



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 CARDIOPATIA CHAGÁSICA

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

Fevereiro/2017

Merejo Peña, Catherine Masiel

Disautonomia nos diferentes grupos de risco de morte (escore de Rassi) em pacientes com Cardiopatia Chagásica/ 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. 4. Escore RASSI. 5. Cardiopatias. 6. 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 (ESCORE DE RASSI) EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA

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:

Prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez -UFRJ

Prof^a. Dr^a Lucia Helena Salis -URFJ

Prof. Dr. Edison Migowski-UFRJ

Rio de Janeiro

Fevereiro/2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Francisco Merejo e Griselda Peña**,
aqueles que me ensinaram o caminho certo,
a acreditar nos meus sonhos e a nunca desistir ainda que o caminho seja difícil.
Sem importar a distância física, sempre senti seu amor incondicional
e seus constantes conselhos fizeram meu trajeto muito mais fácil.
Sei que minha vitória será sempre sua vitória
e sem eles não seria a pessoa que sou.
À vocês, que tanto amo, muito obrigada
porque me ajudaram a criar minha história.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, a **Deus**, por me permitir chegar ao Brasil, por me colocar no lugar certo, junto com pessoas certas, além de me colocar na Pós-graduação, algo que tanto queria, virando este sonho realidade.

Agradeço à **Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira**, que me abriu as portas deste programa, me ajudou e aconselhou em diversas situações, além de influenciar desde o início até o ultimo momento deste trajeto, minha eterna gratidão.

Agradeço aos meus orientadores, o **Dr. Roberto Coury Pedrosa**, o **Professor Basílio de Bragança Pereira** e o **Professor Michel Silva Reis**, pessoas admiráveis, que me influenciaram no crescimento pessoal e profissional. Agradeço, particularmente, ao **Prof. Roberto** pela profunda dedicação ao nosso trabalho, pela ajuda desde o inicio do projeto, muito grata por ter me acolhido carinhosamente e me incentivado a ser melhor ser humano e profissional.

Agradeço aos **Professores Nelson Albuquerque de Souzae Lucia Helena Salis**, pelas suas aulas, por suas tentativas de criar pensamentos críticos e fora dos padrões prévios, por me ajudar a ter uma nova perspectiva científica e construir novos conceitos.

Agradeço a **Professora Emília Matos do Nascimento**, pela disponibilidade e assistência ao longo do projeto, sempre respondendo meus questionamentos.

Agradeço a meus pais **Francisco Merejo** e **Griselda Peña**, junto com meus irmãos, **Francisco Alberto Merejo Peña** e **Marlen Merejo Peña**, aqueles que me motivaram e ajudaram, suas palavras e conselhos foram os que me deram força e firmeza para nunca desistir neste projeto.

Agradeço, aos amigos, **Wilton Manso Costa Reis**, **Celia Asato Costa Reis** e **Yuri Asato Reis**, pessoas que conheço desde minha chegada ao Brasil, sendo minha família e me ajudando incondicionalmente

Agradeço a minhas amigas **Carolina Souza** e **Angela Trindade**, pela sua ajuda no momento essencial da dissertação, seu esforço foi muito importante.

Agradeço a meu amigo **Flavio Ferreira Pinto**, que foi meu auxilio no inicio do meu projeto, contribuiu tirando minhas duvidas relevantes e me ajudando na recrutamento de voluntários

Agradeço a **Mario Luiz Tosta da Silva**, que sempre mostrou disposição para me ajudar e foi um grande incentivador do meu trabalho.

Agradeço grandemente aos pacientes e voluntários, sem a colaboração dos mesmos teria sido impossível a criação deste trabalho – em especial ao paciente **Manoel de Jesus** – o primeiro paciente do meu estudo, que faleceu alguns meses depois. Meu desejo é que sua colaboração ajude a outros pacientes com doença de Chagas.

RESUMO

Merejo Peña, Catherine Masiel. **Disautonomia nos diferentes grupos de risco de morte (escore de Rassi) em pacientes com Cardiopatia Chagásica. Rio de Janeiro, 2017. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) –Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro**

Fundamentos: O envolvimento do sistema nervoso autônomo na cardiopatia chagásica é fato 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 destruídos pelo parasita durante a fase aguda da doença. A partir daí ocorre uma regeneração dos neurônios de modo aleatório e desorganizado com consequente dano funcional. Alguns autores ressaltam que quanto mais sutil o desequilíbrio parassimpático-simpático maior a predisposição à morte súbita. 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). Todos foram submetidos à análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante respiração controlada (ASR) e teste de mesa de inclinação passiva (*tilt* teste). A VFC durante o teste de inclinação foi avaliada pelos parâmetros de AF e relação BF/AF (razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência), índices já estabelecidos para diagnóstico de disautonomia. Os grupos foram comparados entre eles e o grupo de Baixo Risco foi comparado com grupo Controle (Não Chagásico) pareado por sexo e idade. A apresentação dos resultados foi mediante box-plot. **Resultados:** Observou-se que os componentes parassimpático e o simpático estão comprometidos em todos os 3 grupos de risco e à 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 a uma alteração neural 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 Chagas's Cardiomyopathy. Rio de Janeiro, 2017. Thesis (Master in Science/Cardiology) – Medical School, Federal University of Rio de Janeiro**

Background: The involvement of the autonomic nervous system in chronic Chagas' heart disease is a known and accepted fact, 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. Thereafter a regeneration of the neurons occurs in a random and disorganized way with consequent functional damage. Some authors point out that the more subtle the parasympathetic imbalance the greater predisposition to sudden death. Also, a topic that create discussion is the time of initiation of parasympathetic dysfunction and this knowledge, 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:** Sixty patients with Chagas' heart disease were divided into three risk groups according to the Rassi score: G1-42 patients at low risk, G2-9 intermediate group and G3-9 high risk group. All were submitted to the analysis of heart rate variability (HRV) during controlled breathing (RSA) and modified tilt test. The HRV during the tilt test was evaluated by HF parameters and LF/HF ratio (ratio between the low frequency and high frequency components), these indexes already established for the diagnosis of dysautonomia. The groups were compared among them and the Low Risk group was compared with the controle (non-Chagasic) group paired by sex and age. The results was apresented in using box-splot. **Results:** It was observed that the parasympathetic and sympathetic components are compromised in all 3 risk groups and as the risk group increases worse the parasympathetic and sympathetic response to the stimulus in RSA or Tilt Test. It is remarkable the already compromised of both components in the group considered low risk by the Rassi score. **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 neural functional change.

Keywords: Chagas Disease / dysautonomia / heart rate variability/Sudden death

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.....	14
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	39
Figura 4 – Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação).....	46
Figura 5 – Representação da análise espectral da VFC durante repouso.....	47
Figura 6 – Representação da análise espectral da VFC durante inclinação.....	46
Figura 7– Representação da análise espectral da VFC durante ASR.....	48
Figura 8 - Fluxograma de seleção de pacientes Chagásicos.....	52
Figura 9- Box-plot de Grupo Chagas (Baixo-Intermediário-Alto) do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação)	54
Figura10- Box plot de Grupo Chagas (Baixo-Intermediário-Alto) do componente BF/AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação).....	55
Figura 11- Box plot de Grupo Chagas Baixo risco e Não Chagasicos do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação).....	56
Figura 12- Box plot de Grupo Chagas Baixo risco e Não Chagasico do componente BF/AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação).....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seu valor ponderal.....49

Tabela 2. Totalização do escore de risco para predição de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica.....49

Tabela 3.Caraccterísticas Gerais, medicamentos, alterações ECG, Ecocardiográficas e Classificação do escore de Rassi do grupo Chagásico53

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	76
Anexo 2 – Formulário de Avaliação Clínica	79
Anexo 3 - Parecer do CEP – folha de aprovação.....	83
Anexo 4 - Artigo.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

Conteúdo

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
1. Doença de Chagas: Considerações gerais	17
2. Teoria neurogênica	18
3. Arritmias ventriculares em chagásicos	20
4. Relação entre arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca na doença de chagas	21
5. Relação entre disfunção autonômica e morte súbita	21
6. Escore de risco Rassi: Morte na cardiopatia chagásica	27
3. OBJETIVO	37
4. MÉTODOS	38
1. Desenho do estudo	38
2. Considerações éticas	38
3. Seleção de Indivíduos	38
4. Diagnóstico sorológico para doença de Chagas	41
5. Dinâmica de atendimento ambulatorial	41
6. Avaliação clínica	42
7. Avaliação laboratorial	42
8. Avaliação eletrocardiográfica	43
9. Avaliação ecocardiográfica	43
10. Procedimentos específicos	44
11. Definições	49
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
6. RESULTADOS	52
7. DISCUSSÃO	58
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	62
9. CONCLUSÕES	64
10. IMPLICAÇÕES CLÍNICA DO ESTUDO	65
11. REFERÊNCIAS	66

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,2010) estimam em torno de 8 milhões de pessoas infectadas em 21 países latinoamericanos, sendo que destas 1 a 2 milhões vivem no Brasil, mantendo uma incidência anual de 41.000 casos de 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,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, anualmente,provoca a morte de cerca de 250 mil a 300 mil pessoas no mundo. Aparentemente estes dados estão subestimados em função de várias situações; diferentes definições utilizadas e muitos casos não são reportados ou não são estabelecidas estruturas/protocolos para fazer uma autópsia com o rigor necessário (LLOYD-JONES, 2010)

Braggion-Santos et al (2015) reportaram um estudo de incidência de MSC através de análises de autópsias na cidade de Ribeirão Preto, Brasil. O estudo compara a realidade brasileira com a internacional. 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 (BRAGGION-SANTOS, 2015).Este estudo tem real valor porque as estimativas nacionais de MSC são pouco frequentes.

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. 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

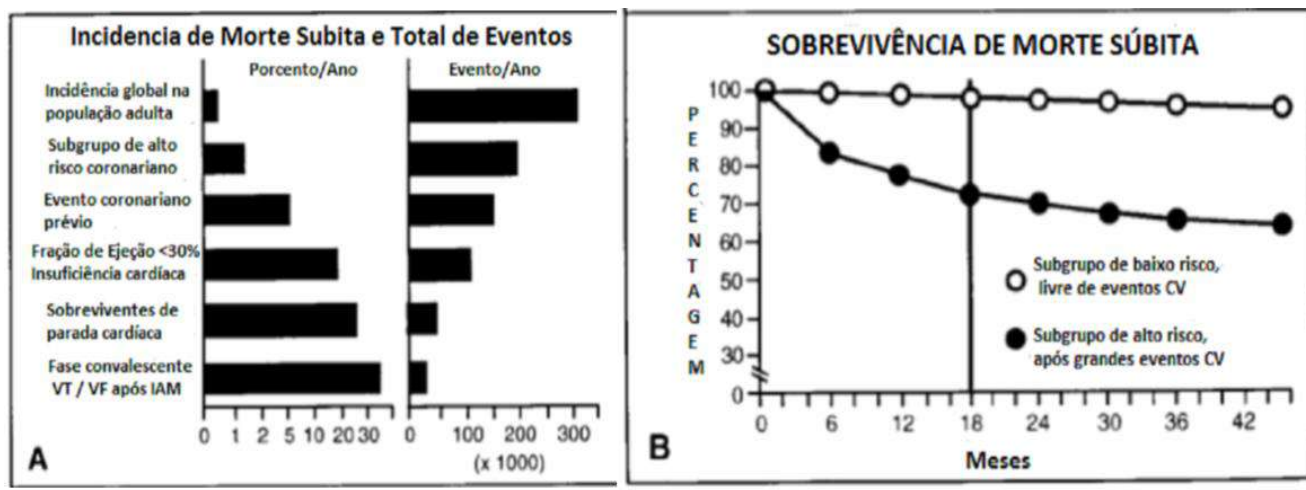


Figura 1: A, Incidência de morte súbita e número total de eventos para diferentes grupos populacionais, mostrando relação inversa entre risco e número total de eventos. B, Desgaste sobre um intervalo de 6 a 18 meses em um subgrupo de alto risco comparado com um grupo de baixo risco. Depois de queda brusca inicial, as curvas se tornam paralelas. (Fonte: Artigo: Morte Súbita Cardíaca, Vol. 98, No. 21, Pag. 70)

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 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 mais 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 de 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, amiodarona 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 por 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, quando o sistema nervoso simpático está mais ativo. O maior risco de ocorrência de MSC é durante a segunda-feira, enquanto o menor risco 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 atuam como elementos deflagradores e as alterações funcionais representadas pela disfunção simpática e parassimpática. Finalmente completando o modelo ainda encontramos um cenário propício nesta cardiopatia, como 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. 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 os tornam bastante promissor a 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 mortalidade cardiovascular 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 súbita, recentemente, de Souza AC (2015) desenvolveram um escore preditor de morte súbita para 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 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-imunes 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 biópsias de pacientes com doença de Chagas. Baseia-se em grande parte: 1-danos ganglionares associados 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 cardíacos são principalmente parassimpáticos; a teoria neurogênica da patogênese sugere que a cardiomiopatia chagásica é sublinhada pela "redução parassimpática"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) deixam o sistema simpático sem oposição, e provocam 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, produto da falta de reação neste se apresentam alterações transitórias da pressão arterial e 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*, tanto existe lesão no parassimpático como simpático, o parasito causa lesões diretas 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 parassimpática, a denervação simpática é independente de morte neuronal ou danos, uma vez que seu acometimento acontece nas 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) .

