

AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
CHAGAS SEM DISFUNÇÃO VENTRICULAR EMPREGANDO O TESTE DA MESA
DE INCLINAÇÃO (*TILT-TEST*)

Aline Silva de Medeiros

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA.

Aprovada por:

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Dr. Roberto Coury Pedrosa, D.Sc.

Prof. Antonio Gianella Neto, D.Sc.

Prof. Jacob Atié, Ph.D.

Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D.Sc.

Prof. Pedro Paulo da Silva Soares, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2008

MEDEIROS, ALINE SILVA DE

Padrão do Controle Autonômico Cardiovascular em Portadores da Doença de Chagas sem Disfunção Ventricular [Rio de Janeiro] 2008

VIII, 80 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc., Engenharia Biomédica, 2008)

Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Avaliação autonômica cardiovascular.
2. Doença de Chagas. 3. Teste de inclinação passiva. 4. Análise de Componentes Principais

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

Dedicatória

Aos meus pais, Ary e Dilma, que me ensinaram o caminho e me deram as mãos para que
dele eu nunca me desviasse,

Aos meus filhos, Pedro e Mariana, que me inspiram a ser uma pessoa melhor e me mostram
a cada dia o que é amor incondicional,

Para o Sílvio, companheiro de horas boas e ruins, incentivo para que eu jamais desistisse,
mesmo quando me parecia impossível...

Agradecimentos

Ao prof. Jurandir Nadal, mais que orientador, um amigo que me compreendeu, incentivou, teve paciência e acreditou em mim quando nem eu mais acreditava. Eu jamais vou me esquecer de tudo o que fez e foi para mim durante este doutorado.

Ao dr. Roberto Pedrosa, pelo exemplo do exercício da Medicina em sua essência: dedicação incansável aos pacientes, com seu conhecimento para tratá-los e conforto para ampará-los. Pelo seu apoio permanente e pela sua ajuda em toda a minha carreira.

Aos meus colegas de pós-graduação, particularmente Adriane e Danilo Melges, pelas horas compartilhadas no laboratório, quando eu tanto aprendi com vocês.

Aos pacientes do ambulatório de Doença de Chagas da UFRJ, por tudo o que vocês me ensinaram – a serenidade na doença, a resignação no sofrimento – e pela colaboração voluntária e consentida para o presente estudo. Sem a infindável colaboração de vocês esta tese não teria sido possível.

À minha família: meus pais, irmãos, sogra, cunhadas, cunhado, tios e tias... Sem o apoio psicológico e logístico de vocês eu não teria chegado até aqui.

Ao Sílvio, Pedro e Mariana, que suportaram meus momentos de angústia e choro e sempre me confortaram. Desculpem-me pelos momentos de “negligência”...

Ao dr. Paulo Benchimol Barbosa, pela gentil cessão do uso do software de sua autoria.

Aos funcionários da secretaria do Programa de Engenharia Biomédica, por toda a sua ajuda com declarações, matrículas, relatórios e documentos. Parabéns pela sua organização e muito obrigada por todo o seu apoio.

Á Deus, que me presenteou com a família e os amigos maravilhosos que eu tenho e colocou no meu caminho os brilhantes orientadores que eu encontrei.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS SEM DISFUNÇÃO VENTRICULAR EMPREGANDO O TESTE DA MESA DE INCLINAÇÃO (*TILT-TEST*)

Aline Silva de Medeiros

Abril/2008

Orientadores: Jurandir Nadal

Roberto Coury Pedrosa

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho propõe métodos diagnósticos não-invasivos para a estratificação da disfunção autonômica no paciente portador de cardiopatia chagásica crônica sem disfunção ventricular. 78 pacientes portadores de doença de Chagas em fase indeterminada e 10 sujeitos de controle foram submetidos à análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante respiração controlada e teste da mesa de inclinação passiva (*tilt* teste). A VFC durante o *tilt* teste foi avaliada com a relação 30:15, um índice estabelecido de diagnóstico de disautonomia, e com a análise de componentes principais associada à regressão logística. Além disso, investigou-se a correlação da relação 30:15 com a presença de anticorpos anti-receptores beta-adrenérgicos no soro dos pacientes. Os resultados mostram que: (a) a relação 30:15 mostrou diferenças ($p < 0,001$) entre os grupos controle e chagas quanto ao diagnóstico de disautonomia, confirmado pela regressão logística aplicada ao primeiro e terceiro componentes principais; (b) a relação 30:15 mostrou diferença entre os grupos com e sem anticorpos anti-receptores beta-adrenérgicos; (c) a resposta clínica ao teste de inclinação não mostrou diferenças entre os grupos; (d) a análise dos parâmetros de VFC do domínio do tempo durante a respiração controlada permitiu discernir os pacientes de ambos os grupos. Portanto, a metodologia proposta é adequada para a análise da disfunção autonômica de pacientes chagásicos, cuja patofisiologia inclui a presença de anticorpos para receptores beta-adrenérgicos.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

CARDIAC AUTONOMIC ASSESSMENT IN SUBJECTS WITH CHAGAS DISEASE
WITHOUT LEFT VENTRICULAR DISFUNCTION USING TABLE TILT TEST

Aline Silva de Medeiros

Abril/2008

Advisors: Jurandir Nadal
Roberto Coury Pedrosa
Department: Biomedical Engineering

This work proposes a non-invasive diagnostic method for the autonomic unbalance stratification of patients with Chagas' disease with normal left ventricular function. 78 chagasic patients and 10 control subjects were submitted to heart rate variability (HRV) analysis during controlled breathing and Tilt Table Test. The HRV during table tilt test was analyzed by the 30:15 ratio, an established index of autonomic unbalance, and by principal component analysis with logistic regression. The 30:15 ratio was also employed to compare results between patients with and without antibodies against beta-adrenergic receptors. The results point out that: (a) the 30:15 ratio showed significant differences between control and Chagas groups ($p < 0,001$), which was confirmed by logistic regression of the first and third principal components; (b) the 30:15 ratio showed differences between patients with and without antibodies against beta-adrenergic receptors; (c) there were no differences of clinical response during tilt test; and (d) time-domain parameters of HRV during controlled breathing showed differences between chagas group and control subjects. Hence, the proposed methods are adequate for detecting the autonomic nervous system dysfunction in these patients, whose pathophysiology includes the presence of antibodies for beta-adrenergic receptors.

Índice

Introdução.....	1
I.1. Objetivo	3
Capítulo II.....	4
Revisão da Literatura.....	4
II.1. Aspectos gerais da miocardite chagásica crônica.....	4
II.2. A cardiomiopatia chagásica crônica é reflexo de uma relação parasita-hospedeiro mal adaptada	5
II.3. A Morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica.....	7
II.4. Disautonomia e morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica.....	9
II.5. Avaliação do controle autonômico cardiovascular.....	12
II.6. Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas	15
II.7. Teste da mesa de Inclinação (teste Tilt) como método de avaliação autonômica cardiovascular	17
II.8. Análise de componentes principais	23
Capítulo III	28
Materiais e Métodos	28
III.1. Delineamento do estudo	28
III.2. Seleção de pacientes	31
III.2.1. Critérios de Inclusão.....	31
III.2.2. Critérios de Exclusão.....	31
III.3. Diagnóstico sorológico da doença de Chagas	32
III.4. Protocolo de Avaliação.....	32
III.4.1. Exame Clínico	32
III.4.2. Eletrocardiograma	33
III.4.3. Avaliação Radiológica.....	33
III.4.4. Ecocardiograma.....	34
III.4.5. Eletrocardiograma Dinâmico Contínuo (Sistema Holter)	34
III.4.6. Teste de Esforço	35
III.4.7. Teste de inclinação com análise de variabilidade da frequência cardíaca....	36
III.4.8. Variabilidade da Frequência Cardíaca e Processamento do tacograma	38
III.4.9. Análise de componentes principais	42
III.4.10. Análise da relação 30:15.....	42
III.5. Análise Estatística	42
III.6. Aspectos bioéticos	43
III.7. Conflito de interesse	43
III.8. Controle de qualidade da coleta dos dados.....	44
Capítulo IV	45
Resultados.....	45
IV.1. Dosagem de anticorpos.....	46
IV.2. Características antropométricas da amostra	47
IV.3. Resposta à inclinação durante o teste de inclinação	48
IV.4. Variabilidade da frequência cardíaca	48
IV.5. Presença de anticorpos.....	52
IV.6. Análise de Componentes Principais	53
IV.7. Relação 30:15	56

Capítulo V	58
Discussão	58
V.1. Limitações do estudo	62
Capítulo VI	64
Conclusão	64
Referências	65

Introdução

A existência de acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) na doença de Chagas foi postulada já por Carlos Chagas, em 1913, mas foi KÖBERLE (1963), em estudos anatomopatológicos realizados na década de 60, que demonstrou a existência de comprometimento importante do SNA, em especial do parassimpático. Estudos subseqüentes demonstraram também, com uma certa especificidade, que pode ocorrer destruição neuronal em gânglios simpáticos, embora esta seja geralmente menos pronunciada do que a denervação parassimpática. Desde então, pesquisas têm sido conduzidas com objetivo de esclarecer a importância funcional da lesão autonômica. A disfunção autonômica traduzida por evidências funcionais de denervação cardíaca no paciente chagásico pode ser detectada mesmo antes da disfunção ventricular e em todas as fases da doença, diferentemente das outras cardiopatias. 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.

A avaliação autonômica cardiológica não-invasiva conta a cada dia com novas tecnologias, de fácil execução e baixo custo, facilitando a estratificação de risco de pacientes com diversas etiologias de cardiopatia (JUNQUEIRA JR e VEIGA, 1984). Os avanços da informática facilitaram sobremaneira essas tecnologias e busca-se continuamente aprimorá-las para que fique cada vez mais acessível às populações a realização desta estratificação. Na doença de Chagas, a previsibilidade da ocorrência de eventos arrítmicos responsáveis pela morte súbita tem conseqüências drásticas na terapêutica dos pacientes, pois conta-se com a possibilidade de implante de desfibriladores automáticos, o que literalmente mudaria a vida dos pacientes.

Dentre as várias técnicas propostas para avaliação autonômica cardiovascular, a variabilidade da frequência cardíaca oferece a vantagem da simplicidade de execução aliada a um número relativamente pequeno de restrições no que se refere à seleção dos pacientes. Foi originalmente proposta por SAYERS (1973), tendo sido intensamente estudada nas quatro últimas décadas (KITNEY *et al.*, 1985, MALIK, 1998). A técnica está plenamente estabelecida para avaliar o desequilíbrio autonômico nos pacientes diabéticos

(NOLAN *et al.*, 1996) e estratificação de risco de morte súbita em pacientes infartados (CRIPPS *et al.*, 1991). Em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, porém, ainda não se encontra plenamente utilizada, mas vários trabalhos nacionais (OLIVEIRA *et al.*, 1997, DA CUNHA, 2003; MARIN-NETO, 2007; MEDEIROS, 2002) e internacionais (DAVILA SPINETI *et al.*, 1999; STERIN-BORDA *et al.*, 1988; GOIN *et al.*, 1994) já a propuseram.

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

O 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. Não existe até o presente descrição na literatura da utilização de teste da mesa de inclinação com análise da variabilidade da frequência cardíaca para se caracterizar um padrão do autonômico cardiovascular na forma cardíaca na doença de Chagas, sendo esta a razão deste trabalho.

1.1. Objetivo

O presente trabalho foi desenhado com o intuito de:

- 1- Descrever o padrão autonômico cardiovascular em uma série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, sem disfunção ventricular.
- 2- Associar o padrão autonômico cardiovascular à presença de anticorpos anti-sistema nervoso autônomo em uma série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

Capítulo II

Revisão da Literatura

II.1. Aspectos gerais da miocardite chagásica crônica

Segundo a Organização Panamericana da Saúde (WHO, 1994, DIAS, 1993), a miocardite chagásica é a principal causa de morte por doenças do miocárdio na América Latina, sucedendo em importância apenas às doenças respiratórias, diarreias e infecções por HIV. Com o sucesso da iniciativa das Organizações Mundial e Pan-americana da Saúde no programa de erradicação da transmissão vetorial da doença de Chagas e com a melhoria do controle da transmissão transfusional ou por transplante de órgãos, o problema de novos casos da doença na América Latina poderá ser resolvido na primeira década deste novo milênio, caso as medidas de vigilância epidemiológica sejam mantidas e eficazes (WHO, 1994; DIAS, 1998, DIAS, 2007). Com isso, o foco dos estudos deve, necessariamente, ser direcionado para os pacientes crônicos e para o desenvolvimento das lesões que evoluem durante a fase indeterminada e crônica da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Na América Latina são 16 a 18 milhões de pessoas infectadas, 90 milhões sob risco de infecção, e 45 mil óbitos por ano (SCHMUNIS, 1997), na maioria por insuficiência cardíaca. No Brasil estima-se de 3 a 5 milhões o número de pacientes chagásicos crônicos (CASTRO *et al.*, 1999). A doença tem alta carga social, medida em “anos de vida ajustados em função de incapacidade”, e alto custo, estimado no Brasil em US\$ 1000 por cada paciente por ano, sem contar os gastos por aposentadoria antecipada por invalidez (US\$ 400 mil em um estado), o custo de implantação de marcapassos e cirurgias de megavísceras (US\$ 250 milhões por ano) e o absenteísmo laboral (US\$ 650 milhões por ano). A quimioterapia atual é ainda insatisfatória, particularmente na fase crônica, sendo baseada em agentes nitrofuranos (nifurtimox, recentemente descontinuado) e nitroimidazóis (benzonidazol). Nos casos agudos e da forma indeterminada em indivíduos jovens existem indícios, principalmente de trabalhos observacionais, de que a quimioterapia diminua a progressão do dano miocárdio.

Apesar de não serem zonas de transmissão endêmica para a doença de Chagas, as grandes cidades, entre as quais o Rio de Janeiro, atraem muitos migrantes procedentes de

importantes áreas endêmicas, e importantes serviços de referência em cardiopatia estão instalados no Rio de Janeiro, dentre os quais o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho -UFRJ. Estima-se em 315 mil os portadores de doença de Chagas nas áreas metropolitanas do Rio de Janeiro e de São Paulo (COURA, 1997). Estudos comparativos entre diversos tipos de cardiopatias dilatadas têm sido feitos (BESTETTI *et al.*, 1987, HIGUCHI E BENVENUTI, 2003), e têm demonstrado uma evolução clínica mais grave em pacientes chagásicos do que em cardiopatias dilatadas de outras etiologias.

II.2. A cardiomiopatia chagásica crônica é reflexo de uma relação parasita-hospedeiro mal adaptada

Quando o *Trypanosoma cruzi* infecta um ser humano como hospedeiro vertebrado, tendo passado pelo vetor transmissor e pelo seu reservatório silvestre, este indivíduo, criança ou adulto, se torna não necessariamente doente mas infectado, pois tanto na fase de infecção aguda como crônica a maioria dos casos não apresenta qualquer sintoma clínico (MARIN-NETO *et al.*, 1999).

Uma vez no indivíduo infectado, o parasita inicia sua luta pela sobrevivência e, sendo o *T. cruzi* um protozoário de desenvolvimento obrigatoriamente intracelular, busca as células do indivíduo para invadir e se multiplicar. O parasita “engana” os mecanismos de resistência da imunidade inata: busca o melhor ambiente celular para seu desenvolvimento e utiliza sistemas fisiológicos do indivíduo infectado, para subvertê-los a seu favor. Começa então uma disputa entre o parasita – pela garantia do estabelecimento da infecção – e o indivíduo infectado (ainda não o chamamos de paciente) pelo controle da carga parasitária. A resultante mais freqüente dessa competição é o equilíbrio, pois cerca de 65 a 70% dos indivíduos infectados mantêm-se na forma crônica indeterminada, ou seja, assintomática, porém com manutenção da infecção (detectável por diagnóstico sorológico e/ou parasitológico com métodos de amplificação do parasita *in vitro*, posto que a carga parasitária circulante é extremamente pequena). A resultante menos freqüente é o estabelecimento da doença de Chagas crônica sintomática, majoritariamente expressa pela forma clínica onde há comprometimento da função cardíaca, a cardiopatia chagásica, em cerca de 30% dos indivíduos crônicos infectados (DIAS, 2002). Outra forma clínica de

apresentação da doença crônica é a digestiva (10%), em que o desenvolvimento de mega-órgãos (mega-esôfago e mega-cólon) é determinante para a disfunção. Há uma minoria de casos que evolui com uma forma neurológica. As diferentes apresentações anátomo-clínicas da doença vão ser determinadas (1) pelo tropismo do parasita para um determinado órgão; (2) pela intensidade inicial do parasitismo; (3) pela intensidade da resposta inflamatória, que precisa ser suficiente para controlar a infecção mas não exagerada para lesar o próprio indivíduo infectado; e (4) pela montagem e evolução da resposta imune do hospedeiro, função de sua constituição genética, sexo, idade, raça, base nutricional, entre outros muitos fatores (TAFURI, 1999).

Nessa disputa entre o parasita pela garantia do estabelecimento da infecção e o indivíduo pelo controle da carga parasitária, que determinará ou não a expressão clínica da doença de Chagas, três eventos de biologia celular e de imunobiologia são centrais e ainda não foram totalmente esclarecidos: (1) o reconhecimento celular, entre parasita e célula hospedeira, e entre células dos órgãos afetados, especialmente o coração, e células/moléculas efetoras de citotoxicidade; (2) a interferência da infecção no sistema imunológico do hospedeiro, com indução de respostas específicas (dirigidas ao parasita) e gerais (dirigidas a órgãos do próprio hospedeiro); e (3) o mecanismo fisiopatológico que leva à disfunção do órgão afetado, com base na fisiologia das células envolvidas. Estes eventos, que envolvem um conjunto bastante complexo de processos e de sistemas fisiológicos, ocorrem no organismo do indivíduo infectado sem que ele se dê absolutamente conta disso. Segundo ARAÚJO *et al.* (2000), cerca de 30 a 40% dos indivíduos assintomáticos que vêm a laboratórios de referência de doença de Chagas por causa de diagnóstico sorológico são procedentes de banco de sangue. A soropositividade detectada em doadores, na maioria assintomáticos, varia muito em prevalência nas Américas, indo de menos de 0,01% até 60% em certas cidades bolivianas (WENDEL, 1992).

O caráter relativamente benigno da doença de Chagas, expresso nessa frequência de 70% de casos assintomáticos, esconde um grave problema de saúde pública (DIAS, 2007). À alta prevalência de infecção humana no continente americano e ao alto risco de contrair a infecção, soma-se o fato de não existirem indicadores claros de prognóstico. Isso faz com que, ao saber-se infectado, o indivíduo seja “rotulado” como “paciente chagásico”. Ele é informado que ainda não há cura nem remédio seguro para essa doença, que ele tem grande

chance de permanecer sem problemas o resto da vida, e que terá que passar por um acompanhamento médico permanente, a cada 6 ou 12 meses. Dependendo da evolução o paciente poderá ser submetido ou não a tratamento tripanocida com benzonidazol, a única droga atualmente existente no mercado brasileiro. Na maioria das vezes o paciente será submetido apenas ao tratamento sintomático, para atenuar os sintomas do quadro clínico, geralmente ligado à evolução da insuficiência cardíaca.

