigado a realizar movimentos respiratórios máximos, com comando verbal e gestual do investigador para iniciar a inspiração e a expiração, lenta e pausadamente o suficiente para que cada ciclo respiratório durasse 10 segundos. Durante a inspiração, o investigador orientava o paciente a “encher lentamente os pulmões”, contando de um a cinco, movimentando a mão aberta para cima e na expiração, o paciente era solicitado a “soltar lentamente todo o ar dos pulmões” enquanto o investigador contava de um a cinco e realizava um movimento lento de cima para baixo com a mão aberta.

A VFC foi determinada por domínio de frequência nos tempos entre o 10<sup>o</sup> e o 12<sup>o</sup> minuto e entre o 15<sup>o</sup> e o 20<sup>o</sup> minuto para comparação. Após a edição manual das gravações, eliminando-se os ruídos aleatórios, no domínio de frequência foram extraídos dois índices aceitáveis como expressão da atividade parassimpática para cada período citado.

Neste estudo, dois parâmetros do domínio da frequência (análise espectral) foram analisados nos períodos estabelecidos: a relação baixa/alta, que é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (medida do balanço simpático/parassimpático), e o componente de alta frequência.

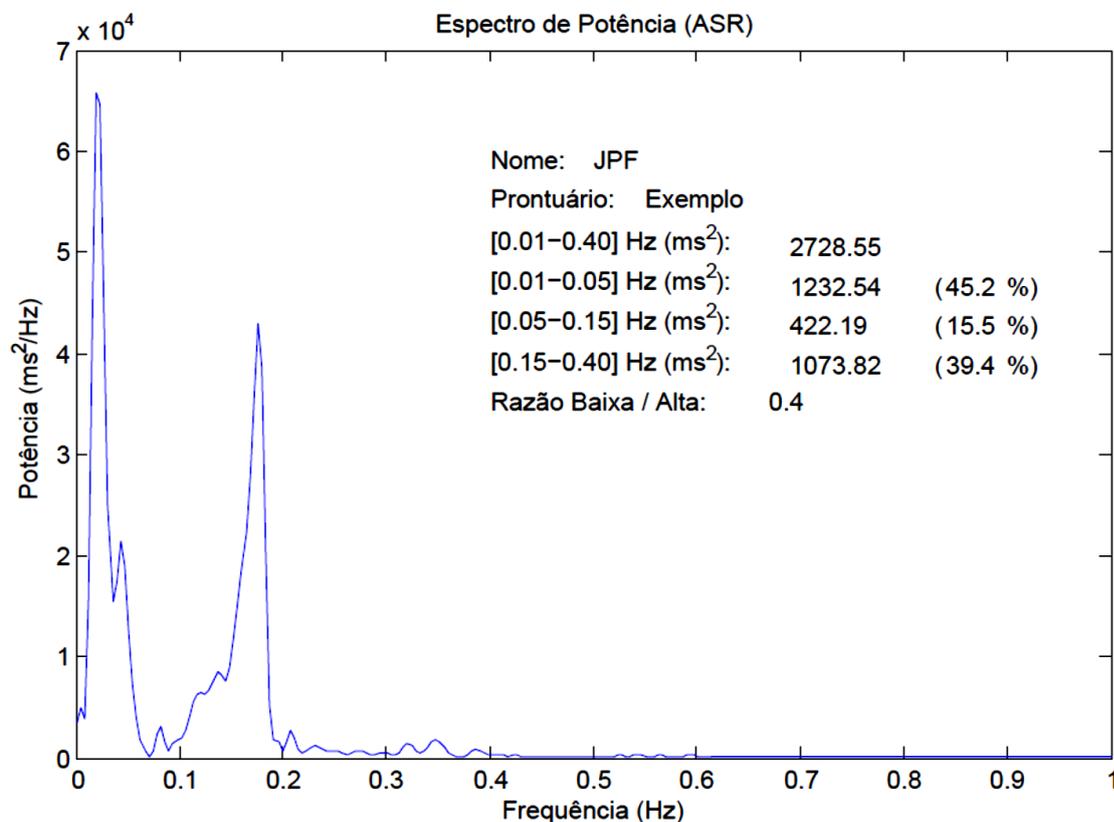


Figura 7 – Representação da análise espectral da VFC durante ASR

## 12. Definições

“Estratificação de risco de Rassi”(ANIS RASSI et al., 2006) embasada em características clínicas e exames cardiológicos simples como nas tabelas abaixo

Tabela 1. Variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seu valor ponderal

<b>Fator de Risco</b>	<b>Pontos</b>
Classe funcional III ou IV (NYHA)	5
Cardiomegalia (índice cardiorádico >0,50 ao raio-X de tórax)	5
Anormalidade de movimentação segmentar ou global de parede do ventrículo esquerdo (Eco 2D)	3
TVMNS (Holter de 24h)	3
QRS de baixa voltagem (ECG)	2
Gênero masculino	2

NYHA, New York Heart Association; TVNS, taquicardia ventricular não sustentada; Eco 2D, ecocardiograma bidimensional; ECG, eletrocardiograma (Adaptado da Ref Rassi, 2006).

Tabela 2. Totalização do escore de risco para predição de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica

Total de pontos	Mortalidade total		Risco
	5anos	10 anos	
0–6	2%	10%	Baixo
7–11	18%	44%	Intermediário
12–20	63%	84%	Alto

Adaptado da Ref Rassi 2006.

**“Cardiopatia Chagásica”**: Paciente com sorologia positiva para doença de Chagas e ECG com alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia crônica chagásica e, concomitantemente, apresenta sinais e sintomas relacionados à cardiopatia. Alterações eletrocardiográficas específicas da doença de Chagas são: Bradicardia Sinusal  $\leq 40$  bat/min; EV frequentes ( $> 1$  por ECG), polimórficas e repetitivas; Bloqueio Completo Ramo Direito associado ou não ao Hemi-Bloqueio Anterior Esquerdo; Alteração Primária da Repolarização Ventricular; BAV 2º e BAVT; Bloqueio Completo Ramo Esquerdo; Zona Eletricamente Inativa; Disfunção de Nódulo Sinusal; Taquicardia Ventricular não sustentada.

“**Taquicardia Ventricular Monomórfica Não Sustentada**” (TVMNS) é definida como a ocorrência de pelo menos 3 despolarizações sucessivas, com frequência superior a 100bpm, com duração inferior a 30 segundos, ao passo que a TVS caracteristicamente tem duração superior a 30 segundos.

“**Insuficiência Cardíaca**” foi definida segundo os critérios da Sociedade Européia de Cardiologia (Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, 2001): 1- Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (em repouso e com exercício), **E** 2-Evidência objetiva de disfunção cardíaca (em repouso), **E** (se há dúvida); 3-Resposta ao tratamento direcionado para insuficiência cardíaca

## **5. Análise estatística**

Este estudo foi realizado sob a consultoria estatística do Prof. Basílio de Bragança Pereira e Prof.<sup>a</sup> Emília Matos

As variáveis obtidas foram armazenadas num banco de dados do programa Microsoft Office Excell 2010. Para análise estatística foi usado o software R Core Team (2016). Foram avaliados os valores da mediana e seus respectivos interquartis (IQ1-IQ3) dos grupos e foi realizada matriz de correlação para avaliar correlação das variáveis. Variáveis foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. O valor de  $p < 0,05$  foi aceito como significativo para toda análise no estudo

## **6.Resultados**

Dos pacientes acompanhados regularmente no ambulatório de Cardiopatia Chagásica foram avaliados 210 pacientes, entretanto, utilizando aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 60 pacientes chagásicos (38 mulheres e 22 homens) com idade entre 48 e 89 anos, mediana de 63 anos e avaliamos 107 indivíduos controle (20 mulheres e 87 homens), idade entre 17 a 73 anos, mediana de 36 anos.

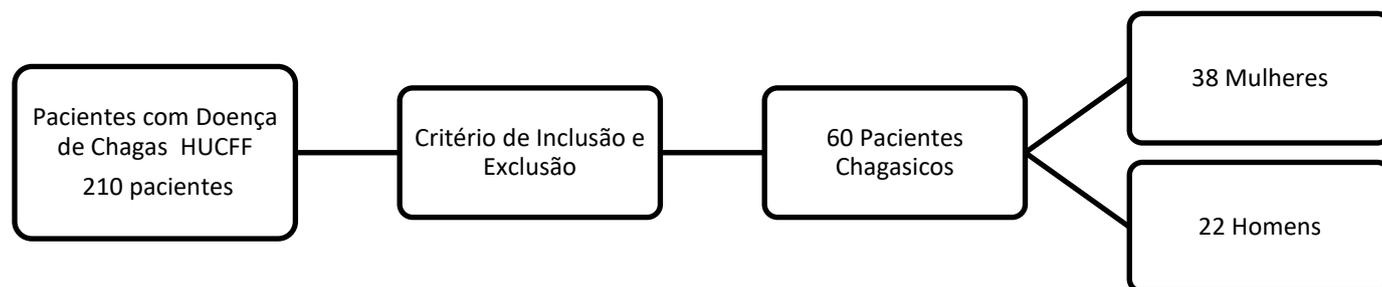


Figura 8 :Fluxograma de seleção de pacientes Chagásicos

Todos os pacientes faziam uso de medicação 6 meses previamente ao estudo, o grupo de baixo risco faziam uso Carvedilol, do grupos intermediario eram acrescentados IECA e os pacientes de alto risco acrescentados Espironolactona e alguns Amiodarona. Os medicamentos utilizados e achados mais freqüentes encontrados no eletrocardiograma e ecocardiogramatranstorácico dos pacientes chagásicos estão discriminados na tabela 3

Tabela 3: Medicamentos, alterações ECG e Ecocardiográficas do grupo Chagásico

Variáveis	Grupo com doença de Chagas	N	%
	N de pacientes	<b>60</b>	
ECG	AltPrRepol	20	33.33
	HBAE	5	8.33
	BRD completo	3	5
	BRD completo + HBAE	10	16.67
	BAV 1o. grau + BRD complete + HBAE	2	3.333
ECOTT	Normal	42	70
	Déficit de seg	18	30
	FE < 50 %	13	21.67
	FE > 50 %	47	78.33
Medicamentos	Betabloqueadores	48	80
	IECAC	24	40
	BRA	6	10
	Diureticos	23	38.3
	Amiodarona	5	8.33
	AAS	5	8.33

## 1. Classificação no escore de risco para Mortalidade RASSI

Os pacientes chagásicos foram estratificados de acordo com o escore de risco de Rassi: (ver tabela 4). Todos os pacientes faziam uso de medicação 6 meses previamente ao estudo, o

grupo de baixo risco faziam uso carvedilol, do grupos intermediario eram acrescentados IECA e os pacientes de alto risco acrescentados espirolactona e alguns amiodarona

Tabela 4: Classificação de Pacientes Chagásicos pelo escore de Rassi

	RASSI	Baixo	Intermediário	Alto
		N:42	N:9	N:9
<b>Classe funcional (NYHA)</b>	I	22	2	0
	II	20	4	0
	III	0	1	6
	IV	0	2	3
<b>Cardiomegalia</b>	Sim	0	5	8
	Não	42	4	1
<b>Anormalidade segmentar ou global do VE</b>	Sim	3	6	9
	Não	39	3	0
<b>TVNS</b>	Sim	0	2	4
	Não	42	7	5
<b>Gênero</b>	Masculino	13	2	5
	Feminino	29	7	4
<b>ECG</b>	QRS de baixa voltagem	0	1	4

## 2. Análises da Variabilidade da Frequência cardíaca

### *Grupo Não Chagásico*

Os indivíduos não chagásicos foram sub-clasificados por idade em 6 subgrupos (ver Tabela)

Tabela 5: Subclassificação de grupo não chagásico , media e mediana dos grupos

Grupo	Sexo		Idade			
	n (%)		Média ± Sd		Mediana	
	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.
<b>Total</b>	<b>87 (100%)</b>	<b>20 (100%)</b>	<b>36.2 ± 12.1</b>	<b>38.4 ± 9.8</b>	<b>36.0</b>	<b>33.5</b>
≤ 19	8 (9.2%)	0 (0%)	18.5 ± 0.8	-	19.0	-
20-29	19 (21.8%)	3 (15%)	23.8 ± 3.5	28.7 ± 0.6	22.0	29.0
30-39	25 (28.7%)	10 (50%)	34.8 ± 2.7	33.4 ± 2.3	35.0	32.5
40-49	25 (28.7%)	4 (20%)	44.4 ± 2.1	44.2 ± 4.3	44.0	44.5
50-59	8 (9.2%)	2 (10%)	53.5 ± 2.8	55.5 ± 0.7	54.5	55.5
≥ 60	2 (2.3%)	1 (5%)	71.0 ± 2.8	60 ± NA	71.0	60.0