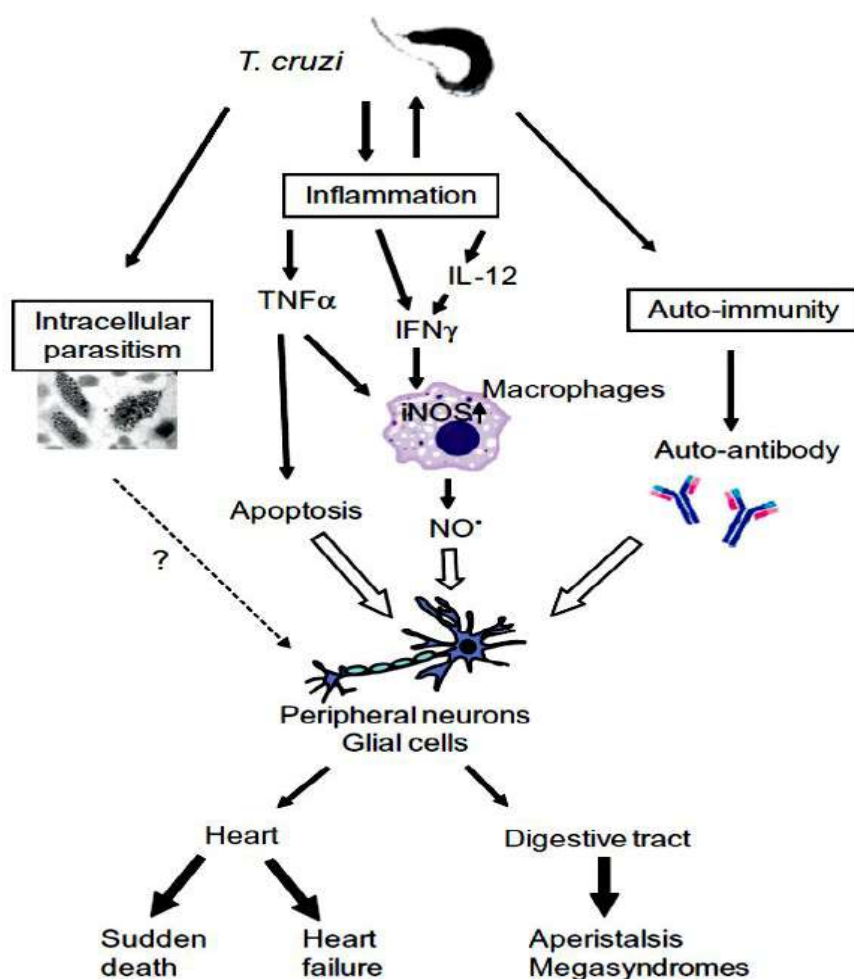


Figura 2: Mecanismo da neurodegeneração na doença de Chagas. A invasão do parasita de nos tecidos cardíacos e do GI podendo danificar os neurónios cardíacos e periféricos, células gliais entéricas através parasitismo intracelular, gerando resposta auto-imune e inflamatória aguda reativa. (Fonte: Livro: Avanço na Parasitologia, 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 na cardiomiopatia chagásica é ainda mais difícil, se não impossível, 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 neurocardiogênicos, cujo grau de acometimento varia no curso da doença, poderiam deflagar ou determinar o tipo de arritmia observada (PEDROSA, ROBERTO CORY, 1998).

Na verdade, pacientes com doença de Chagas 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, ainda 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 dos pacientes com doença de Chagas 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 levantada a hipótese de que distúrbios imunitários levando a uma “disfunção autonômica” poderiam participar na morte súbita destes indivíduos a partir do achado de uma reação granulomatosa, em cerca de metade dos corações falecidos subitamente (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”(LARANJA, 1953)

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 redução da 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 parassimpáticos 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 com doença de Chagas 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, frequentes e/ou complexas, sintomáticos ou não, na ausência de cardiopatia, tenham bom prognóstico e não corram risco iminente de MSC. Quando foram estudados pacientes com doença de Chagas 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; MARIN-NETO 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 com doença de Chagas 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 com doença de Chagas sem cardiopatia clinicamente aparente com eletrocardiograma com ausência de qualquer alteração listada como normal mais um ou mais do seguinte: alterações mínimas da onda Q; desvio do eixo do QRS para direita na ausência de outros critérios para bloqueio completo do ramo direito; onda R apiculada nas derivações precordiais sem alterações da onda T e/ou segmento ST; alterações mínimas da onda T e/ou do segmento ST; arritmias sinusais ou taquicardia sinusal; bradicardia sinusal; extra-sístoles atriais ou juncionais repetitivas; extra-sístoles ventriculares ou juncionais isoladas não repetitivas; ritmo atrioventricular juncional e onda P aumentada se associada com taquicardia sinusal 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 com doença de Chagas 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 neurogênica, 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 neurocardiogênico. Assim, as arritmias ventriculares encontradas nos pacientes com doença de Chagas 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, paciente com doença de Chagas assintomáticos e com eletrocardiograma com poucas alterações. Na América Latina, estima-se que a cada ano a doença de Chagas produza um milhão de casos

novos e causa a morte em 45,000 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 pacientes com doença de Chagas sem alterações cardíacas, no estudo longitudinal de Buenos Aires (MANZULLO EC et al., 1982), pode-se esperar em torno de 4,000 óbitos ao ano, na numerosa população brasileira de pacientes com doença de Chagas sem cardiopatias.

O número de eventos fatais entre pacientes com doença de Chagas 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 com alterações pouco relevantes como alterações na repolarização, 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 paciente com doença de Chagas 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 pacientes com doença de Chagas 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 paciente com doença de Chagas, 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 com doença de Chagas 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 paciente com doença de Chagas 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 neste paciente (GARCIA S et al., 2005; MARINETO 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 autópsias que servem de base à interpretação dos fatos. Nas regiões onde o número de indivíduos adultos com profundas perturbações cardíacas é impressionante... Consequência imediata deste fato é o grande número de mortes rápidas ocasionadas pela moléstia, sendo realmente impressionantes, nas estatísticas de letalidade, o número de pessoas falecidas repentinamente por síncope cardíaca”*

Apontam que a MSC pode ocorrer em qualquer estágio evolutivo da doença e como mecanismo final habitualmente se apresenta 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 identificados com 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 inexistência de trabalhos com robustez metodológica científica, da alta prevalência de mortalidade incluindo a MSC em qualquer estágio evolutivo da cardiopatia chagásica, conduz um estudo prospectivo objetivando desenvolver um escore de risco para mortalidade cardiovascular.

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 foi selecionado 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 com análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo método de domínio de tempo, Rx de tórax 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: dentre elas: 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%.

Nesre estudo, consideramos como limitante o 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.

Sabe-se que a frequência cardíaca de indivíduos saudáveis 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 *lavagem* 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. 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. (TASK FORCE, 1996)

A densidade espectral mostra em um gráfico a frequência relativa de cada componente (*Simpático e Parassimpático*). Segundo a Sociedade Europeia 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, 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 70° em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. 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 com cardiopatia; 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.

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 consequente queda da PA sistólica. Esta hipotensão sistólica, associada à diminuição do retorno venoso, excitará os barorreceptores localizados na parede ventricular que, por sua vez, levarão 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 conseguinte 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-parassimpático do sistema nervoso autônomo cardiovascular. Essa avaliação é feita comparando, no domínio de frequência, o componente relação baixa/alta dos 5 primeiros minutos 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 parassimpática. 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 quantitativa o sistema nervoso simpático. Para resolver esta questão, foram propostas algumas formas de avaliação 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 com doença de Chagas com aqueles com cardiopatias 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.

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 de 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 a mesma resposta ou apresentavam uma resposta 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 dissertação 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 com doença de Chagas durante exposição ao ortostatismo e, comparando-as a voluntários saudáveis, 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 parasimpática 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 da 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.

3. OBJETIVO

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

4. MÉTODOS

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 Voluntarios

Seleção de Indivíduos com doença de Chagas

Os pacientes selecionados neste estudo são acompanhados regularmente no ambulatório de cardiopatia chagásica do HUCFF-UFRJ ou 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.

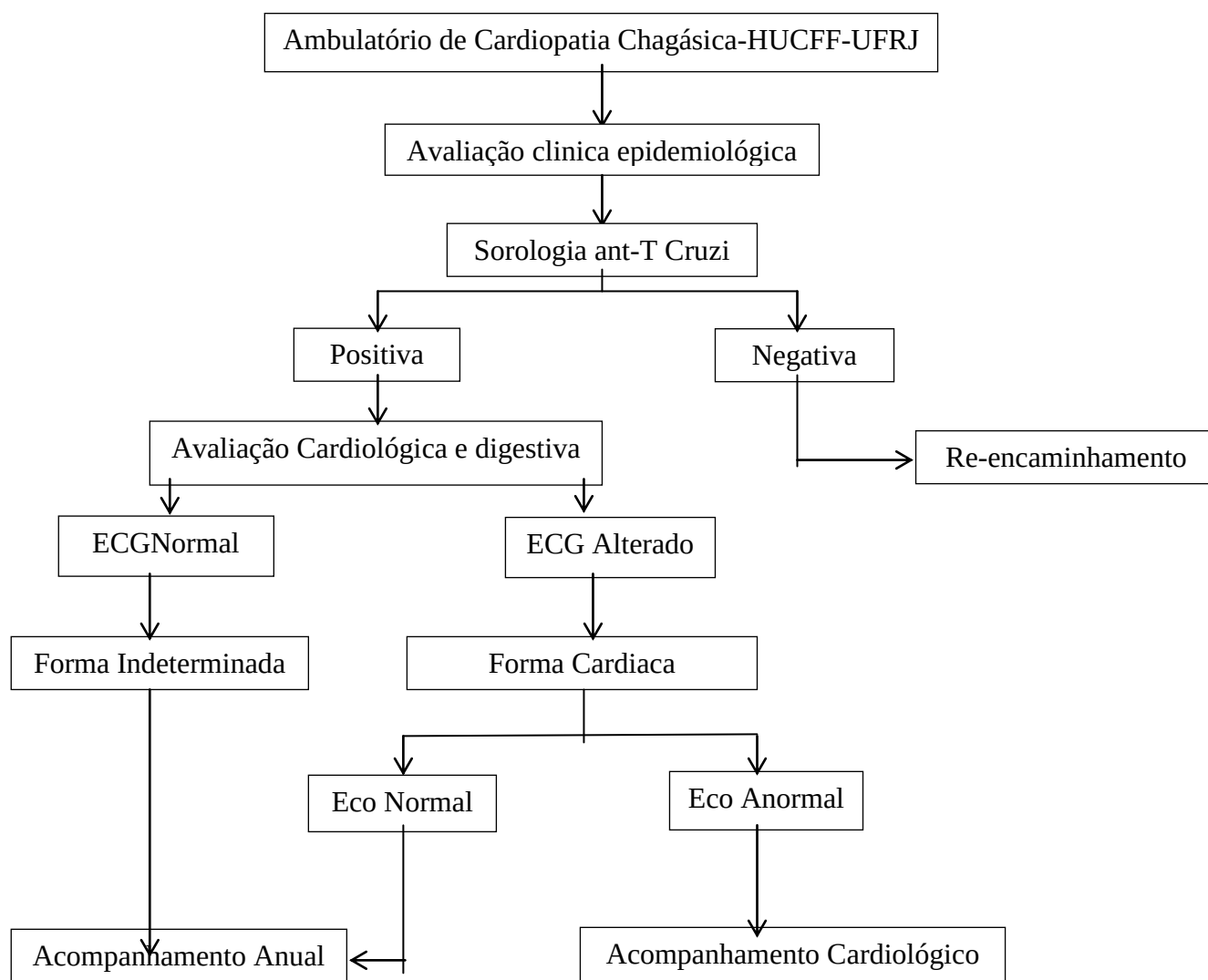


Figura 3 .Fluxograma de atendimento dos pacientes do coorte do HUCFF-UFRJ

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Inclusão

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 (mediante duas provas serológicas positivas) de doença de Chagas, pacientes na fase crônica e forma cardíaca que tivesse eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler (ECO), Holter de 24hs nos últimos seis meses.