A fisiopatologia da cardiopatia chagásica crônica varia com sua causa básica, e após quase um século da descrição da mesma, ainda há grande controvérsia (HIGUCHI e BENVENUTTI, 2003, ROSSI, 1995, ROSSI E BESTETTI, 1995). Autópsias de pacientes na fase indeterminada que tiveram morte violenta por outras causas detectaram raros infiltrados celulares no miocárdio, indicando uma evolução lenta da miocardiopatia. Dentro de um período de 10 a 20 anos, cerca de 20-40% dos pacientes na fase indeterminada desenvolvem doença clínica e os sintomas cardíacos. A pergunta principal, ainda sem resposta, sobre a qual muitos grupos se debruçam, é: *por que apenas 30% dos pacientes assintomáticos evoluem para a cardiopatia crônica sintomática e a insuficiência cardíaca? O que protege os outros 70% de evoluírem da mesma forma ?*

Diversas são as propostas para entender estes fenômenos, tais como, isquemia miocárdica (DIAS *et al.*, 1956), disfunção microvascular (ROSSI, 1995; TANOWITZ *et al.*, 2005, HASSAN *et al.*, 2006) e uma outra hipótese, a qual é de interesse em nosso trabalho, sendo proposta uma alteração no sistema nervoso autônomo cardiovascular (OLIVEIRA *et al.*, 1985, GALLO JR *et al.*, 1987, IOSA *et al.*, 1989, BESTETTI *et al.*, 1997).

II.3. A Morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica

A morte súbita da cardiomiopatia chagásica crônica ocorre predominantemente em pacientes do sexo masculino, entre 30 e 50 anos de idade (RASSI *et al.*, 2007). Geralmente ocorre durante atividades físicas rotineiras ou exaustão física ou emocional e, em cerca de metade dos casos, ocorre instantaneamente. A outra metade é precedida por sintomas durante alguns segundos ou, raramente, minutos. Apesar de mais comum em pacientes

portadores de disfunção ventricular esquerda severa e arritmias ventriculares complexas, pode ser a primeira manifestação da doença.

Os óbitos na cardiomiopatia chagásica crônica devem-se primariamente à morte súbita (55%-65%), progressão da insuficiência cardíaca (20-25%) e complicações tromboembólicas (10%-15%). Naqueles estudos que consideraram apenas pacientes hospitalizados, houve maior incidência de morte súbita particularmente nos pacientes com arritmias cardíacas relacionada à insuficiência cardíaca (CARRASCO *et al.*, 1994). Apesar de poucos estudos terem sido realizados, há evidências de que na cardiomiopatia chagásica crônica a presença de arritmias ventriculares complexas e a incidência de morte súbita seja proporcional ao comprometimento da função ventricular (CARRASCO GUERRA *et al.*, 1987). Episódios de taquicardia ventricular não sustentada estão presentes em cerca de 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca e frequentemente coexistem com bradiarritmias (DAVILA *et al.*, 1991, 1993; GUERRERO *et al.*, 1991; BARRETO *et al.*, 1995, XAVIER *et al.*, 2003; RASSI *et al.*, 2007). Naqueles pacientes em classe funcional avançada, a taxa de recorrência de morte súbita abortada (taquicardia ventricular sustentada) é de 92% por ano, com taxa de mortalidade de aproximadamente 40% no mesmo período. Por outro lado, em números absolutos, a morte súbita é mais comum em pacientes jovens com anormalidades contráteis segmentares isoladas (MANZULLO E CHUIT, 1999, MOTA *et al.*, 1990, PRATA, 1985; LOPES *et al.*, 1985, RASSI JR *et al.*, 2001). Isso se deve ao fato de o contingente de pacientes chagásicos com função ventricular preservada ser muito superior ao de pacientes com disfunção ventricular, ou seja, a incidência de morte súbita é maior nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, porém a prevalência é maior naqueles com fração de ejeção preservada. De modo que em pacientes chagásicos com função ventricular normal, porém com o processo de remodelação ventricular já instalado ou áreas de dissinergia ventricular podem-se observar arritmias ventriculares complexas. Episódios de taquicardia ventricular não sustentada estão presentes em cerca de 40% desses pacientes e a taquicardia ventricular sustentada é induzida por estudos eletrofisiológico em substancial proporção desses casos (MENDOZA *et al.*, 1986, 1992). Neste grupo de pacientes apesar do uso de drogas antiarrítmicas, a taxa de recorrência anual de morte súbita é de aproximadamente 30%, o que demonstra a necessidade de outras modalidades de avaliação de risco para morte súbita

(CARRASCO *et al.*, 1994; COMBELLAS *et al.*, 1985; MARIN-NETO *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 1988; PEDROSA *et al.*, 1998, 2004; XAVIER *et al.*, 2003). Corroborando esses dados, alguns autores, em estudos realizados em pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente (isto é, com exame clínico, eletrocardiograma e radiografia de tórax normal), encontraram evidências significativas de que existe uma relação intrínseca direta entre disfunção ventricular e arritmias ventriculares (MACEDO *et al.*, 1999; CAEIRO *et al.*, 1978; PALMERO *et al.*, 1980; IOSA *et al.*, 1980; CARRASCO *et al.*, 1994; e, 1984; SOUSA *et al.*, 1988; GUZZETTI *et al.*, 1990; EMDIN *et al.*, 1992; XAVIER *et al.*, 2003).

Autores vêm tentando definir quais seriam fatores preditores de alto risco para morte súbita no curso da cardiomiopatia chagásica crônica (SALLES *et al.*, 2004) e, até o presente, esses fatores vêm sendo considerados de acordo com a seguinte classificação:

1. Fatores maiores: Síncope; disfunção sistólica ventricular esquerda; taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter ou teste de esforço, particularmente quando associadas a disfunção ventricular; taquicardia ventricular sustentada; morte súbita abortada; bradiarritmias severas (BAV avançado ou disfunção/doença do nó sinusal).
2. Fatores menores: presença de potencial tardio ao ECGAR, pré-síncope.
3. Variáveis sem valor prognóstico: Bloqueio do ramo direito; TV ou FV induzidas ao estudo eletrofisiológico; extrassístoles ventriculares isoladas
4. Variáveis que ainda carecem de investigação: variabilidade da frequência cardíaca, dispersão do intervalo QT.

II.4. Disautonomia e morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica

A relação entre disfunção autonômica e morte súbita foi prevista no modelo biológico de MYERBURG *et al.* (1989) para a ocorrência de fibrilação ventricular. Neste trabalho, o autor ressalta a necessidade de três fatores para a instalação da arritmia: o substrato arritmogênico, os eventos deflagadores e as alterações funcionais; é neste último item que se contextualiza a relevância do desequilíbrio vago-simpático.

No paciente chagásico, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico seria representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagadores pelas extassístoles ventriculares tão

presentes e as alterações funcionais pela presença de disfunção simpática e parassimpática. Porém, nem todos os portadores de arritmias ventriculares complexas apresentam morte súbita e desse fato conclui-se que as alterações funcionais existentes na doença de Chagas – tais como alterações autonômicas, desordens eletrolíticas, alterações hemodinâmicas, hipoxemia, acidose, drogas anti-arrítmicas e tônus simpático basalmente aumentado – podem ser fatores desestabilizadores do miocárdio, representando assim a chave para a compreensão da morte súbita na cardiopatia chagásica crônica.

Sabe-se que a disfunção parassimpática é um dos fatores chave na morte súbita cardíaca, através da perda de sua proteção miocárdica estabilizadora e arritmogênica. BAROLDI *et al.* (1997), porém, estudando o coração de 34 pacientes chagásicos que faleceram subitamente, observaram dano miocárdico típico da cardiotoxicidade catecolaminérgica. Nestes sítios, encontraram ainda alterações histológicas compatíveis com depopulação 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.

Corroborando com a hipótese de alteração na imunoregulação como um dos mecanismos de morte súbita na cardiomiopatia chagásica crônica, o grupo de pesquisa em doença de Chagas do HU-UFRJ, coordenado pelo Dr Roberto Coury Pedrosa, mostrou, em vários trabalhos, a presença de anticorpos agonistas contra receptores muscarínicos e adrenérgicos de soro de pacientes chagásicos com diversos graus de comprometimento miocárdico, também discriminados segundo a classificação de Los Andes modificada. Observaram que o soro de pacientes chagásico sem arritmias ventriculares complexas não causava danos ao sistema de condução do coração isolado de coelho, ao passo que o soro daqueles pacientes que apresentavam instabilidade elétrica ventricular grave e disfunção ventricular era deletério ao sistema de condução atrioventricular, causando bloqueio de diversos graus (OLIVEIRA *et al.*, 1997, PEDROSA *et al.*, 1998, PEDROSA, 1998, AVILA *et al.*, 1993, TALVANI *et al.*, 2006). A implicação clínica destes achados reside no fato de que estes pacientes são potencialmente de risco para morte súbita. Mais tarde, este mesmo grupo de pesquisadores, estabeleceu, em pacientes chagásicos crônicos, 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 *et al.*, 2007).

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

Em artigo de revisão não sistemática, DA CUNHA (2003) cita cinco possíveis mecanismos para elucidar a patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Dentre eles, destaca o envolvimento do sistema nervoso autônomo como alteração já prevista por Carlos Chagas por ocasião da descrição da doença, ou seja, a apresentação clínica dos pacientes pode estar fundamentalmente ligada à disfunção autonômica.

A presença de anticorpos agonistas contra neurotransmissores cardíacos (receptores adrenérgicos e muscarínicos), demonstrada por PEDROSA (1998) e STERIN-BORDA e BORDA (1991, 2000), reforça a importância da disfunção autonômica como um dos possíveis mecanismos para explicar a morte súbita na doença de Chagas. O primeiro autor identificou a presença de tais anticorpos no soro de pacientes cronicamente infectados pelo parasita e correlacionou a presença destes anticorpos à prevalência de arritmias ventriculares complexas ao Holter e teste ergométrico. O soro destes pacientes com arritmias ventriculares complexas perfundindo preparações de coração isolado de coelhos causou alterações no sistema de condução átrioventricular, demonstrando assim a presença de anticorpos muscarínicos funcionalmente ativos contra neurotransmissores cardíacos. STERIN-BORDA *et al.* (1991, 2000), através de imunoenensaio enzimático, postularam que o depósito de autoanticorpos agindo como agonistas promove dessensibilização e “*down regulation*” destes receptores muscarínicos M2 levando a um bloqueio progressivo e, finalmente, denervação funcional dos mesmos fazendo com que ocorra predominância simpática. Estes mesmos autores localizaram ainda o sítio de ação dos anticorpos contra os

receptores muscarínicos M2: agiriam contra a segunda alça extracelular M2. Houve correlação significativa, como no trabalho de PEDROSA (1998), entre a presença dos anticorpos e baixa variabilidade da frequência cardíaca e disfunção autonômica cardíaca. GOIN *et al.* (1991, 1994), que também estudaram a presença sérica de anticorpos contra receptores muscarínicos, observaram forte correlação entre a existência destes anticorpos e a existência de bradicardia basal e resposta alterada à manobra de Valsalva, corroborando a participação dos anticorpos na patogênese da disfunção autonômica cardíaca na doença de Chagas.

II.5. 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 e INOUE, 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; TALMAN E KELKAR, 1993).

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 (MALIK, 1996) a constituírem um grupo de trabalho com o objetivo de desenvolver padrões adequados de VFC, de padronizar a nomenclatura utilizada, de definir termos e especificar métodos de medidas. Com a homogeneização dos parâmetros de VFC e o estabelecimento de critérios padronizados de interpretação definidos pela força tarefa, os estudos de VFC passaram a ser utilizados para o diagnóstico de alterações do controle autonômico vagal cardíaco e suas implicações prognósticas em diversas condições clínicas, principalmente na doença arterial coronária (BIGGER *et al.*, 1992), no diabetes mellitus (NOLAN *et al.*, 1996) e nas cardiomiopatias (STEIN *et al.*, 1995).

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

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

Pesquisadores vêm discutindo há mais de 10 anos as influências do envelhecimento na variabilidade da frequência cardíaca e balanço autonômico e uma profusão de artigos sobre o tema encontra-se disponível na literatura (PICCIRILO *et al.*, 1995, MIWA *et al.*, 2000, BENCHIMOL-BARBOSA *et al.*, 1995), usando diferentes técnicas de avaliação do SNA. Dentre estes, LAITINEN *et al.* (2004) publicaram um trabalho em que avaliam as influências da idade na VFC (repouso e inclinação), na variabilidade da pressão arterial e na sensibilidade do baroreflexo. O grupo reportou diferenças significativas em todas as variáveis analisadas, tanto no repouso quanto na inclinação, e chamou a atenção para a diferença de mecanismos compensatórios para a manutenção da PA durante o ortostatismo em relação à idade: enquanto que o grupo de pacientes jovens mostrava aumento do tônus autonômico simpático com aumento da FC e do inotropismo cardíaco, os pacientes idosos mostravam que a manutenção dos níveis tensionais era alcançada através de aumento da resistência vascular periférica, num mecanismo menos eficiente de adaptação à posição

ortostática. Mesmo durante o repouso, já era possível observar no grupo dos pacientes idosos diminuição da VFC refletindo menor tônus parassimpático basal. Esse menor tônus basal pode explicar parcialmente a observância de menor retirada do parassimpático durante a inclinação em pacientes idosos; essa retirada vagal também tem papel marcante nas adaptações cardiocirculatórias ao ortostatismo.

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

No domínio de tempo, em traçados de curta duração, os principais índices utilizados, segundo a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia, são:

desvio padrão dos intervalos RR normais (DPRR) – desvio padrão de todos os ciclos selecionados, medido em milissegundos.

pNN50 – percentual de batimentos consecutivos que apresentam entre si diferença igual ou superior a 50 milissegundos.

rMSSD – raiz quadrada média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos consecutivos no período avaliado. Medida em milissegundos.

Todos esses índices de curta duração acima mencionados (*DPRR*, *pNN50* e *rMSSD*) refletem principalmente a modulação parassimpática cardíaca

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

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

outros defendem que existe também influência parassimpática nessa banda de frequência.

- c) *Componente de alta frequência* – representativa da influência parassimpática sobre o coração, compreende a banda entre 0,15 e 0,40 Hz.

Neste estudo, apenas a *relação baixa/alta*, que é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência e que representa a medida do balanço simpático/parassimpático, será analisada.

II.6. Avaliação do controle autonômico cardiovascular na doença de Chagas

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

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

Utilizando a cintilografia com metaiodobenzilguanidina, SIMÕES *et al.* (2000) 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.

A disfunção autonômica cardiovascular parece apresentar-se de forma dramática durante a infecção aguda, segundo estudos experimentais com ratos. TEIXEIRA *et al.* (2001) utilizaram o veneno de escorpião (que provoca inicialmente bradicardia, seguida de taquicardia) para analisar a modulação autonômica em ratos agudamente infectados com o *Trypanosoma cruzi*. Os corações infectados batiam numa frequência significativamente menor, o que inferia um predomínio inicial do comprometimento do componente simpático do sistema nervoso autônomo. Outro trabalho que avaliou a função simpática em ratos (GUERRA *et al.*, 2001) mostrou a presença de severa denervação simpática em animais agudamente infectados.

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

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

MEDEIROS, que faz parte do grupo de pesquisa em doença de Chagas do HU-UFRJ, em tese de mestrado, propôs a análise da variabilidade da frequência cardíaca no repouso e sob respiração controlada como método para avaliar a reserva vagal do sistema

nervoso autônomo cardiovascular em diferentes grupos de pacientes chagásicos crônicos, utilizando os domínios do tempo e da frequência (MEDEIROS, 2002). 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 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.

II.7. Teste da mesa de Inclinação (teste Tilt) como método de avaliação autonômica cardiovascular

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

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

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

Alguns autores já haviam, desde a década de 60, atentado para as alterações da frequência cardíaca observadas em pacientes chagásicos durante exposição ao ortostatismo e, comparando-as a voluntários normais, observou-se que mesmo em fases iniciais da doença já havia diferenças notáveis (DIAS, 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, em 1980 (MARIN-NETO, 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.

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

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

TUNDO *et al.* (2005) destacam a alta incidência de extrassístoles nos traçados eletrocardiográficos de pacientes chagásicos crônicos, sobretudo naqueles em estágios mais avançados de sua doença, o que seria um fator limitante da utilização de variabilidade da frequência cardíaca para a detecção de disautonomia nesse grupo de pacientes. A média de extrassístoles nesses pacientes foi de 1781/24h. Esse grupo propõe e estuda a análise da turbulência da frequência cardíaca como método de detecção de disautonomia nesses pacientes e o compara com a variabilidade da frequência cardíaca, concluindo que o primeiro método se correlaciona melhor com a fração de ejeção do que a VFC.

GIELERAK *et al.* (2004) observaram que a variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de inclinação passiva é diferente não apenas entre os grupos controle e síncope como também discerne os diferentes padrões de resposta vasovagal: vasodepressora, cardioinibitória ou mista. O autor mostrou ainda que o melhor parâmetro da VRR para análise dos grupos é a relação baixa/alta. Esse trabalho é corroborado pelos achados de outro grupo polonês (ZYGMUNT E STANCZYK, 2004), que analisaram a VRR de crianças com síncope neuromediada durante o teste da mesa de inclinação. Concluíram que a VRR é capaz de diferenciar os grupos normal e patológico e que as crianças que apresentavam síncope tinham o tônus simpático basal maior que aquelas normais. Esta conclusão poderia servir de suporte para explicar a baixa prevalência de síncope neuromediada entre pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Há estudos clínicos, como o de SHELDON E RIFF (2004) que encontraram, durante a síncope neuromediada, uma acentuada atenuação do componente de alta frequência da VRR, o que à primeira vista pareceria paradoxal: dado que a síncope vasovagal seria causada pelo aumento do número de descargas do nervo vago, esperar-se-ia que houvesse um aumento da banda de alta frequência relacionado à síncope. Porém, este paradoxo foi explorado por SUZUKI *et al.*(2003), que estudou a VRR através de transformada wavelet. A conclusão a que chegou foi que existe aumento do tônus vagal relacionado à síncope neuromediada, mas este ocorre cerca de 30 segundos antes do evento clínico (aumento da banda de alta frequência, aumento dos intervalos RR e diminuição da pressão arterial sistólica. Estes achados são similares aos descritos por MITRO E RYBAR (2002), ao realizarem teste de inclinação passiva com e sem sensibilização farmacológica em pacientes que apresentavam síncope: aumento do tônus parassimpático antecedendo o evento clínico.

ALEHAN *et al.* (2002) almejavam quantificar a relação baixa/alta logo após a inclinação passiva, a fim de estabelecer um ponto de corte para o exame positivo ou negativo. Analisando crianças, chegaram à conclusão que este ponto de corte seria 2,7 e, similarmente ao que os trabalhos citados anteriormente mostraram, existe um aumento do tônus simpático basal que é estatisticamente significativo quando comparado aos controles normais.

MITRO E TREJBAL (1999), porém, chegaram a uma conclusão diferente: analisaram indivíduos susceptíveis a síncope vasovagal a fim de verificar se, acessando o tônus autonômico basal, seria possível inferir sobre o desempenho no teste da mesa de inclinação. Para tal objetivo, analisaram a variabilidade da frequência cardíaca de indivíduos controle e daqueles que tinham síncope clinicamente manifesta e, depois, submeteram estas mesmas pessoas ao teste da mesa de inclinação. Duas conclusões foram possíveis nesse estudo: (1) não é possível, através do status autonômico basal, prever o resultado do teste da mesa de inclinação, pois não houve diferenças entre os grupos; (2) tônus parassimpático basal aumentado (vagotonia) não é preditor de maior predisposição a síncope neuromediada, ao contrário do que se suspeitava até então.

Os achados do estudo anterior foram similares àqueles encontrados por MASSIN *et al.* (2000) ao estudarem crianças e adolescentes com síncope clínica e compará-los aos voluntários normais. Não foram encontradas diferenças no tônus autonômico basal desses pacientes, apesar de haver incremento da banda de baixa frequência estatisticamente diferente dos normais durante a fase de inclinação passiva.