A figura nº9 mostra o componente parassimpatico AF no Repouso, na ARS e Inclinação dos indivíduos não chagasicos (grupo controle) nas diferentes idades tendo o repouso como estado basal. Observou-se pela manobra de ASR uma integridade do sistema parassimpatico (aumento da AF) igualmente em todas as faixa etarias estudadas e quando se observa o comportamento do componente parassimpatico (AF) através do estímulo simpaticofisiológico (manobra de inclinação) observa-se uma menor resposta da reserva parassimpatica na faixa etaria > 50 anos. Em outras palavras existe uma integridade do sistema parassimpatico independente da faixa etária porem com reserva diminuida nas faixas etarias a partir dos 50 anos

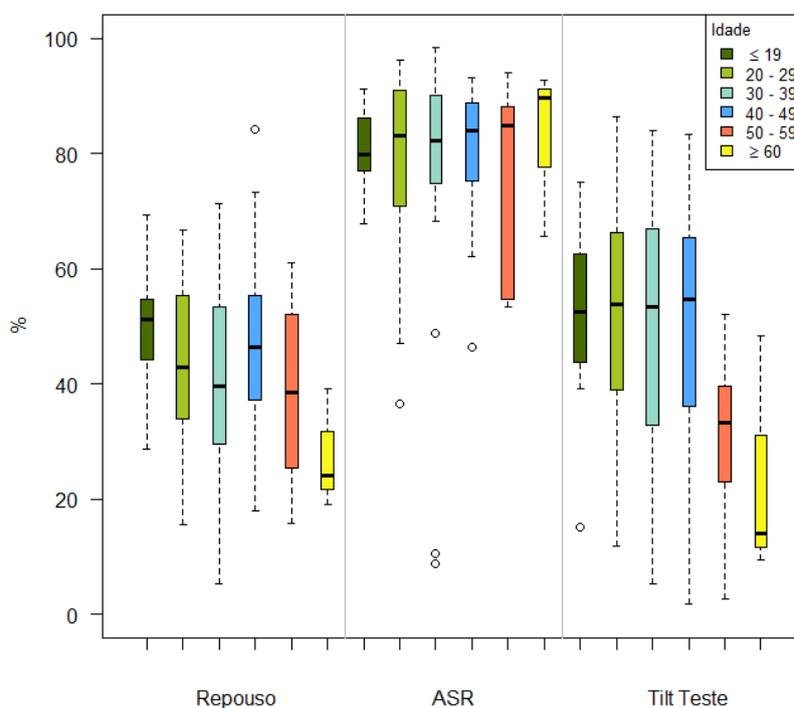


Figura 9 :Box-plot de Grupo Não Chagásico–Componente AF (Escala 100)

A figura nº10 mostra a avaliação do equilíbrio simpatico/parassimpatico (BF/AF) no Repouso e na Inclinação dos indivíduos não chagasicos (grupo controle) nas diferentes idades tendo o repouso como estado basal. Observou-se novamente pela manobra de inclinação uma integridade do sistema nervoso autonomo (aumento da relação BF/AF) igualmente em todas as faixaetarias estudadas

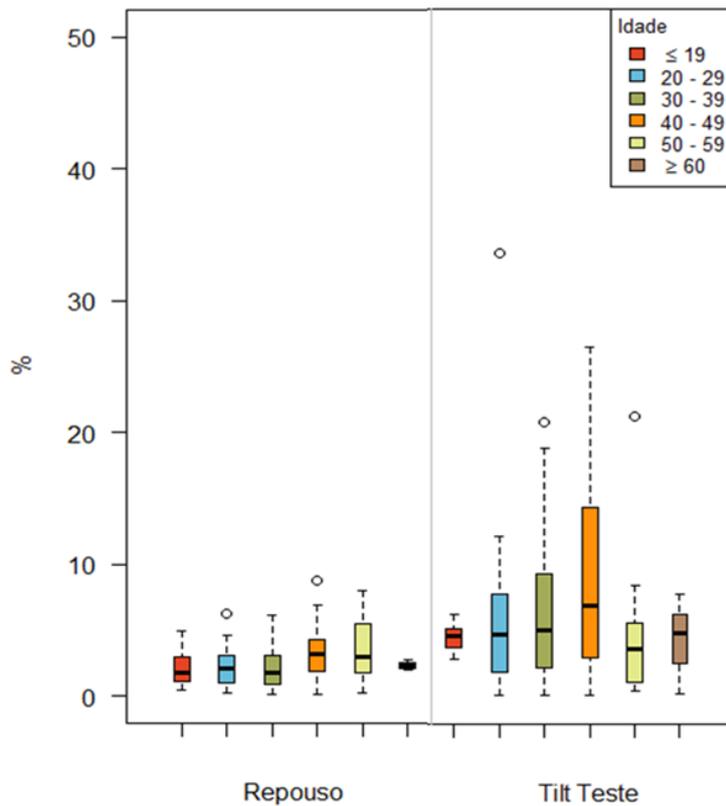


Figura 10 :Box-plot de Grupo Não Chagásico- Componente BF/AF (Escala ate 50)

A figura nº11 mostra a matriz de correlação (gráfico de dispersão) no grupo controle entre idade e os componentes AF e relação BF/AF nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação) mostrando uma correlação negativa ou muito baixa em todos os grupos de todas as variáveis.

	Idade	RepHF	RepBF/HF	AsrHF	AsrBF/HF	TiltHF	TiltBF/HF
Idade	1	-0.11	0.21	-0.01	0.04	-0.23	0.03

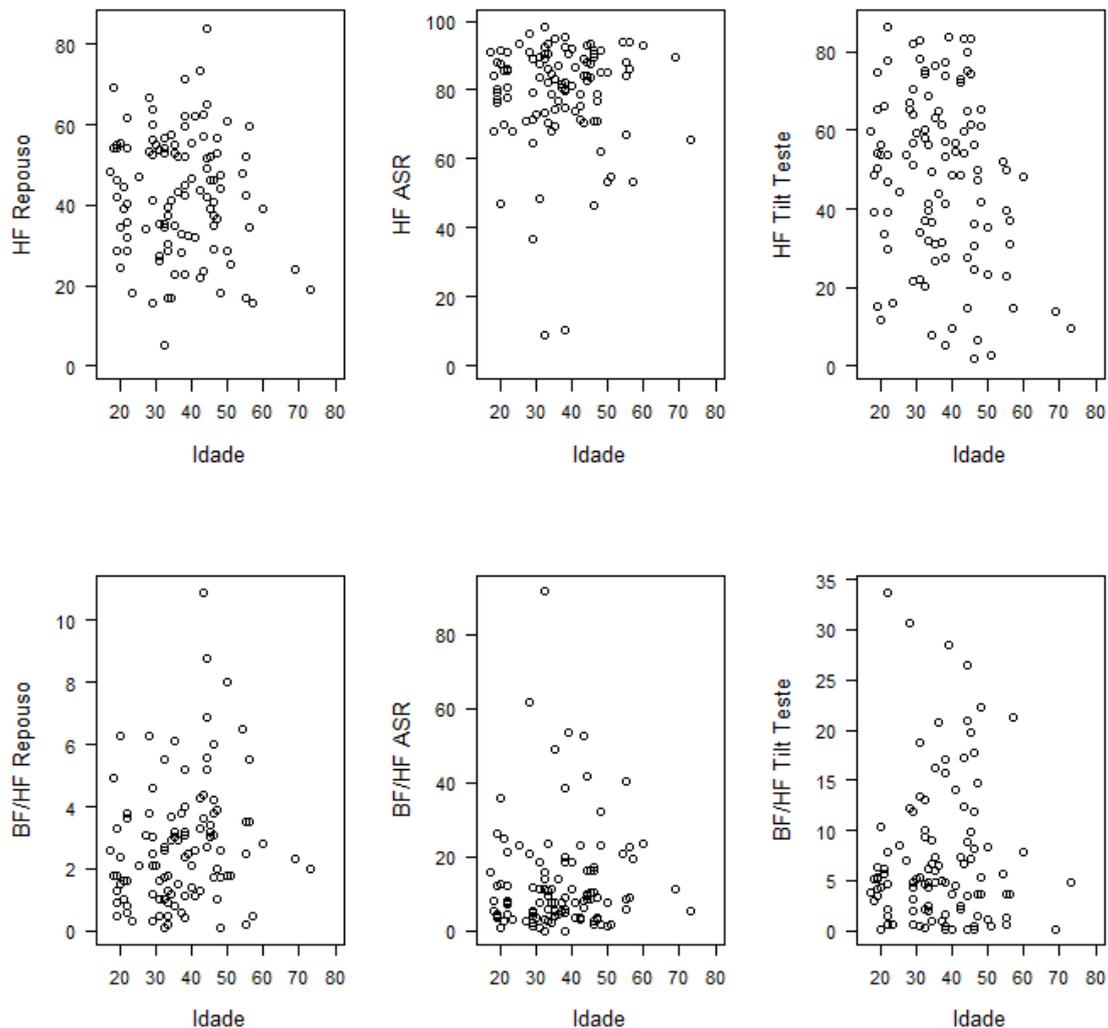


Figura 11: Matriz de correlação (Gráfico de dispersão) de idade no grupo controle dos componentesAF, relação BF/AF nas diferentes manobras ( Repouso, ARS e Inclinação)

### ***Não Chagásico e Grupos Chagásico: Comparação entre os Grupos***

A figura nº12 mostra o componente parassimpático AF no Repouso, na ARS e Inclinação dos indivíduos não chagásicos (grupo controle) e pacientes chagásicos nos diferentes grupos de risco pelo escore de Rassi tendo o repouso como estado basal. Observa-se no repouso que o grupo de pacientes chagásicos manifestaram atividade parassimpática bem menos comparado ao grupo controle e entre os grupos de risco esta atividade parassimpática foi menor à medida que o grupo de risco aumentava. Na manobra de ASR e na inclinação o comportamento do componente parassimpático foi o mesmo que no repouso. Em outras palavras o componente parassimpático está comprometido em todos os 3 grupos de risco e à medida que o grupo de risco aumenta pior é a resposta parassimpática ao estímulo seja na ARS ou na Inclinação. Outro

fato importante é o comprometimento do componente parassimpático no grupo considerado de baixo risco pelo escore de Rassi

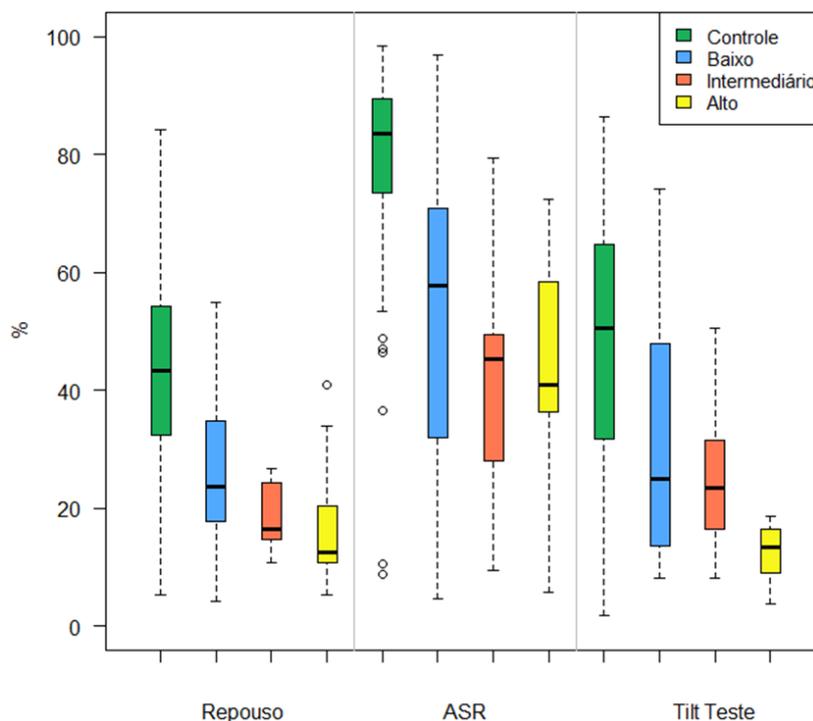


Figura12 : Box-plot grupo controle (Não Chagásico ) e Grupo Chagas(Baixo-Intermediário-Alto) do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação)

A figura nº13 mostra a avaliação do equilíbrio simpático/parassimpático (BF/AF) no Repouso, na manobra de ASR e na Inclinação dos indivíduos não chagásicos (grupo controle) e pacientes chagásicos nos diferentes grupos de risco pelo escore de Rassi tendo o repouso como estado basal. Observa-se no repouso que o grupo de pacientes chagásicos manifestaram equilíbrio simpático/parassimpático bem menos comparado ao grupo controle e entre os grupos de risco este equilíbrio foi menor à medida que o grupo de risco aumentava. Na manobra de ASR e na inclinação o comportamento do equilíbrio simpático/parassimpático foi o mesmo que no repouso. Comparando a relação BF/AF nas manobras de ASR e Inclinação observa-se que ambos os componentes estão comprometidos porém de menor grau o componente simpático (a diferença entre as medianas nos grupos de risco em relação ao controle na manobra de ASR é maior que na Inclinação). Em outras palavras os componentes simpático e parassimpático estão comprometidos em todos os 3 grupos de risco chagásico e à medida que o grupo de risco

aumenta maior é este comprometimento. Novamente, chama a atenção o já comprometimento do equilíbriosimpatico/parassimpatico no grupo considerado de baixo risco pelo escore de Rassi