Exclusão

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

- Protocolo inicial de inclusão e admissão ambulatorial incompleto.
- Pacientes que não conseguiam terminar o teste de inclinação completo ou apresentassem dificuldade no momento da realização das manobras (ASR ou Inclinação) .
- Pacientes com alterações do ritmo como arritmias cardíacas supraventriculares e/ou ventriculares persistentes durante gravação do traçado eletrocardiográfico durante o Teste de Inclinação.
- Pacientes com quaisquer distúrbios de condução atrioventricular e/ou doença do nódulo sinusal (pacientes com eletrocardiograma com Bloqueio Sinoatrial Grau 1, 2 ou 3) e/ou marcapasso /desfibrilador intracardíaco.
- Pacientes com doença renal aguda ou crônica, doença hepática ou disfunção tireoideana em qualquer estágio, DPOC, DM2 de longa data em uso de hipoglicemiante e/ou insulina; doenças definidas pela documentação escrita em prontuário pelo médico assistente, indivíduos que teriam dificuldade em realizar as manobras realizadas no teste de inclinação e não poderiam manter o protocolo de jejum de 6 horas antes do teste.
- Alcoolismo crônico de acordo com critérios do questionário CAGE (1984).
- Sinais, sintomas ou história clínica de cardiopatia isquêmica confirmada após investigação; aqueles pacientes com historia clinica de infarto prévio, eletrocardiograma sugestivo de infarto, historia de intervenção coronariana percutanea ou cirurgia cardíaca.
- Quaisquer outras miocardiopatias diagnosticadas, que estivessem registradas no prontuário.
- Doença de Parkinson e neuropatias conforme documentação no prontuário pelo médico assistente.
- Gravidez ou amamentação.
- Uso de simpaticomiméticos, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos como metilfenato, anlodipina, verapamil, diltazem, lítio e outras substâncias similares

Seleção de Indivíduos Controle

O grupo controle ou indivíduos sem doença de Chagas foi composto por indivíduos pertencentes a Escola de Educação Física do Exército (EsEFEx) que mostraram interesse em participar da pesquisa

Inclusão

Foram selecionados indivíduos que não apresentavam quaisquer co-morbidades, tabagismo, etilismo ou uso de medicações habituais. Submetidos recentemente a exames admissionais, apresentando ótimas condições física e mental, em atividades regulares diárias, sem uso de qualquer fármaco. Todos foram submetidos à realização de exames clínicos, ECG basal e teste de inclinação com análise da variabilidade da frequência cardíaca. Todos apresentaram ECG normal. Não foi feita a caracterização do soro nesses pacientes.. O objetivo deste grupo foi comparar as resposta do sistema autonômico de indivíduos saudáveis com indivíduos com doença de Chagas de grupo de baixo risco.

Exclusão

Foram excluídos indivíduos que apresentassem os critérios de exclusão do grupo com doença de Chagas

4. *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 ótica 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.

5. *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 (ou pacientes saudáveis) e os pacientes com doença de Chagas, divididos em três grupos de risco de morte estratificados pelo escore de Rassi (Veritem 12) a saber: (ANIS RASSI et al., 2006)

- Grupo C (G0) - Grupo controle – composto por indivíduos não chagásicos
- Grupo I (G1) - Grupo escore de risco baixo
 - pacientes com doença de Chagas totalizando 0 a 6 pontos
- Grupo II (G2) - Grupo escore de risco intermediario
 - pacientes com doença de Chagas totalizando 7 a 11 pontos
- Grupo III (G3) - Grupo escore de risco alto
 - pacientes com doença de Chagas 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.

6.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).

7.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.

8.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).

9.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 paraesternais, 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)

10.Procedimentos específicos

Protocolo para análise da variabilidade da frequência cardíaca através do Teste de Inclinação

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 assim como qualquer bebida alcoólica, 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 (D₁ modificada), com o eletrodo negativo na linha axilar anterior direita e o positivo na linha axilar anterior esquerda. O eletrodo terra foi posicionado no 5° 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 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 parâmetros 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. Para análise do traçado, foi selecionado como exemplo um batimento normal, 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 examinador, 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, permitindo a padronização standard do traçado, por esse motivo, é denominado semi-automático. Sendo este processo padronizado durante as manobra de Arritmia Sinusal Respiratoria. Destacamos que a reprodutibilidade do exame já foi publicada pelo proprio autor (PAULO ROBERTO BENCHIMOL BARBOSA, 1997), desde 1997 tem sido usada desde então em estudos clinicos/em modelos animais pelo setor de Bioengenharia da COPPE-UFRJ

No presente estudo, o exame foi realizado ao longo de 3 etapas – arritmia sinusal respiratória (ASR), repouso e inclinação passiva a 70°. Visualizar figura 4

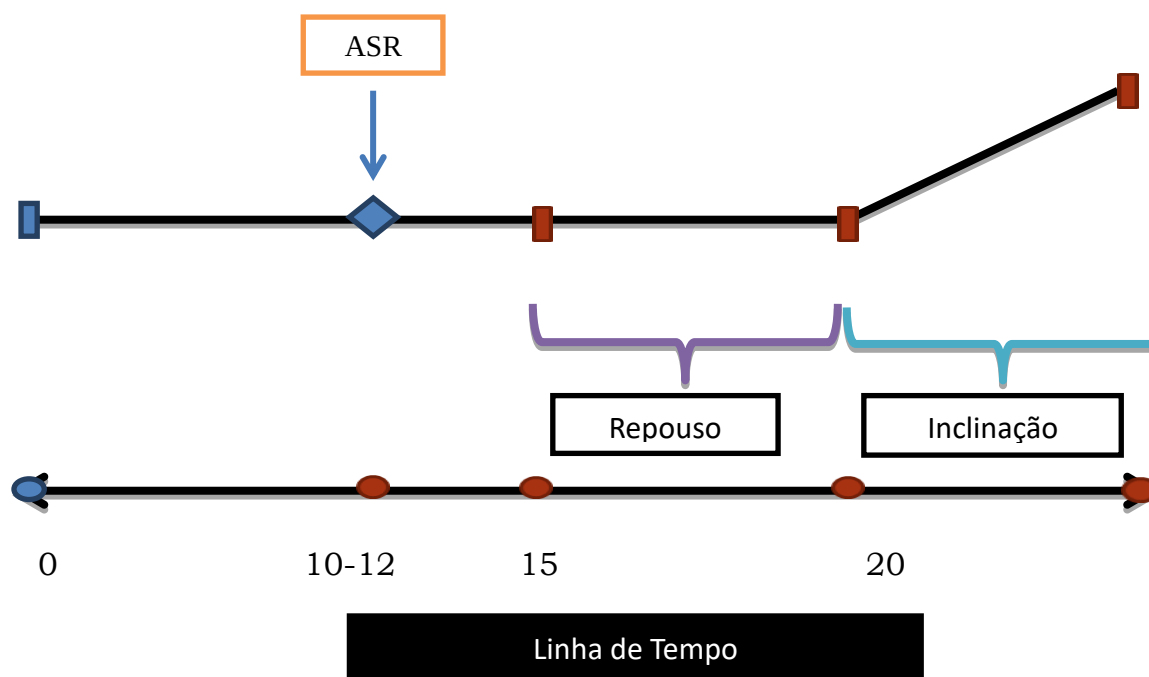


Figura 4 – Sequência de manobras utilizadas durante análise da VFC (ASR, repouso e inclinação)

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

O teste da ASR era realizado entre o 10^o e o 12^o 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 5 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. Visualizar Figura 5

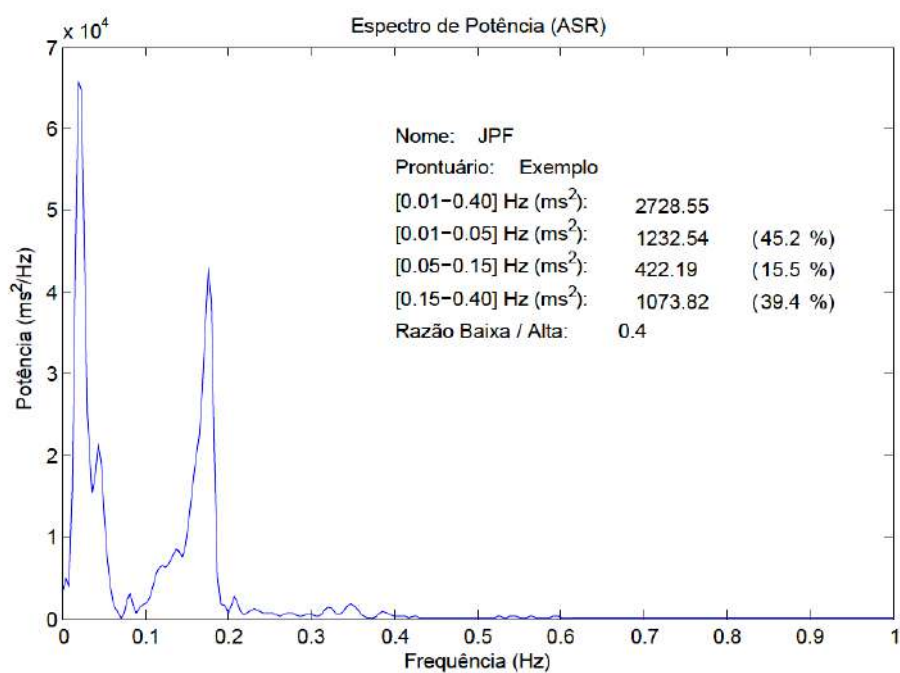


Figura 5 – Representação da análise espectral da VFC durante ASR

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. Ver figura 6

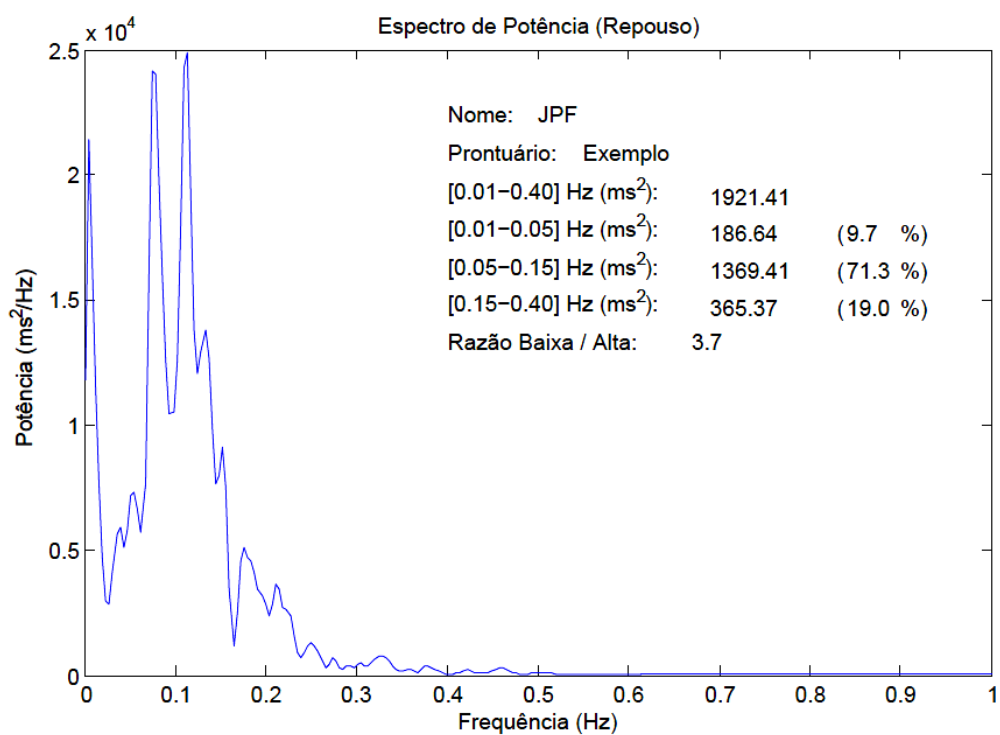


Figura 6 – Representação da análise espectral da VFC durante repouso

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. Na ausência de sintomas ou após a sua cessação, os pacientes eram novamente colocados em posição supina. Ver figura 7

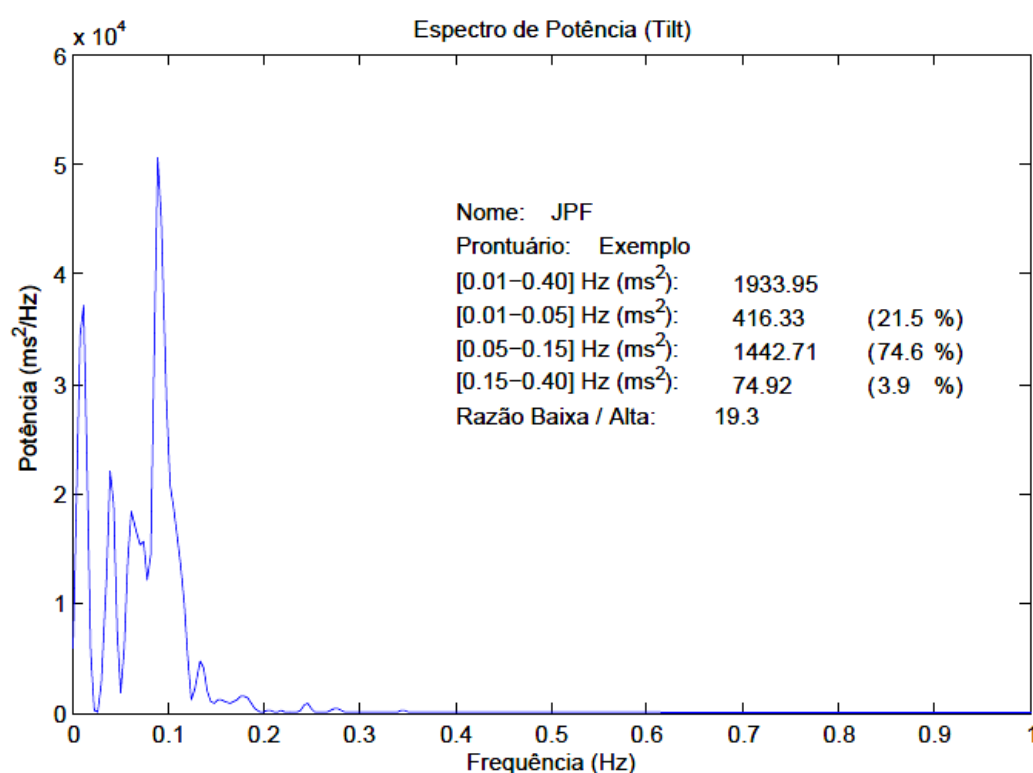


Figura 7 – Representação da análise espectral da VFC durante inclinação

A VFC foi determinada por domínio de frequência nos tempos entre o 10º e o 12º minuto e entre o 15º e o 20º minuto para comparação. Após a edição 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, o examinador (mestranda desta dissertação) realizou o análise da variabilidade de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares, que permitissem ter conhecimento sobre a classificação dos pacientes, no escore de Rassi. Foram selecionados dois parâmetros do domínio da frequência (análise espectral) 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. Parametros, já estabelecidos para diagnostico de disautonomia.