BADILINI *et al.* (1998) usaram a variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de inclinação e compararam duas técnicas de análise: transformada rápida de Fourier e modelo autorregressivo. Concluem o trabalho assumindo que existem diferenças, sim, entre as duas metodologias, mas que ambas são consistentes para a análise da variabilidade da frequência cardíaca após a inclinação.

Quanto à sensibilidade de cada parâmetro da VFC (domínios do tempo e da frequência) para avaliação do sistema nervoso autônomo, HIRAYANAGI *et al.* (1999) pesquisaram em indivíduos normais e naqueles susceptíveis a síncope vasovagal quais seriam as variáveis mais relevantes através do teste da mesa de inclinação. Avaliaram parâmetros dos domínios do tempo (média dos RR, desvio padrão e variância) e da frequência (baixa frequência, alta frequência, relação baixa/alta e percentagem do espectro correspondente a cada banda) e concluíram que todas as variáveis do domínio da frequência se correlacionam ao grau de inclinação, ao passo que nenhuma do domínio do tempo parecia exibir tal correlação.

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.

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

RAJ *et al.* (2000) também pesquisaram a disautonomia através do teste da mesa de inclinação, desta vez em pacientes com fibromialgia. Esta patologia é frequentemente acompanhada por síncope vasovagal e seu mecanismo é associado à disautonomia. Observou-se que existe diminuição dos parâmetros parassimpáticos no grupo de pacientes com fibromialgia quando comparado aos normais e que a resposta à inclinação passiva também é diferente entre os grupos. A conclusão dos autores é que a disautonomia em pacientes com fibromialgia é um fato, é detectável através do teste da mesa de inclinação e permanece a ser esclarecido se é causa ou consequência da fibromialgia.

STEWART (1998) estudou a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com síncope vasovagal e síndrome da fadiga crônica como técnica de avaliação autonômica. Além do teste da mesa de inclinação, utilizou a manobra de Valsalva para cálculo dos

parâmetros. Mais uma vez observaram, nos pacientes com síncope, o tônus simpático aumentado durante a fase de inclinação quando comparado aos normais.

Um ponto de interesse na avaliação autonômica através do teste da mesa de inclinação é a importância da idade nos parâmetros. RUIZ *et al.* (2000), para esclarecer tal questão, estudaram 2 grupos de pacientes apresentando síncope neuromediada: de 15 a 35 anos e de 36 a 85 anos. Concluíram que a área da curva (BF e AF) e a relação baixa/alta varia da linha de base à inclinação no grupo jovem, mas tal fato não era observado no outro grupo. A inclinação nos jovens nitidamente correlacionava-se ao aumento da relação baixa/alta, comportamento que não era observado no outro grupo (que não apresentava um padrão uniforme de resposta). A conclusão do trabalho é que a idade, e não o resultado do teste de inclinação, é o fator predominante no comportamento do sistema nervoso autônomo durante os primeiros minutos do exame.

II.8. Análise de componentes principais

Na pesquisa médica, a disponibilidade de um grande volume de dados em um determinado estudo pode se transformar em um problema na hora de analisá-los. Grandes números de variáveis implicam em métodos computacionais complexos e nem sempre satisfatórios, se for utilizada estatística convencional para tratá-los. Reduzir a dimensionalidade dos dados sem perda de informação contida no sinal original constitui estratégia adequada para que se possa proceder a análise de forma mais segura e é nesse contexto que se insere a análise de componentes principais (ACP).

A ACP consiste em substituir um número M de variáveis medidas $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_M)$ por P novas variáveis $(z_1, z_2, z_3, \dots, z_P)$, em que P é muito menor do que M ; essa substituição deve ser realizada, naturalmente, com perda mínima de informação das M variáveis originais. As variáveis $z_1, z_2, z_3, \dots, z_P$ são funções lineares de $x_1, x_2, x_3, \dots, x_M$ com as seguintes propriedades:

- z_1 tem a maior variância possível entre todas as possíveis funções lineares de $x_1, x_2, x_3, \dots, x_M$:

$$z_1 = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_M x_M \quad (1)$$

- z_2 tem a maior variância possível entre todas as possíveis funções lineares de $x_1, x_2, x_3, \dots, x_M$, com a restrição de que z_2 não pode ser correlacionado com z_1 .

Em geral, z_k tem a maior variância possível entre todas as possíveis funções lineares de $x_1, x_2, x_3, \dots, x_M$, sujeito a z_k não ser correlacionado com z_1, z_2, \dots, z_{k-1} , para $2 < k < P$.

As variáveis resultantes $z_1, z_2, z_3, \dots, z_P$ são os componentes principais (CPs). Apesar de existir, na realidade, tantos CPs quanto variáveis originais, a maior parte da variação dos dados originais fica concentrada em um número muito menor de CPs (em ordem decrescente). A definição acima garante que os CPs representam sucessivamente a variação total dos dados originais. Ao mesmo tempo, a exigência de que os CPs não sejam correlacionados garante que cada componente representa uma fonte de variação.

A definição da ACP pode ser realizada de diversas formas alternativas, mas a explanada anteriormente é a mais usual. Existem também alguns detalhes em que a definição pode variar; os mais relevantes são: (1) a definição apresentada não tem uma solução sem impor algum grau de restrição – os coeficientes α devem ser normalizados; (2) é preciso assumir que as variáveis originais foram padronizadas para ter variância unitária antes de se obter os CPs. Além disso, é convencional (porém não indispensável) padronizar as variáveis para que tenham média zero. Então, os componentes resultantes também têm médias zero.

O cálculo dos CPs constitui, assim, um problema de sistemas lineares, e os CPs são determinados calculando-se os autovetores e os autovalores de uma matriz. Se as variáveis padronizadas forem utilizadas, então essa matriz será a matriz de correlação das variáveis originais, enquanto que se as variáveis não forem padronizadas será considerada a matriz de covariância correspondente. A natureza dos dados determina se é mais apropriada a utilização da matriz de correlação ou da matriz de covariâncias, porém, é muito mais freqüente a utilização da matriz de correlação. A utilização da matriz de covariâncias é utilizada quando as variáveis originais são medidas na mesma unidade e apresentam variâncias de igual magnitude.

Na ciência médica, um caso típico é aquele de N observações de cada variável (M variáveis de N pacientes). Um caso particular e bastante comum acontece quando as variáveis em questão não são discretas, mas sim representam amostras igualmente espaçadas no tempo de um sinal.

Quando aplicada a segmentos de sinais digitais com um número fixo (M) de amostras, estes segmentos são tratados como vetores M -dimensionais, os quais são decompostos em um conjunto de vetores ortogonais, representativos da estrutura temporal dos sinais (autovetores). Uma vez dispondo-se de um conjunto representativo de N sinais, deve-se obter a matriz de covariância C dos mesmos, cujos elementos são dados por (NADAL, 1991):

$$C_{i,j} = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (x_{i,j} - \mu_i)(x_{j,k} - \mu_j); \quad i, j = 1, 2, 3, \dots, M \quad (2)$$

onde $\boldsymbol{\mu} = [\mu_1, \mu_2, \mu_3, \dots, \mu_M]$ é a média dos N segmentos e M é o número de amostras de cada segmento. A ACP consiste em obter as soluções não triviais da equação característica (NADAL, 1991):

$$C\boldsymbol{\omega}_p = \lambda_p \boldsymbol{\omega}_p; \quad p = 1, 2, 3, \dots, M \quad (3)$$

onde λ_p são os autovalores e $\boldsymbol{\omega}_p$ os respectivos autovetores. O valor de cada λ_p está associado à contribuição relativa da variância representada pelo respectivo autovetor $\boldsymbol{\omega}_p$. Assim, tomando-se os autovalores em ordem decrescente, os autovetores associados correspondem aos CPs. Cada segmento de sinal é então representado por um conjunto limitado de P coeficientes, correspondentes à sua decomposição em P CPs, onde espera-se $P \ll M$.

Nesse caso, os valores y_{ik} de cada componente i para cada paciente k (os coeficientes dos CPs) são dados pelo produto:

$$z_{ik} = \sum_{j=1}^M \alpha_{kj} x_{ij} \quad (4)$$

As frações de variância λ_k , são cruciais na determinação de quanto pode ser a magnitude da redução da dimensionalidade dos dados, mantendo a variância original. A razão

$$\frac{\sum_{k=1}^P \lambda_k}{\sum_{k=1}^M \lambda_k} \quad (5)$$

representa a proporção da variância total que é representada pelos P primeiros CPs. Se esse número for relativamente pequeno ($P \ll M$), significa que uma redução substancial da dimensionalidade dos dados é possível.

Os pesos α_{kj} permitem interpretar cada componentes em termos das contribuições das variáveis originais. Espera-se que o padrão de pesos nos primeiros CPs seja suficientemente simples para permitir uma interpretação fácil do que esses componentes representam. Porém, a interpretação dos CPs nem sempre é direta. Deve estar sempre claro também que os pesos em si são representações de variáveis aleatórias.

Os α_{kj} e os λ_k permitem respectivamente interpretar e medir a importância de cada CP, mas a parte central da ACP são os coeficientes dos CPs. Eles podem ser usados de várias maneiras. Por exemplo, se a maior parte da variação dos dados está em dois CPs, a representação gráfica dos coeficientes desses CPs vai gerar uma informação gráfica dos dados. Vários aspectos dos dados podem se tornar aparentes como grupos de pacientes ou pacientes atípicos – que não eram óbvios no conjunto de dados original. Essas representações gráficas podem ainda ser melhoradas se houver representação simultânea dos pesos α_k . Essas representações são referenciadas na literatura como *biplots*. Apesar desses *biplots* serem uma consequência natural da ACP, eles podem ser independentemente usados como informação gráfica, sem que se faça alusão à ACP que lhes deu origem. Os coeficientes das CP podem ainda ser usados como substitutos simples e de menor dimensão para os coeficientes das variáveis originais na análise posterior dos dados, como por exemplo regressão – que foi realizada com os dados da VFC no presente estudo –, análise de *clusters* e análise discriminante. As duas últimas técnicas fogem ao escopo do presente trabalho; sua descrição pode ser encontrada na literatura (JOLLIFFE, 1992).

Uma questão que se faz presente é “quantos CPs utilizar?”. Os critérios de parada que têm fundamentos estatísticos mais robustos parecem oferecer pequenas vantagens sobre os demais. Apesar de vários autores desde 1986 tentarem estabelecer regras nesse sentido,

não há ainda conclusão definitiva sobre o assunto. Uma regra simples para parada parece ser a de reter todos os componentes cujos autovalores forem superiores a um determinado ponto de corte. Este ponto de corte mais usualmente utilizado é o valor médio de todos os autovalores, levando-se sempre em conta que na ACP não se quer eliminar qualquer informação que esteja presente nos componentes desprezados.

Em relação à estrutura dos dados, em Medicina objetiva-se freqüentemente utilizar a ACP como forma de identificar grupos de pacientes, assim como pacientes atípicos. Não há garantia, porém, de apenas dois ou três componentes permitirão a observação desses grupos ou *outliers*. Em alguns casos, os últimos componentes (que são habitualmente descartados como “ruído”) podem ser os melhores para a observação desses *outliers*. Porém é necessário lembrar que a ACP não tem como objetivo a observação de grupos ou pacientes atípicos, embora algumas vezes essa observação seja naturalmente possível com a utilização da técnica.

A linearidade é uma grande conveniência da ACP, mas ao mesmo tempo que torna a técnica simples, torna-a também algo restritiva. Nesse contexto torna-se necessário lembrar que, para casos complexos, existe também a ACP não-linear, cuja revisão teórica, que foge ao objetivo desta tese, pode ser encontrada na literatura (JOLLIFFE, 1992).

A ACP tem sido amplamente utilizada na análise de diferentes sinais biológicos, particularmente para problemas envolvendo reconhecimento de padrões (PEREIRA, 1983, PANERAI *et al.*, 1988). Em eletrocardiografia, foi usada em monitoração de arritmias cardíacas (MOODY, 1990; NADAL e PANERAI, 1990, NADAL, 1991; NADAL e BOSSAN, 1993) e no reconhecimento automático de alterações do segmento ST (SILIPO *et al.*, 1995, SOARES, 1999; FRENKEL e NADAL, 1999). Entretanto, nenhuma aplicação na análise da variabilidade da freqüência cardíaca ou em teste de inclinação foi encontrada na literatura pesquisada.

Capítulo III

Materiais e Métodos

III.1. Delineamento do estudo

Este estudo faz parte da linha de pesquisa em doença de Chagas do Serviço de Cardiologia do HUCFF/UFRJ, cujo responsável é o Dr Roberto Coury Pedrosa, tendo como colaboradores o Programa de Engenharia Biomédica–COPPE/UFRJ, sob responsabilidade do Prof. Jurandir Nadal e os Laboratórios de Eletrofisiologia Celular Cardíaca (IBCCF/UFRJ) sob a responsabilidade do Prof Antônio Carlos Campo de Carvalho, o Laboratório de Expressão Heteróloga de Proteínas e Receptores de Membrana do Departamento de Bioquímica Médica (ICB/UFRJ), sob a coordenação da Prof^a Eleonora Kurtenbach e o Laboratório de Bioquímica Experimental do Departamento de Bioquímica (CCB/UFSC) sob a responsabilidade da Prof^a Rozangela Curi Pedrosa. Esta coorte dinâmica é constituída de pacientes acompanhados no Serviço de Cardiologia do HUCFF/UFRJ desde 1990, tendo como objetivos estudar: 1) a utilidade dos métodos de exploração das lesões cardíacas na doença de Chagas e sua eficácia em identificar, precocemente, os danos cardíacos e nervosos; 2) o padrão de evolução destes danos e suas diferenças em relação a outras formas de miocardiopatia; 3) a eficácia do tratamento e quais pacientes se beneficiam de cada modalidade terapêutica; e 4) os mecanismos etiopatogênicos envolvidos na fase crônica da cardiopatia chagásica, para auxiliar no desenvolvimento de novos métodos de terapêuticos e de avaliação prognóstica.

O presente trabalho se insere no contexto do primeiro objetivo, ao visar o estabelecimento do dano nervoso, mais especificamente o sistema nervoso autônomo cardiovascular, em diferentes estágios da cardiomiopatia chagásica crônica.

São incluídos na linha de pesquisa os pacientes encaminhados ao ambulatório de cardiomiopatia chagásica do Serviço de Cardiologia do HUCFF/UFRJ com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de doença de Chagas. O diagnóstico é confirmado no laboratório do HUCFF/UFRJ, setor de sorologia. Somente são incluídos pacientes que concordam em

permanecer em acompanhamento, após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após confirmação sorológica por dois ou mais testes distintos, todos os pacientes são submetidos a uma avaliação clínica inicial padronizada (PEDROSA e CAMPOS, 2004), composta de: anamnese, história epidemiológica e exame físico. Na semana de admissão, todos os pacientes fazem uma avaliação laboratorial, incluindo: hemograma completo, glicemia, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídios, sódio, potássio, proteínas totais e frações, provas de função hepática e tireoidiana, exame parasitológico de fezes e urinálise para elementos anormais e sedimentos. Nos 30 primeiros dias da admissão são realizados os seguintes exames: o eletrocardiograma convencional de repouso com 12 derivações; monitorização eletrocardiográfica ambulatorial dinâmica de 24 horas (sistema Holter); teste de esforço; telerradiografia de tórax postero-anterior e perfil e o ecocardiograma uni- e bidimensional com velocimetria Doppler, conforme metodologia descrita nas seções seguintes. Os dados obtidos na avaliação inicial e no acompanhamento ambulatorial são coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados. Todas as informações são obtidas, na medida do possível, diretamente dos pacientes ou de seus prontuários.

A população incluída na linha de pesquisa tem várias procedências. Por ser um centro terciário de referência estadual em doenças tropicais, o HUCFF/UFRJ recebe pacientes de várias fontes diferentes. A maior parte dos pacientes chagásicos no ambulatório de cardiopatia chagásica crônica é constituída por indivíduos portadores de comprometimento cardíaco encaminhados da clínica médica. A proctologia é responsável pela segunda procedência mais freqüente. A terceira procedência é constituída por candidatos a doadores de sangue, encaminhados do banco de sangue do HUCFF/UFRJ a partir de uma sorologia positiva para doença de Chagas, realizada rotineiramente nos candidatos a doação. O restante dos pacientes é encaminhado por médicos particulares ou procuraram o HUCFF/UFRJ de forma espontânea.

Histórico medicamentoso: No grupo de pacientes com comprometimento cardíaco é usado, inicialmente, medicação inibidora do sistema renina-angiotensina (IECA), seguida do uso de Carvedilol. A dose do IECA é iniciada com 25 mg/dia ajustada semanalmente até a dose máxima 150 mg/dia ou até a dose clinicamente tolerada (no caso de tosse ou

angioedema, o Captopril é trocado pelo Losartan (50mg/dia); nos pacientes com hipotensão arterial sintomática, a dose do Captopril é diminuída até o paciente tornar-se assintomático). A dose do Carvedilol é iniciada com 3,125 mg/dia e ajustada a cada 15 dias até a dose máxima de 50 mg/dia. Se ocorrer deterioração clínica, caracterizada por ganho rápido de peso (2 kg em uma semana), aumento de crepitações na ausculta pulmonar e piora da dispnéia, o ajuste da dose é interrompido. O uso de espironolactona é associado à presença de fibrose, detectada ao ecocardiograma com a ocorrência de fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída (FEVE < 50%) e classe funcional III da New York Heart Association (NYHA). A dose da espironolactona é de 25 mg/dia e a droga é retirada caso o paciente desenvolva hiperpotasemia ($[K^+] > 5,5 \text{ mEq/L}$). A terapia com digital, furosemida, hidroclorotiazida, anticoagulante oral é usada de acordo com a clínica individual do paciente. Amiodarona é prescrita para aqueles pacientes com relato de síncope e presença de taquicardia ventricular monomórfica não-sustentada, particularmente, associada com disfunção de ventrículo esquerdo (VE) moderada ou grave.

Para realização do presente estudo, foram analisados os dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos, teste de esforço, Holter de 24 horas e o teste de inclinação passiva (*tilt-test*) associado ao registro digital do eletrocardiograma, visando analisar variabilidade da frequência cardíaca. Esses exames foram utilizados, tanto para classificar os pacientes, quanto para avaliar seu estado autonômico. Todos, exceto o teste de inclinação, foram obtidos na avaliação inicial e estavam disponíveis no banco de dados – que fora iniciado durante a dissertação de mestrado da autora. As variáveis dos domínios de tempo e de frequência da VFC no teste de inclinação não haviam sido previstas no banco de dados inicial, sendo acrescentada com o início do presente projeto. Portanto, trata-se de um estudo prospectivo, seccional, de série de casos em um centro terciário no qual foi realizada uma análise prospectiva das variáveis de VFC no teste de inclinação, correlacionado-as com os dados clínicos, radiológicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos retrospectivamente coletados. O uso de medicamentos (digital, betabloqueador, vasodilatador ou antiarrítmico) foi interrompido 48 horas antes das avaliações clínicas e laboratoriais e todos os pacientes estavam em condições clínicas estáveis por no mínimo três meses, antes de sua realização.

III.2. Seleção de pacientes

III.2.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no presente estudo os pacientes com idade entre 31 e 75 anos, com diagnóstico sorológico confirmado de doença de Chagas e afastados da zona endêmica há mais de 20 anos, que optaram por manter seguimento clínico ativo e regular no ambulatório de cardiopatia chagásica do HUCFF/UFRJ que, caso não tivessem critérios de exclusão, realizariam o teste de inclinação com VFC no período de maio/2002 a dezembro/2005.