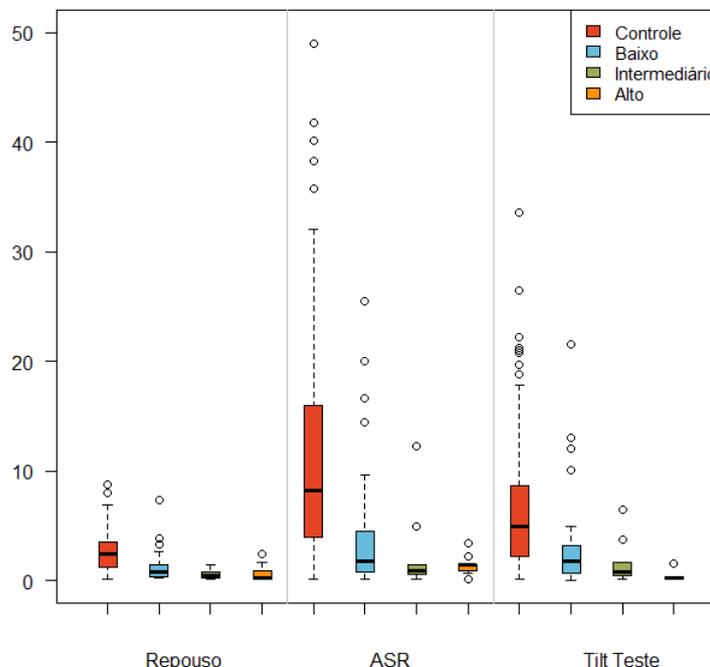


Figura 13: Box-plot grupo controle (Não Chagásico ) e Grupo Chagas(Baixo-Intermediario-Alto) do componente BF/AF, nas diferentes manobras (Repouso, ASR e Inclinação)

Visto de maneira de tabela, as variáveis AF e relação BF/ AF nos períodos repouso, ASR e inclinação, comparando ambos os grupos, observa-se que o comprometimento do sistema nervoso autônomo (disfunção) esteve presente de maneira significativa no grupo de pacientes com doença de Chagas em relação ao grupo controle expressando uma reduzida reserva vagal e desequilíbrio simpático/parassimpático ( $p < 0,0001$ )

Tabela 6- VFC em pacientes Chagásicos e Não Chagásicos, durante arritmia sinusal respiratória, repouso e inclinação (medianas e intervalos interquartis)

Variáveis	Com doença de Chagas (IQ) (n = 59)	Controles (IQ) (n = 103)	P (*)
<b>Rep AF</b>	22.2% (IQ 15.40 - 30.05%)	43.3% (IQ 31.95 - 54.10%)	<0.0001
<b>RepBF/AF</b>	0.6 (IQ 0.30 - 1.30)	2.4 (IQ 1.20 - 3.55)	<0.0001
<b>Asr AF</b>	48.6% (IQ 31.65 - 69.35%)	82.7% (IQ 73.00 - 89.10%)	<0.0001
<b>AsrBF/AF</b>	1.5 (IQ 0.75 - 3.60)	8.2 (IQ 4.00 - 16.00)	<0.0001
<b>Tilt AF</b>	22.3% (IQ 12.60 - 39.15%)	50.1% (IQ 31.25 - 64.45%)	<0.0001
<b>TiltBF/AF</b>	1.5 (IQ 0.40 - 2.60)	4.9 (IQ 2.20 - 8.70)	<0.0001

\*Nota:Neste análise foram excluídos 4 controles e 1 caso com valores BF/AF(ASR) maiores que 50.Assim foram considerados 59 casos e 103 controles

## 6. Discussão

A caracterização da disfunção autonômica no paciente portador de cardiopatia chagásica crônica é assunto que desperta o interesse dos pesquisadores há cerca de cinco décadas, marcadamente após o achado, em necropsias, de denervação parassimpática cardíaca em pacientes portadores de doença de Chagas (KÖBERLE, 1959; KÖBERLE, 1968) (CHAPADEIRO; LOPES; PEREIRA, 1967). A constatação anatomopatológica fornecia a base morfológica necessária para as então observadas alterações sugestivas de disautonomia e, a partir daí, começaram a ser investigados métodos que permitissem a caracterização funcional dessas alterações (AMORIM et al., 1968; GALLO et al., 1969; MANÇO; GALLO; AMORIM, 1970; AMORIM et al., 1973). Dentre esses métodos, Marin-Netot et al., 1975 foram os primeiros a destacarem as alterações em reflexos posturais provocadas pela cardiopatia chagásica seguido por outras várias publicações (GUZZETTI et al., 1990; PAGANI, 2000; DE RESENDE, L. A. et al., 2007). Paralelamente, foi observada também a presença de disfunção ventricular de graus variados, desde aquela segmentar – que não causava sintomas em seus portadores e acabava sendo detectada como achado de exame ou durante o rastreamento dos que apresentavam sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* – até franca disfunção ventricular esquerda, que se apresentava como franca insuficiência cardíaca ou mesmo causa mortis de alguns pacientes. Acompanhando as alterações morfológicas e funcionais do ventrículo esquerdo associava-se as arritmias cardíacas ventriculares complexas (CARRASCO HA et al., 1990; CASADO J, 1990) evidenciando uma relação linear, ou seja, quanto mais complexas as arritmias ventriculares maior o comprometimento miocárdico (COHN et al., 1993; MENDONZA; CAMARDO; MOLEIRO, 1986; PEDROSA, R. C.; CAMPOS, 2004; TERZI FV et al., 2010; TASSI EM et al., 2014; NUNES et al., 2013). Fez-se então necessário relacionar as três manifestações da doença (deficit/disfunção ventricular, arritmias ventriculares e a disautonomia) e mesmo estabelecer relação de causa e efeito entre as mesmas.

A partir das décadas de 80 e 90, vários pesquisadores (STERIN-BORDA; BORDA, 2000, L.; BORDA; STERIN-BORDA, 1996; DA CUNHA, 2003; DAVILA et al., 1991; OLIVEIRA, S. F. O. et al., 1997) começaram a formular e tentar validar as relações de causa e efeito entre desbalanço autonômico e presença de disfunção ventricular esquerda, através das teorias neurogênica (a disautonomia precede a disfunção ventricular) e miogênica (o dano miocárdico leva à disautonomia). Nos dias atuais, a teoria neurogênica parece ter prevalecido e não mais se encontram estudos favorecendo a teoria miogênica desde meados da década de 90. Revisões sobre cardiopatia chagásica explicam o dano miocárdico desses pacientes tendo como

provável resultante o prolongado desbalanço autonômico – causado pela intensa e precoce de população neuronal parassimpática observada – que levaria a uma cardiomiopatia catecolaminérgica (MARIN-NETO JA et al., 1999, MARIN-NETO et al., 2007; LANDESMANN; AL, 2011 MC.; ALTSCHULLER et al., 2007).

Desde que a teoria neurogênica passou a ser aceita como a hipótese mais provável, o foco dos pesquisadores voltou-se então para os mecanismos relacionados a complexa relação imune hospedeiro-parasita que o sucede e que poderiam estar implicados no desbalanço autonômico observado já em fases muito precoces da patologia.

Embora sujeito a extensa investigação, a causa da disfunção autonômica presente na miocardite chagásica crônica não tem sido ainda claramente estabelecida. Vários estudos demonstram que o processo inflamatório está diretamente relacionado com a intensidade da resposta imunológica tecidual (OWEN; STEPTOE, 2003; HAENSEL; AL, 2008). Entretanto, a ligação entre sistema nervoso autônomo parassimpático e o processo de regulação imunológica foi sugerida há mais de 30 anos, quando foi notada atenuação da citotoxicidade do linfócito T pela estimulação colinérgica muscarínica (STROM; AL., 1972). Foram descritas vias de sinalização aferentes e eferentes que integram um arco reflexo, o reflexo “neuroimunológico” ou reflexo “inflamatório”. Dessa forma, os dois sistemas (nervoso e imunológico) podem se comunicar de forma bidirecional, utilizando como mediadores das informações citocinas e neurotransmissores comuns aos dois sistemas. A via eferente do sistema nervoso central (SNC) atua sobre o Sistema Imunológico (SI) por meio do sistema nervoso parassimpático, a denominada via antiinflamatória colinérgica. O SN parassimpático inerva órgãos do SI, e seu mediador acetilcolina age em células do sistema imune, em especial nos macrófagos, via ativação do receptor da acetilcolina (CHAGAS C, 1922.; BLALOCK, 2005). De fato, a contribuição da regulação imunológica na disautonomia foi hipotetizada mesmo em estudos iniciais desta doença devido à bradicardia inapropriada presente nos pacientes com doença de Chagas e a “hiper-reatividade” notada na autópsia de pacientes chagásicos até então (CHAGAS, C. , 1909).

O grupo de Sterin-Borda e Borda, em particular, publicou vários artigos (1996, 1999, 2001) sobre o tema, evidenciando a presença de anticorpos anti-SNA e as manifestações disautonômicas.

A correlação entre a presença de anticorpos séricos e alterações na formação e condução do estímulo elétrico no coração também foi estudada pelo grupo do Rio de Janeiro (PEDROSA, ROBERTO COURY, 1998, PEDROSA, R. C. et al., 1998), que em sua tese de doutorado postula que tais anticorpos promoveriam um lento e progressivo bloqueio dos receptores dos

neurotransmissores cardíacos. Observando corações isolados de coelhos, correlacionou alterações eletrocardiográficas ao Holter com a presença de anticorpos. Esta foi a primeira vez que se mostra uma relação entre anticorpos e arritmias ventriculares na doença de Chagas. Posteriormente Pedrosa e cols publicam provavel mecanismo eletrofisiologico envolvido nesta relação (MEDEI EH et al., 2008). Também, o mesmo grupo mostra uma relação da presença de anticorpos contra receptores neurocardiogenicos muscarinicos e disturbio de condução no nódulo sinusal independente da função ventricular esquerda (ALTSCHULLER et al., 2007). Mais tarde o mesmo grupo reforça a ideia de associação entre anticorpos neurocardiogenicos e disautonomia. (CLARISSA ANTUNES et al., 2012)

Também, a partir da hipótese da cardiomiopatia catecolaminérgica, a preocupação em paralelo era com a questão da morte subita, modo de morte mais frequente na cardiopatia chagastica. Desde então observa-se na literatura varias publicações a respeito (BESTETTI RB et al., 1993; SARABANDA AV et al., 2005; XAVIER, S. E. A., 2005 ;XAVIER SS et al., 2007; STERNICK EB et al., 2006; CARDINALLI-NETO A et al., 2007; BERN C et al., 2007). Tal preocupação já era expressada desde 1909 pelo proprio Carlos Chagas em suas publicações (CHAGAS, C. , 1909; CHAGAS, C. , 1916).

Rassi em 2001, em publicação no formato de revisão descritiva sobre morte subita, mostrou mais uma vez a importancia do assunto para a comunidade científica assim como escassez de trabalhos e robustez nos mesmos. Em 2006, Rassi et al publicaram o escore de risco para morte cardiovascular e neste material os mesmos tiveram uma prevalencia de 62% de morte subita. Recentemente o grupo de Xavier publicou, pela primeira vez na literatura, um escore de risco para morte subita (DE SOUZA AC, 2015)

No presente trabalho, partindo da premissa de que tais anticorpos determinariam algum grau de disfunção autonômica, objetivou-se estudar como se comportam os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca no dominio de frequencia de acordo com a estratificação de risco de Rassi numa tentativa de contribuir com a patogênese arritmogenica da morte subita na cardiopatia chagastica uma vez que morte subita foi o modo de morte que predominou neste escore. O método utilizado foi a variabilidade da frequencia cardiaca avaliada pelo teste de inclinação em 3 posições, a saber: repouso, manobra de respiração controlada (ASR) e inclinação. Os parametros avaliados foram a AF e a relação BF/AF segundo a Força Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia (1996) variaveis altamente especificas para o componente parassimpatico (AF) quando estimulado pela manobra respiratoria (ASR) e inclinação (observa-se o comportamento do parassimpatico quando de um estímulo fisiologico simpatico).

No presente estudo, a análise da variabilidade da frequência cardíaca nos diferentes grupos de risco de Rassi mostrou que, nos parâmetros estudados, existe um padrão de comportamento à primeira vista esperado. De maneira geral, nos parâmetros medidos observa-se que os pacientes chagasicos nos diferentes grupos de risco apresentam sempre piores resultados que o grupo controle e no grupo chagastico os pacientes do grupo de baixo risco apresentam sempre melhores resultados que os do intermediario e do grupo de alto risco, ou seja, os pacientes do grupo alto risco apresentam sempre os piores resultados.