11. 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

Fator de Risco	Pontos
Classe funcional III ou IV (NYHA)	5
Cardiomegalia (índice cardiotorácico >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.

“Cardiopatía Chagásica”: Paciente com sorologia positiva para doença de Chagas e ECG com alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatía crônica chagásica. Alterações eletrocardiográficas específicas da doença de Chagas são: Bradicardia Sinusal ≤ 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 Nóculo 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 100 bpm, com duração inferior a 30 segundos, 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.^a 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 para avaliação objetiva e descritiva. Os dados foram apresentados na forma de box plot.

6. RESULTADOS

A coorte de pacientes acompanhados regularmente no ambulatório de Cardiopatia Chagásica era 210 pacientes, entretanto, utilizando aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 60 pacientes com doença de Chagas (38 mulheres e 22 homens) com idade entre 36 e 89 anos, mediana de 63 anos e foram avaliados 107 indivíduos controle (19 mulheres e 88 homens), idade entre 17 a 73 anos, mediana de 36 anos, desta foram selecionados 14 pacientes pareados por sexo e idade para comparar com grupo de baixo risco.

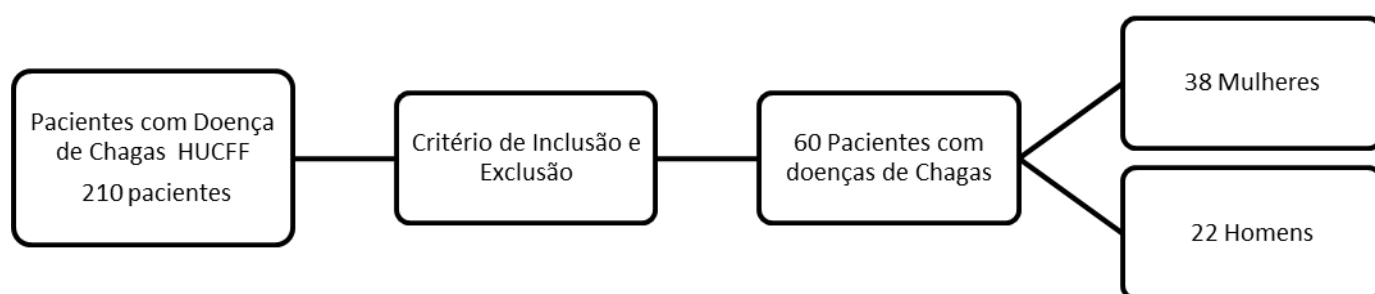


Figura 8 :Fluxograma de seleção de pacientes Chagásicos

Os pacientes com doença de Chagas foram estratificados de acordo com o escore de risco de Rassi: 42 pacientes foram colocados no grupo de Baixo Risco, 9 pacientes no grupo Intermediário e 9 pacientes no grupo Alto Risco (ver tabela 3). O índice de massa corporal foi inferior a $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ para todos os indivíduos. Todos os indivíduos estavam com nível sérico de TSH no intervalo normal, com um valor médio de $2,67 \text{ mIU} / \text{L}$ e uma Hemoglobina com uma média de $13 \text{ g} / \text{dL}$. 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

Tabela 3. Características Gerais, medicamentos, alterações ECG, Ecocardiográficas e Classificação do escore de Rassi do grupo com Chagas

		Baixo No 42	Intermédio No 9	Alto No 9
Idade	Min – Max	41-87	36-89	50-74
	Mediana	63	64.5	63
	Media	63.29	62.4	62.3
Sexo	Feminino	13	7	5
	Masculino	29	2	4
Hipertensão	Sim	19	7	5
	Não	23	2	4
Diabético	Sim	4	1	2
	Não	38	8	7
ECG	Alt Pr Repol	39	9	9
	HBAE	0	3	2
	BRD completo	2	1	2
	BRD completo + HBAE	1	5	3
	BAV 1º grau + BRD completo + HBAE	0	0	2
	ECO Normal	35	0	0
	Déficit de seg	7	9	9
ECO	FE < 50 %	0	8	9
	FE > 50 %	42	1	0
Tratamento Medicamentoso	Betabloqueadores	33	8	7
	IECAC	12	6	6
	BRA	1	2	3
	Diuréticos	10	5	8
	Amiodarona	0	1	4
	AAS	0	0	5
RASSI				
Classe funcional (NYHA)	I	22	2	0
	II	20	4	0
	III	0	1	6
	IV	0	2	3
Cardiomegalia	Sim	0	5	8
	Não	42	4	1
Anormalidade segmentar global do VE	Sim	3	6	9
	Não	39	3	0
TVNS	Sim	0	2	4
	Não	42	7	5
Gênero	Masculino	13	2	5
	Feminino	29	7	4
ECG	QRS de baixa	0	1	4
	voltage			

* AltPrRepol : Alterações primárias de repolarização /HBAE: Hemibloqueio anterior esquerdo /BRD: Bloqueio Ramo/BAV: bloqueio atrioventricular / FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo /IECAC: Antagonista inibidores da enzima encoberta /BRA: Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Dos 39 pacientes com alterações de repolarização primária no ECG, 22 (55%) pacientes apresentaram ecocardiograma normal, 9 (27,7%) pacientes com anormalidade segmentar do movimento da parede no ecocardiograma apresentaram FEVE > 50%.

Analises da Variabilidade da Frequência cardíaca

A figura nº 9 mostra o componente parassimpático AF no Repouso, na ARS e Inclinação dos indivíduos com doença de Chagas nos diferentes grupos de risco pelo escore de Rassi tendo o repouso como estado basal. Na manobra de ASR, o estímulo parassimpático, onde devemos ver um aumento nos valores, observamos que o grupo de baixo risco e intermediário, aumenta sua atividade, enquanto que os grupo de alto risco, a atividade parassimpática diminui. Dos 3 grupos, o grupo de baixo risco apresentou melhor resposta. Na inclinação, a manobra de estimulação simpática, onde devemos ver a diminuição dos valores, observamos que o grupo de baixo risco e intermediário diminui sua atividade, mas a diminuição é menor no grupo intermediário comparado com o grupo baixo, apresentando melhor resposta, enquanto o grupo alto aumenta sua atividade, tendo uma resposta oposta à esperada. Em outras palavras o componente parassimpático está comprometido claramente no grupo de alto risco, a resposta que apresenta é contrária à resposta esperada, tanto no ASR e na Inclinação, enquanto nos grupos de risco baixo e intermediário, manifesta uma resposta frente aos estímulos similar à esperada, mas entre o grupo de baixo risco e intermediário, o baixo risco manifesta uma melhor resposta. Isto estaria sugerindo que nos indivíduos estudados, quando o grupo de risco aumenta o individuo piora a resposta parassimpática ao estímulo seja na ARS ou na Inclinação.

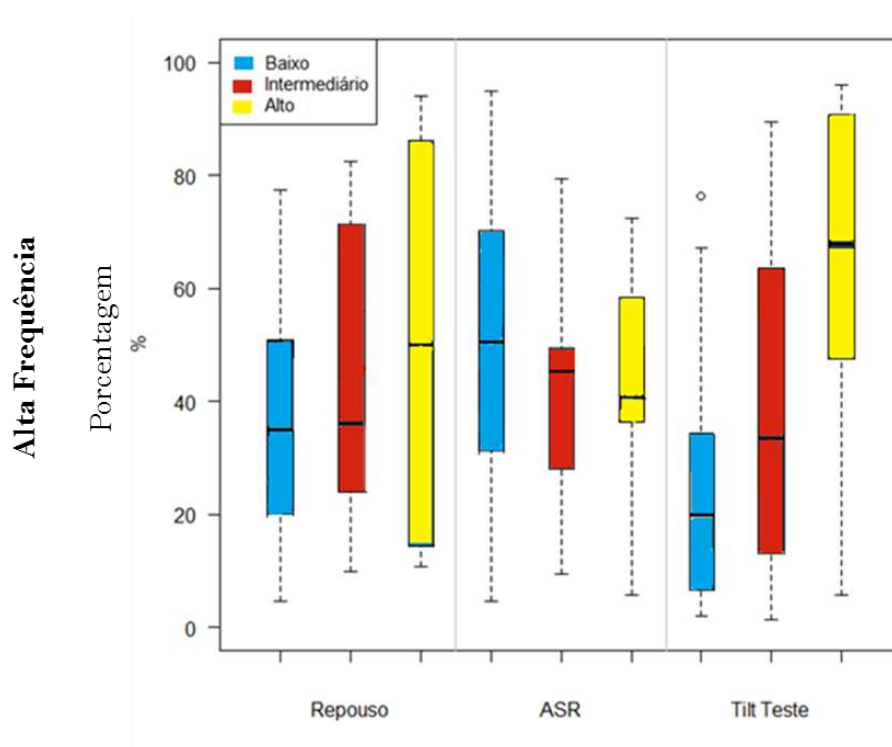


Figura 9 : Box-plot Grupo Chagas(Baixo-Intermediário-Alto) do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação) . Alta Frequencia representa componente Parassimpatico

A figura nº10 mostra a avaliação do equilíbrio simpático/parassimpático (BF/AF) no Repouso, na manobra de ASR e na Inclinação dos indivíduos com doença de Chagas nos diferentes grupos de risco pelo escore de Rassi tendo o repouso como estado basal. Observa-se no repouso que o grupo de pacientes com doença de Chagas manifestaram equilíbrio simpático/parassimpático bem menor a 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. Em outras palavras os componentes simpático e parassimpático estão comprometidos em todos os 3 grupos de risco chagásico e a medida que o grupo de risco aumenta maior é este comprometimento.

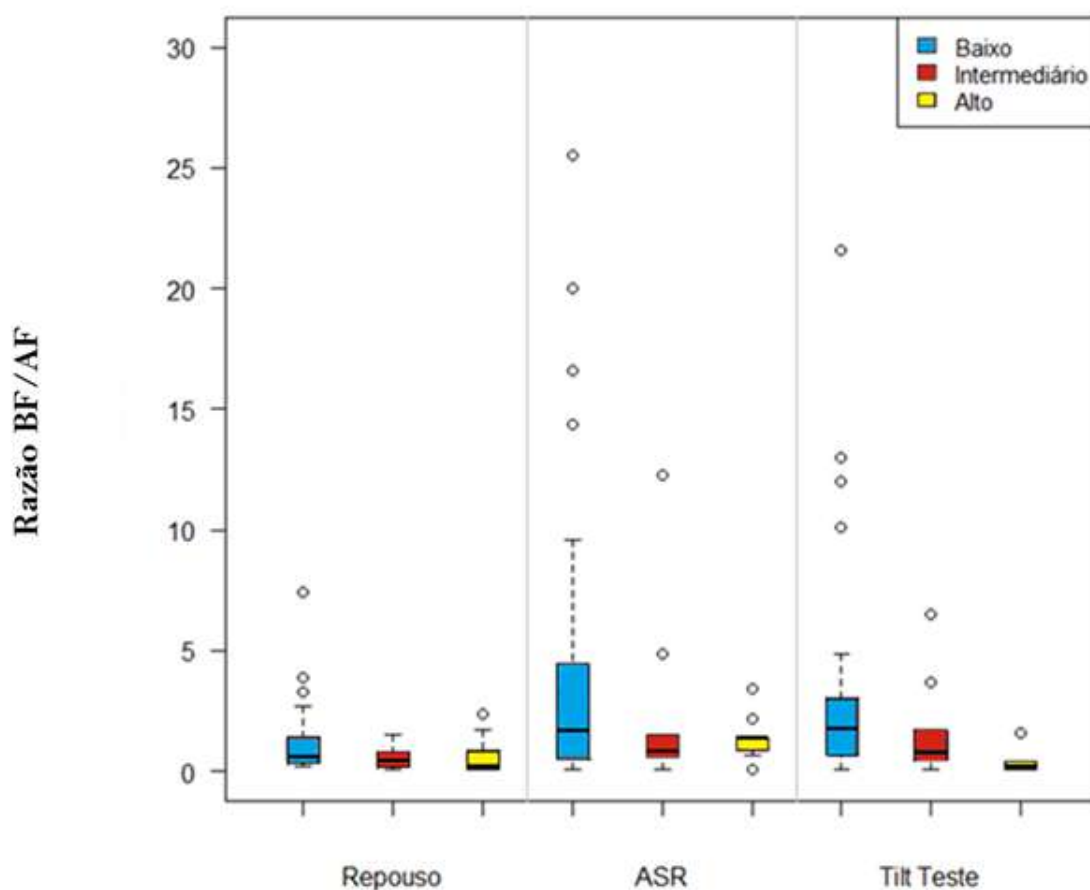


Figura 10: Box-plot Grupo Chagas(Baixo-Intermediario-Alto) do componente BF/AF, nas diferentes manobras (Repouso, ARS e Inclinação) Razão Baixa Frequencia entre Alta Frequencia representa equilíbrio simpático/parassimpático