III.2.2. Critérios de Exclusão

Os pacientes foram excluídos do presente estudo quando apresentaram alguma das seguintes características:

- Não haviam completado o protocolo inicial de admissão
- Dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença renal ou hepática grave
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica (todas as formas)
- Portadores de hipertensão arterial sistêmica; diabetes mellitus ou disfunção tireoideana
- Diagnóstico de alcoolismo crônico
- Se tivessem recebido tratamento específico para a infecção chagásica.
- Distúrbios hidroeletrólíticos; anemia significativa;
- Grávidas
- Fibrilação atrial crônica (ou paroxística no momento do exame)
- Diagnóstico de disfunção sinusal
- Apresentação, durante a coleta dos dados, de períodos expressivos de bigeminismo, trigeminismo, extrassístoles ventriculares ou supraventriculares pareadas
- Portadores dependentes de marcapasso definitivo de qualquer tipo

- Outras cardiopatias associadas
- Qualquer outra doença sistêmica significativa

III.3. Diagnóstico sorológico da doença de Chagas

Realizado em todos os pacientes encaminhados ao ambulatório, mesmo se trouxessem resultados anteriores externos, através da pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*, utilizando dois métodos (DA SILVEIRA *et al.*, 2001). A diluição considerada reação sorológica positiva foi a estabelecida pelo laboratório (centro de referência) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ):

- Imunofluorescência indireta - realizado pela técnica relatada por CASTRO *et al.* (2002). Inicialmente a diluição testada foi 1:20 e, quando positiva, foi diluída seriadamente até 1:80. Foi considerada reação sorológica positiva aquela superior ou igual a 1:80;
- Reação de hemaglutinação indireta - realizada pela técnica relatada por CASTRO *et al.* (2002). A reação foi considerada positiva quando a diluição era igual ou superior a 1:64.

O paciente soropositivo foi aquele com dois testes sorológicos positivos, em duas coletas diferentes. No caso de dúvidas entre os métodos, as amostras de soro foram retestadas com a imunofluorescência e, persistindo a discrepância, foi considerado o resultado deste método.

Estes exames foram realizados pelo laboratório de imunologia do HUCFF/UFRJ. O sangue foi coletado sempre pela mesma pessoa, no mesmo dia da semana e no horário entre 9 a 10 horas, com o objetivo de diminuir a possibilidade de erros de coleta.

III.4. Protocolo de Avaliação

III.4.1. Exame Clínico

A avaliação clínica foi realizada para permitir a verificação de sinais e sintomas cardiovasculares e digestivos, compatíveis com a doença de Chagas, assim como para fazer o diagnóstico diferencial com outras cardiopatias ou doenças não cardíacas que afetassem o sistema cardiovascular. Os dados coletados foram registrados em um questionário padrão.

III.4.2. Eletrocardiograma

O exame eletrocardiográfico foi realizado com 12 derivações, em repouso, analisado conforme os critérios da NYHA, utilizando-se o código de Minnesota (ROSE *et al.*, 1978) modificado para a cardiopatia chagásica (MAGUIRE *et al.*, 1982), a qual foi definida segundo os critérios da WHO-TDR (1988). Os traçados foram reavaliados, durante este estudo, seguindo as diretrizes do Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). Avaliou-se, desta forma, a presença de alterações inespecíficas isoladas, tais como bradicardia sinusal, baixa voltagem, bloqueio incompleto de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, bloqueio atrioventricular de I grau e alterações inespecíficas do segmento ST-T. Foram também pesquisados a presença de bloqueio completo de ramo direito, extrassístoles ventriculares monomórficas isoladas, extrassístoles ventriculares polimórficas ou repetitivas, bloqueio atrioventricular de 2° e 3° graus, alterações primárias de ST-T, frequência cardíaca menor que 40 batimentos por minuto, área eletricamente inativa, disfunção do nódulo sinusal, fibrilação atrial, bloqueio completo de ramo esquerdo e taquicardia ventricular não sustentada.

III.4.3. Avaliação Radiológica

O raio X de tórax foi realizado nas posições póstero-anterior e perfil esquerdo. A identificação de cardiomegalia foi feita pelo índice cárdio-torácico superior a 0,50. O diâmetro da artéria pulmonar e o padrão de distribuição vascular pulmonar foram avaliados. A distribuição vascular pulmonar foi considerada normal quando vasos encontravam-se abaixo do pedículo vascular, balanceada quando igualmente distribuídos abaixo e acima do pedículo vascular, ou invertida quando ocorria uma grande visualização dos vasos acima do pedículo vascular.

A análise das radiografias foi realizada por um observador independente, radiologista, de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares.

III.4.4. Ecocardiograma

Os laudos dos exames ecocardiográficos foram levantados do prontuário dos pacientes. Os exames foram realizados no Setor de Ecocardiografia, do Serviço de Cardiologia do HUCFF/UFRJ, e incluíram a realização de ecocardiograma unidimensional, bidimensional (com os cortes convencionais para-esternal, supra-esternal, apical e subcostal) pela técnica convencional. Foram avaliados a contratilidade segmentar (incluindo a procura por aneurismas) e global e os diâmetros das câmaras cardíacas, além da procura de sinais da presença de outras cardiopatias, como doenças orovalvares, cardiopatia hipertensiva, isquêmica, infiltrativa, dentre outras. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva e subjetiva. A primeira foi realizada pelo modo M, através das medidas dos diâmetros sistólico e diastólico finais, como preconizado pela American Society of Echocardiography (SAHN *et al.*, 1978), e do cálculo da fração de ejeção utilizando o método de TEICHOLZ *et al.* (1976). A função foi classificada em: normal (FEVE $\geq 50\%$), e anormal (FEVE $< 50\%$). A avaliação subjetiva foi feita através do modo bidimensional, utilizando os mesmos graus de disfunção relatados para a avaliação objetiva. No caso de divergência entre as avaliações objetiva e subjetiva foi considerada a subjetiva. A avaliação da função diastólica foi avaliada pela relação E/A.

Os exames foram considerados anormais, para fins de classificação da cardiopatia chagásica, quando foram encontradas: alterações da contratilidade segmentar ou global, afinamento das paredes ou aumento dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, segundo a Classificação de Los Andes modificada (CARRASCO, 1983).

III.4.5. Eletrocardiograma Dinâmico Contínuo (Sistema Holter)

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua por 24 horas, como parte da avaliação clínica rotineira no ambulatório de cardiopatia chagásica. Os exames utilizaram o sistema de gravação (DMS, EUA) com registro de duas derivações simultâneas (CM5 e CM1) em fita cassete.

A análise do traçado eletrocardiográfico foi realizada de maneira prospectiva, com

ampla interação com o analisador, que foi solicitado a classificar os batimentos como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a informação. A leitura do sinal foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador: na primeira vez, à medida em que se realizavam os exames, as informações obtidas foram utilizadas para a condução clínica dos pacientes; na segunda, a leitura foi realizada durante a coleta de dados para este estudo, quando as fitas foram reavaliadas para detectar, quantificar e qualificar a presença de: alterações do ritmo sinusal; extrassistolia supraventricular e ventricular; taquicardia supraventricular e ventricular; distúrbios da condução intra-atrial, atrioventricular, intraventricular; fibrilação ou flutter atrial.

III.4.6. Teste de Esforço

O teste de esforço foi feito como meio de validar a classificação por estágios de comprometimento miocárdio e para investigar a presença de arritmias cardíacas.

Para os testes, os pacientes apresentaram-se ao laboratório 30 minutos antes, em jejum de duas horas, sem terem praticado qualquer atividade física importante nas últimas 24 horas. Os testes foram realizados por uma mesma pessoa (Dr Roberto Coury Pedrosa).

O teste foi realizado em um ciclo-ergometro de resistência eletromagnética e de potência constante. O paciente foi monitorizado, com um eletrocardiógrafo (Dixtal, Brasil), de três canais, acoplado a um osciloscópio. Foram feitos os traçados eletrocardiográficos nas derivações CM5, aVF e V₂, simultaneamente à medida da pressão arterial.

Foi realizado em todos os pacientes um teste máximo, equivalente ao estágio I, descrito por JONES e CAMPBELL (1982), que começava em 20 W e era ascendente linearmente até a exaustão voluntária, caracterizada pelo momento em que os pacientes se tornavam incapazes de manter a rotação do pedal para aquela carga, apesar de intensa estimulação verbal.

A interrupção foi feita quando apareciam sintomas que impediam a continuação do exercício, tais como dispnéia grave, precordialgia progressiva ou cansaço físico; queda na pressão sistólica superior a 10 mmHg em relação à pressão basal apesar do incremento de carga, em duas medidas consecutivas e quando acompanhada por outras evidências de isquemia; sinais de baixa perfusão (cianose ou palidez); elevação de segmento ST

(≥ 1.0 mm) nas derivações sem onda Q (outras que V1 ou aVR); alterações de segmento ST tais como depressão excessiva (> 2 mm, de padrão horizontal ou descendente). Nos casos de arritmias graves (extrassístoles ventriculares polimórficas frequentes, distúrbios intraventriculares associados ou não a distúrbios atrioventriculares, taquicardias supraventriculares ou bradiarritmias), a prova continuava se estas fossem toleradas pelo paciente, sem apresentação de sintomas incapacitantes ou sinais de instabilidade hemodinâmica.

Inicialmente verificou-se de forma global se o teste era normal ou alterado. Dentre os resultados observados, foi especialmente valorizada a análise das arritmias presentes.

Para o cálculo do consumo máximo de oxigênio estimado utilizaram-se as fórmulas:

$$VO_2 \text{ max} = 60 - (0,55 \text{ idade}) \quad (\text{ml/kg/min}) \quad (3)$$

para homens e

$$VO_2 \text{ max} = 48 - (0,37 \text{ idade}) \quad (\text{ml/kg/min}) \quad (4)$$

para mulher.

III.4.7. Teste de inclinação com análise de variabilidade da frequência cardíaca

Os pacientes foram encaminhados à sala climatizada (temperatura ambiente de 22 a 25° C) e receberam os 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).

Após 20 minutos de repouso em decúbito dorsal, o paciente foi submetido à inclinação passiva, em um ângulo de 70° , de modo a causar uma alteração hemodinâmica pelo deslocamento fisiológico do volume sanguíneo (Figura 1). O paciente permaneceu nesta posição por 40 minutos ou até que manifestasse sintomas de síncope ou pré-síncope. 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.

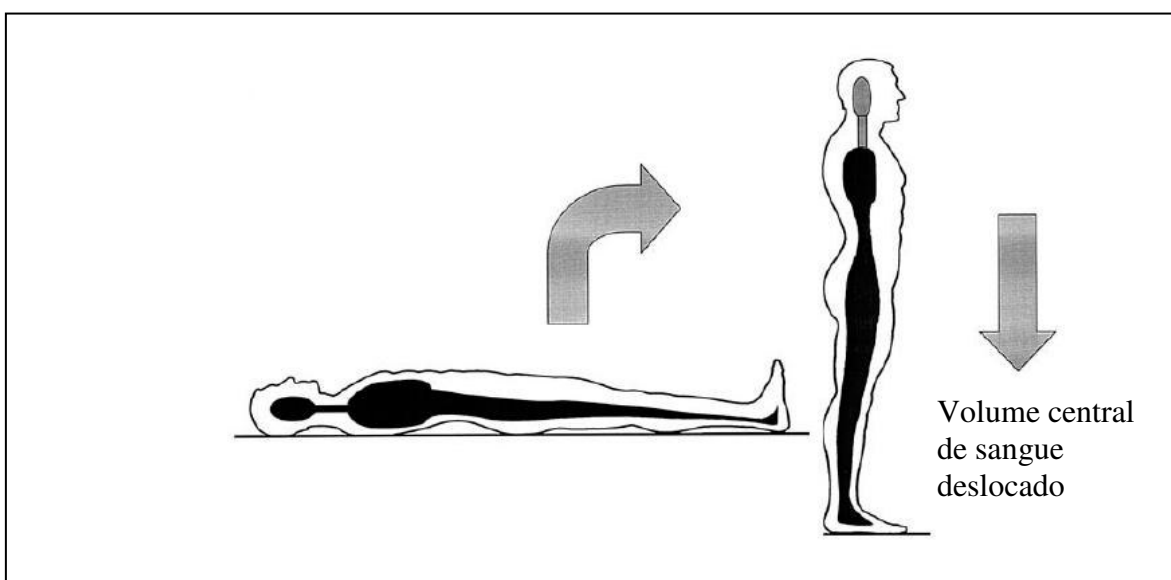


Figura 1 – Deslocamento fisiológico do volume sanguíneo durante a inclinação (modificado de MILLER E KRUSE, 2005).

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 e média e frequência cardíaca.

O Sistema de Captação de Biopotenciais (BENCHIMOL-BARBOSA, 1997) é um software escrito em linguagem Turbo Basic (Borland, EUA), o qual foi gentilmente cedido pelo autor para ser utilizado no presente estudo. Registra os sinais em formato binário (*.dat) e, além da variabilidade da frequência cardíaca e eletrocardiograma de alta resolução do complexo QRS, fornece o vetorcardiograma, um diagrama tempo-frequência,

o eletrocardiograma convencional e o eletrocardiograma de alta resolução da onda P. Destes quatro, apenas o eletrocardiograma convencional foi analisado para que o observador tivesse parâmetro para concordar ou não com a seleção de batimentos executada pelo programa, conforme detalhado abaixo.

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

Para a detecção dos complexos QRS, efetuou-se uma nova filtragem passa-baixas, com filtro Butterworth e frequência de corte em 30 Hz. Um primeiro batimento normal foi escolhido nos primeiros segundos do sinal, sendo manualmente determinados o início e fim do complexo QRS e da onda T. A partir daí, os batimentos eram correlacionados com aquele de referência e aqueles com correlação inferior a 0,8 ou que sucedessem uma contração prematura eram excluídos. Cada batimento da série era então analisado e mostrado ao analisador, classificado como “Evento Aceito” ou “Evento Rejeitado”. Essa característica do programa permitiu ao observador detectar visualmente eventuais falhas de classificação dos batimentos e interferir no processo que, por esse motivo, é denominado semi-automático.

III.4.8. Variabilidade da Frequência Cardíaca e Processamento do tacograma

Descrita pela primeira vez na década de 70 e extensamente estudada nos últimos 30 anos, a variabilidade da frequência cardíaca é um método estatístico que tem se mostrado promissor para a avaliação do sistema nervoso autônomo em uma série de patologias que o acometem, como o diabetes mellitus, as disautonomias, o infarto agudo do miocárdio e a cardiopatia chagásica. A relativa facilidade de aquisição dos dados aliada a esforço computacional pequeno o torna uma técnica atraente para a avaliação de pacientes em larga escala, a fim de triá-los para exames posteriores mais complexos.

O sistema nervoso autônomo, representado por seus componentes simpático e parassimpático (Figura 2), pode ser representado através de oscilações do ritmo cardíaco graças às diferenças eletrofisiológicas desses dois componentes, no que diz respeito à

ativação e duração do estímulo cardíaco. Assim sendo, o componente parassimpático tem ativação mais rápida (dezenas de milissegundos) e duração mais curta (fração de segundos) do que o simpático, cuja ativação demora centenas a milhares de milissegundos e a duração chega a alguns segundos. Por isso, observando-se o comportamento das oscilações do ritmo cardíaco, é possível inferir qual a modulação predominante naquele trecho analisado.

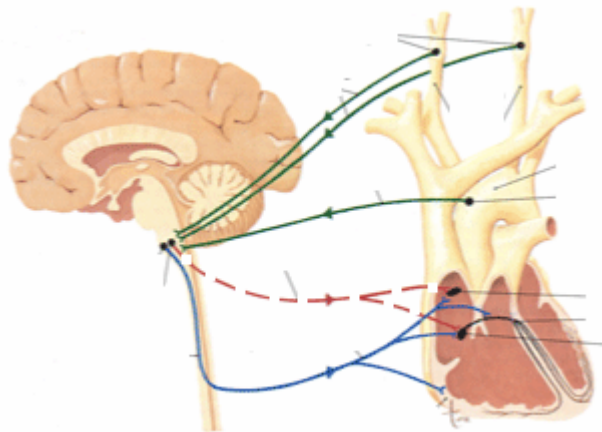


Figura 2 - Inervação autonômica do coração. A inervação eferente é representada com a linha cheia (simpático) e pontilhada (parassimpático). (Modificado de BIO-MEDICAL DISCUSSION LIST)

Dois métodos lineares têm sido descritos para a análise da variabilidade da frequência cardíaca: análise nos domínios do tempo e da frequência. Cada um deles terá sua metodologia, indicações e limitações de uso melhor detalhadas nos parágrafos seguintes.

Análise no domínio do tempo:

A análise no domínio do tempo é baseada em estatística descritiva dos valores dos intervalos RR do eletrocardiograma analisado. É importante salientar que se define intervalo RR como o período de tempo, medido em milissegundos, decorrido entre dois complexos QRS normais, ou seja, oriundos da despolarização do nódulo sinusal. Assim sendo, extrassístoles e outros ritmos que não o sinusal não são considerados para análise da variabilidade da frequência cardíaca e são extraídos durante a edição (automática ou manual) do sinal eletrocardiográfico, bem como o batimento sinusal anterior e o posterior ao trecho editado.

Para se proceder tal análise, o eletrocardiograma é submetido a um método de detecção de complexos QRS para, a partir daí, se determinar o intervalo de tempo decorrido entre dois complexos consecutivos. Esses intervalos são armazenados e representados graficamente como uma série temporal. As medidas que originam esta série darão origem às medidas estatísticas do domínio do tempo.

A representação dos intervalos RR em relação ao tempo é usualmente representada em um tacograma.

O domínio do tempo pode ainda ser subdividido em duas categorias de medidas: (a) aquelas que consideram o trecho analisado como um todo e (b) aquelas que descrevem o comportamento de períodos RR adjacentes.

(a) Variáveis que consideram o trecho eletrocardiográfico completo:

- SDNN – é o desvio padrão da média de toda a série de intervalos RR analisada, expresso em milissegundos..
- SDANN – é o desvio padrão da média de intervalos RR a cada 5 minutos, expresso em milissegundos..
- SDNN index – é a média dos desvios-padrão de trechos de 5 minutos, expresso em milissegundos.

(b) Variáveis que analisam o comportamento de intervalos RR adjacentes:

- pNN50 – é a porcentagem de intervalos NN adjacentes que diferem entre si por 50 milissegundos ou mais. É uma grandeza adimensional.
- RMSNN – é a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes.

Análise no domínio da frequência:

A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência é neste trabalho feita por transformada rápida de Fourier, que parte do princípio que todo sinal pode ser representado através de seus componentes senoidais, considerando suas diferentes frequências, fases e harmônicos. Considerando, como já foi apresentado nos parágrafos anteriores, que os sistemas simpático parassimpático diferem entre si por suas propriedades eletrofisiológicas, a interação entre ambos, modulando o ritmo cardíaco, poderia ser representada através da transformada rápida de Fourier conforme a Figura 3.