A análise primária deste resultado parece mostrar, de certa forma, uma depleção vagal progressiva característica da evolução natural da cardiopatia chagastica mesmo no grupo de baixo risco, ou seja, os pacientes estariam “não protegidos” pela ação parassimpatica. Também, observa-se comprometimento progressivo do componente simpatico de menor grau para maior grau á medida que aumenta o grupo de risco. Estes achados faz inferir uma provavel associação (não causalidade) de disautonomia e morte subita encontrada no escore de risco de Rassi (62% do modo de morte) e pode vir a contribuir no mecanismo arritimogenico na cardiopatia chagastica, para tal estudos clinicos futuros com robustez no delineamento são necessarios para responder esta pergunta.

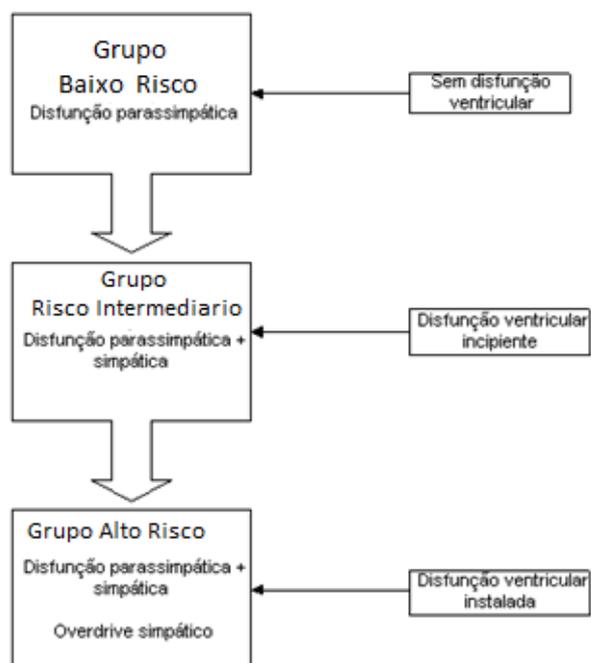
Não sendo redundante, chama a atenção o já comprometimento do componente parassimpatico e do equilibrio simpatico/parassimpatico no grupo considerado de baixo risco pelo escore de Rassi.

Os parâmetros analisados de variabilidade da frecuencia cardiaca, ou seja, AF e relação BF/AF apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de risco de Rassi. Conforme orientação da Força Tarefa da Sociedade Européia de Cardiologia (1996), eles devem ser interpretados como o equilíbrio vago-simpático atuante no coração. Os pacientes do grupo de baixo risco estariam, então, “não protegidos” em função da depleção parassimpática, mas sujeitos a um desequilíbrio vago-simpático mais sutil, possivelmente resultante da denervação simpática concomitante existente também nesse estágio da doença que por sua vez é consequência de uma massa miocárdica ainda não significativamente comprometida. Não obstante, sabe-se que os pacientes do grupo de baixo risco tem um processo inflamatorio crônico e ativo, persistente e com um certo grau de destruição miocárdica - discinesia segmentar ventricular esquerda e possivelmente certo grau de remodelamento miocárdico –, responsável pela ativação neuro-hormonal. (DÁVILA; INGLESSIS; DÁVILA, 1998.;IDIAQUEZ, 1996).Da mesma forma, do ponto de vista clinico, varios autores(LOPES, 1999; XAVIER, S. E. A., 2005 ,

STERNICK EB et al., 2006; SOUZA, 2010; SHOR, 2011)apontam que neste grupo de pacientes a morte subita pode estar presente.

No grupo de alto risco de Rassi, constituído por pacientes com maior comprometimento miocárdico, a AF e a relação baixa/alta, ambas são menores em relação aos demais grupos: tal fato seria explicado pela intensa denervação autonômica, tanto simpática como parassimpática, onde o coração agiria como um órgão denervado. Acredita-se que mecanismos biológicos e morfológicos adaptativos (remodelação cardíaca) sejam ativados quando o comprometimento miocárdico inicial alcança um limiar crítico de aproximadamente 20% da massa cardíaca (MANN, 1999; GOIN et al., 1994; CHIALE ET AL., 2001).A presença de extensa área de fibrose induz aumento cardíaco e provoca um aumento da expressão de moléculas ativas biologicamente (ativação neuro-hormonal, isto é, norepinefrina e angiotensina II). Portanto, ativação neuro-hormonal é diretamente relacionada ao tamanho do coração e ao estado do tônus simpático do paciente. Segundo alguns autores (OLIVEIRA, J. S. M., 1969;DÁVILA SPINETTI; INGLESSIS; MAZZEI DE DAVILA, 1999), este aumento de catecolaminas poderia ser responsável pelas arritmias ventriculares complexas observada neste grupo de pacientes chagasicos(CAMPOS, 2000; CHIALE ET AL., 2001).

Na ausência de algum dado que ligue diretamente lesão miocárdica e disautonomia, nenhuma interpretação fisiopatológica direta pode ser dada à observação aqui apresentada na forma de resultados. Porém, os resultados da presente série permitem conjecturar que as alterações no sistema nervoso autonomo na cardiopatia chagásica crônica se dariam na sequencia mostrada pelo diagrama abaixo:



Outra justificativa para o comportamento dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca observado no presente estudo seria *o tempo de instalação de ativação dos mecanismos neuro-hormonais* (isto é, *norepinefrina e angiotensina II*). Estudos que tentam estabelecer a história natural da doença de Chagas mostram um precoce, progressivo, lento e irreversível comprometimento cardíaco (PARADA et al., 1997; DIAS, J. C. P., 1982). O coração destes pacientes retém a capacidade normal de ejetar sangue, apesar da presença de localizada destruição miocárdica (como, por exemplo, aneurisma da ponta). A ausência de uma desproporcional diminuição na função normal do coração sugere que a destruição segmentar predomina sobre uma destruição global na história natural da doença de Chagas (XAVIER, SS.; , 1999) Estudos ecocardiográficos, de caráter longitudinal, na cardiopatia chagásica crônica (PATEL; LIMA; PARRO, 1998; XAVIER, SS.; , 1999) mostram evolutivamente a presença de distintas mudanças na forma das câmaras cardíacas. Nestes pacientes ocorre a mudança da forma normal elipsóide do ventrículo esquerdo para a forma dilatada ao longo dos anos, mostrando assim que, no início, o comprometimento miocárdico é essencialmente segmentar e de função normal (CAMARA, 1993).

Desde que a ativação neuro-hormonal é detectada tardiamente na história natural da doença de Chagas, mais especificamente naqueles pacientes com remodelação ventricular já estabelecida (DÁVILA et al., 1998; CHIALE et al., 2001), é plausível pensar que a remodelação ventricular ativa o sistema nervoso simpático, que inicia e perpetua o ciclo vicioso da catecolamina até seus efeitos cardiotoxícos através de exaustão dos receptores neurotransmissores cardíacos. Os resultados obtidos corroboram tal linha de pensamento: observou-se já inicialmente uma alteração parassimpática (AF) no grupo de baixo risco onde a ação simpática ainda é íntegra e o comprometimento miocárdico é segmentar. No grupo intermediário, onde a destruição miocárdica é maior, a denervação vagal acontece provavelmente no mesmo grau da denervação simpática fazendo com que o desequilíbrio seja sutil (JUNQUEIRA-JR, 1990; JUNQUEIRA, L. J., 1999) como mostrado pela relação baixa/alta na figura 13. Em relação ao grupo de alto risco, foi observado uma relação baixa/alta (equilíbrio simpático/vagal) mais baixa de todos os demais grupos, explicado possivelmente pela intensa denervação autonômica cujas reservas neuro-hormonais se encontram muito baixas pela exaustão de estímulos, fazendo com que o coração funcione como um órgão denervado. Reforçando tais resultados, Pedrosa e seu

grupo (CUNHA, 2000; CUNHA et al., 2003;) pesquisaram a excreção de norepinefrina urinária em grupo semelhante de comprometimento miocárdico e comparou-os a controles normais e a portadores de insuficiência cardíaca não-chagásica. Concluíram que os chagásicos do grupo de maior comprometimento miocárdico (semelhante ao grupo de alto risco do presente estudo) apresentavam níveis de norepinefrina semelhante aos normais e que apenas os portadores de insuficiência cardíaca não-chagásica apresentavam aumento da excreção desse neurotransmissor.

A avaliação de parâmetros da VFC durante exame de teste de inclinação conta com poucas publicações, principalmente quando relacionados à doença de Chagas. O trabalho de RIBEIRO AL et al., 2004, em que se almejou caracterizar o estado autonômico cardíaco do portador de doença de Chagas sem disfunção ventricular, foi realizado com teste de inclinação ativa, ou seja, o próprio indivíduo assume a posição ortostática. Os autores apontaram como limitação do estudo que é virtualmente impossível padronizar esse tipo de estímulo. Nesse contexto, o teste de inclinação passiva, conforme foi realizado para a presente tese, apresenta a conveniência da padronização durante a manobra, o que torna o exame reprodutível e comparável. Ainda considerando o mesmo trabalho (RIBEIRO AL et al., 2004), nesta tese verificou-se o comportamento da relação AF/BF e AF entre os chagásicos e os controles, observando-se diferença com alto grau de significância estatística. Em concordância com os autores, pode-se concluir que a retirada vagal já se encontra alterada em fases iniciais da cardiopatia chagásica e que o exame, não-invasivo e de baixo custo, presta-se à caracterização de disautonomia para pacientes chagásicos ambulatoriais.

Em relação ao grupo controle do presente estudo, o mesmo apresentou idade (mediana de 36 anos) inferior à encontrada nos pacientes chagásicos (mediana de 63 anos). Este efeito da idade na disfunção autonômica na doença de Chagas ainda não está bem claro. DE RESENDE, L. A. et al., 2007 comparando idosos saudáveis, adultos jovens e idosos chagásicos, demonstraram não haver diferenças na VFC entre os idosos frente aos estímulos simpático e parassimpático. Uma justificativa aventada pelos autores seria a de que as alterações da senescência já promoveriam resposta autonômica distinta, mascarando as alterações induzidas pela doença de Chagas. Tal fato é corroborado no presente estudo quando é observado que os parâmetros aferidos da variabilidade da frequência cardíaca (AF e relação BF/AF) não mostraram diferenças nas 6 décadas de idade (figura n° e matriz de correlação).

Em relação a idade (mediana) dos pacientes no presente estudo foi em torno de 60 anos, teoricamente é a mediana da idade encontrada nos grandes banco de dados de populações

chagasicas atualmente. A cardiopatia chagásica no idoso parece apresentar uma seleção natural com os quadros mais graves verificados em indivíduos jovens. Dessa forma, o idoso apresenta menos alterações morfo-funcionais no coração, no entanto, nesta faixa etária, sabemos que a doença de Chagas apresenta o predomínio da forma neurogênica, as alterações da forma cardíaca não são acentuadas e a insuficiência cardíaca congestiva ocorre devido à associação das alterações cardíacas decorrentes da idade e outras cardiopatias frequentes com o envelhecimento (CARVALHO FILHO et al., 1985). O maior comprometimento do coração no idoso comparado aos jovens se deve à associação das alterações próprias do envelhecimento com as alterações secundárias à doença de Chagas (ROCHA MOC et al., 2003). Em idosos autopsiados, foram observadas alterações macroscópicas na cardiopatia menos intensas ao descrito na literatura em indivíduos não idosos (OLIVEIRA FA et al., 2007). Portanto, mais uma vez, o presente estudo esta em consonância com os demais estudos em apresentar o comportamento do sistema nervoso autônomo em idosos (BESTETTI RB et al., 1987)

Quanto as medicações usadas pelos pacientes, especificamente  $\beta$ -bloqueadores, IECA e amiodarona, as mesmas foram usadas para controle das complicações de acordo com o preconizado na literatura para pacientes chagásicos na forma cardíaca (SAÚDE., 2005). Realmente o uso destas medicações podem modular a resposta neuro-hormonal dos pacientes, no entanto, achamos que os resultados do presente estudo não tenham sido alterados uma vez que a avaliação autonômica ocorreu com todos os pacientes já fazendo uso prévio dos mesmos por 6 meses. Não obstante, La Rovere et al (2009) mostram que a variabilidade da frequência cardíaca não foi afetada pelo uso de  $\beta$ -bloqueadores nos pacientes com insuficiência cardíaca tal fato também corroborado pela Força Tarefa (2006) aponta que no modelo experimental a VFC não foi influenciada pelo uso de betabloqueadores..

## **7. Limitações do estudo**

Por se tratar de um protocolo envolvendo seres humanos com participação voluntária na pesquisa, algumas limitações ao trabalho merecem destaque, inclusive como sugestão de aperfeiçoamento para trabalhos posteriores.