Avaliamos as variáveis AF e rel BF/AF do grupo de baixo risco e o grupo Não Chagásico pareado por sexo e idade, observamos na Figura nº 11 a variable AF no período de Repouso, ASR e Inclinação. Quando avaliamos a variable AF no período de ARS, estimulação parassimpática, observamos que a resposta do grupo controle frente ao estímulo foi superior do grupo de baixo risco. No período de inclinação, estimulação simpática, observamos que existiu uma diminuição da resposta em ambos os grupos mas marcada no grupo Não Chagásico, pelo que, ainda exista uma resposta parassimpática no grupo de baixo risco, existe um comprometimento do componente. Em outras palavras, o grupo de baixo risco apresenta reserva parassimpática inferior ao grupo Não Chagásico manifestado nos 3 períodos (Repouso, ASR e Inclinação)

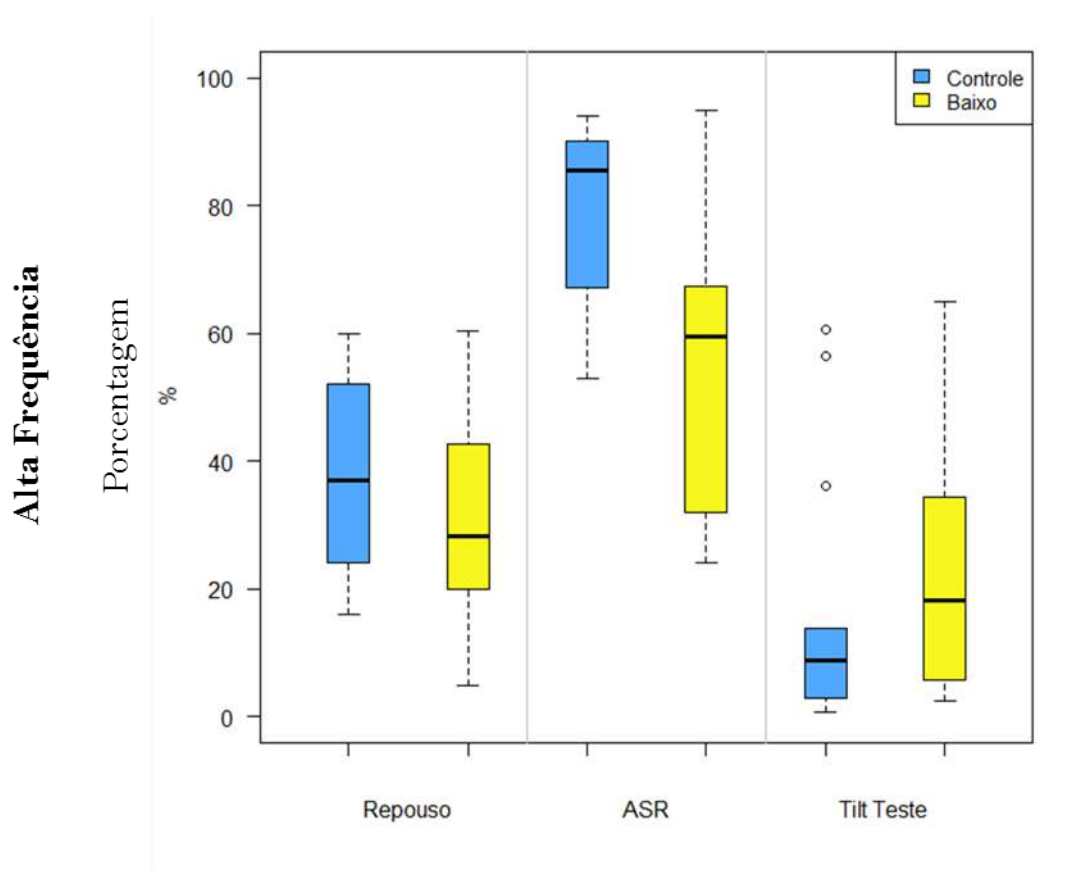


Figura 11. Box-plot de Grupo Não Chagásico vs Grupo Baixo Risco do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ASR e Inclinação). Alta Frequência representa componente Parassimpático

Na figura Nº.12, observamos a Rel BF/AF mostra a avaliação do equilíbrio simpático/parassimpático (BF/AF) no Repouso, na manobra de ASR e na Inclinação dos indivíduos Não Chagásicos comparados com o grupo de baixo risco tendo o repouso como estado basal. Observa-se no repouso que o grupo baixo risco manifestaram equilíbrio

simpático/parassimpático inferior ao grupo Não Chagásico, este comportamento se manifesta durante a ASR e na Inclinação. De modo que, o grupo de baixo risco apresenta equilíbrio simpático/parassimpático (BF/AF) inferior ao grupo Não Chagásico manifestado nos 3 períodos (Repouso, ASR e Inclinação)

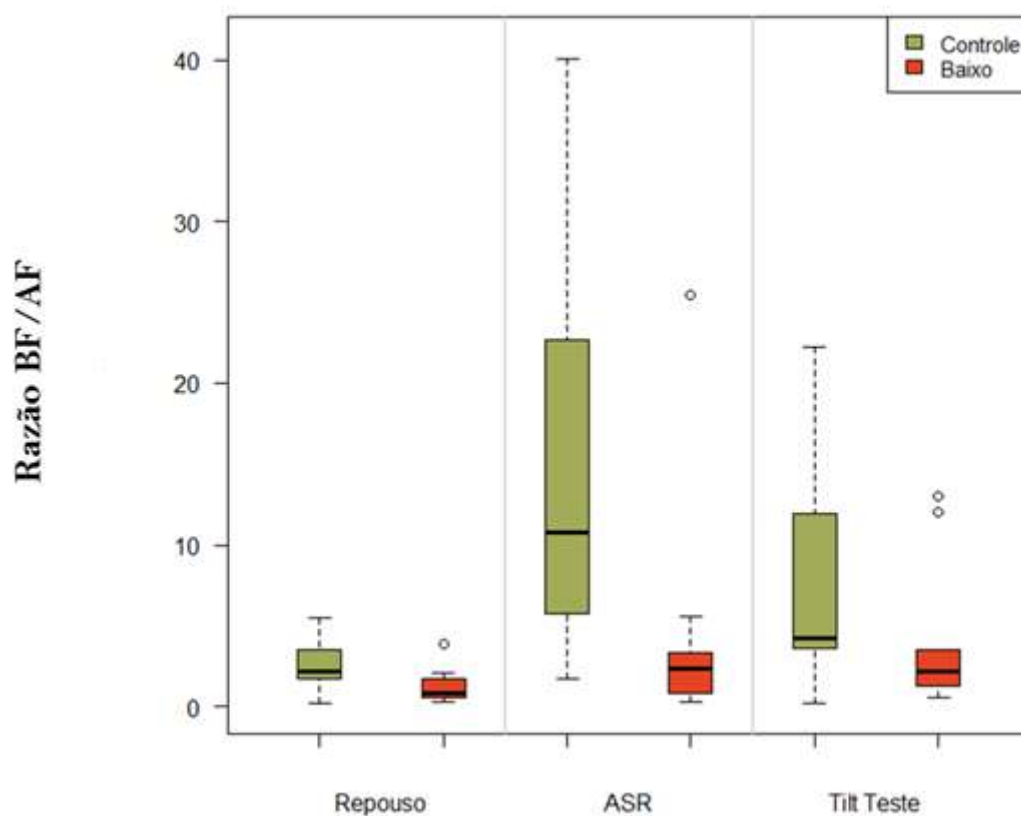


Figura 12. Box-plot de Grupo Não Chagásico vs Grupo Baixo Risco do componente AF, nas diferentes manobras (Repouso, ASR e Inclinação) Razão Baixa Frequência entre Alta Frequência representa equilíbrio simpático/parassimpático

7. DISCUSSÃO

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 que seria esperado. De maneira geral, os pacientes do grupo de baixo risco apresentam sempre melhores resultados que os do intermediário e do grupo de alto risco, no caso dos pacientes do grupo alto risco apresentam sempre resposta contrária à esperada. Enquanto, comparado o grupo Não Chagásico e o grupo baixo risco, a resposta do baixo risco sempre foi inferior, inferindo, então que existe um comprometimento do grupo.

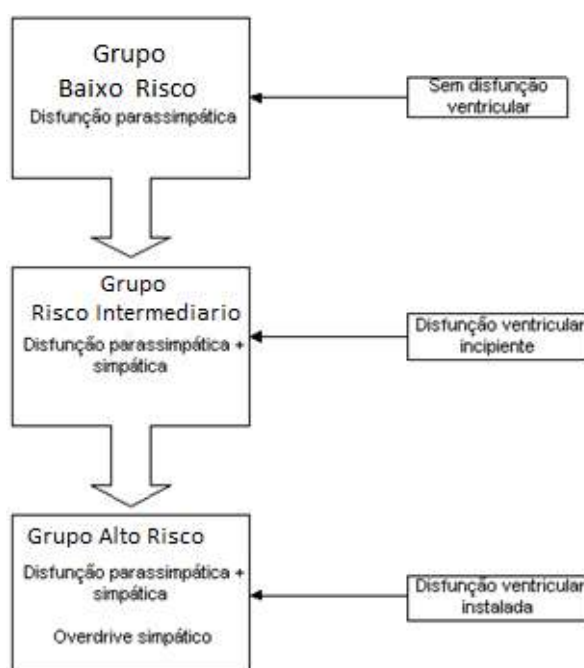
A análise primária deste resultado parece mostrar, de certa forma, uma depleção vagal progressiva característica da evolução natural da cardiopatia chagásica mesmo no grupo de baixo risco, ou seja, os pacientes estariam “não protegidos” pela ação parassimpática. Também, observa-se comprometimento progressivo do componente simpático de menor grau para maior grau à medida que aumenta o grupo de risco. Estes achados permitem acreditar a existência de uma provável associação (não causalidade) de disautonomia e morte súbita encontrada no escore de risco de Rassi (62% do modo de morte) e pode vir a contribuir no mecanismo arritmogênico na cardiopatia chagásica, mas estudos clínicos futuros com robustez no delineamento são necessários para responder esta pergunta.

O dado com maior relevância e que chama a atenção, seria o comprometimento do componente parassimpático e do equilíbrio simpático/parassimpático no grupo considerado de baixo risco pelo escore de Rassi. Sabe-se que os pacientes do grupo de baixo risco tem um processo inflamatório crônico e ativo, persistente e comum num 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 clínico, 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 súbita 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 apresentaram uma resposta inversa à esperada, 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 com doença de Chagas (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 autônomo na cardiopatia chagásica crônica se dariam na sequência 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 cardiotóxicos 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 10. Em relação ao grupo de alto risco, foi observado uma relação baixa/alta (equilíbrio simpático/parassimpática) 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 grupos semelhantes de comprometimento miocárdico e comparou-os a controles normais e a portadores de insuficiência cardíaca não-chagásica. Concluíram que os pacientes com doença de Chagas com 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 dissertação, 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 dissertação verificou-se o comportamento da relação BF/AF e AF entre os pacientes com doença de Chagas e os não chagásicos, observando-se diferenças. 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. Reafirmando os resultados encontrado na nosso estudo.

Quanto as medicações usadas pelos pacientes, especificamente β -bloqueadores, IECA e amiodarona, as mesmas foram usadas para controle das complicações de acordo com o preconizado na literatura para pacientes com doença de Chagas 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 β -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. Com respeito a uso de amiodarona, existem controvérsias sobre como poderia influenciar na variabilidade da frequência cardíaca. Alguns estudos como Rohde et al. demonstraram que os índices de VFC (pNN50 e rMSSD) podem ser reduzidos, mas a Força Tarefa (2006) afirma que em estudos realizados não teve reporte de influenciar especificamente teste com domínio de frequência. Acreditamos que nosso grupo não foi influenciado, já que o grupo com maior número de indivíduos com uso de amiodarona, apresentou uma resposta contrária à esperada, em lugar de uma resposta reduzida.