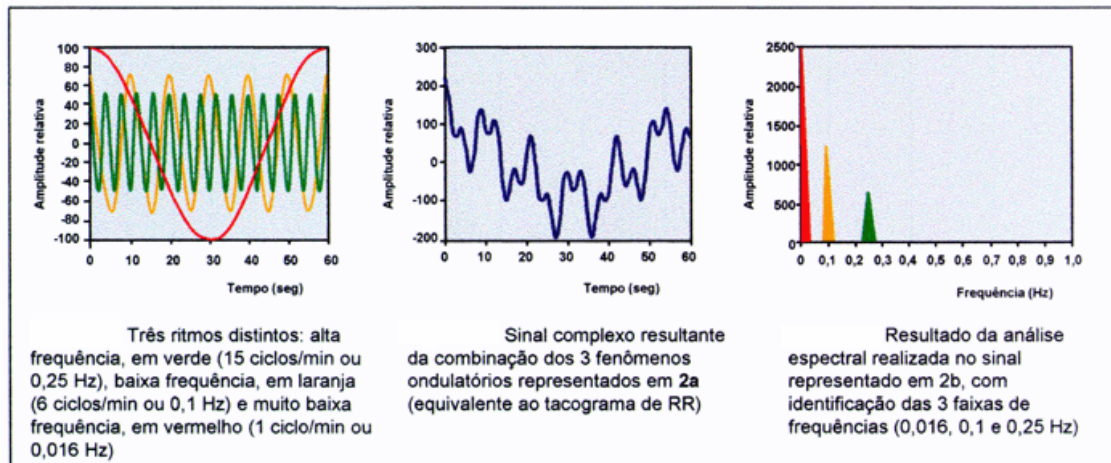


Figura 3 – Representação do tacograma de intervalos RR no domínio da frequência (adaptada de RASSI, 2004).

Assim, após a obtenção do tacograma dos intervalos RR, procede-se a transformada rápida de Fourier deste tacograma. É necessário assumir que o sinal eletrocardiográfico é estacionário e periódico (com período tendendo ao infinito). A função densidade espectral mostra em um gráfico a importância relativa de cada banda de frequência do sinal.

A seqüência de intervalos RR obtida (tacograma) foi re-analisada para eliminação de batimentos prematuros e armazenada para posterior processamento. Ao ser armazenada, foi construída uma base temporal a fim de que se pudesse processar a interpolação dos trechos de sinal excluídos sem que houvesse perda da informação de tempo.

Para a análise da variabilidade da frequência cardíaca, a série temporal de intervalos RR normais (NN) foi submetida à análise estatística descritiva no domínio do tempo. A análise da relação 30:15 também foi feita a partir da série original de intervalos RR.

Para a análise no domínio da frequência, o sinal armazenado foi submetido a interpolação por *spline* cúbica (BOOR, 1978) no software Matlab (The Mathworks, EUA), em que partes excluídas do sinal original foram substituídas pelo sinal interpolado, mantendo as relações de tempo através da coluna contendo a base temporal anteriormente especificada. O sinal interpolado foi re-amostrado a 2 Hz e novamente armazenado. A função densidade espectral foi estimada através de periodogramas de Welch, utilizando janela hanning, com 8 segmentos de 256 amostras e superposição de 50% obtidos via transformada rápida de Fourier.

O sinal interpolado e re-amostrado foi também utilizado na análise de componentes principais.

III.4.9. Análise de componentes principais

Para a análise de componentes principais, foram calculados os valores médios dos intervalos NN a cada 15 s, obtendo-se vetores de 240 valores por paciente (correspondentes a 60 minutos). Posteriormente foi construída uma matriz em que o vetor correspondente a cada paciente era representado em uma linha. Uma vez completa a matriz, utilizou-se a função específica (PRINCOMP) do *software* Matlab para proceder a ACP. As variáveis de saída, autovetores, autovalores e coeficientes, foram armazenadas para posterior análise.

O teste Scree, conforme descrito por CATELL (1966), foi utilizado como critério para determinação do número de componentes necessários para a satisfatória representação do sinal original.

Os coeficientes resultantes foram então analisados através de regressão logística, visando a discriminação entre os pacientes com cardiopatia chagásica e o grupo controle.

III.4.10. Análise da relação 30:15

Descrita por EWING *et al.* (1978) e modificada por WIELING *et al.* (1983), a relação entre o 30° e o 15° intervalo RR após a inclinação durante o *tilt*-teste é um índice de medida objetiva do balanço autonômico e conta inclusive com um valor de corte para o diagnóstico de disautonomia, correspondente a 0,4. No presente trabalho, utilizando a série original de intervalos NN durante o teste de inclinação, obteve-se a relação entre o 30° e o 15° batimentos nos grupos estudados a fim de observar diferenças entre eles.

III.5. Análise Estatística

Para as variáveis dos domínios do tempo e da frequência cardíaca, as comparações entre os grupos foi realizada com o uso do teste T de Student pareado, dada a distribuição

normal das variáveis (W-Stat de Shapiro-Wilk) e a variância intra-grupo. O software utilizado para a comparação foi o Microsoft Excel, pacote de Estatística. O valor de significância estatística determinado para todo o estudo foi de $p \leq 0,05$.

III.6. Aspectos bioéticos

A presente tese faz parte de uma coorte dinâmica iniciado em 1990, antes da atual normatização para pesquisa médica no Brasil (1996). Trata-se de um estudo observacional de série de casos, onde todas as intervenções diagnósticas e terapêuticas seguem as recomendações das diretrizes específicas para acompanhamento e tratamento das complicações da cardiopatia chagásica crônica.

O presente projeto foi submetido e aprovado de forma retrospectiva pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUCFF/UFRJ atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução nº 1996 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas. Todos os pacientes receberam informações sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento informado, livre e esclarecido. Em todos os casos o Dr Roberto Coury Pedrosa foi o responsável pelo esclarecimento dos pacientes e pela obtenção da assinatura dos mesmos no termo de consentimento.

Todos os pacientes incluídos no presente projeto têm à sua disposição, de forma absolutamente gratuita, os testes diagnósticos e algumas medicações recomendadas pelas diretrizes para tratamento da cardiopatia chagásica crônica e suas complicações. O projeto conta ainda com apoio do Serviço Social do HUCFF/UFRJ, que presta assistência aos pacientes orientando-os no quanto a seus direitos previdenciários e ao passe livre nos transportes urbanos.

III.7. Conflito de interesse

O pesquisador responsável pela coleta dos dados, coordenador e autor desta linha de pesquisa não foi subvencionado, assim como a autora do presente trabalho. Não há nenhum

interesse, particular ou financeiro, por parte do mesmo ou dos seus orientados na avaliação diagnóstica ou na terapia estabelecida nos pacientes chagásicos.

III.8. Controle de qualidade da coleta dos dados

O coordenador e autor da linha de pesquisa – dr. Roberto Coury Pedrosa – foi o responsável pela inclusão dos pacientes, preenchimento da ficha de dados, coleta dos dados, interpretação do eletrocardiograma e execução da maioria dos exames complementares.

A aluna responsável pelo presente estudo – autora desta tese – se reunia periodicamente com os seus orientadores para discutir dúvidas. Nessas reuniões as fichas eram revisadas pelos mesmos. Quando detectadas discordâncias no preenchimento das mesmas em relação às definições ou em relação à coleta de dados, estas eram discutidas e reavaliadas para evitar que as mesmas discordâncias voltassem a ocorrer.

Capítulo IV

Resultados

Para o presente trabalho, foram inicialmente selecionados 78 pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica que atendiam aos critérios de inclusão no estudo, sendo 46% do sexo masculino, além de 10 pacientes hígidos, pareados pelo sexo e idade, que constituíram o grupo controle. Os pacientes foram agrupados conforme a Tabela 1 (MARIN-NETO *et al.*, 1999).

Tabela 1 - Classificação fisiopatológica conforme o estágio evolutivo.

Classe	1A	1B	2	3
Sintomas	Ausentes	Ausentes	Mínimos	exacerbados
Exame físico	normal	Normal	normal/anormal	anormal
Área-cardíaca -RX	normal	Normal	Anormal	Anormal
Eco – f. sistólica	normal	disfunção leve	disfunção moderada	Disf grave
Eco – f. diastólica	normal	Anormal	Anormal	Anormal
Alterações ECG ou Holter ou TE	ausentes	ausentes ou limítrofes	BRD/BRE/BAV ESV isoladas	2+área inativa+ TV

Inicialmente objetivou-se avaliar e quantificar a presença de disautonomia em pacientes com disfunção sistólica ausente ou leve e outro grupo com disfunção moderada a grave. Porém, com o andamento do trabalho, observou-se que o grupo com disfunção moderada a grave apresentava-se heterogêneo quanto à presença de arritmias cardíacas e que, em 67% dos pacientes, o número de extrassístoles ventriculares e outras arritmias invalidaria a análise da VFC no trecho desejado. A presença de disfunção ventricular também poderia, por si só, justificar as alterações autonômicas encontradas durante o teste de inclinação, o que representaria um viés nas conclusões do trabalho. Por esses motivos, foram considerados neste trabalho apenas os pacientes **sem disfunção ventricular**. Como

foram pareados com os controles em relação ao sexo e idade, as alterações encontradas entre os grupos seriam, desta forma, exclusivamente relacionadas à infestação pelo *Trypanosoma cruzi*.

IV.1. Dosagem de anticorpos

Alguns pacientes tiveram, anteriormente ao início deste trabalho, dosados os anticorpos anti-SNA e este dado foi utilizado como padrão-ouro para a comparação com os parâmetros não-invasivos de avaliação do SNA. A dosagem dos auto-anticorpos foi realizada através da seguinte técnica: após consentimento esclarecido dos pacientes era realizada venopunção para obtenção de três amostras, que posteriormente eram encaminhadas ao Instituto de Biofísica. Neste Instituto, corações de coelhos conservados em solução de Langendorff eram infundidos com o sangue dos pacientes e em seguida era procedida a análise histoquímica do tecido muscular cardíaco para a constatação da presença dos anticorpos (AC), sua classificação e contagem. As amostras foram classificadas em três grupos: (1) AC com atividade contra os receptores adrenérgicos (beta); (2) AC contra os receptores muscarínicos; e (3) AC não-beta não-muscarínicos, que eram ligados a receptores do SNA mas sem atividade adrenérgica ou colinérgica.

Do conjunto de pacientes estudados, quarenta e dois tiveram seus anticorpos dosados. Destes, apenas 27 tiveram anticorpos titulados (Tabela 2), sendo que os demais não apresentaram anticorpos em quantidades detectáveis.

Tabela 2 – Resultados da dosagem de anticorpos

Anticorpo	Número de Pacientes
AC anti-muscarínicos	10
AC anti-Beta	5
AC não-muscarínicos não-beta	12

IV.2. Características antropométricas da amostra

A Tabela 3 contém as principais características antropométricas da amostra estudada. A Figura 4 mostra o fluxograma de pacientes avaliados pelos métodos propostos no presente trabalho.

Tabela 3 – Características Antropométricas da Amostra

Grupo	Controle	Chagásicos
Idade (anos)	57,4	58,7
Sexo (% homens)	50%	57%
Peso (kg)	61,9	64,2
Fração de Ejeção	68,3%	65,2%

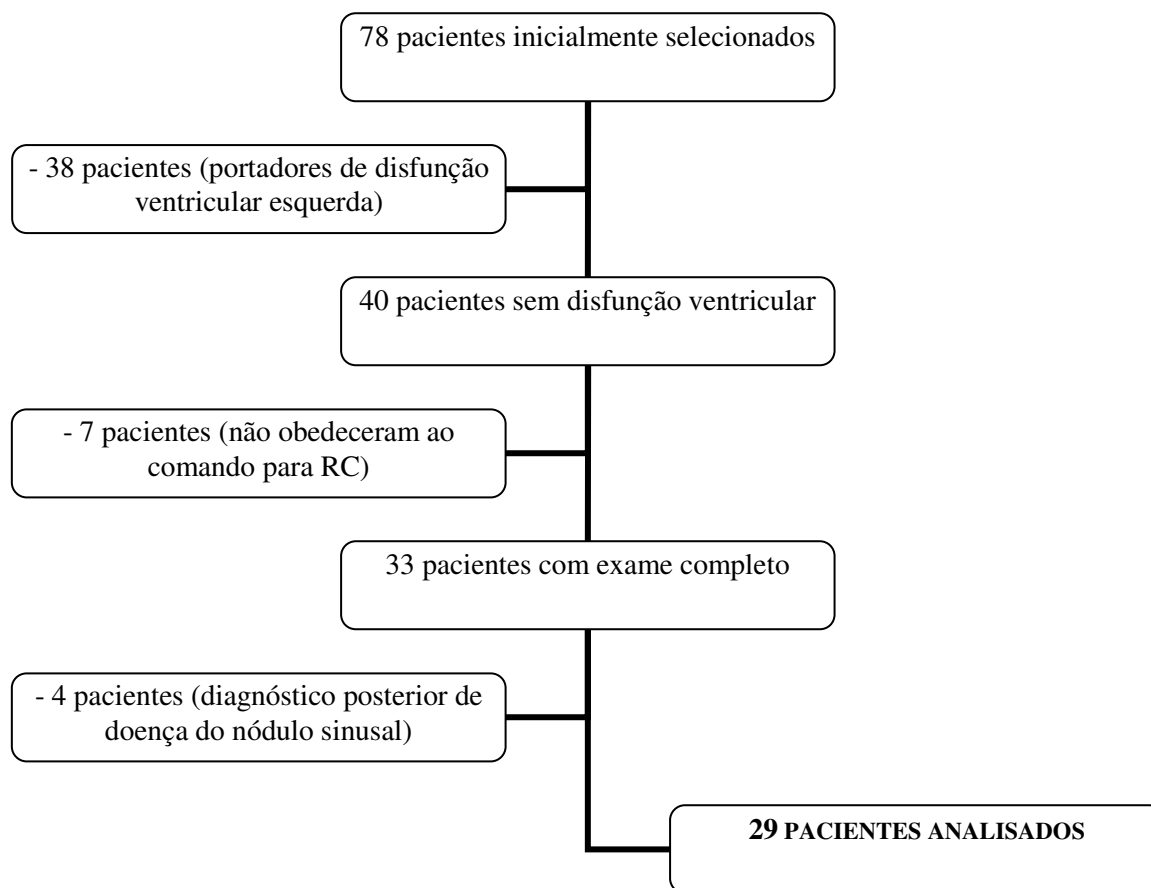


Figura 4 – Fluxograma de pacientes submetidos aos métodos propostos

IV.3. Resposta à inclinação durante o teste de inclinação

A partir do momento em que se optou por incluir no trabalho apenas os pacientes sem disfunção ventricular esquerda, (pacientes do grupo 1A), 38 foram excluídos do estudo pelas razões anteriormente citadas ou ainda pela presença de sinal excessivamente ruidoso por interferência eletromagnética ou solicitação, por parte do paciente, de encerramento do exame antes do seu prazo inicialmente previsto. Nos casos em que houve solicitação, por parte do paciente, de encerramento do exame antes do prazo previsto, cabe ressaltar que nenhum deles apresentou sintomas de baixo débito que causassem tal motivação, mas sim sintomas osteomusculares relacionados ao longo tempo de permanência na posição ortostática.

Foram considerados então os dados de teste de inclinação de 40 pacientes. Nenhum dos exames foi caracterizado como “positivo”, ou seja, como citado no parágrafo anterior, não houve relato de sintomas relacionados ao sistema nervoso autônomo, apesar de em quatro pacientes ter sido observada resposta tipo disautonômica. Importa destacar que cinco destes apresentavam síncope clinicamente manifesta e também que o exame foi realizado sem sensibilização farmacológica, o que pode limitar a sensibilidade do método a não mais que 50% para diagnóstico de síncope (KOSINSKY e GRUPP, 1994). Por fim, observa-se ainda que seis pacientes não apresentaram o aumento esperado da frequência cardíaca após a inclinação, tampouco resposta da PA tipo disautonômica; quatro desses pacientes tiveram posteriormente diagnóstico de disfunção do nódulo sinusal através de teste ergométrico, estudo eletrofisiológico ou Holter de 24 horas e foram, por esse motivo, excluídos da análise final.

IV.4. Variabilidade da frequência cardíaca

Foram comparados os dados de variabilidade da frequência cardíaca coletados durante a respiração controlada e durante o teste da mesa de inclinação de 33 pacientes, pois os sete restantes não conseguiram obedecer ao comando verbal para o controle da

freqüência respiratória ou o fizeram de modo inadequado. Exemplos de variabilidade da freqüência cardíaca durante o Teste de Inclinação são mostrados na Figura 5.

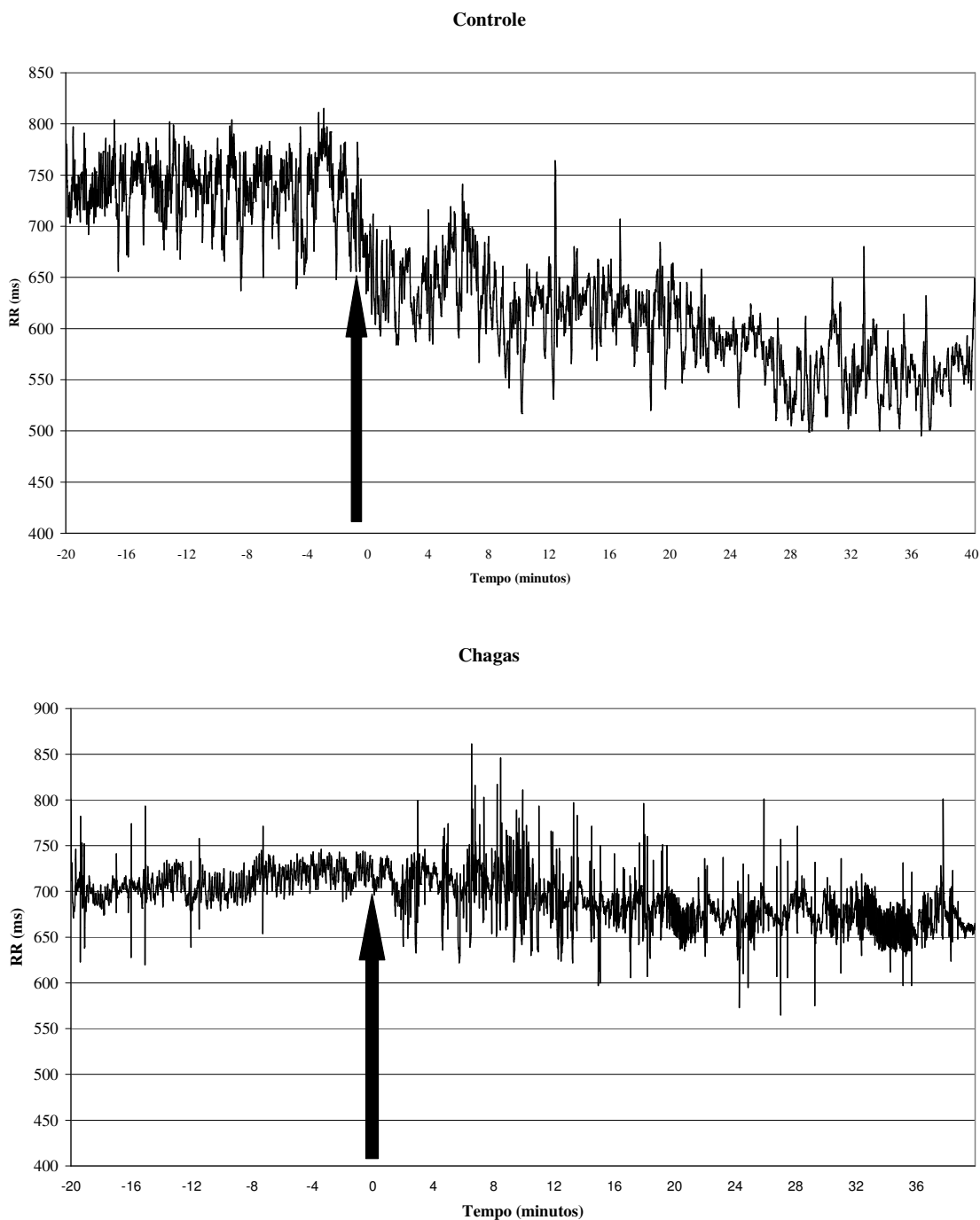


Figura 5 –Variabilidade da Freqüência Cardíaca durante o Teste de Inclinação em paciente do grupo controle e em paciente chagásico.