Neste estudo objetivou-se avaliar o comportamento da disfunção parassimpática através da comparação entre diversos grupos de pacientes, ou seja, é um estudo transversal, descritivo. O aspecto comportamental de determinada patologia (disautonomia) poderia ser melhor caracterizada através de um estudo longitudinal, prospectivo, comparando o resultado dos exames de um mesmo paciente durante o curso natural de sua doença. Porém, na doença de

Chagas, sabe-se que as alterações clínicas e laboratoriais que levam o paciente a mudar de grupo (por exemplo, alteração do eletrocardiograma e do ecocardiograma) podem levar mais de 20 anos, o que tornaria um estudo prospectivo dessa natureza demasiadamente longo para a disponibilidade da autora. O estudo retrospectivo, por outro lado, não pôde ser realizado porque, conforme previamente descrito na seção “ método”, o equipamento é novo na unidade hospitalar de onde são oriundos os pacientes e, portanto, não havia resultados anteriores disponíveis.

Em relação ao número de pacientes estudados, é conveniente observar que inicialmente foram selecionados para o estudo um número de pacientes superior a três vezes dos que foram completamente analisados. Tal fato deveu-se, a aplicação dos critérios de exclusão, à presença de tosse, arritmias, qualidade ruim do sinal (excessivamente ruidoso, com interferência de 60 Hz que surgia durante o exame) e por fim, solicitação por parte do paciente para que se interrompesse precocemente o procedimento. O teste da mesa de inclinação é um método que, apesar de não-invasivo, conta com expressiva não-adesão dos pacientes, pois exige que os mesmos permaneçam imóveis em posição ortostática durante 25 minutos. Considerando a idade do grupo estudado, tal intervalo de tempo mostrou-se em alguns casos excessivo, motivando a interrupção precoce do exame. Achamos que o número pequeno de pacientes não interferiu nos resultados uma vez que os parâmetros aferidos, todos foram significativos na comparação dos grupos chagasicos e controle assim como no grupo chagastico nos diversos estagio de risco.

Durante a execução do estudo foi levantada a hipótese de que alguma tendenciosidade pudesse vir a invalidar as conclusões do trabalho caso pacientes com arritmias cardíacas e bloqueios de condução transitórios/frequência cardíaca dependentes levaria à exclusão de trechos de sinal de tal magnitude que a análise final ficaria invalidada. Por esse motivo, pacientes com arritmias cardíacas e/ou distúrbio na condução de modo persistente ou frequência cardíaca dependente foram excluídos do estudo. Acreditamos que a validade externa dos resultados apresentados possa ter sido atenuada porém não invalida os mesmos, uma vez que os pacientes de maior grupo (baixo risco) é representativo atualmente da população chagastica urbana e de campo.

O número reduzido de pacientes nos grupos de risco intermediário e alto risco refletem a gravidade da cardiopatia chagastica como já descrita por vários autores. Acreditamos que nosso resultado não foi alterado em função deste número de pacientes uma vez que a modelagem estatística aplicada mostrou diferenças significativas das variáveis analisadas entre estes grupos estudados (TURA BR; MATTOS MA; BB., 2006)

Em função da estratificação de risco de Rassi usada no presente trabalho, era necessário avaliar o estado da função ventricular e os diâmetros intracavitários na época em que foi

realizado a variabilidade da frequência cardíaca, foi preciso utilizar, como fonte de dados, ecocardiogramas realizados no HUCFF, cujos laudos se encontravam nos prontuários dos pacientes. Desse modo, estes exames não foram realizados por uma mesma pessoa, nem padronizados para o estudo, podendo sofrer pequenas variações de técnica. Acreditamos que isto não invalida nossos resultados uma vez que a concordância inter-intraobservador no ecocardiograma na doença de Chagas é menor nos grupos extremos, tivemos em torno de 70% da casuística nos grupos baixo e alto risco (AMICO; CHARLES K. STONE, 1989).

Além disso, não foram realizados EEF para avaliação da frequência cardíaca intrínseca nestes pacientes (reflete lesão direta do nódulo sinusal), já que estes são métodos mais invasivos ou com maior risco, só sendo indicados naqueles com indicação clínica para o exame. Logo, não foi possível separar aqueles pacientes com lesão direta do nódulo sinusal daqueles que apresentavam somente lesão nodal extrínseca (reflete alteração do sistema nervoso autônomo no nódulo sinusal, objetivo do presente estudo). Isto poderia explicar o maior comprometimento no grupo de alto risco, já que nestes a disfunção sinusal poderia estar relacionada à lesão miocárdica e não à alteração do sistema nervoso autônomo. No entanto, Pedrosa e seu grupo, mostraram em pacientes chagásicos crônicos que a relação entre a presença de anticorpos agonistas contra receptores muscarínicos independem do comprometimento cardíaco, idade e clínica de insuficiência cardíaca (ALTSCHULLER et al., 2007; CLARISSA ANTUNES et al., 2012)

## **8. Implicações clínica do estudo**

Dada a magnitude do problema e os resultados modestos adquiridos na redução de morte súbita na população em geral de chagásicos onde uma relação perversa está presente, ou seja, um grande número absoluto de chagásicos são acometidas de MSC que aparentemente se apresentam como normais, cujo risco relativo sobre toda a população brasileira de chagásicos é muito baixo (ZIPES, D. P., WELLENS, H. J., 1998) com os métodos modernos de tratamento, há necessidade de se identificar o paciente de alto risco e de se delinear o processo que iniciou, ou facilitou, estas arritmias, para que o mesmo seja mais efetivamente tratado precocemente (CARLOS PINTO DIAS et al., 2016).

A estratificação de risco para morte súbita no paciente chagásico traz como consequência imediata a mudança no panorama atual de elevados índices de mortalidade em pessoas que não aparentam cardiopatia. Os resultados apresentados, ao discernirem pacientes de diversos grupos de acordo com a presença e gravidade de disautonomia, sugerem a inclusão de um exame de fácil execução e baixo custo como rotina para todos os pacientes chagásicos com indicação para aplicar os critérios de risco de Rassi independente do grupo de risco que o mesmo esteja, uma

vez que neste trabalho evidenciou-se o já comprometimento do sistema nervoso autônomo no grupo de baixo risco. A identificação precoce de alterações da modulação parassimpática complementa junto com métodos já estabelecidos (eletrocardiograma de doze derivações, ecocardiograma e radiografia de tórax), de rotina de investigação do paciente chagásico, o estratifica quanto ao risco do desenvolvimento de arritmias fatais.

Uma vez caracterizada a base autonômica de mecanismos arritmogênicos e que a atividade biológica de autoanticorpos circulantes (IgG) contra receptores muscarínicos podem ser neutralizadas por peptídeos sintéticos correspondentes ao epítipo funcional (PEDROSA, 1998), medidas terapêuticas profiláticas com tais peptídeos poderiam prevenir o desenvolvimento da disautonomia chagásica cardíaca.

## **9. Conclusões**

A utilização da resposta clínica do teste da mesa de inclinação mostrou ser eficaz em diferenciar pacientes chagásicos dos indivíduos controles.

A relação BF/AF e a AF de trechos selecionados da série de intervalos RR durante o teste de inclinação conseguiram discernir, nos pacientes estudado, o grupo sorologicamente positivo para Chagas dos casos controle.

A perda da modulação parassimpática esteve presente no grupo de pacientes chagásicos nos diferentes grupo de risco de Rassi inclusive no grupo de baixo risco durante o teste de inclinação, indicando assim que à alteração morfológica corresponde uma alteração funcional detectável.

## 10. Referencias

AMICO, A. F., LICHTENBERG, GERSON S. , SHIMON A. REISNER, ; CHARLES K. STONE, R. G. S., , AND RICHARD S. MELTZER, . Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. **American Heart Journal**, 1989.

ANDRADE JP, M.-N. J., PAOLA AA, VILAS-BOAS F, OLIVEIRA GM, BACAL F, BOCCHI EA, ALMEIDA DR,; FRAGATA FILHO AA, M. M. D. C., XAVIER SS, OLIVEIRA JUNIOR WA, DIAS JC;. I Latin American Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. **Arq bras Cardiol**, v. Supl 3, p. 1-48, 2011.

ANIS RASSI, J., M.D., PH.D., ANIS RASSI, M.D., WILLIAM C. LITTLE, M.D., et al. 165. Development and validation of Rassi Score.pdf. **The New England Journal of Medicine**, 2006.

CARLOS PINTO DIAS, J. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 21, p. 1-10, 2016.

CERQUEIRA, M. D. et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 4, n. 2, p. 203-210, 2002.

CNPQ. Epidemiologia da doença de Chagas Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Brasília., 1974.

PAULO ROBERTO BENCHIMOL BARBOSA, J. N. W. C. D. A. P. ANALYSIS OF VENTRICULAR LATE POTENTIALS BASED ON THE RR HISTOGRAM. 1997.

SAHN, D. J., DEMARIA, A., KISSLO, J. & WEYMAN, A. FT. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. **CIRCULATION**, n. 58, p. 1072-1083, 1978.

TEICHHOLZ, L. E., KREULEN THOMAS, HERMAN MICHAEL V. ,GORLIN RICHARD ,. Problems in echocardiographic volume determination. **The Amerkan Journal of CARDIOLOGY**, 1976

ABUHAB, A. et al. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 3, p. 2375-80, Oct 3 2013.

ALTSCHULLER, M. B. C. M.; PEDROSA, R. C.; PEREIRA, B. B., ET AL. Chronic Chagas disease patients with sinus node dysfunction: is the presence of IgG antibodies with muscarinic agonist action independent of left ventricular dysfunction? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40 n. 6, p. 665-671, 2007.

AMERICAN, T. E. S. O. C. A. T. N.; TASK, S. O. P. A. E. M. O. T. Guidelines-heart-rate-variability. **Eur Heart J**, v. Vol. 17,, 1996.

AMICO, A. F., LICHTENBERG, GERSON S. , SHIMON A. REISNER, ; CHARLES K. STONE, R. G. S., , AND RICHARD S. MELTZER, . Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. **American Heart Journal**, 1989.

AMORIM, D. S. et al. "Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report.". **Circulation**, v. 38, n. 2, p. 289-294, 1968.

AMORIM, D. S. et al. Chagas' heart disease. First demonstrable correlation between neuronal degeneration and autonomic impairment". **Acta Cardiologica**, v. 28, n. 4, p. 431-440, 1973.

ANDRADE JP, M.-N. J., PAOLA AA, VILAS-BOAS F, OLIVEIRA GM, BACAL F, BOCCHI EA, ALMEIDA DR,; FRAGATA FILHO AA, M. M. D. C., XAVIER SS, OLIVEIRA JUNIOR WA, DIAS JC;. I Latin American Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. **Arq bras Cardiol**, v. Suppl 3, p. 1-48, 2011.

ANIS RASSI, J., M.D., PH.D., ANIS RASSI, M.D., WILLIAM C. LITTLE, M.D., et al. 165. Development and validation of Rassi Score.pdf. **The New England Journal of Medicine**, 2006.

ANIS RASSI JR, S. G. R., ANIS RASSI. 167.Sudden Death in Chagas' Disease. **Arq Bras Cardiol**, v. volume 76, n. (n° 1), p. 86-96, 2001.

ARTZ, C. P. Evaluation of a standard tilt test for estimation of blood volume deficiency. **Surgery Forum**, v. 5, p. 803-808, 1955

BAROLDI, G.; OLIVEIRA, S. J.; SILVER, M. D. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis". **International Journal of Cardiology**, v. 58, n. 3, p. 263-268, 1997.

BARRETO ACP et al. Forma indeterminada da doença de Chagas: uma doença polimórfica. **Arq bras cardiol**, v. 55, n. 6, p. 347-53, 1990.

BERN C et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. **JAMA**, v. 298, n. 18, p. 2171-81, 2007.

BESTETTI RB et al. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. **Eur Heart J**, v. 14, n. 12, p. 1610-4, 1993.

BESTETTI RB et al. Chronic Chagas'heart disease in the elderly: a clinicopathologic study. **Cardiology** v. 74, p. 344-51, 1987.

BIGGER, J. T. et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**, v. 69, n. 9, p. 891-898, 1992.

BLALOCK, J. E. The immune system as the sixth sense. **J Intern Med**, v. 257, n. 2, p. 126-38, 2005.

BORDA, E. S.; STERIN-BORDA, L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 54, n. 2, p. 149-156, 1996.

BOULOS, M. et al. Power spectral analysis of heart rate variability during upright tilt test: a comparison of patients with syncope and normal subjects. **Cardiology**, , v. 87, n. 1, p. 28-32, 1996.

BRAGGION-SANTOS, M. F., VOLPE, G. J., PAZIN-FILHO, A., ET AL. . Morte Súbita Cardíaca no Brasil: Análise dos Casos de Ribeirão Preto (2006-2010). **Arquivo Brasileiro Cardiolgia**, v. 104, n. 2, p. 120-127, 2015.