8. 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 significativamente 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 a intenção seria selecionar 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, fazendo do grupo estudado, um grupo com melhores condições que a maioria de indivíduos com doença de Chagas, outra forma de exclusão seria 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 intolerância 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 ser excessivo, motivando a interrupção precoce do exame. Aachamos que o numero de pacientes não interferiu nos resultados uma vez que conseguimos observar o comportamento dos parâmetros aferidos, os resultados apresentados permitiram a comparação do grupo com doença de Chagas nos diversos estágios de risco assim como os grupo de baixo risco e controle.

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 distúrbios 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 o maior grupo de pacientes (baixo risco) é representativo da população encontrada nos ambulatórios de doença de Chagas, tanto na área urbana como na área rural.

O numero reduzido de pacientes nos grupos de risco intermediario e alto risco refletem a gravidade da cardiopatia chagásica como já descrita por varios autores. Acreditamos que nosso resultado não foi alterado em função deste número de pacientes uma vez que a modelagem aplicada mostrou diferenças das variaveis 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 intracavitarios 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 concordancia 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 estudos electrofisiológicos (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)

9. CONCLUSÕES

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 a ASR e o teste de inclinação, indicando assim que à alteração morfológica cardíaca corresponde a uma alteração neural funcional detectável.

10. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO

Dada a magnitude do problema e os resultados modestos adquiridos na redução de morte súbita na população em geral de pacientes com doença de Chagas, onde uma relação perversa esta presente, ou seja, um grande número absoluto de chagásicos são acometidas de MSC que aparentemente se apresentam como normais (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, essas 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 com doença de Chagas com indicação para aplicar os criterios 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.

O objetivo futuro seria, caracterizar a base autonômica de mecanismos arritmogênicos e a atividade biológica de autoanticorpos circulantes (IgG) contra receptores muscarínicos, podendo ser neutralizadas por peptídios sintéticos correspondentes ao epítipo funcional (PEDROSA, 1998), medidas terapêuticas profiláticas com tais peptídios poderiam prevenir o desenvolvimento da disautonomia chagásica cardíaca.

11. REFERÊNCIAS

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.

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. Development and validation of Rassi Score.pdf. **The New England Journal of Medicine**, 2006.

ANIS RASSI JR, S. G. R., ANIS RASSI. Sudden Death in Chagas' Disease. **Arq Bras Cardiol**, v. volume 76, n. (nº 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.

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.

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 Cardiologia**, 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 Cardiologia**, v. 60, p. 151-155, 1993.

CAMPOS, M. C. D.; PEDROSA, R. C. Avaliação comparativa entre o teste de esforço e o Holter na detecção de arritmias na cardiopatia chagásica crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 5, Sept./Oct. 2004.

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 miocardico 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.

CASADO J, D. D., DONIS JH, TORRES A, PAYARES A, COLMENARES R, GOTTEBERG 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.

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. Disfunção autonômica e anticorpos contra receptores anti-m2 e anti-β1 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.

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. **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. 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. 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. 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. 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.

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.

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. 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.

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

HASSLOCHER-MORENO, A. et al. Mecanismo de Morte e Grau de Acometimento Miocárdico na Fase Crônica da Doença de Chagas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 20, n. 2, p. 133-139, mar/abr 2007.

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. 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.

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.

LARANJA, F. Clinical aspects of Chagas' disease. **RevBrasMed**, v. 10, n. 7, p. 482-91, 1953.

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. **Cardiopatía 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. 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.

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 cardiopatía chagásica crónica. **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.

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.

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

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' diseases. Echocardiographic study. **Arq Bras Cardiol.**, v. 49, n. 4, p. 217-20, 1987.

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.

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

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. 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. 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.

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. Cardiopatía 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.

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.

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. C. J. D. 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.

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.

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.

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. **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. S. et al. Incidência e preditores de morte súbita na cardiopatia chagásica crônica com função sistólica preservada. **Revista da SOCERJ**, v. 18, n. 5, p. 457- 463, 2005.

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- N° Prontuário

03- Data de Nascimento

04-Data da Avaliação Inicial

05- Sexo

(1) Masculino (2)Feminino

06-Índice de massa corporal (peso/altura²)

Historia Prévia

0-Não

1-Sim

09-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 2° Mobitz II ou BAV 3°

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 1º e/ou 2º grau

29-BRE

30-Área Eleticamente 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 > 10/hora

MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DO ECG DURANTE EXERCÍCIO

Data

|_|_|_|_|_|_|_|

(1)-Surgiu(2)-Ausente (3)-Aumentou (>10%/30seg qualquer/reposou)
(4)-Diminuiu (<10%/30seg qualquer/reposou) (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
- 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

bebida ou parar de beber

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 participarem 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 podem 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 realizadas 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 é 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 ultima 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 Nº255 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

Title: Dysautonomy in different death risk groups (Rassi score) in patients with Chagas Heart Disease

Authors

Catherine Masiel Merejo Peña M.D: Michel Reis Silva MSc,PhD : Basílio de Bragança Pereira MSc,PhD : Emília Matos do Nascimento MSc,PhD: Roberto CouryPedrosa M.D, MSc, PhD

Cardiology Department, Clementino Fraga Filho University Hospital / Cardiology Institute Edson Saad – UFRJ, Alberto Luiz Coimbra Institute of Graduate Studies and Research in Engineering, Federal University of Rio de Janeiro

Abstract

Background: It has been difficult to prove that the “catecholamine-induced cardiomyopathy” contributes in the mechanism of sudden cardiac death in Chagas heart disease. Also, it’s almost impossible to rule out the possibility that the same is not involved in the process. More importantly, the vagal-cholinergic pathway in the cardiac ventricle plays a key direct role in the prevention of the initiation of complex ventricular arrhythmias, including non-sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation responsible for sudden death.

Objective: To determine frequency of parasympathetic autonomic indices among the different groups of risk of cardiovascular death and sudden death when stratified by Rassi score.

Methods: We selected patients with Chagas' heart disease and divided into 3 risk groups by Rassi score compared them with each other. And the low risk group was compared with a Non Chagas group (similar age and gender). All were subjected to analysis of heart rate variability (HRV) during controlled breathing (RSA) and tilt table passive test (tilt test). HF and LF / HF ratio were the evaluated parameters. Presentation of the results was by box-plot.

Results:It was observed that the parasympathetic and sympathetic component were compromised, when the risk group increased the response is worse to the stimulus (RSA or Tilt). Also, the low risk group was compromised, when compare to Non-Chagas group.

Conclusion: The loss of parasympathetic modulation was present in all Rassi risk groups, including the low-risk, indicating that a myocardial morphological change represents a detectable neuro-functional change.

Keywords:Chagas heart Disease / Chagas disease / dysautonomia / heart rate variability / sudden death

Introduction

Chagas disease caused by *Trypanosoma cruzi*, is a serious health problem in Latin America and emerging disease in non-endemic countries. In recent decades, the epidemiological profile has changed due to migration, which has led to the globalization of the disease. There are a significant number of infected patients, statistics show 21 million infected only in South-America^[1].The disease has acute and chronic phases characterized by distinct signs and symptoms, separated by an indeterminate period. Generally the chronic phase begins with no heart symptoms and no electrocardiographic or radiologic changes what characterizes the indeterminate form. Most of these individual will have a normal life for decade and an excellent prognosis^[2,3]. Nevertheless, about 20–30 % of them, 10–30 years after infection, will develop lesions clinically manifest, mainly in the heart with a presentation that is usually mild (annual incidence of 1.85%)^[4]

With an annual mortality rate of 39/1000 patients and of annual sudden cardiac death rate of 24/1000 patients in the cardiac form of the disease^[5], according to Laranja^[6] for every

chagasic patient with evidence of cardiac involvement we should consider the potential risk of sudden death.

Sudden cardiac death caused by an arrhythmogenic event is described as the main cause of death in patients with Chagas disease in cardiac form^[5], several authors have search markers to identify patients who are at risk^[7,8] among the markers, it has been described the QT dispersion (indirect marker of vagal dysautonomy)^[9]. Because there is a potential association between cardiac autonomic modulation and ventricular arrhythmia and mortality in other clinical situations^[10-12], many researchers believe that abnormalities of the autonomic nervous system may have a pathophysiological role in the genesis of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with Chagas.^[13,14,22]

Knowing the cardioprotective function of the parasympathetic system^[15] the pathological change in the intertruncal plexus in patients with Chagas disease^[16], in addition to studies of heart rate variability (HRV) which are reproducible cardiovascular autonomic function marker^[17] the present study was to identify if there is change in the autonomic vagal modulation by HRV (with parasympathetic maneuvers (RSA) and sympathetic stimulation (passive tilt 70 °)) in patients with Chagas heart disease classified in different risk group by the score of Rassi since the sudden death occurred in 62 % of them.

Method

This is a consecutive case series study conducted from May / 2015 to June / 2016. The study included patients away from an endemic area for more than 20 years, all the patient are older than 20 years and also were in active and regular continuous assesment in Chagas Cardiomyopathy clinic of Clementino Fraga Filho University Hospital (HUCFF-UFRJ). They had an etiologic diagnosis of Chagas disease in cardiac form and the following tests in their clinical record: an electrocardiogram, chest radiography. unidimensional and bidimensional echocardiography with Doppler (ECHO) and a 24 hour-Holter, all the testes had less than six months of difference between them.

The study excluded patients with ischemic heart disease or other cardiac diseases; frequent cardiac arrhythmias and / or non-sinus rhythms; diabetes mellitus; Parkinson's disease and neuropathies; patients with medications that could interfere with the cardiovascular system, chronic pulmonary obstructive disease, thyroid dysfunction or kidney disease, pregnancy, alcoholism and smoking.

From 210 patients selected, 60 of them were included after applying exclusion criteria. All had a clinical history, physical examination and the following standard tests: complete blood count, thyroid stimulating hormone (TSH) serum levels, free T4 serum levels, glicose, potassium, urea and creatinine. On Holter was considered non-sustained ventricular tachycardia (NSVT), the ECHO were considered any segmental wall motion abnormality and/or any ventricular dysfunction, in the electrocardiogram (ECG) the presence of sinus bradycardia - HR <50 heart beats, primary repolaritazion alterations, incomplete or complete block of any branch, atrioventricular block in any degree, ventricular premature beats monomorphic or polymorphic, electrically inactive area and non-sustained ventricular tachycardia and in the chest radiography the cardiothoracic ratio >0.50. The diagnosis of Chagas heart disease was considered after the presence of two different positive serum tests ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) and Indirect Immunofluorescence (IFI) and the typical finding in Chagas Cardiac form in the ECG and ECHO.^[5]

Fourteen healthy volunteers were the controls group. All them were examined and had the same lifestyle, habits and physical activity patterns without the use of any drug.

The study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the institution under No.44050415.1.0000.5257 and all patients signed an informed consent term in accordance with current legislation and the rules of HUCFF-UFRJ REC.

Both groups were submitted to tilt test. The HRV was analysed on the electrocardiographical register obtained at rest and after simple maneuvers designed to elicit sympathetic-parasympathetic responses. This analysis was performed according to ethological standards recommended by the Task Force on Heart Rate Variability^[17]. The patients were instructed to come at morning, they should have 6 hour fasting and were led to an acclimatized room where they laid on a hospital bed and were monitored with disposable electrodes in Fran's orthogonal derivations. The signals were collected and store in a personal computer. The software used to process the data was the BiopotentialsCaptation System, developed by Barbosa in 1997^[18] which allows the examiner to eliminate QRS complexes with artifacts that can injure the measure of HRV in the electrocardiographic tracing^[18]. The method was validated for reproducibility in the same publication^[18]. The test was performed over 3 stages - respiratory sinus arrhythmia (RSA), rest and passive tilt test at 70 degrees. After 10 minutes of rest the patients were submitted to the RSA maneuver, with a controlled respiratory rate of 12 incursions per minute (during two minutes) which induced a vagal response^[19]. They continued in the supine position between 15 and 20 minutes until the twentieth minute in which the HRV was analyzed without none stimulus, when the bed was tilted to 70 degrees, and sympathetic response was assessment until the 25 minutes^[20]

HRV was analyzed in the frequency domain. The high frequency were evaluated (HF) in percentage terms - that is the vagal component of cardiovascular autonomic nervous system, and low / high ratio (Rel LF / HF) - which expresses the balance between the sympathetic and parasympathetic component. The high frequency and low frequency were measured in standardized units that indicated the relative value of each component relative to the total spectrum power^[17]. Vagal reserve was evaluated by the increase in HF (percentage terms) during RSA, comparing it to Rest. The vagal modulation to the sympathetic stimulation was calculated by the increase in the ratio LF/ HF in the first five minutes of passive tilt compared to the Rest.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software Core Team (2016). The Chagas risk groups were compared using box-plot. Also, Low risk group was compared with a Non-Chagas group (using the same age and gender) in box- plot graphic.