No teste de inclinação, a variabilidade da frequência cardíaca foi dividida em (a) antes da inclinação (nos cinco minutos imediatamente antes da inclinação) e (b) nos cinco minutos subsequentes à inclinação. A média dos pacientes e dos controles é mostrada na Figura 6.

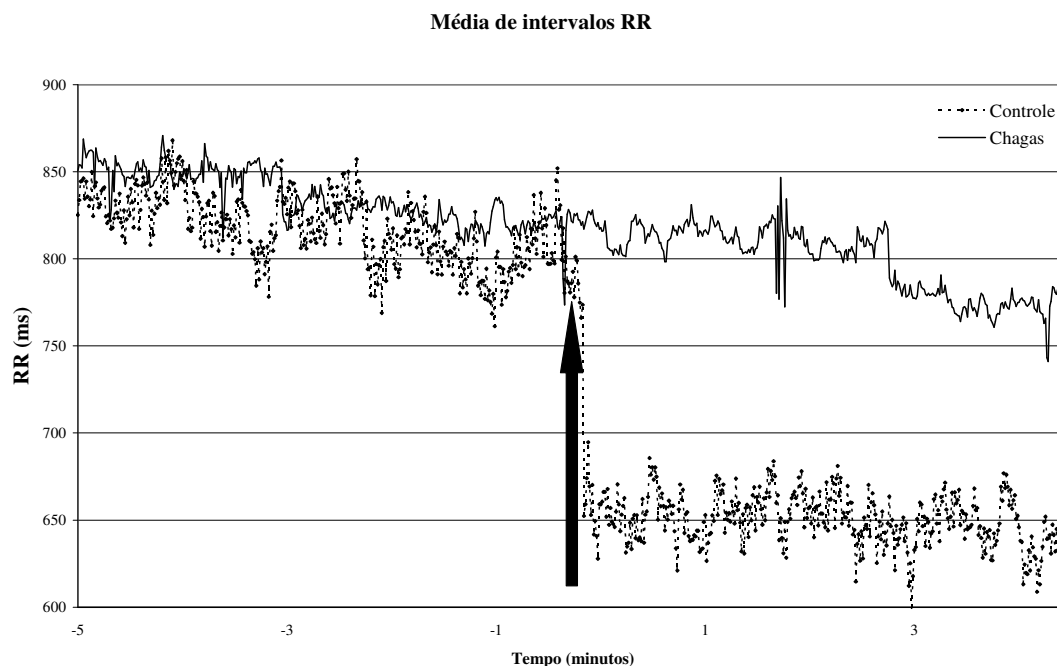


Figura 6- Média de intervalos RR em ambos os grupos de pacientes, de 5 minutos antes a 5 minutos após a inclinação durante Teste de Inclinação. A seta indica o momento da inclinação.

A análise estatística mostrou os seguintes resultados:

1. RMSNN – mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e Chagas durante a respiração controlada ($P < 0,05$). Quando analisada durante o repouso pré-inclinação também mostrou diferença, mas não o fez quando comparada nos cinco minutos imediatamente após a inclinação, como é mostrado na Figura 7.

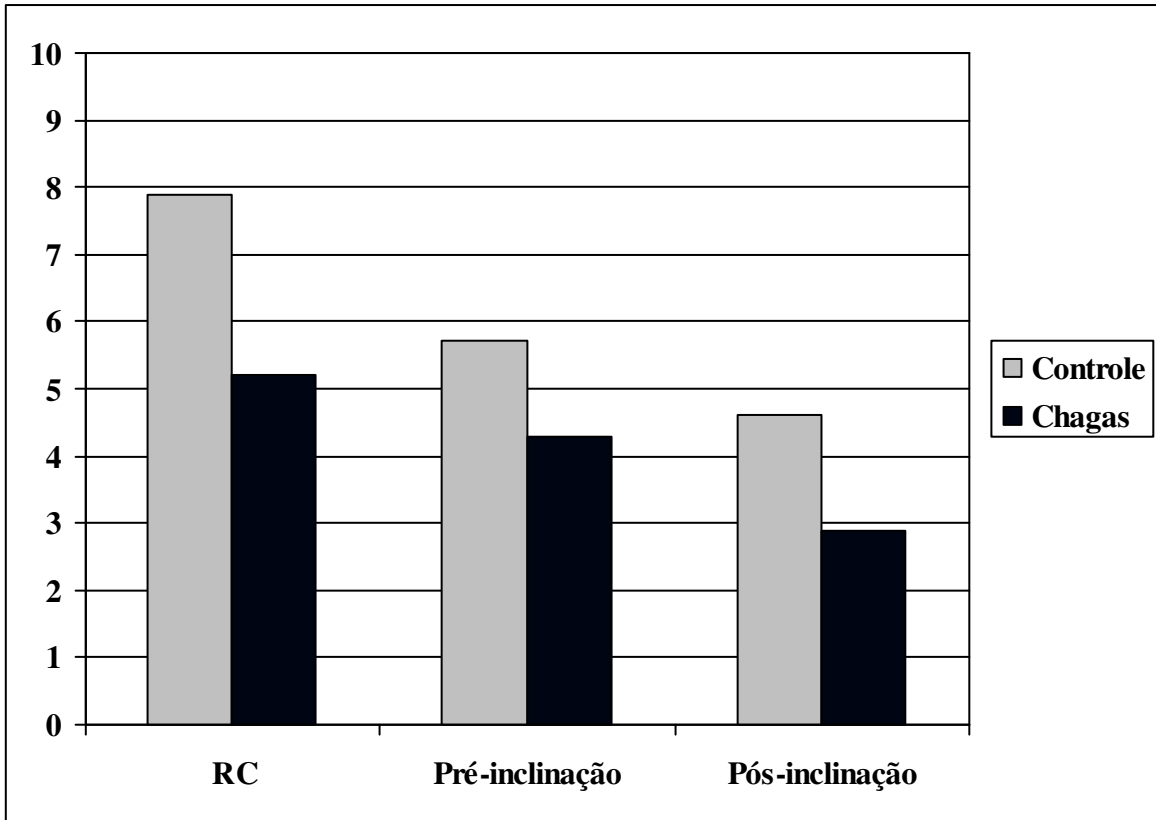


Figura 7 – RMSNN durante respiração controlada e teste da mesa de inclinação.

2. PNN50 – Houve diferença entre os grupos apenas durante respiração controlada. Não foi observada diferença entre os grupos quando se compararam as medidas durante o teste de inclinação (antes ou após a inclinação), como exibido na Figura 8.

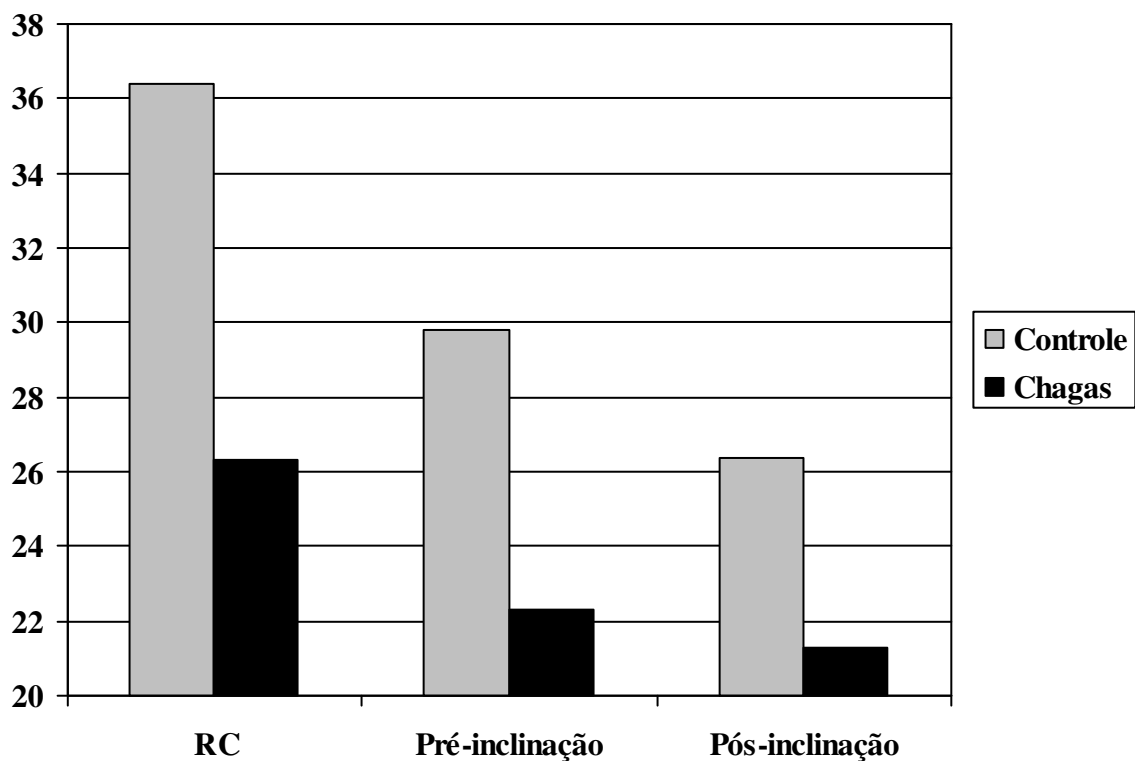


Figura 8 – pNN50 durante respiração controlada e teste da mesa de inclinação.

3. Relação baixa/alta – a análise durante respiração controlada a 12 irpm não mostrou diferença significativa. Porém, na comparação dos grupos após a inclinação durante o teste de inclinação observou-se, no grupo controle, o seguinte padrão de comportamento: ascensão gradual até 90 s após a inclinação (quando atinge seu valor máximo), seguida por decréscimo gradual até 300 s. No grupo de pacientes chagásicos não foi possível identificar um padrão de resposta: houve pacientes que apresentaram comportamento semelhante ao grupo controle, outros apresentaram ascensão gradual com pico afastado de 90 s, outros não apresentaram ascensão após a inclinação e houve casos em que a relação baixa/alta declinou após a inclinação passiva.

IV.5. Presença de anticorpos

Os dados de variabilidade da frequência cardíaca durante respiração controlada foram comparados quanto à presença de auto-anticorpos no sangue dos pacientes.

Observou-se que houve relação estatisticamente significativa com os parâmetros RMSNN e pNN50 quanto à presença ou não de anticorpos contra receptores muscarínicos. Os demais tipos de anticorpos não mostraram diferença significativa para esses parâmetros.

A relação 30:15 foi comparada entre pacientes chagásicos com anticorpos anti beta-adrenérgicos (n = 4) e aqueles que não apresentavam tais anticorpos (n = 17) através de teste T, em que se observou tendência à diferença com $p = 0,065287$. A comparação entre os dois grupos é apresentada na Figura 9.

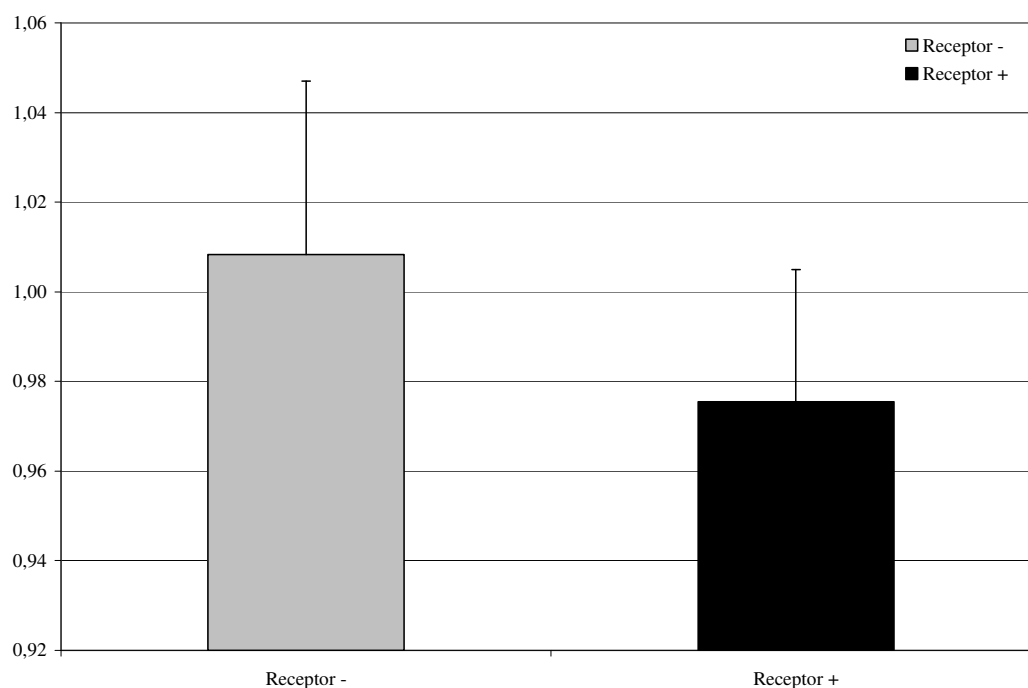


Figura 9 – Relação 30:15 conforme a presença de anticorpos anti-receptores beta adrenérgicos.

IV.6. Análise de Componentes Principais

A ACP dos dados correspondentes a uma hora de teste de inclinação não permitiu discriminar diferenças entre os grupos estudados. A partir do estudo da relação 30:15 optou-se por considerar apenas o período entre os 5 minutos que precederam imediatamente a inclinação e os 5 minutos imediatamente posteriores a ela.

A ACP dos dados correspondentes a uma hora de teste de inclinação não permitiu discriminar diferenças entre os grupos estudados. A partir do estudo da relação 30:15 optou-se por considerar apenas o período entre os 5 minutos que precederam imediatamente a inclinação e os 5 minutos imediatamente posteriores a ela.

Para a determinação de que componentes eram relevantes para representar o sinal, utilizou-se o teste *scree*, em que os autovalores foram plotados em um gráfico e consideram-se relevantes os componentes até o segundo ponto de inflexão da curva. Conforme pode ser visto na Figura 10, no presente trabalho o ponto de inflexão ocorreu no terceiro autovalor, o que indica que três ou quatro CPs representam o sinal original e que não há perda relevante de dados ao se abandonar os demais componentes. Apenas os dez primeiros componentes foram considerados para a elaboração deste gráfico, pois continham 99,27% da variância do sinal original. O teste *broken stick* (JOLLIFFE, 2002), indicou a necessidade de três CPs.

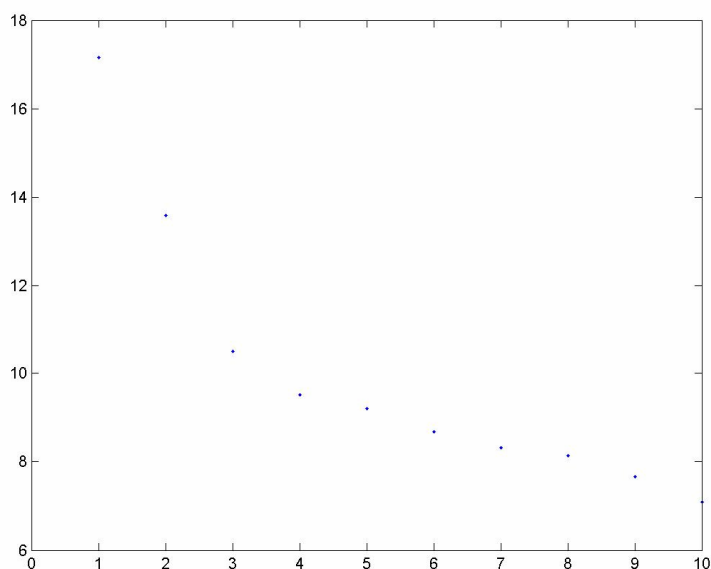


Figura 10 - Scree test da análise de componentes principais para os grupos controle e Chagas.

A regressão logística (RL) foi usada para classificar os sujeitos dos grupos controle e Chagas. Os coeficientes dos três CPs escolhidos pelo teste *broken stick* foram usados para ajustar uma RL, empregando-se o método de seleção de variáveis passo a passo para frente

(*forward stepwise selection*). Apenas as variáveis com contribuição significativa ($p < 0.05$) para a separação dos dados foram utilizadas no modelo da RL, fazendo-se a remoção das variáveis desnecessárias (JOLLIFFE, 2002). Somente o terceiro CP ($p = 0,004$) e a combinação entre o primeiro e terceiro CPs ($p = 0,009$) mostraram contribuição significativa para a regressão. Assim a RL foi calculada utilizando-se apenas estes CPs, e os resultados da separação foram comparados pelas métricas acurácia, sensibilidade e especificidade (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados da classificação com o primeiro e terceiro CP, usando regressão logística

Figura de Mérito	Valor
Acurácia total	87,9
Sensibilidade	100,0
Especificidade	42,8

Através da ACP relacionando o primeiro com o terceiro componente foi possível corroborar os achados da relação 30:15, de que o teste de inclinação apresentou resultados diferenciados para os grupos controle e Chagas. A RL separou completamente três dos sete sujeitos normais, conforme a Figura 11.

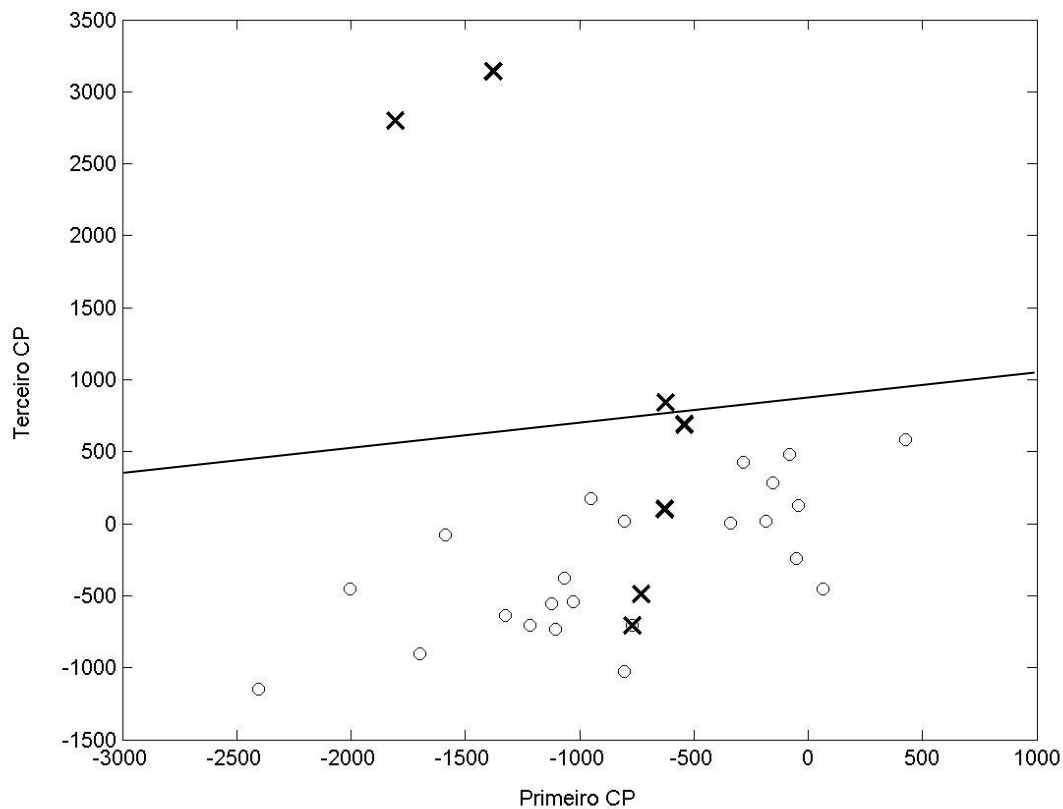


Figura 11 – Diagrama de espalhamento do primeiro e terceiro componente principal. A reta superposta corresponde à regressão logística. (○) Chagas; (X) Controle.