CAMARA, E. J. N. Left ventricular segmental wall motion abnormalities in dilated and non-dilated Chagas' cardiopathy. **Arquivos Brasileiros de Cardiolgia**, , v. 60, p. 151-155, 1993.

CAMPOS, M. C. Avaliação comparativa entre o teste de esforço e o Holter na detecção de arritmias na cardiopatia chagásica crônica. **Departamento de Cardiolgia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2000.

CARDINALLI-NETO A et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. **J CardiovascElectrophysiol**, v. 18, n. 12, p. 1236-40, 2007.

CARLOS PINTO DIAS, J. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 21, p. 1-10, 2016.

CARRASCO, H. Diagnostico de dño miocárdico en la enfermedad de Chagas. **Mérida:Universidad de Los Andes. Ciências de la Salud, Medicina**, 1983.

CARRASCO HA et al. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. **Int J Cardiol.** , v. 28, n. 1, p. 35-41, 1990.

CARVALHO FILHO, E. T. D. et al. Aspectos da doença de Chagas no idoso **Chagas' disease in the elderly. Arq Bras Cardiol**, v. 45, n. 2, p. 103-7, 1985/08PY - 1985.

CASADO J, D. D., DONIS JH, TORRES A, PAYARES A, COLMENARES R, GOTTBORG CF. . Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease **.Int J Cardiol.**, v. 27, n. (1), p. 55-62, 1990.

CERQUEIRA, M. D. et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 4, n. 2, p. 203-210, 2002.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** v. 1, p. 159-218, 1909.

CHAGAS, C. Processos patojenicos da tripanozomíaze americana. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 8, p. 5-36, 1916.

CHAGAS C, V. E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. **. Mem Inst Oswaldo Cruz** v. 14, p. 3-54, 1922.

CHAPADEIRO, E.; LOPES, E. R.; PEREIRA, F. E. Parasympathetic denervation and myocardial hypertrophy in chronic Chagas' disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 9, n. 1, p. 40-42, 1967.

CHIALE, P. et al. Differential Profile and Biochemical Effects of Antiautonomic Membrane Receptor Antibodies in Ventricular Arrhythmias and Sinus Node Dysfunction. . **Circulation**, v. 103, p. 1765-1771, 2001.

CLARISSA ANTUNES, T. et al. 39. Disfunção autonômica e anticorpos contra receptores anti-m2 e anti- $\beta$ 1 em pacientes chagásicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 732-739, 2012.

CNPQ. Epidemiologia da doença de Chagas Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Brasília., 1974.

COHEN, M.; ROHTLA, K.; LAVERY, C., ET AL. . Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. **Am Heart J**, v. 79, n. 1512-1516, 1997.

COHN, J. N. et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. **Circulation**, v. 87, n. IV, p. 5-16, 1993.

COMBELLAS I, P. J., ACQUATELLA H, TORTOLEDO F, GOMEZ JR. . Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. **Br Heart J**, v. 53, n. 3, p.:298-309, 1985.

COURA, J. R. **42. Chagas disease: Neurology and neurobiology**. 2014. 201-215

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Trop**, v. 115, n. 1-2, p. 5-13, Jul-Aug 2010.

CUNHA, A. B. Contribuição ao estudo do envolvimento do sistema nervoso autônomo na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Dosagem de norepinefrina na urina de 24 horas e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca. **Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2000.

CUNHA, A. B. et al. 45. Norepinephrine and heart rate variability: A marker of dysautonomia hi chronic chagas cardiopathy. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 22, n. 1, p. 29-52, 2003.

DA CUNHA, A. B. 46. A doença de chagas e o envolvimento do sistema nervoso autônomo. **Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system**, v. 22, n. 6, p. 813-824, 2003.

DA SILVA MA et al. Chronic phase of Chagas disease. Clinical aspects and course of the disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 63, n. 4, p. 281-5, 1994

DÁVILA, D.; INGLESSIS, G.; DÁVILA, C. M. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. **International Journal of Cardiology**, v. 66, n. 123-127, 1998.

DAVILA, D. F. et al. Cardiac parasympathetic innervation in chagas' heart disease. **Medical hypotheses**, v. 35 n. 2, p. 80-84, 1991.

DAVILA, D. F. et al. A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart disease. **Int J Cardiol**, v. 96, n. 2, p. 191-5, Aug 2004.

DÁVILA SPINETTI, D. F.; INGLESSIS, G.; MAZZEI DE DAVILA, C. A. Miocardiopatía chagásica y el sistema nervioso autónomo. Estudios clínicos. **Archivos del Instituto de Cardiología del Mexico**, v. 69 n. 1, p. 35-39, 1999.

DE RESENDE, L. A. et al. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach. **Auton Neurosci**, v. 131, n. 1-2, p. 94-101, Jan 30 2007.

DE RESENDE, L. A. P. R. et al. **50. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 131, n. 1-2, p. 94-101, 2007.

DE SOUZA AC, S. G., HASSLOCHER-MORENO AM, DE SOUSA AS, ALVARENGA AMERICANO DO BRASIL PE, SARAIVA RM, XAVIER SS. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. **Int J Cardiol.**, v. 187, p. 700-4, 2015.

DEO, R.; ALBERT, C. M. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. **Circulation**, v. 125, p. 620-637, 2012.

DIAS, E. et al. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. **Circulation**, v. 14, n. 6, p. 1035-1060, 1956.

EWING JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. **JAMA.**;v.14 n.252:p.1905-7, 1984

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas em Bambuti MG Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982. **Tese de doutorado - Faculdade de Medicina da UFMG**, 1982.

FARRELL, T. G. et al. Risk Stratification for Arrhythmic Events in Post-infarction Patients Based on Heart Rate Variability, Ambulatory Electrocardiographic Variables and the Signal-Averaged Electrocardiogram". **Journal of American College Cardiology (JACC)**, v. 18, n. 3, p. 687-697, 1991.

FROHLICH, E. D. et al. Tilt test for investigating a neural component in hypertension. Its correlation with clinical characteristics. **Circulation**, v. 36, n. 3, p. 387-393, 1967.

GALLO, L. J. et al. Autonomic blockade in chronic Chagas' heart disease. Heart rate response at rest and during upright exercise. A preliminary report." **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 22, n. 5, p. 207-214, 1969.

GARCIA S et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 4, p. 1521-8, 2005.

GOIN, J. et al. IDENTIFICATION OF ANTIBODIES WITH MUSCARINIC CHOLINERGIC ACTIVITY IN HUMAN CHAGAS' DISEASE: PATHOLOGICAL IMPLICATIONS. **JOURNAL OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM**, v. 47, p. 45-52, 1994.

GOLDBERGER, J. J., BUXTON, A. E., CAIN, M., ET AL. Risk Stratification for Arrhythmic Sudden Cardiac Death: Identifying the Roadblocks. **Circulation**, v. 123, n. 21, p. 2423-2430, 2011.

GOMES VA et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. **J Am Soc Echocardiogr.** , v. 29, n. 7, p. 679-88, 2016

GUERRA, L. B. et al. Cyclophosphamide-induced immunosuppression protects cardiac noradrenergic nerve terminals from damage by *Trypanosoma cruzi* infection in adult rats. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 95, n. 5, p. 505-9, 2001.

GUZZETTI S, E. A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chaga's disease. **Am heart J**, v. 121, p. 1727-31, 1991.

GUZZETTI, S. et al. 78. Effects of sympathetic activation on heart rate variability in Chagas s patients. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 30, p. S79-S81, 1990.

HACHUL, D. et al. Diagnostic value of the tilt test in the evaluation of syncope of unknown origin. Preliminary results. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 62 n. 1, p. 7-9, 1994.

HAENSEL, A.; AL, E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. **Psychoneuroendocrinology Journal** v. 33, n. 10, p. 1305-12, 2008.

HAINSWORTH, R. Cardiovascular reflexes from ventricular and coronary receptors. **Advanced Experiences in Medicine and Biology**, v. 381, p. 157-174, 1995.

IDIAQUEZ, J. Somatic and autonomic nerve studies in Chagas' disease". **Muscle Nerve**, v. 19, n. 5, p. 678-679, 1996.

IOSA D; PROSDOCIMI M; M., B. Chagas's cardioneuropathy: effects of ganglioside treatment on stress-induced arrhythmias: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. . **Int J Angiol.** , n. 2, p. 55-62, 1992.

IOSA, D. et al. 81. PATHOGENESIS OF CARDIAC NEUROMYOPATHY IN CHAGAS-DISEASE AND THE ROLE OF THE AUTONOMIC NERVOUS- SYSTEM. **Journal Of The Autonomic Nervous System**, v. 30, p. S83-S88, 1990.

JORGE O. DIAZ, M., TIMO H. MAKIKALLIO, MD, HEIKKI V. HUIKURI, MD, et al. Heart rate dynamics before the spontaneous onset of ventricular tachyarrhythmias in chagas' heart disease.pdf. **The American Journal of Cardiology**, v. 87, 2001.

JUNQUEIRA-JR, L. F. Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada à doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 56, p. 429-434, 1990.

JUNQUEIRA JR LF; JP., V. Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas. **Rev Soc Bras Med Tropical.**, v. 17, n. 19, 1984.

JUNQUEIRA, L. F.; SOARES, J. D.; AL., E. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 97, n. 1, p. 59-67, 2002.

JUNQUEIRA, L. J. Arritmogênese e morte súbita chagásica. **Rev Soc Bras Med Tropical.**, v. 32, n. Suppl II, p.:67, 1999.

KOBERLE. Cardiopathia parasymphaticopriva. **Munc Med Wochenschr**, v. 101, p. 1308-18, 1959.

KÖBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Advanced Parasitology**, v. 6, p. 63-116, 1968.

KOHL, H. I.; POWELL, K.; GORDON, N., ET AL. . Physical activity, physical fitness, and sudden cardiac death. **Epidemiol Rev**, v. 14, p. 37-58, 1992.

LA ROVERE, M. T. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. **Circulation**, v. 107, n. 4, p. 565-570, 2003.

LA ROVERE MT, PINNA GD, MAESTRI R, ROBBI E, CAPOROTONDI A, GUAZZOTTI G et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the betablocking era. **J Am Coll Cardiol**; v. 53: p.193–199,2009

LANDESMANN, M. C.; AL, E. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. **Clin Nucl Med**, v. 36, n. 9, p. 757-61, 2011.

LEVEQUE A; A., D. M. Chronic Chagas cardiomyopathy: methods for identifying groups at risk and/or risk behaviors. **Med Trop** v. 53, n. 4, p. 443-53, 1993.

LF.JUNQUEIRA. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. . **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 39, n. Suppl 3:, p. 64-9, 2006.

LLOYD-JONES, D., ADAMS, R. J., BROWN, T. M. Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update. **Circulation**, v. 121, n. 7, p. 46-215, 2010.

LOPES, E. R. Sudden death in patients with Chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, n. suppl.1, p. 321-3, 1999/09PY - 1999.

LOPES ER et al. Anatomia patológica do coração na forma indeterminada. . **Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas,** p. 29-40, 1985.

LOPES, E. R. et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** v. VOL. IX n. 6, 1975.

MACHADO, C. R. et al. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. **Human Pathology,** v. 31, n. 1, p. 3-10, 2000.

MACHADO, C. R. S. et al. 98. Heart autonomic innervation during the acute phase of experimental American trypanosomiasis in the dog. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,** v. 59, n. 3, p. 492-496, 1998.

MALIK, M. Heart rate variability. **Curr OpinCardiol,** v. 13,, n. 1, p. 36-44, 1998.

MANÇO, J. C.; GALLO, L. J.; AMORIM, D. S. Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease. **ArquivosBrasileiros de Cardiologia,** v. 23, n. 2, p. 79-84, 1970.

MANN, D. L. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. **Circulation,** v. 100, p. 908-909, 1999.

MANZULLO EC et al. Estudio longitudinal de la cardiopatia chagásica cronica. **Centro de Chagas de la Catedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Medicas de Buenos Aires,** 1982.

MARIN-NETO JA et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT. **Am Heart J.,** v. 156, n. 1, p. 37-43, 2008.

MARIN-NETO JA; SIMÕES MV; AV., S. Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol.,** v. 72, n. 3, p. 247-80, 1999.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation,** v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 6 2007.

MARIN-NETO, J. A. et al. Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease. **Cardiology,** v. 60, p. 343-357, 1975.

\_\_\_\_\_. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. **Cardiovasc Research,** v. 14 n. 9, p. 541-550, 1980.

MARTINO MARTINELLI FILHO, S. F. D. S. et al. Probability of Occurrence of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Chagas' Disease versus Non-Chagas' Disease. **PACE,,** v. Vol. 23, 2000.

MEDEI EH et al. Role of autoantibodies in the physiopathology of Chagas' disease. . **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 4, p. 257-62, 2008.

MENDONZA, I.; CAMARDO, J.; MOLEIRO, F. Sustained ventricular tachycardia chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. **American Journal of Cardiology**, v. 57, p. 423-427, 1986.