Result

Sixty patients with Chagas Heart disease (22 men and 38 women, aged between 36 and 89 years, medium 63 years) participated of the study. The body mass index was below 30 kg/m² for all subjects. All subjects were with TSH serum level in the normal range, with an average value of 2.67 mIU / L and a Hemoglobin with a average of 13 g/dL. The patients were stratified according to Rassi risk score. After Rassi criteria, 42 patient were in Low Risk group, 9 patients were in Intermediate Risk Group and 9 patients were in High Risk Group. (See Table 1)

Table 1: General Information, Medical Treatment, ECG and Echocardiographic changes Chagasic group

Patients General Characteristics				
		Low N:42	Intermediate N:9	High N:9
Age	Min – Max	41-87	36-89	50-74
	Medium	63	64.5	63
	Average	63.29	62.4	62.3
Gender	Female	13	7	5
	Male	29	2	4
Hypertension	Yes	19	7	5
	No	23	2	4
Diabetic	Yes	4	1	2
	No	38	8	7
ECG	PRA	20	9	9
	LAHBB	11	3	2
	RBBB	7	1	2
	RBBB + LAHBB	4	5	3
	AVB 1°+ RBBB + LAHBB	0	0	2
ECOTT	Normal	37	5	0
	Segmental wall motion abnormality	5	4	9
	LVEF< 50 %	0	4	9
	LVEF> 50 %	37	4	0
Medical Treatment	Beta blocker	33	8	7
	ACEI	12	6	6
	ARB	1	2	3
	Diuretics	10	5	8
	Amiodarone	0	1	4
	AAS	0	0	5
RASSI Score		Low N:42	Intermediate N:9	High N:9
Funcional Class (NYHA)	I	22	2	0
	II	20	4	0
	III	0	1	6
	IV	0	2	3
Cardiomegaly	Yes	0	5	8
	No	42	4	1
Segmental or global Abnormality of LV	Yes	3	6	9
	No	39	3	0
NSVT	Yes	0	2	4
	No	42	7	5
Gender	Male	13	2	5
	Female	29	7	4
ECG	QRS with Low voltage	0	1	4

*PRA: Primary Repolarization alterations / LAHBB: Left anterior hemi-branch block/ RBBB: Right brach block bunch/ AVB: atrio-ventricular block / LVEF: left ventricular ejection fraction / ACE I : Antagonist covert enzyme inhibitors/ ARB: Angiotensin II receptor blockers

Of the 38 patients with primary repolarization alterations in ECG, 21 (55%) patients showed normal echocardiogram, 18 patients with segmental wall motion abnormality on echocardiogram half showed LVEF>50%. All patients were using medication prior to the study at least for 6 months, the beta-blocker and ACEI were the most widely used drugs.

Figure No. 1 shows the parasympathetic HF component in Rest, the RSA and Tilt of Chagas patients in different risk groups by Rassi score taking Rest as baseline. In the RSA maneuver, that represents the parasympathetic stimulation, it is observed that the Low and the Intermediate risk group, an increase in its activity, while a high group the parasympathetic stimulation showed a decrease. Of the 3 groups the low risk group had the better response. In the Tilt, the sympathetic stimulation maneuver, it is observed that the low and the intermediate risk groups decrease its activity, but a activity is lower in the intermediate group compared with the low group, while the high group increased its activity. Again, the low risk group also had the better response. In other words, the parasympathetic component is clearly compromised in the High risk groups, the response is contrary to the expected response in the RSA and Tilt inclination, while the Low and Intermediate risk group, manifests a response to the stimulus similar to the one expected, between them the Low group has a better response. That means that when the risk group increases the individual gets the worst parasympathetic response to the stimulus, in either the RSA or the Inclination.

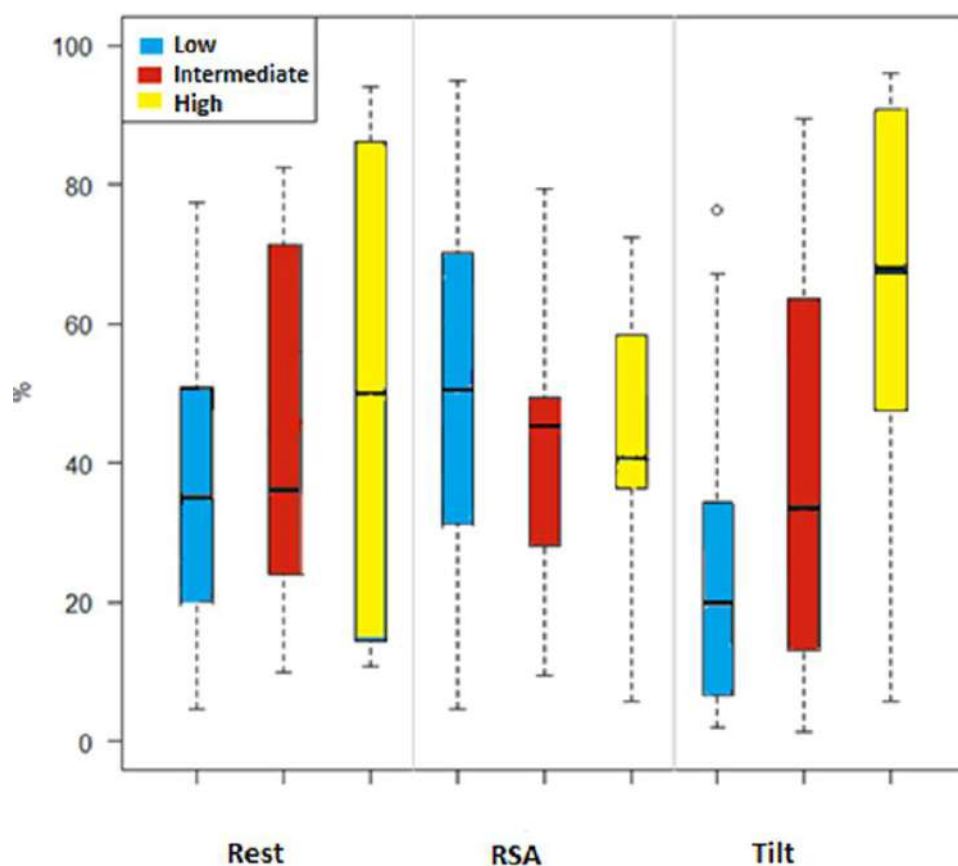


Figure 1: Box-plot of Chagas Group (Low-Intermediate-High) AF component in the different maneuvers (Rest, RSA and Tilt)

Figure No. 2 shows the assessment of balance sympathetic / parasympathetic (Rel LF / HF) in Rest, the RSA maneuver and Tilt inclination of Chagas patients in different risk groups by Rassi score with the Rest as baseline. It is observed at Rest that the group of patients with Chagas disease showed lower balance sympathetic / parasympathetic as the risk group increased. In RSA maneuver and tilt inclination the behavior of balance sympathetic/ parasympathetic was the same as at Rest. In other words, the sympathetic and parasympathetic components are compromised in all 3 groups of Chagas' Rassi risk and as the risk group increases, this compromise increased.

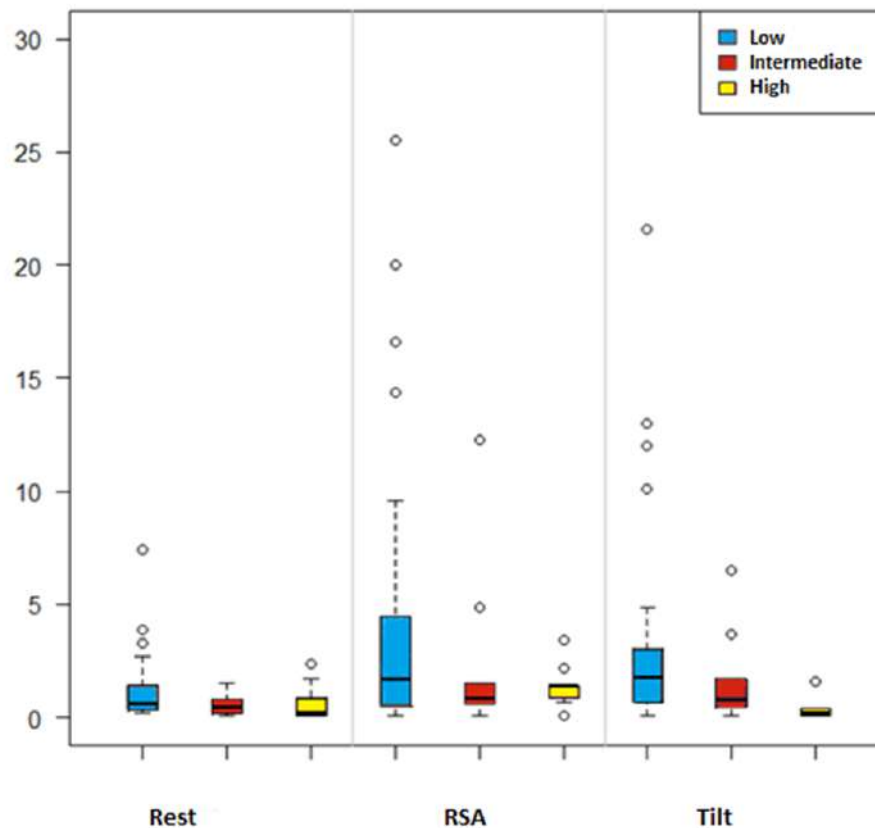


Figure 2: Chagas Group (Low-Intermediate-High) of the LF / HF component in different Manouever (Rest, ARS and Tilt)

We evaluated the variables HF and rel LF/ HF of the low risk group and the non-Chagas group (this group was paired by gender and age with the Low risk Chagas group). We observed in Figure 3 the variable HF in the Rest, RSA and Tilt period. At Rest, the Non-Chagas group presented an increased parasympathetic state compared to the Low Risk Group. When we evaluated the variable AF in the period of RSA, parasympathetic stimulation, we observed that the response to the stimulus of the Non- Chagas group was superior compared with the Low Risk group. In the Tilt period, sympathetic stimulation, we observed that there was a decrease of the response in both groups but was marked in the Non-Chagas group, so that show still there is a parasympathetic response in the Low risk group, this response is compromised. In other words, the Low Risk group has lower parasympathetic reserve than the Non Chagas group manifested in the 3 periods (Rest, RSA and Tilt)

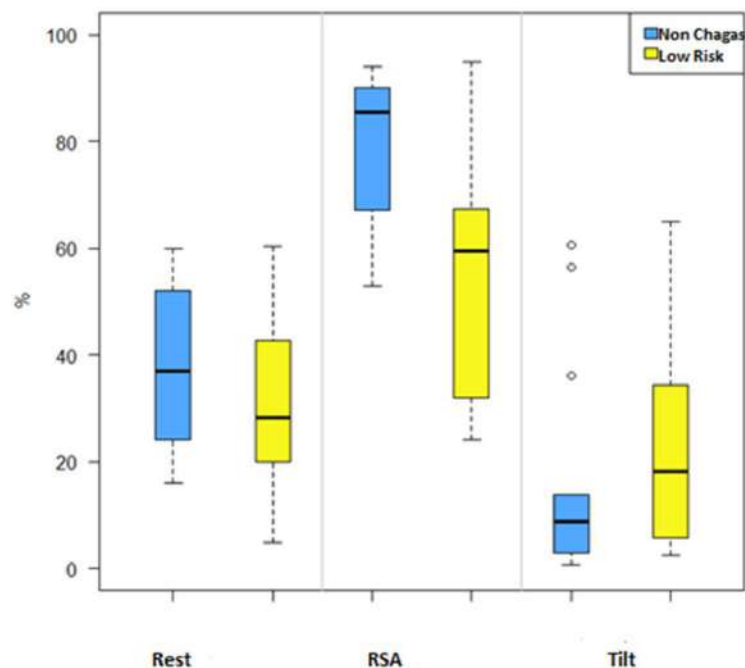


Figura 3. Box-plot of Non -Chagas Group and Chagas Low Risk group, the HF component in the different maneuvers (Rest, RSA and Tilt)

In Figure 4 we observed Rel HF/LF shows the evaluation of the sympathetic / parasympathetic (HF/LF) balance in Rest, in the RSA and in the Tilt of Non-Chagas individuals compared with the Low Risk group with Rest as baseline. It is observed in Rest that the group of Chagas patients showed sympathetic / parasympathetic balance inferior to the Non-Chagas group, this behavior is manifested during RSA and Tilt. These demonstrate the imbalance sympathetic/parasympathetic (HF/LF) present in the Low Risk group presented in the three periods (Rest, RSA and Tilt).

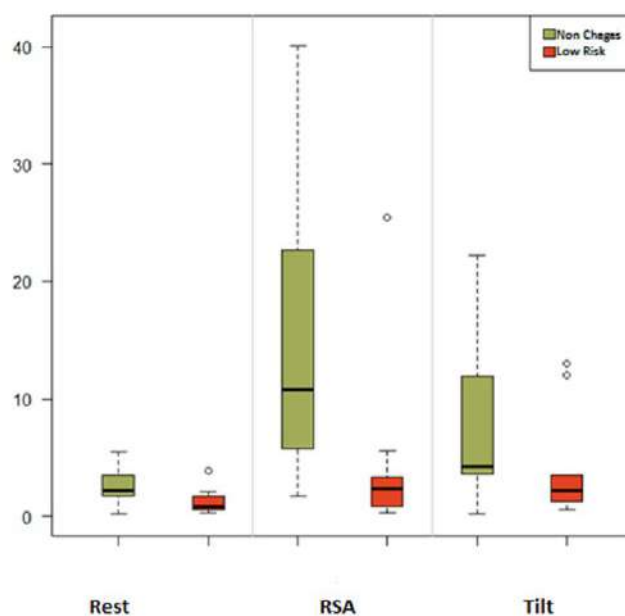


Figura 4. Box-plot of Non -Chagas Group and Chagas Low Risk group, the Rel HF/LF component in the different maneuvers (Rest, RSA and Tilt)

Discussion

In the present study, the analysis of heart rate variability in different Rassi risk groups showed that in the studied parameters, there is a behavior that can be expected^[21,22]. In general, in the measured parameters was observed that Chagasic cardiac patients in high risk groups have opposite behavior after stimulation that the one expected, the low-risk group of patients have an expected result and always better than the Intermediate and high group of risk. This demonstrates that high group doesn't have a correct parasympathetic response while the Intermediate and Low Risk group have a parasympathetic reserve and bigger in the low risk group that reacted when stimulated, but when this last group is compared with non Chagasic individual, it demonstrated that a parasympathetic response in low risk group is also compromised.