IV.7. Relação 30:15

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e Chagas nesta análise. No grupo controle, apenas 1 em 9 sujeitos apresentava relação 30:15 inferior a 1,04, ou seja, com diagnóstico de disautonomia. No grupo dos pacientes chagásicos, dos 29 pacientes analisados, 26 apresentaram relação 30:15 inferior a 1,04, o que confere diagnóstico de disautonomia a 89% dos pacientes desse grupo. A análise estatística através de teste T de Student (para amostras não-pareadas com distribuição

normal) mostrou $p = 0,00030369$, caracterizando diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 12).

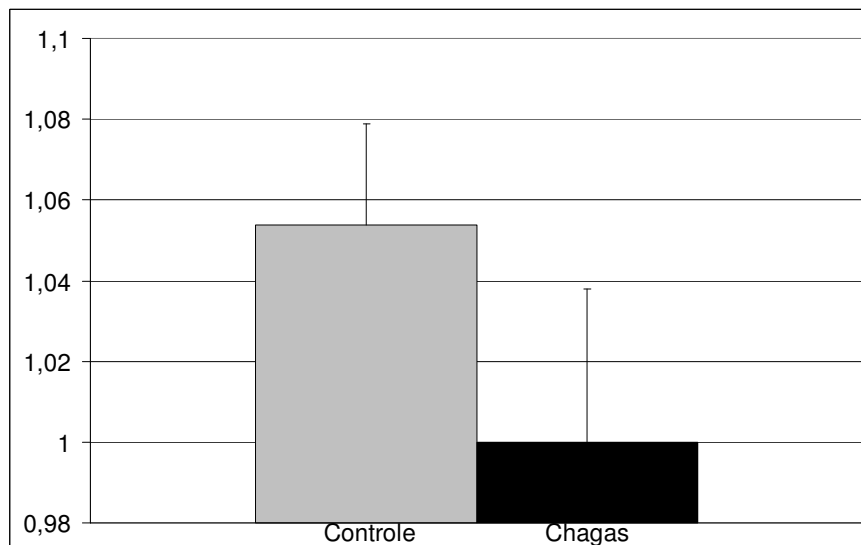


Figura 12 - Relação 30:15 nos grupos controle e Chagas. Observa-se critério para diagnóstico de disautonomia entre os pacientes chagásicos.

Um sumário da análise da variabilidade da frequência cardíaca é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5- Resumo dos resultados da análise de variabilidade da frequência cardíaca:

Durante Tilt Teste:	Controle	Chagas
RMSNN (ms)	29,4	26,4
pNN50 (%)	4,6	2,9
Relação 30:15	1,05	1,002

Durante Respiração Controlada:	Controle	Chagas
RMSNN (ms)	36,4	26,3
pNN50 (%)	7,9	5,2

Dosagem de Anticorpos:	Positivos	Negativos
Relação 30:15	1,008	0,9759

Capítulo V

Discussão

A caracterização da disfunção autonômica no paciente portador de cardiopatia chagásica crônica é assunto que desperta o interesse dos pesquisadores há cerca de quatro décadas, marcadamente após o achado, em necropsias, de denervação cardíaca em pacientes portadores de doença de Chagas (CHAPADEIRO *et al.*, 1967). A constatação anatomopatológica fornecia a base morfológica necessária para as então observadas alterações sugestivas de disautonomia e, a partir daí, começaram a ser investigados métodos que permitissem a caracterização funcional dessas alterações (AMORIM *et al.*, 1971; AMORIM *et al.*, 1973 1973, GALLO JR *et al.*, 1969, MANCO *et al.*, 1970). Dentre esses métodos, o artigo de MARIN-NETO *et al.* (1975) foi o primeiro a destacar as alterações em reflexos posturais provocadas pela cardiopatia chagásica. Paralelamente, foi observada também a presença de disfunção ventricular de graus variados, desde aquela segmentar – que não causava sintomas em seus portadores e acabava sendo detectada como achado de exame ou durante o rastreamento dos que apresentavam sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* – até franca disfunção ventricular esquerda, que se apresentava como franca insuficiência cardíaca ou mesmo causa mortis de alguns pacientes. Fez-se então necessário correlacionar ambas as manifestações de doença e mesmo estabelecer relação de causa e efeito entre as duas.

Nas décadas de 80 e 90, vários pesquisadores (STERIN-BORDA e BORDA, 2000, BORDA e STERIN-BORDA, 1996, DAVILA *et al.*, 2004, DAVILA-SPINETTI *et al.*, 1999, ROSSI, 1995, OLIVEIRA *et al.*, 1997, BESTETTI *et al.*, 1987, IOSA *et al.*, 1989) começaram a formular e tentar validar as relações de causa e efeito entre desbalanço autonômico e presença de disfunção ventricular esquerda, através das teorias neurogênica (a disautonomia precede a disfunção ventricular) e miogênica (o dano miocárdico leva à disautonomia). Nos dias atuais, a teoria neurogênica parece ter prevalecido e não mais se encontram estudos favorecendo a teoria miogênica desde meados da década de 90. Revisões sobre cardiopatia chagásica explicam o dano miocárdico desses pacientes como resultante de prolongado desbalanço autonômico – causado pela intensa e precoce

depopulação neuronal parassimpática observada – que levaria a uma cardiomiopatia catecolaminérgica (MARIN-NETO *et al.*, 1999).

Desde que a teoria neurogênica passou a ser aceita como a hipótese mais provável, o foco dos pesquisadores voltou-se então para os mecanismos relacionados à infecção pelo *Trypanosoma cruzi* ou a complexa relação imune hospedeiro-parasita que o sucede que poderiam estar implicados no desbalanço autonômico observado já em fases muito precoces da patologia. O grupo de STERIN-BORDA E BORDA, em particular, publicou vários artigos (1996, 1999, 2001) sobre o tema, evidenciando a presença de anticorpos anti-SNA e as manifestações disautonômicas.

A correlação entre a presença de anticorpos séricos e alterações na formação e condução do estímulo elétrico no coração também foi estudada por PEDROSA (1998), que em sua tese de doutorado postula que tais anticorpos promoveriam um lento e progressivo bloqueio dos receptores dos neurotransmissores cardíacos. Observando corações isolados de coelhos, correlacionou alterações eletrocardiográficas ao Holter com a presença de anticorpos.

No presente trabalho, partindo da premissa de que tais anticorpos determinariam algum grau de disfunção autonômica, objetivou-se estudar os testes autonômicos atualmente propostos para identificar os pacientes que apresentariam tais anticorpos. Dentre os métodos de estimulação autonômica utilizados, a variabilidade da frequência cardíaca obtida sob respiração controlada – utilizando parâmetros parassimpáticos – apresentou correlação com a presença de anticorpos séricos. Há algumas hipóteses possíveis para explicar este achado, que serão detalhadas nos parágrafos subseqüentes.

Inicialmente, uma explicação para não se obterem correlações com os anticorpos contra os receptores beta-adrenérgicos seria o pequeno número de pacientes em que tais anticorpos foram encontrados, de tal forma que não haveria relevância estatística em consequência da limitação do tamanho da amostra. Faz-se prudente ressaltar que a dosagem de anticorpos séricos destes pacientes não foi realizada durante este trabalho, mas era um dado já disponível no banco de dados de pacientes chagásicos do HUCFF/UFRJ e fora coletada em média 4 anos antes dos testes de inclinação. Destaca-se ainda o grau de dificuldade de dosagem desses anticorpos, que foi objeto de uma tese de doutorado anterior

(PEDROSA, 1998) e conta com uma técnica difícil, dispendiosa e que consumiria mais tempo que o disponível para a conclusão do trabalho ora apresentado.

Adicionalmente, a caracterização de disfunção autonômica parassimpática na literatura conta com muito mais trabalhos do que a disfunção simpática, tanto pela maior abundância de índices de variabilidade da frequência cardíaca caracterizando o sistema vagal quanto pela maior facilidade em se estimular o parassimpático em detrimento do simpático. A estimulação vagal conta com manobras claramente definidas e objetivamente calculadas (Valsalva, respiração controlada), enquanto que a estimulação simpática conta com métodos de difícil quantificação (estresse ortostático, estresse psicológico) sujeitos à variabilidade intra-observador.

Por fim, o único parâmetro objetivo de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca após o teste de inclinação passiva para a caracterização da presença ou não de disfunção autonômica foi a relação 30:15 aqui apresentada. A correlação entre estes dois parâmetros mostrou tendência à diferença sem significância estatística, o que, conforme explicitado em parágrafo anterior, provavelmente se explica pelo limitado tamanho da amostra.

A ausência de positividade do teste da mesa de inclinação foi um resultado surpreendente, se for considerado que, mesmo aplicado em populações normais, o teste da mesa de inclinação mostra-se positivo em cerca de 6% dos casos. Nenhum dos pacientes examinados apresentou sintomas de baixo débito durante a inclinação, nem mesmo aqueles que apresentaram respostas caracteristicamente disautonômicas com queda da pressão arterial sistólica a níveis inferiores a 80 mmHg. Especula-se que a ausência de sintomatologia clínica desses pacientes possa estar relacionada à adaptação lenta e progressiva que apresentaram ao longo da evolução natural da doença. A incidência de síncope clinicamente manifesta nesse grupo foi de 12% (quatro pacientes), mas três deles tiveram estudo eletrofisiológico positivo para arritmias ventriculares. MARIN-NETO *et al.* (1999), em artigo de revisão sobre cardiopatia chagásica crônica, já alertava para a ausência de sintomas ligados às mudanças posturais em pacientes com sinais de disautonomia aos exames de rastreio.

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 *et al.* (2004), em que se almejou caracterizar o estado autonômico cardíaco do portador de doença de Chagas sem disfunção ventricular, foi realizado com teste de inclinação ativa, ou seja, o próprio indivíduo assume a posição ortostática. Os autores apontaram como limitação do estudo que é virtualmente impossível padronizar esse tipo de estímulo. Nesse contexto, o teste de inclinação passiva, conforme foi realizado para a presente tese, apresenta a conveniência da padronização durante a manobra, o que torna o exame reprodutível e comparável. Ainda considerando o mesmo trabalho (RIBEIRO *et al.*, 2004), nesta tese verificou-se o comportamento da relação 30:15 entre os chagásicos e os controles, observando-se diferença com alto grau de significância estatística. Em concordância com os autores, pode-se concluir que a retirada vagal e sua posterior reentrada já se encontram alteradas 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.

A escassez de dados na literatura para análise dos parâmetros de VFC após inclinação passiva levou o grupo a propor técnica de processamento e análise de sinais inéditas para o método (na literatura) até então, como a análise de componentes principais. A constatação da ausência de padrão de resposta entre os chagásicos – o que não acontece entre os controles – foi o que, durante o estudo, motivou a se pensar em alternativas que pudessem identificar padrões de comportamento homogêneo entre dados aparentemente caóticos, que é o caso do comportamento da VFC dos chagásicos após a inclinação. Por se tratar de um método até então sem descrição, foi necessário, através de múltiplas tentativas, estabelecer qual o tempo ideal de análise durante o período de inclinação e que componentes seriam capazes de discernir entre os grupos de pacientes, objetivo este que os parâmetros tradicionais dos domínios do tempo e da frequência cardíaca não conseguiram. A relação entre o primeiro e o terceiro componente, conforme exibido no capítulo dos resultados, foi a que permitiu melhor discernir os grupos, posteriormente validada com a regressão logística. Tal resultado evidencia claramente a gravidade da disfunção autonômica entre os chagásicos sem disfunção ventricular e assintomáticos quando comparados ao grupo controle.

O trabalho de CORREIA *et al.* (2007), não encontraram diferenças nas médias dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca quando compararam os pacientes

chagásicos aos controles normais, mas observaram dispersão muito maior desses valores quando pareados com os normais. Esta dispersão se deu para as duas extremidades, ou seja, observou-se tanto aumento como diminuição dos índices autonômicos nos pacientes chagásicos, o que leva a concluir que não foi possível delinear um padrão anormal de comportamento frente à inclinação passiva nesse grupo. Esse achado equipara-se ao do presente trabalho, em que observou-se um padrão de variação no grupo normal que não se repete no grupo dos pacientes e, mais ainda, não se conseguiu traçar o padrão de comportamento nos acometidos.

Um outro resultado positivo deste trabalho foi a correlação encontrada entre a presença de anticorpos anti-receptores muscarínicos e a variabilidade da frequência cardíaca obtida sob respiração controlada, o que enfatiza a importância da modulação respiratória sobre o controle autonômico nesse grupo de pacientes.

V.1. 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.

Em relação ao número de pacientes estudados, é conveniente observar que inicialmente foram selecionados para o estudo um número de pacientes superior ao dobro dos que foram completamente analisados. Tal fato deveu-se, conforme anteriormente explicado, à presença de tosse, arritmias, qualidade ruim do sinal (excessivamente ruidoso, com interferência de 60 Hz que surgia durante o exame), solicitação por parte do paciente para que se interrompesse precocemente o procedimento. O teste da mesa de inclinação é um método que, apesar de não-invasivo, conta com expressiva não-adesão dos pacientes, pois exige que os mesmos permaneçam imóveis em posição ortostática durante 40 minutos. Considerando a idade do grupo estudado, tal intervalo de tempo mostrou-se em alguns casos excessivo, motivando a interrupção precoce do exame. Entretanto, para a realização dos testes aqui descritos, este período de imobilidade pode ser abreviado para apenas cinco minutos.

Durante a execução do estudo foi levantada a hipótese de que alguma tendenciosidade pudesse vir a invalidar as conclusões do trabalho caso pacientes com disfunção ventricular fossem incluídos no mesmo, tendo em vista a alteração autonômica relacionada à própria disfunção ventricular, observada em diversas outras doenças (infarto, miocardiopatias, doenças valvares). Além disso, neste grupo, a presença de 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 disfunção ventricular, apesar de inicialmente avaliados, foram posteriormente excluídos do estudo.

A implicação dos achados do presente trabalho no prognóstico da cardiopatia chagásica não foi avaliada por se tratar de um estudo longitudinal. Porém, como RIBEIRO *et al.* (2004) sugerem, fica a sugestão para que esta tese possa colaborar em estudos longitudinais para a determinação papel do desbalanço autonômico na mortalidade desse grupo de pacientes.

Capítulo VI

Conclusão

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

A relação 30:15 e a análise de componentes principais de trechos selecionados da série de intervalos RR durante o teste de inclinação conseguiram discernir, no grupo estudado, o grupo sorologicamente positivo dos casos controle.

A presença de anticorpos contra receptores beta-adrenérgicos no grupo estudado mostrou correlação com dados da VFC durante o teste de inclinação, indicando assim que à alteração morfológica corresponde uma alteração funcional detectável, porém assintomática.

Tais achados reforçam a importância do rastreio sistemático, periódico e exaustivo de sinais precoces de desbalanço autonômico entre chagásicos logo que estes recebam seu diagnóstico, a fim de que se possam planejar intervenções terapêuticas potencialmente capazes de modificar o prognóstico sombrio da doença.

Referências

- ALEHAN, D., AYABAKAN, C., OZER, S., 2002 , “Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope”, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 25(9), pp. 1331-1338.
- AMORIM, D.S., GODOY, R.A., MANÇO, J.C., et al., 1968, “Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report.” *Circulation*, v. 38(2), pp.289-294.
- ALTSCHULLER, M. B. C. M., PEDROSA, R. C., PEREIRA, B. B., et al., 2007, “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 (6), pp.665-671.
- AMORIM, D.S., MELLO DE OLIVEIRA, J.A., MANÇO, J.C., et al., 1973, “Chagas' heart disease. First demonstrable correlation between neuronal degeneration and autonomic impairment”, *Acta Cardiologica*, v. 28(4), pp. 431-440.
- ARAÚJO S. M., ANDO, M. H., CASSAROTTI D. J., et al., 2000, “Programa ACHEI: Atenção ao Chagásico com Educação Integral no Município de Maringá e Região Noroeste do Paraná, Brasil”, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33(6), pp. 565-572.
- ARTZ, C.P., 1955, “Evaluation of a standard tilt test for estimation of blood volume deficiency.”, *Surgery Forum*, v. 5, pp. 803-808.
- AVILA, J.L., ROJAS, M., CARRASCO, H., 1993, “Elevated levels of antibodies against sulphatide are present in all chronic chagasic and dilated cardiomyopathy sera”, *Clinical and Experimental Immunology*, v. 92(3), pp. 460-465.
- BAROLDI, G., OLIVEIRA, S.J., SILVER, M. D., 1997, “Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis”, *International Journal of Cardiology*, v.58(3), pp. 263-268.
- BADILINI, F., MAISON-BLANCHE, P., COUMEL, P., 1998, “Heart rate variability in passive tilt test: comparative evaluation of autoregressive and FFT spectral analyses.”, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 21(5), pp.1122-1132.

- BARRETTO, A. C., ARTEAGA, E., MADY, C., et al., 1993, "Male sex: prognostic factor in Chagas' disease", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 60, pp. 225–227.
- BENCHIMOL-BARBOSA, P. R., BARBOSA FILHO, J., SÁ, C. A. M., 1995, "Efeito da Idade sobre a modulação autonômica cardíaca.", *Revista da SOCERJ*, v. 8(4), pp. 79-84.
- BENCHIMOL-BARBOSA, P. R., 1997, *Análise dos Potenciais Tardios da Ativação Ventricular Baseada no Histograma de Intervalos RR*, Dissertação de M. Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- BESTETTI, R.B., FINZI, L.A., OLIVEIRA, J.S., 1987, "Chronic Chagas' heart disease presenting as an impending myocardial infarction: a case favoring the neurogenic pathogenesis concept." *Clinical Cardiology*, v. 10(6), pp. 368-370.
- BIGGER, J. T., FLEISS, J. L., STEINMAN, R. C., et al., 1992, "Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction.", *American Journal of Cardiology*, v. 69(9), pp. 891-898.
- BIO-MEDICAL discussion list. Disponível em: <http://bio-medical.com/images/stresser/works3.gif>. Acessado em 3 de maio de 2008.
- BOOR, C., 1978, *A Practical Guide to Splines*, 1 ed, New York, Springer-Verlag Press.
- BORDA, E.S., STERIN-BORDA, L., 1996, "Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy." *International Journal of Cardiology*, v. 54(2), pp. 149-156.
- BOULOS, M., BARRON, S., NICOLSKI, E., et al., 1996, "Power spectral analysis of heart rate variability during upright tilt test: a comparison of patients with syncope and normal subjects.", *Cardiology*, v. 87(1), pp. 28-32.
- CAEIRO, T., IOSA, D. J. , BAS, J., et al., 1978, "Respuesta a la prueba de Valsalva en la enfermedad de Chagas crónica.", *Medicina (Buenos Aires)*, v. 6, p. 767.
- CARRASCO, H. A., 1983, *Diagnostico de dano miocardico en la enfermedad de Chagas*, In: Textos de la Universidad de Los Andes. Merida, Venezuela: Consejo de Publicaciones de la Universidad de Los Andes.
- CARRASCO, H.A., PARADA, H., GUERRERO, L., et al., 1994, "Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease", *International Journal of Cardiology*, v. 43, pp. 27-38.