MENSAH, G.; MOKDAD, A.; FORD, E., ET AL. . State of disparities in cardiovascular health in the United States". **Circulation**, v. 111, p. 1233-1241, 2005.

MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v. 52, n. 4, p. 504-10, Apr 2011.

MOLINA, R. B. et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. **Int J Cardiol**, v. 113, n. 2, p. 188-93, Nov 10 2006.

MOTA EA et al. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast **Brazil**. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 42, n. 3, p. 429-40, 1990

NOLAN, J. et al. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus. **American Journal of Cardiology**, v. 77, n. 2, p. 154-158, 1996.

NUNES, M. C. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 9, p. 767-76, Aug 27 2013.

OLIVEIRA FA et al. Macroscopic aspects of chronic Chagas heart disease in aging. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, p. 486-90, 2007.

OLIVEIRA, J. S. M. Cardiopatia chagásica experimental. **Revista Goiana de Medicina**, v. 15, p. 77-81, 1969.

OLIVEIRA, S. F. O. et al. Sera From Chronic Chagasic Patients With Complex Cardiac Arrhythmias Depress Electrogenesis and Conduction in Isolated Rabbit Hearts. **Circulation**, v. 96, p. 2031-2037, 1997.

ORGANIZATION, W. H. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. . **World Health Organization**, p. 1-172, 2010.

ORTIZ J, B. A., MATSUMOTO AY, MÔNACO CA, IANNI B, MAROTTA RH, MADY C, BELLOTTI G, PILEGGI F. . Segmental contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiographic study. **Arq Bras Cardiol**, v. 49, n. 4, p. 217-20, 1987.

OWEN, N.; STEPTOE, A. Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. **BiolPsychol**, v. 63, n. 2, p. 101-15, 2003.

PAGANI, M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. **Diabetes Nutrition and Metabolism**, v. 13 n. 6, p. 341-346, 2000.

PALMERO, H.; ., T. C. El desafio de la enfermedad de Chagas. **Medicina**, v. 42, p. 69-75, 1982.

PARADA, H. et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. **International Journal of Cardiology**, v. 60, p. 49-54, 1997.

PATEL, A. R.; LIMA, C.; PARRO, A. Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape in Chagas' cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, v. 82, p. 197-202, 1998.

PAULO ROBERTO BENCHIMOL BARBOSA, J. N. W. C. D. A. P. ANALYSIS OF VENTRICULAR LATE POTENTIALS BASED ON THE RR HISTOGRAM. 1997.

PAZIN-FILHO A et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Braz J Med Biol Res.**, v. 39, n. 4, p. 483-7, 2006.

PECKOVA, M., FAHRENBRUCH, C., COBB, L., ET AL. " " V. , PP. . Weekly and seasonal variation in the incidence of cardiac arrests. **Am Heart J**, v. 137, n. 512-515, 1999.

PEDROSA, R. C. Contribuição ao estudo da etiopatogenia do distúrbio de condução e da eletrogênese na cardiopatia chagásica crônica. Efeitos de anticorpos IgG de pacientes chagásicos crônicos na eletrogênese e no sistema de condução do coração isolado de mamíferos. . [Tese] **Doutorado. Rio de Janeiro:Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 1998.

PEDROSA RC; CANÇADO JR; W, D. A longitudinal electrocardiogram study of Chagas' disease from the acute phase. . **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 26, n. (3), p. 163-74, 1993.

PEDROSA, R. C.; CAMPOS, M. C. Teste ergométrico e o Holter de 24 horas na detecção de arritmias ventriculares complexas em diferentes estádios da cardiopatia chagásica crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, , v. 37 n. 5, p. 376-383, 2004.

PEDROSA, R. C. et al. Functionally active cardiac antibodies in chronic Chagas' disease are specifically blocked by *Trypanosoma cruzi* antigens. **FASEB Journal**, v. 12,, p. 1551-1558, 1998.

PIMENTA, J. Morte Súbita: Causas, Identificação de Pessoas sob Risco e Prevenção. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 4, n. 1-2, p. 6-12, 2012.

PRATA A et al. Morte súbita. **Cardiopatia chagásica**, v. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, p. 114-115, 1985.

PUNUKOLLU, G. et al. 128. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. **Int J Cardiol**, v. 115, n. 3, p. 279-83, Feb 14 2007a.

\_\_\_\_\_. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. **Int J Cardiol**, v. 115, n. 3, p. 279-83, Feb 14 2007b.

R. J. MYERBURG; AL, E. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. **Am J Cardiol**, v. 63, n. 20, p. 1512-6, 1989.

RASSI JR A; RASSI A; SG., R. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**, v. Mar 6;115, n. 9, p. 1101-8, 2007.

RASSI JR A; RASSI A; WC., L. Chagas' heart disease. **Clin Cardiol.**, v. 23, n. 12, p. 883-9, 2000.

RASSI JÚNIOR, A.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 1, p. 75-96, 2001/01PY - 2001 2001.

RIBEIRO AL et al. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83 n. 1, p. 40-44, 2004.

RIBEIRO, A. L.; AL, E. Enhanced parasympathetic activity in Chagas disease still stands in need of proof. **Int J Cardiol**, v. 135, n. 3, p. 406-8, 2009.

RIBEIRO, A. L. et al. Vagal dysfunction in Chagas disease. **Int J Cardiol**, v. 103, n. 2, p. 225-6; author reply 227-9, Aug 18 2005.

RIBEIRO, A. L. et al. 134. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, v. 141, n. 2, p. 260-5, Feb 2001.

RIBEIRO, A. L. et al. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 22, n. 7, p. 799-805, Jul 2011.

RIBEIRO, A. L. P. et al. 139. Chagas disease: Impaired vagal modulation has been demonstrated, enhanced parasympathetic activity remains to be proved. **International Journal of Cardiology**, v. 123, n. 3, p. 330-332, 2008.

ROCHA MOC et al. Cardiovascular function in elderly patients with chronic chagasicardiopathy. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, p. 545-50, 2003.

ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J.; KAPLAN, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. **Circulation**, v. 99, p. 2192-2217, 1999.

SAAD EA et al. Cardiopatia chagásica. **Fundação Carlos Chagas**, p. 188-212, 1985.

SAHN, D. J., DEMARIA, A., KISSLO, J. & WEYMAN, A. FT. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. **CIRCULATION**, n. 58, p. 1072-1083, 1978.

SARABANDA AV et al. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients

presenting with either sustained or nonsustained forms. **Int J Cardiol**, v. 102, n. 1, p. 9-19, 2005.

SAÚDE., M. D. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, n. 3, p. 1-29, 2005.

SCHUMUNIS, G. et al. Tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2.ed.**, v. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1-15, 2000.

SHOR, L. Modo de morte e grau de acometimento miocárdico na fase crônica da Doença de Chagas. Tese de Mestrado **Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro**, 2011.

SILVA SK, S. C., BRASIL PEAA, ET AL. . Torção do ventrículo esquerdo é reduzida e sua dinâmica alterada em estágios avançados da forma cardíaca da doença de Chagas. **Rev Bras Cardiol** v. 25, n. 26-34, 2012.

SIMOES, M. V.; ALS, E. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 86, n. 9, p. 975-81, 2000.

SOUZA, A. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca em uma coorte de 1055 pacientes portadores de doença de Chagas com função sistólica preservada. Tese de mestrado. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2010.

STEIN, P. K. et al. Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure. **American Heart Journal**, v. 129, n. 5, p. 975-981, 1995.

STERIN-BORDA, L.; BORDA, E. 146. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. **Neuroimmunomodulation**, v. 9, p. 273-280, 2000.

STERNICK EB et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **J Cardiovasc Electrophysiol.**, v. 17, n. 1, p. 113-6, 2006.

STROM, T. B.; AL., E. Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cyclase. **Proc Natl AcadSci U S A**, v. 69, n. 10, p. 2995-9, 1972.

TASSI EM et al. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. **Arq Bras Cardiol.**, v. 102, n. 5, p. 456-64, 2014

TEICHHOLZ, L. E., KREULEN THOMAS, HERMAN MICHAEL V. ,GORLIN RICHARD ., Problems in echocardiographic volume determination. **The American Journal of CARDIOLOGY**, 1976

TEIXEIRA, A. L. J. et al. Cardiac autonomic denervation and functional response to neurotoxins during acute experimental Chagas' disease in rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 89 n. 1, p. 128-132, 2001.

TEKINER, F. et al. The efficacy and prognostic value of heart rate variability in 24-hour and short time recordings for determining cardiac autonomic dysfunction in congestive heart failure. **Anadolu Kardiyol Derg**, v. 7 n. 2, p. 118-123, 2007.

TERZI FV et al. Regional left ventricular dysfunction and its association with complex ventricular arrhythmia, in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 5, p. 557-61, 2010.

TUNDO, F. et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. **Europace**, v. 7, n. 3, p. 197-203 2005.

TURA BR; MATTOS MA; BB., P. Fatores de mau prognóstico na síndrome coronariana aguda sem supra de ST: uma análise baseada em evidência estatística. **Rev SOCERJ**, v. 19, n. 2, p. 138-45, 2006.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA JUNIOR, L. F. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática  
Cardiac autonomic and ventricular mechanical functions in asymptomatic chronic chagasic cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 2, p. 111-119, 2012/02PY - 2012 2012.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA, L. F. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. . **Electrocardiol**, v. 42, n. 3,, p. 281-9, 2009

VYBRAL, T. et al. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. **American Journal of Physiology**, v. 63, p. 1117-1120, 1989.

WHO. Sudden Cardiac Death. **World Health Organization**, v. Relatório Técnico 726, 1986.

XAVIER, S.; . Estudo Longitudinal da Morbi-mortalidade Cardíaca da Doença de Chagas em uma Coorte de um Grande Centro Urbano: Análise Clínica, Eletrocardiográfica, Radiológica e Ecocardiográfica de 604 Casos. [Tese] **Doutorado em Medicina (Cardiologia).Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil**, 1999.

XAVIER, S. et al. Estudo comparativo da extensão do acometimento miocárdico em pacientes com taqui e bradiarritmias sustentadas na cardiopatia chagásica crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 74, n. Suppl I, p. 81, 2000.

XAVIER, S. E. A. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. **Revista da SOCERJ**, v. set/out, p. 457- 463, 2005

XAVIER SS et al. Mecanismo de morte e grau de acometimento miocárdico na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da SOCERJ**, v. 20, n. 02, p. 133-139, 2007.

ZIPES, D. P. et al. Autonomic neural control of cardiac excitable properties. **Neurocardiology. New York: Futura Publishing**, p. 787-796, 1988.

ZIPES, D. P., WELLENS, H. J. Sudden Cardiac Death. **Circulation**, v. 98, n. 21, p. 2234-2351, 1998.

**Anexos****1- PROGRAMA CARDIO-CHAGAS/AVALIAÇÃO CLÍNICA/HU-UFRJ**

01- Nome .....

02- Nº Prontuário 03- Data de Nascimento 04- Data da Avaliação Inicial 05- Sexo   
( 1 ) Masculino ( 2 ) Feminino06- Índice de massa corporal (peso/altura<sup>2</sup>) Historia Prévia  
0-Não 1-Sim09-Relato de Morte Súbita Ressuscitada (perda súbita e momentânea da consciência e do tônus postural que necessitou de manobras de ressuscitação + a presença de uma ou mais resposta positiva) 

*1-Morte Súbita como primeira manifestação de cardiopatia  
2-Portadores de Taquicardia Ventricular Sustentada Recorrente  
3-Portadores de ICC que tem a Morte Súbita como evento na  
apresentação*

10-Insuficiência Cardíaca 11-Diagnóstico prévio de Embolia Pulmonar 12-Diagnóstico de Embolia Sistêmica 13-Diagnóstico de AVC / TIA 14-Sincope 15-Marca-passo 16-Fibrilação Atrial 17-Diabetes 18-Doença vascular periférica 19-Disfunção Respiratória 20-Doença coronariana 21-Insuficiência Renal Crônica 22-Dislipidemia 23-Cancer 24-Hipertensão 25-Bloqueio de 2º Mobitz II ou BAV 3º 25-Outros

## ESCOLARIDADE

- 26-Que nível de escolaridade você chegou a completar?
- 1-Analfabeto|  
 2-Nunca foi a escola mas sabe ler e escrever  
 3-Primeiro grau incompleto  
 4-Primeiro grau completo  
 5-Segundo grau incompleto  
 6-Segundo grau completo  
 7-Terceiro grau (curso universitário) completo

## ALTERAÇÕES NO ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL

Data

(0)-Não (1)-Sim

- 27-Normal   
 28-BAV 1<sup>o</sup> e/ou 2<sup>o</sup> grau   
 29-BRE   
 30-Área Eletricamente Inativa   
 31-BRD+HBAE   
 32-Bradycardia sinusal   
 33-Extra-Sístoles Ventriculares   
 34-Fibrilação Atrial

## ECOCARDIOGRAMA Bi-Doppler

Data

(0)-Não (1)-Sim

- 35-Normal   
 36-Deficit segmentar localizado   
 37-Deficit segmentar difuso   
 38-Disfunção sistólica de VE leve   
 39-Disfunção sistólica de VE moderada   
 40-Disfunção sistólica de VE grave   
 41-Aneurisma Apical   
 42-Disfunção Diastólica

(1)-Ausente (2)-Padrão de Deficit de Relaxamento (3)-Padrão Restritivo (4)-Padrão Pseudo-normalização

- 43-FEVE   
 44-Diâmetro sistólico final de VE   
 45-Diâmetro diastólico final de VE   
 46-Hipertensão Arteria Pulmonar

## ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER)

**Data**

(0)-Não (1)-Sim

47-TVMNS.....