The primary analysis of this result seems to show, in a way, a vagal progressive characteristic depletion of the natural evolution of Chagas disease even in the low risk group, i.e., these patients would be "unprotected" by the parasympathetic cardio protection action^[15]. These findings infer a possible association (not causality) of dysautonomia and sudden death found in the risk score Rassi (62% of the mode of death)^[5], also can explain its potentially contribution in arrhythmogenic mechanism in Chagas heart disease, but this question only would be answered with future clinical studies with robust designs. The fact that draws major attention is that the parasympathetic component and balance sympathetic / parasympathetic (of the) group considered low risk by Rassi score is already compromised.

The analyzed parameters of heart rate variability, i.e., HF and LF / HF ratio showed a difference behavior between the Rassi risk groups. As recommended by the Task Force of the European Society of Cardiology (1996)^[17], they should be interpreted as the parasympathetic-sympathetic balance operating in the heart. The low-risk group of patients would then be "unprotected" in function of the parasympathetic depletion, but subject to a more subtle parasympathetic-sympathetic imbalance, possibly resulting from the concomitant sympathetic denervation at this stage of the disease which, in turn, is a consequence of not compromised myocardial muscle^[22]. Nevertheless, it is known that patients in the low risk group have a chronic active persistent inflammatory process, and with a certain degree of myocardial damage - segmental left ventricular dyskinesia and possibly some degree of myocardial remodeling - responsible for neuro- hormonal activation.^[23] Similarly, from clinical point of sight, some authors point out that on this group of patients the sudden death may be present.^[7,24]

In High-risk group of Rassi, consisting of patients with greater myocardial damage, HF and LF/HF ratio, both were opposite than the low risk group. This may be explained by the intense autonomic denervation of both, sympathetic and parasympathetic, where the heart would act as a not innervated organ^[22]. It is believed that biological and morphological adaptive mechanisms (cardiac remodeling) are activated when initial myocardial damage reaches a critical threshold of about 20% of the heart muscle^[25]. The presence of extensive areas of fibrosis induces cardiac enlargement and causes an increased expression of biologically active molecules (neurohormonal activation, i.e. norepinephrine and angiotensin II). Therefore, neurohormonal activation is directly related to the size of the heart and the state of the sympathetic tone of the patient^[22]. According to some authors^[22,26-28], the increase in catecholamines serum levels might be responsible for complex ventricular arrhythmias observed in this groups of Chagasic patients.

Another possible justification for the behavior of the heart rate variability parameters observed in this study would be the time of installation of neurohormonal mechanisms (ie, norepinephrine and angiotensin II). Since the neurohormonal activation is detected early in the

natural history of Chagas disease, specifically in patients with non-apparent heart disease (ventricular remodeling already established but clinically unapparent) ^[25, 28] it is plausible to think that in the active ventricular remodeling, the sympathetic nervous system, initiates and perpetuates the vicious cycle of catecholamine to its cardiotoxic effects through depletion of cardiac neuro-transceivers ^[21,22,28]. The results obtained in this study corroborate this line of thought: there was already initially a parasympathetic change (HF) in the low risk group where sympathetic action is still almost full functional and myocardial damage appears in some segments of the myocardial muscle. In the intermediate group, where the myocardial damage is greater, probably there is a parasympathetic denervation that occurs at the same degree of sympathetic denervation causing a subtle imbalance, as shown by the LF/ HF ratio in figure 13. Regarding to the high-risk group, a LF/ HF ratio (sympathetic / parasympathetic balance) was lower than all other groups, possibly explained by the intense autonomic denervation due the neuro-hormonal organ are very low by stimuli exhaustion, making the heart to function as a nerveless organ ^[22,28]. Reinforcing these results, Pedrosa and his group ^[29] investigated the excretion of urinary norepinephrine in a similar group of myocardial damage and compared them with normal controls and patients with non-chagasic heart failure. They concluded that the chagasic in higher myocardial impairment group (similar to the high-risk group of this study) had norepinephrine levels similar to normal and that only patients with non-Chagas' heart failure had increased excretion of this neurotransmitter.

The medications used by patients, specifically β -blockers, ACE inhibitors and amiodarone, all of them used to control the complications according to recommendations in the literature for chagasic patients in cardiac form ^[30], the decision of drug treatment was within a clinical context and not for treatment specially of arrhythmias. In fact, the use of these drugs could modulate the neuro-hormonal response of patients, however, we think that the results of this study have not been changed since the autonomic assessment occurred with all patients already using previously them for six months.. Nevertheless, La Rovere et al ^[31] show that the variability of heart rate was not affected by the use of β -blockers in patients with heart failure, this also was corroborated by the Task Force ^[17] pointing out that, in the experimental model, the HRV was not influenced by the use of beta blockers and amiodarone.

Clinical Relevance: Given the magnitude of the problem and the modest results obtained in the reduction of sudden death in the general population of Chagas disease, where a perverse relationship is present, i.e., despite of the modern methods of treatment, a large absolute number of apparently normal Chagas disease patients (2,4%/year) are affected by sudden cardiac death ^[5].

The results presented in this study showed that a HFV can discern patients of different groups according to the presence and severity of dysautonomy. This is one more fact that demonstrates the uniqueness of Chagas disease and points out the need to try to identify subgroups of sudden death risk patients that would be potential candidates for a more intensive prevention strategy. We express this opinion since this study has already evidenced the impaired autonomic nervous system in the low risk group by Rassi score. Nevertheless, to achieve further improvements in patient survival, new therapeutic strategies are required. In this context, arrhythmogenic significance of cardiac autonomic dysfunction (mismatch between sympathetic and parasympathetic cardiac inputs rather than denervation) is a critical issue, yet open to speculation, representing a question that remains to be fully clarified, even though more than a century has passed since the discovery of the disease.

A relevant and often ignored facet of chronic chagasic disease is the presence of agonistic autoantibodies against G-protein coupled receptors, such as those against the muscarinic and the

beta-adrenergic receptors, which are found in nearly all cardiac chagasic patients with cardiac autonomic dysfunction. Pedrosa and group ^[32,33] and others ^[34] have extensively characterized these antibodies and shown that they can modulate electrogenesis and impulse conduction in isolated hearts. Both classes of antibodies are regarded as “drivers” of cardiac arrhythmia in chagasic cardiomyopathy. Consequently, to counteract the arrhythmogenic potency of agonistic antibodies against G-protein coupled receptors, strategies that focus in removal of these antibodies, either by whole immunoglobulin G apheresis or drug treatment for in vivo antibody neutralization, could be helpful for chagasic patients with complex ventricular arrhythmias that are refractory to conventional treatments ^[35].

Limitations: The selected individuals in the intermediate and high risk were a small number of patients. This reflects the severity of Chagas disease. We believe that our result was not changed since was shown significant differences in the variables analyzed between these groups.

Another limitation was the fact that sinus node was not studied by Electrophysiological study (EEF). Normally this test is performed to evaluate the intrinsic heart rate in Chagas patients (this test reflects direct injury to the sinus node) and there were not criteria to perform this invasive and risky methods so we prefer not espouse our patients. Unfortunately it was not possible to separate patients with direct injury in the sinus nodule of those who had only extrinsic nodal lesions (changes that reflects the autonomic nervous system in the sinus nodule, which was the objective of the present study). This lack of knowledge could explain the bigger compromise in the high risk group, since these sinus dysfunction are related to myocardial injury and not to the change of autonomic nervous system. However, studies showed in chronic Chagas patients that the relationship between the presence of agonist antibodies against muscarinic receptors is independent of cardiac impairment, age and clinical heart failure ^[32,33]

Conclusion

The loss of parasympathetic modulation was present in all RASSI risk groups, including the low-risk group during the tilt test, indicating that the myocardia morphological change represents a detectable neuro-functional change.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest

Financing source

This study had no external funding sources.

References

1. Organization, W.H., First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. World Health Organization, 2010: p. 1-172.
2. Rassi A, Rezende JM, Luquetti AO, Rassi A Jr (2010) Clinical phases and forms of Chagas disease. In: Telleria J, Tibayrenc M (eds) American trypanosomiasis (Chagas disease). One hundred years of research, 1st edn. Elsevier, Burlington, pp 709–741
3. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, for the Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:767–76
4. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, de Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Murphy EL. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive blood donors. *Circulation*. 127:1105–1115, 2013
5. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:799–808
6. Laranja FS. Clinical aspects of Chagas' disease *Rev Bras Med*. 1953; 10(7):482-91
7. A.C.J. de Souza, G. Salles, A.M. Hasslocher-Moreno, A.S. de Sousa, P.E.A.A. do Brasil, R.M. Saraiva, et al., Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chagas heart disease, *Int J Cardiol* 187 (2015) 700–704;
8. P.R. Benchimol-Barbosa, B.R. Tura, E.C. Barbosa, B.K. Kantharia, Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease: the SEARCH-RIO study, *Braz J Med Biol Res* 46 (2013) 974–984)
9. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003;108:305–312.
10. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262. Armonk, NY: Futura, 1995:33–46.
11. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510–1516
12. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990 Oct;39(10):1177-81
13. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2016 Jul 5.
14. Saenz LC, Corrales FM, Bautista W, Traina M, Meymandi S, Rodriguez DA, et al. Cardiac sympathetic denervation for intractable ventricular arrhythmias in Chagas disease. *Heart Rhythm* 2016. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.014).
15. G. Andre Ng. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Exp Physiol* 99.2 (2014) pp 295–299)

- 16 James, TN; Rossi, MA; Yamamoto S. Postmortem Studies of the Intertruncal Plexus and Cardiac Conduction System From Patients With Chagas Disease Who Died Suddenly. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 47: 258-275, 2005
- 17 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* **93**, 1043-1065.
- 18 Barbosa, P.R.B., Barbosa Filho, J., Cordovil, I., Medeiros, A.B. & Nadal, J. (2000) Phase response of the spectral coherence between heart rate variability and ventricular repolarization duration in normal subjects. *Computers in Cardiology* 27, 159-162
- 19 Bainbridge, F.A. (1920) The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol Lond* 54, 192-202.
- 20 Wieling, W., Borst, C., Karemaker, J.M. & Dunning, A.J. (1985) Testing for autonomic neuropathy: initial heart rate response to active and passive changes of posture. *Clinical Physiology* 5 (suppl.), 23-27
- 21 Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC & Simoes MV (2007). Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 115, 1109–1123
- 22 Junqueira Jr LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45:243-252
- 23 M. P. Ribeiro Machado and V. J. Dias da Silva. Autonomic neuroimmunomodulation in chagasic cardiomyopathy. *Exp Physiol* 97: 1151–1160, 2012
- 24 Lopes, E.R., Sudden death in patients with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1999. 94(suppl.1): p. 321-3.
- 25 Dávila Spinetti, D.F., G. Inglessis, and C.A. Mazzei de Davila, Miocardiopatía chagásica y el sistema nervioso autónomo. *Estudios clinicos. Archivos del Instituto de Cardiología del Mexico*, 1999. 69 (1): p. 35-39.
- 26 Köberle F. Cardiopathia parasymphaticopriva. *München Med Wschr.* 1959;101:1308 – 1310
- 27 Oliveira JSM. Cardiopatía “chagásica” experimental. *Rev Goiana Med.* 1969;15:77–133
- 28 Junqueira LF. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39 Suppl 3:64-9
- 29 Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol.* 2003 Jan;22(1):29-52
- 30 Carlos Pinto Dias, J., et al., II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. (In Portuguese). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016. 25(21): p. 1-10
- 31 La Rovere, M.T., Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, 2003. **107**(4): p. 565-570
- 32 Oliveira, S. F. O., Pedrosa, R. C., Nascimento, J. H. M., et al., 1997, “Sera From Chronic Chagasic Patients With Complex Cardiac Arrhythmias Depress Electrogenesis and Conduction in Isolated Rabbit Hearts”, *Circulation*, 1997, v. 96, pp. 2031-2037;
- 33 Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Carvalho AC. Role of autoantibodies in the physiopathology of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(4):257-62, 81-6;
- 34 Sterin-Borda, L., Borda, E., 2000, “Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia.” *Ann N Y Acad Sci.*, v. 917, pp. 273-280
- 35 Wallukat G, Haberland A, Berg S, et al. The first aptamer-apheresis column specifically for clearing blood of b1-receptor autoantibodies. *Circ J* 2012;76:2449–55.