48-Disfunção Nódulo Sinusal

49-Bloqueio AV 2º grau Mobitz Tipo 2

50-Bloqueio AV 3º grau

51-Fibrilação e/ou Flutter atrial

52-Distúrbio de condução intraventricular

53-Falha de marcapasso

54-Arritmia ventriculares complexa multiforme &gt; 10/hora

## MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DO ECG DURANTE EXERCÍCIO

**Data**

(1)-Surgiu (2)-Ausente (3)-Aumentou (&gt;10%/30seg qualquer/repouso)

(4)-Diminuiu (&lt;10%/30seg qualquer/repouso) (5)-Manteve

55-Ext Vent

56-Taqui Vent Monomórfica Não Sustentada

## IMPRESSÃO FINAL

57-Consenso Brasileiro 2005

(1)-ECG normal (2)-grupo A (3)-grupo B1 (4)-grupo B2 (5)-grupo C (6)-grupo D

(0) Não (1) Sim

58-Esôfagopatia

59-Colopatia

60-Classe funcional da NYHA

(1)-classe I (2)-classe II (3)-classe III (4)-classe IV

61-Diagnóstico de Tabagismo

*a-Nunca Fumou**b-Fumante (1 ou mais maço/dia)**c-Ex-fumante (não fuma nos últimos 6 meses)**d-Eventualmente*

62-Alcoolismo Crônico (presença de duas ou mais respostas positivas)

(0)-Não

(1)-Sim

- Se alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber
- Se as pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber
- Se se sente culpado pela maneira com que costuma beber
- Se costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca

63-Diag de Disautonomia (necessário presença dos 3 itens)

|\_ |

*a-ausência de ansiedade*

*b-ausência de transpiração*

*c-bradicardia e/ou hipotensão*

Comentários:



**Universidade Federal de Rio de Janeiro**  
*Hospital Clementino Fraga Filho*

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do estudo: Comportamento do Sistema Nervoso nos pacientes com doença de Chagas na fase crônica**

**Instituição: Hospital Universitário C.F.F-UFRJ-Serviço de Cardiologia**

**Investigadores: Dra. Catherine Masiel Merejo Peña/ Tel: 9 81500124**

**Dr. Roberto Coury Pedrosa CRM: 5244441-3 /Telefone: 39382618**

**Introdução**

Você está sendo convidado para participar voluntariamente de uma investigação clínica. Antes de decidir a respeito de sua participação nesse estudo, é importante que você leia e entenda esse documento e o que está envolvido nesta investigação clínica (também chamada de estudo clínico ou Pesquisa Clínica). Esse documento, chamado de “termo de consentimento livre e esclarecido” descreve os objetivos, as justificativas, os procedimentos, os riscos, os benefícios, os pagamentos e os desconfortos do estudo. Esse documento também descreve o seu direito de deixar o estudo a qualquer momento. Nenhuma promessa ou garantia sobre resultados dessa pesquisa pode ser feita. Por favor, pergunte quantas vezes você achar necessário para decidir se você quer participar deste estudo. Se estiver de acordo com as informações deste documento, você irá assiná-lo e receberá uma das cópias assinadas para que possa guardá-la com você.

**Descrição/objetivos do estudo**

Você está sendo convidado a participar de uma investigação clínica porque você tem uma doença chamada doença de Chagas que apresenta alguma modificação nos diferentes órgãos, principalmente o coração. O objetivo deste estudo é avaliar o estado do seu sistema nervoso e sua relação com o ritmo do seu coração. Este estudo está sendo feito para melhorar, no futuro, o possível tratamento desta doença, pesquisando se a alteração ou não alteração do Sistema Nervoso pode ser um dado relevante.

**Desenho do estudo/duração/número de pacientes**

Esse estudo deverá ser feito em todos os pacientes do ambulatório do Dr Roberto C Pedrosa desde que ocorra a aceitação por parte do paciente. A duração do estudo depende de quantas pessoas participarão do mesmo. A princípio será todos os pacientes do ambulatório que concordarem em participar deste estudo. Os pacientes que formaram parte do estudo realizaram o procedimento descrito neste consentimento o dia da consulta marcada para seguimento.

Descrição do estudo

**Procedimentos na avaliação inicial**

Se você decidir participar do estudo, você realizará determinados testes e procedimentos para ajudar a descobrir se você é candidato para entrar nesse estudo. Esses testes e procedimentos são chamados “procedimentos da avaliação inicial” Os procedimentos da avaliação inicial pode ocorrer até uma semana antes que você inicie o estudo. Você será solicitado a assinar esse termo de consentimento antes que qualquer teste específico do estudo possa ser realizado. O seu médico precisará obter somente uma amostra de sangue antes de iniciar o estudo. O seu médico perguntará sobre a sua história médica. Isto pode incluir doenças que você teve no passado, doenças diferentes da doença de Chagas que você tem atualmente (por exemplo, diabetes,

hipertensão, asma) e todos os medicamentos que você tomou nas últimas semanas. A história de tratamento anteriores que você utilizou para o tratamento da sua doença de Chagas bem como quaisquer efeitos colaterais em andamento desses tratamentos anteriores serão registrados. Serão também realizados: exame físico (incluindo a medida do seu peso, altura, pressão arterial sanguínea, frequência cardíaca e temperatura corporal), um eletrocardiograma (ECG – um exame que produz um quadro gráfico da atividade elétrica de seu coração), ecocardiograma (um exame que mede a função de bombeamento de sangue do seu coração) e exame de Holter 24 horas (um exame que analisa a atividade elétrica do coração durante um período de 24 horas contínuas). Radiografias de tórax serão realizados caso não tenham sido realizadas recentemente.

Também será realizado o exame chamado teste de Inclinação (você fica inicialmente deitado na cama por 20 minutos e o médico pedirá a você para fazer certas manobras de respiração, em seguida, você ficará inclinado a 70° de cabeça para cima por somente 5 minutos). Durante o teste você terá seu coração monitorado pelo ECG e verificação da sua pressão arterial a cada 2 minutos por um aparelho elétrico de pressão.

Ao longo do curso do estudo, serão obtidas e enviadas para o seu prontuário cópias dessas avaliações. Como dito anteriormente, na visita de avaliação inicial, serão coletadas aproximadamente três colheres de sopa de sangue de uma de suas veias para realizar os testes de laboratório. Os exames de sangue que estão sendo realizados são exames de rotina e ajudarão o seu médico a monitorar o seu sangue em relação a qualquer mudança. O seu sangue, após processado, será imediatamente analisado e usado apenas para realização dos exames propostos, sendo posteriormente desprezados. Serão observados os mesmos cuidados técnicos de coleta e conservação do seu sangue até a análise laboratorial final.

É possível que, após todos os testes terem sido revisados, você não possa fazer parte desse estudo, lembrando que os testes realizados formam parte de seu acompanhamento do ambulatório. Da mesma forma, pode haver outras razões, pelas quais você não pode participar e, nesse caso, o seu médico discutirá todas essas razões com você.

#### **Riscos associados com o estudo**

Alguns dos testes que serão realizados em você (radiografias) irão lhe expor a quantidades controladas de radiação. O ECG é um exame já feito em você de maneira frequente assim como o ecocardiograma e radiografia de Torax. O teste TILT proposto para o estudo não tem nenhum risco para você. Vale lembrar que o teste TILT aqui proposto é o mesmo exame feito quando existe uma indicação clínica para esclarecer alguns sintomas (queixas) como tonteira ou desmaio.

A coleta de sangue pode causar dor, edema, trauma local, irritação ou vermelhidão local; você pode se sentir mal ou desenvolver infecção no local da punção da agulha. É importante que você informe qualquer efeito colateral o mais cedo possível ao seu médico do estudo. Você não deve esperar até a sua próxima visita agendada. Caso ocorra algum dano associado ao presente estudo, você, como paciente do HUCFF terá como segurança em ser atendido no mesmo.

#### **Benefícios**

Não há nenhuma garantia de que você se beneficiará ao fazer parte neste estudo. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para o paciente. Nenhum benefício adicional será fornecido a você como resultado dos testes de pesquisa realizados em suas amostras de sangue. Entretanto, caso você não seja beneficiado pessoalmente, o conhecimento acumulado com a sua participação neste estudo pode beneficiar outros pacientes no futuro.

#### **Confiabilidade**

As informações de seu histórico médico são confidenciais e serão tomadas todas as precauções para preservá-las. A menos que requerido judicialmente, apenas o investigador, e auditores terão acesso a dados confidenciais de seu prontuário médico e dados que o identifiquem pelo nome.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as informações obtidas de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas médicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

Assinando este consentimento você estará autorizando para estas pessoas o acesso ao seu prontuário médico e aos seus dados.

Todo o material biológico coletado será utilizado apenas neste estudo para realização dos exames laboratoriais específicos no próprio protocolo. Este material não será utilizado em outros estudos ou para outros fins.

### **Novos achados**

Durante o estudo você será informado de qualquer nova descoberta significativa sobre os resultados de exames, que possa alterar sua vontade de continuar participante deste estudo.

### **Respostas às perguntas sobre este estudo**

Se durante o estudo clínico você tiver problemas ou queira esclarecer alguma dúvida sobre a conduta deste estudo, entre em contato com : A Dra. Catherine Masiel Merejo Peña pelo telefone 9 81500124 ou com o Dr. Roberto Coury Pedrosa - pelo telefone: 3938-2618, também no Serviço de Cardiologia, 8º andar do Hospital Universitario Clementino Fraga Filho-UFRJ.

Também se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - Sala 01D-46/1º andar - pelo telefone 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 15 horas, ou através do e-mail: cep@hucff.ufrj.br

### **Participação voluntária**

Sua participação neste estudo é voluntária. É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa, assim como de retirar ou cancelar o consentimento a qualquer momento, no caso de aceitação prévia, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na instituição. Você pode se recusar a participar bem como desistir do mesmo a qualquer momento, antes ou durante o período do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento. Caso você decida descontinuar do estudo após seu início, para sua própria segurança você deverá retornar ao hospital para conversar com o médico do estudo para que ele possa orientá-lo sobre as possíveis opções. Você não receberá nenhuma ajuda financeira em função de sua participação nesse estudo. Uma vez que único exame proposto e o Teste Tilt, que forma parte da rotina de acompanhamento no ambulatório de Doença de Chagas.

### **Consentimento para participar deste estudo**

Li, ou alguém leu para mim, as informações contidas neste documento antes de eu assinar este termo de consentimento. Eu discuti com os médicos envolvidos neste estudo, sobre a minha decisão em participar. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizadas, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido Compreendi as informações fornecidas neste termo de consentimento livre e esclarecido pelo qual minha participação neste estudo é voluntária. Poderei retirar-me deste estudo a qualquer momento sem causar mal-estar ou comprometer meu atendimento médico neste hospital, e nem violar meus direitos. Minha participação neste estudo pode também ser encerrada pelos médicos envolvidos, por razões que serão explicadas. Tive chance de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram plenamente. Entendo também

que posso contatar os indivíduos abaixo mencionados no caso de qualquer preocupação relativa a este estudo.

Afirmo que recebi uma cópia assinada deste acordo de consentimento livre e esclarecido e que a minha assinatura neste consentimento, como participante, não significa que estou renunciando aos meus direitos legais, de acordo com as leis vigentes no Brasil. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do participante (letra de forma)

Assinatura

data

### **Atestado da pessoa que obteve o consentimento**

Uma das pessoas listadas abaixo, ou ambos, explicou cuidadosamente ao participante a natureza do estudo de pesquisa acima. Atesto por meio deste que, segundo meu melhor entendimento, a pessoa que assinou este termo de consentimento entende a natureza, os requisitos, os benefícios e os riscos de participar e que sua assinatura é válida. Nenhum problema médico ou de linguagem prejudicou seu entendimento.

Nome do investigador (letra de forma)

Assinatura

data

Informação para contato com os membros da equipe da pesquisa

Título: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Assinatura do coordenador da pesquisa-Médico investigador

Data: \_\_\_\_\_

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
(HUCFF/ UFRJ))



**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nenhuma.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.o 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 27 de Maio de 2015

---

**Assinado por:**  
**Carlos Alberto Guimarães**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br