- CARRASCO GUERRA, H.A., PALACIOS-PRU, E., DAGERT DE SCORZA, C., et al., 1987, "Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage", *American Heart Journal*, v.113(3), pp.716-724.
- CASTRO, A., LUQUETTI, A., RASSI, A., et al., 2002, "Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*", *Journal Parasitology Research*, v. 88(10), pp. 894-900.
- CASTRO, C., MACEDO, V., PRATA, A., 1999, "Comportamento da parasitemia pelo *Trypanosoma cruzi* em chagásicos crônicos durante 13 anos.", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 32, (2), pp.157-165.
- CATELL, R.B., 1966, "The scree test for the number of factors", *Mult Behavior Research* v. 1, pp. 245-276.
- CHAPADEIRO, E., LOPES, E. R., PEREIRA, F. E., 1967, "Parasympathetic denervation and myocardial hypertrophy in chronic Chagas' disease", *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 9 (1), pp. 40-42.
- COMBELLAS, I., PUIGBO, J.J., ACQUATELLA, H., et al., 1985, "Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease", *British Heart Journal*, v. 53 (3), pp.298-309.
- CORREIA, D., JUNQUEIRA, L. F. JR, MOLINA, R. J., et al., 2007, "Autonomic Modulation Evaluated by Heart Interval Variability is Unaltered but Subtly Widespread in the Indeterminate Chagas' Disease.", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 30(6), pp. 772-780.
- COURA, J. R., 1997, *Síntese histórica e evolução dos conhecimentos sobre a doença de Chagas*, p. 469-486. In JCP Dias & JR Coura (eds) *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas. Um Manual Prático para o Clínico Geral*, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro.
- CRIPPS, T. R., MALIK, M., FARRELL, T. G., et al., 1991, "Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method.", *British Heart Journal*, v. 65(1), pp. 14-19.
- CUNHA, A. B., 2003, "Norepinefrina e Variabilidade da Frequência Cardíaca: Marcadores de Disautonomia na Cardiopatia Chagásica Crônica.", *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 22 (1), pp. 29-52.

- DA CUNHA, A. B., 2003, "Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system", *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 22(6), pp. 813-824.
- DA SILVEIRA, J. F., UMEZAWA, E. S., LUQUETTI, A. O., 2001, "Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis", *Trends in Parasitology*, v. 17(6), pp.286-291.
- DAVILA, D. F., DONIS, J., H., TORRES, A., et al., 1991, "Cardiac parasympathetic innervation in chagas' heart disease", *Medical hypotheses*, v.35 (2), pp. 80-84.
- DAVILA, D.F., BELLABARBRA, G., DONIS, J.H., et al., 1993, "Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications.", *Medical Hypotheses*, v. 40(1), pp. 33-37.
- DAVILA, D. F., DONIS, J. H., TORRES, A., et al., 2004, "A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart disease." *International Journal of Cardiology*, v. 96(2), pp. 191-195.
- DAVILA SPINETTI, D. F., INGLESSIS, G., MAZZEI DE DAVILA, C. A., 1999, "Chagas cardiomyopathy and the autonomic nervous system. Clinical studies", *Archivos del Instituto de Cardiología de Mexico.*, v. 69(1), pp. 35-39.
- DE RESENDE, L. A., MOLINA, R. J., FERREIRA, B. D., et al., 2007, "Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach.", *Autonomic Neuroscience.*, v. 131(1), pp. 94-101.
- DIAS, E., LARANJA, F. S. , MIRANDA, A., et al., 1956, "Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study.", *Circulation*, v. 14 (6), pp. 1035-1060.
- DIAS, J.C., SCHOFIELD, C.J., 1998, "The control of the transmission by transfusion of Chagas' disease in the Southern Cone Initiative", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 31(4), pp. 373-383.
- DIAS, J.C., SILVEIRA, A.C., SCHOFIELD, C.J., 2002, " The impact of Chagas disease control in Latin America: a review", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.*, v. 97(5), pp. 603-612.
- DIAS, J.C., 1993, "PAHO/WHO --Task force on the initiative of the South Cone for the elimination of vector transmission and interruption of transfusion transmission of

- Trypanosoma cruzi. Epidemiologic surveillance of Triatoma infestans”, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.26 (3), pp. 39-44.
- DIAS, J. C. P., 2007, “Doença de Chagas, ambiente, participação e estado”, *Cadernos de Saúde Pública*, v. 2, pp.19-26.
- EMDIN, M., MARIN-NETO, J. A., CARPEGGIANI, C., et al., 1992, “Heart rate variability and cardiac denervation in Chagas’ disease.”, *Journal of Ambulatory Monitoring*, v. 5, pp. 251–257.
- EWING, D.J., CAMPBELL, I. W., MURRAY, A., et al., 1978, “Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes”, *British Medical Journal*, v. 1, pp. 145-146.
- FRENKEL, D., NADAL, J., “Isquemic Episode Detection using an Artificial Neural Network Trained with Isolated ST-T Segments”, In: *Computers in Cardiology 1999*, v. 26, p. 53-56, Sep. 1999
- FROHLICH, E. D., TARAZI, R. C., ULRYCH, M., et al., 1967, “Tilt test for investigating a neural component in hypertension. Its correlation with clinical characteristics.” *Circulation*, v. 36(3), pp. 387-393.
- GALLO, L. JR, MANÇO, J. C., GODOY, R. A., et al., 1969, “Autonomic blockade in chronic Chagas' heart disease. Heart rate response at rest and during upright exercise. A preliminary report.”, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 22(5), pp. 207-214.
- GALLO JÚNIOR, L., MORELO FILHO, J., MACIEL, B. C., et al., 1987, “Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise.”, *Cardiovascular Research*. v. 21(12), pp. 922-927.
- GIELERAK, G., MAKOWSKI, K., DLUZNIEWSKA, E., et al., 2004, “Estimation of autonomic nervous system tension in patients with syncope of unknown origin--traps in clinical interpretation results of heart rate variability”, *Pol Merkuriusz Lek.*, v. 16(95), pp. 425-429.
- GOIN, J.C., BORDA, E., LEIROS, C. P., et al., 1994, “Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications.”, *Journal of the Autonomic Nervous System.*, v. 47(1), pp. 45-52.

- GOIN, J. C., BORDA, E., SEGOVIA, A., et al., 1991, "Distribution of antibodies against beta-adrenoceptors in the course of human *Trypanosoma cruzi* infection.", *Procedures Soc Exp Biol Med.*, v. 197(2), pp. 186-192.
- GUERRA, L. B., ANDRADE, L. O., GALVAO, L. M., et al., 2001, "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(5), pp. 505-9.
- GUERRERO, L., CARRASCO, H., PARADA, H., et al., 1991, "Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy: echo-electrocardiographic follow-up", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 56, pp. 465–469.
- GUZZETTI, S., IOSA, D., PECIS, M., et al., 1990, "Effects of sympathetic activation on heart rate variability in Chagas' patients", *Autonomic Nervous System*, v. 30 (suppl), pp. 79-81.
- HACHUL, D., SOSA, E. A., CONSOLIM, F., et al., 1994. "Diagnostic value of the tilt test in the evaluation of syncope of unknown origin. Preliminary results", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 62 (1), pp.7-9.
- HACHUL, D., SOSA, E. A., CONSOLIM, F., et al., 1994b, "Reproducibility of head-up tilt test in patients with neurocardiogenic syncope", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 62(5), pp. 297-9.
- HAINSWORTH, R., 1995, "Cardiovascular reflexes from ventricular and coronary receptors", *Advanced Experiences in Medicine and Biology*, v. 381, pp. 157-174.
- HASSAN, G. S., MUKHERJEE, S., NAGAJYOTHI, F., et al., 2006, "*Trypanosoma cruzi* Infection Induces Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells", *Infection and Immunity*, v. 74 (1), pp. 152-159.
- HIRAYANAGI, K., IWASAKI, K., SASAKI, T., et al., 1999, "Sensitivity analyses of heart rate variability variables by an incremental, passive head-up tilt", *Uchu Koku Kankyo Igaku.*, v. 36 (2), pp. 67-74.
- HIGUCHI, M., BENVENUTI, L. A., 2003, "Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments", *Cardiovascular Research*, v. 60 (1), 96 – 107.

- IOSA, D. J., CAEIRO, T., PALMERO, H., 1980, "Abnormal hyperventilation test in chronic Chagas' disease.", *Journal of the Autonomic Nervous System*, v. 2(1), pp. 87-92.
- IOSA, D., DEQUATTRO, V., LEE, D. D., et al., 1989, "Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia.", *American Heart Journal*, v. 117(4), pp. 882-887.
- JOLLIFFE, I. T., 2002, *Principal Component Analysis*. 2nd ed., Springer, New York.
- JONES, N. L., CAMPBELL, E. J. M., 1982, *Clinical Exercise Testing*. Philadelphia, PA: Saunders, v. 2, pp. 130-151.
- JUNQUEIRA JR, L. F., VEIGA, J. P. R., 1984, "Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 17 (Suppl.), p. 19.
- JUNQUEIRA, L. F. JR, SOARES, J. D., 2002, "Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation", *Autonomic Neuroscience*, v. 97(1), pp.59-67.
- KITNEY, R. I., FULTON, T., MCDONALD, A. H., et al., 1985, "Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man." *Journal of Biomedical Engineering*, v. 7(3), pp. 217-224.
- KÖBERLE, F., 1963, "Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease", *Gut* v. 4, pp. 399-405.
- KOSINSKI, D., GRUBB, B., 1994, "Neurally mediated syncope with an update on indications and usefulness of head-upright tilt table testing and pharmacologic therapy." *Current Opinion in Cardiology*, v. 9, pp. 53-64.
- LAITINEN, T., NISKANEN, L., GEELLEN, G., et al., 2004, "Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects.", *Journal of Applied Physiology*, v. 96(6), pp. 2333-2340.
- LOPES, E. R., CHAPADEIRO, E., ROCHA, A., 1985, "Anatomia patológica do coração na forma indeterminada", p. 33-40. In Cançado, R. e Chuster, M. (eds), *Cardiopatía Chagásica*, Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte.
- MACÊDO, V., 1999, "Indeterminate Form of Chagas Disease", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 94 (1), pp. 311-316.

- MACHADO, C. R., CAMARGOS, E. R., GUERRA, L. B., et al., 2000, "Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy.", *Human Pathology*, v. 31(1), pp.3-10.
- MAGUIRE, J. H., MOTT, K. E., SOUZA, J. A., et al., 1982, "Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease.", *Bulletin of the Panamerican Health Organization*, v. 16(1), pp. 47-58.
- MALIK, M., 1998, "Heart rate variability", *Current Opinion in Cardiology*, v. 13(1), pp. 36-44.
- MALIK, M., 1996, "Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology", *Circulation*, v. 93, pp. 1043-1065.
- MANÇO, J. C., GALLO, L. JR., AMORIM, D. S., 1970, "Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 23(2), pp. 79-84.
- MANZULLO, E., CHUIT, R., 1999, "Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 94 (1) , pp. 317-320.
- MARIN-NETO, J. A., GALLO JR, L., MANÇO, J. C., et al., 1975, "Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease.", *Cardiology*, v. 60, pp. 343-357.
- MARIN-NETO, J. A., GALLO JR, L., MANÇO, J. C., et al., 1980, "Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients.", *Cardiovasc Research*, v. 14 (9), pp. 541-550.
- MARIN-NETO, J. A., CUNHA-NETO, E., MACIEL, B. C., et al., 2007, "Pathogenesis of chronic Chagas heart disease", *Circulation*, v. 115(9), pp. 1109-1123.
- MARIN-NETO, J. A., SIMÕES, M. V., SARABANDA, A. V. L., 1999, "Cardiopatia chagásica", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 72 (3), pp. 247-263.
- MASSIN, M. M., HENRARD, V., GERARD, P., 2000, "Heart rate variability and the outcome of head-up tilt in syncopal children", *Acta Cardiologica.*, v. 55 (3), pp. 163-168.

- MEDEIROS, A. S., 2002, *Eletrocardiografia de Alta Resolução e Variabilidade da Frequência Cardíaca em Diferentes Estágios Evolutivos da Cardiopatia Chagásica Crônica*. Dissertação de M. Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- MENDOZA, I., CAMARDO, J., MOLEIRO, F., et al., 1986, “Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics”, *American Journal of Cardiology*, v. 57(6), pp.423-427.
- MENDOZA, I., MOLEIRO, F., MARQUES, J., 1992 “Sudden death in Chagas' disease”, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 59 (1), pp. 3-4.
- MILLER, T.H., KRUSE, J. E., 2005, “Evaluation of Syncope”, *American Family Physician*, v. 72 (8), pp. 1492-1500.
- MINISTÉRIO DA SAUDE, 2005, “Consenso Brasileiro sobre Doença de Chagas”, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38 suppl III.
- MITRO, P., RYBAR, R., 2002, “Analysis of heart rate variability during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope”, *Vnitr Lek.*, v. 48(4), pp. 314-319.
- MITRO, P., TREJBAL, D., 1999, “Basal autonomic tone in patients with vasovagal syncope”, *Vnitr Lek.*, v. 45(9), pp. 532-6.
- MIWA, C., SUGIYAMA, Y., MANO, T., 2000, “Effects of aging on cardiovascular responses to gravity-related fluid shift in humans.”, *Journal of Gerontology*, v. 55(6), pp. 329-335.
- MOLINA, R. B., MATSUBARA, B. B., HUEB, J. C., et al., 2006, “Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease”, *International Journal of Cardiology*, v. 113(2), pp. 188-193.
- MOODY, G. B., MARK, R. G., 1990, “QRS morphology representation and noise estimation using the Karhunen-Lpève Transform”, In: *Computers in Cardiology 1989*, IEEE Computer Society, pp. 269-272.
- MOTA, E. A., GUIMARÃES, A. C., SANTANA, O. O., et al., 1990, “A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in Northeast Brazil.”, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 42, pp. 429-440.
- MYERBURG, R.J., KESSLER, K.M., BASSETT, A.L., et al., 1989, “A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause”, *American Journal of Cardiology*, v. 63(20), pp.1512-1516.

- NADAL, J., 1991, *Classificação de Arritmias Cardíacas Baseada em Análise de Componentes Principais e Árvores de Decisão*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- NADAL, J., BOSSAN, M.C., 1993, Classification of cardiac arrhythmias based on principal component analysis and feedforward neural networks. In: *Computers in Cardiology 1993*, London, v. 21, pp. 341-344.
- NADAL, J., PANERAI, R. B., 1990, “Estudo Preliminar da Classificação de Arritmias Cardíacas Utilizando Análise de Componentes Principais”, *Revista Brasileira de Engenharia – Caderno de Engenharia Biomédica*, v. 7, n. 1, pp. 37-45.
- NOLAN, J., FLAPAN, A. D., GOODFIELD, N.E., et al., 1996, “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(2), 154-158.
- OLIVEIRA, J. S., DOS SANTOS, J. C., MUCCILLO, G., et al., 1985, “Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept.”, *American Heart Journal*, v. 109(2), pp. 304-308.
- 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.
- PAGANI, M., 2000, “Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy”, *Diabetes Nutrition and Metabolism*, v. 13 (6), pp. 341-346.
- PALMERO, H., CAEIRO, T., IOSA, D., 1980, “Características distintivas de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas.”, *Medicina*, v. 40, (1), pp. 234-238.
- PANERAI, R.B., FERREIRA, A.L.A.S., BRUM, O.F., 1988, Principal component analysis of multiple noninvasive blood flow derived signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 35, n. 7, pp. 533-538.

- PEDROSA, R. C., MASUDA, M. O., LEVIN, M., et al., 1998, "Functionally active cardiac antibodies in chronic Chagas' disease are specifically blocked by Trypanosoma cruzi antigens", *FASEB Journal*, v. 12, pp. 1551-1558.
- PEDROSA, R. C., 1998, *Contribuição no estudo da etiopatogenia do distúrbio de condução e da eletrogenese 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 de D. Sc., Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.
- PEDROSA, R. C., CAMPOS, M. C., 2004, "Teste ergométrico e o Holter de 24 horas na detecção de arritmias ventriculares complexas em diferentes estádios da cardiopatia chagásica crônica", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37 (5), pp. 376-383.
- PEREIRA, W.C.A. (1983). *Análise do sinal Doppler ultra-sônico de fluxo sanguíneo através da técnica de componentes principais*. Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- PICCIRILLO G, FIMOIGNARI FL, VIOLA E, et al., 1995, "Age-adjusted normal confidence intervals for heart rate variability in healthy subjects during head-up tilt.", *International Journal of Cardiology*, v. 50(2), pp. 117-124.
- PRATA, A., 1985, "Significance of Trypanosoma cruzi differentiation and selection, relationship with clinical and epidemiological varieties", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 18 (supl), pp. 9-16.
- RAJ, S. R., BROUILLARD, D., SIMPSON, C. S., et al., 2000, "Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment", *Journal of Rheumatology*, v. 27 (11), pp. 2660-2665.
- RASSI JR, A. "Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca". *Cardios*, Seção Diagnósticos em Cardiologia. Disponível em: <<http://www.cardios.com.br/Jornais/jornal-20/metodos%20diagnosticos.htm>> Acesso em: 23 nov 2004.
- RASSI JR, A., RASSI, S. G., RASSI, A., 2001, "Sudden Death in Chagas' Disease", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.76 (1), pp. 86-96.

- RASSI JR, A., RASSI, A., RASSI, S. G., 2007, "Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease: A Systematic Review of Observational Studies", *Circulation*, v. 115, pp.1101-1108.
- RIBEIRO, A. L., MORAES, R. S., RIBEIRO, J. P., et al., 2001, "Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease", *American Heart Journal*, v. 141(2), pp.260-265.
- RIBEIRO AL, FERREIRA LM, OLIVEIRA E., ET AL, 2004, "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 (1), pp. 40-44.
- ROSE, G., BAXTER, P. J., REID, D. D., et al., 1978, "Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men.", *British Heart Journal*, v. 40, pp. 636-643.
- ROSSI, M. A., 1995, "Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis.", *São Paulo Medical Journal*, v. 113(2), pp. 750-756.
- ROSSI, M. A., BESTETTI, R. B., 1995, "The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications.", *Cardiology*, v. 86(1), pp.1-7.
- RUIZ, G. A., MADOERY, C., ARNALDO, F., et al., 2000, "Frequency-domain analysis of heart rate variability during positive and negative head-up tilt test: importance of age", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 23 (3) 325-332.
- SAHN D. J., DEMARIA, A., KISSLO, J., et al., 1978, "Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements", *Circulation*, v. 58, pp. 1072-1083.
- SALLES, G. F., XAVIER, S. S., SOUSA, A. S., et al., 2004, "T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease.", *American Journal of Cardiology*, v. 93, pp. 1136-1140.
- SAYERS, B. McA., 1973, "Analysis of heart rate variability." *Ergonomics*, v. 16, pp. 17-32.
- SHELDON, R., RIFF, K., 2004, "Changes in heart rate variability during fainting", *Chaos*, v. 1(3), pp. 257-264.

- SCHMUNIS, G. A., 1997. "Tripanossomíase americana: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação", In JCP Dias & JR Coura (eds) *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas. Um Manual Prático para o Clínico Geral*, Fiocruz, Rio de Janeiro.
- SILIPO R, LAGUNA P, MARCHESI C, MARK RG (1995). ST-T segment change recognition using artificial neural networks and principal component analysis. In: *Computers in Cardiology*, Viena, v. 22, pp. 213-216.
- SIMOES, M. V., PINTYA, A. O., BROMBERG-MARIN, G., et al., 2000, "Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy", *American Journal of Cardiology*, v. 86(9), pp.975-981.
- SOARES, P. P. S., (1999), *Classificação do Segmento ST do Eletrocardiograma Através de Análise de Componentes Principais e Redes Neurais Artificiais*, Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- SOUSA, A. C. S., MARIN NETO, J. A., MACIEL, B. C., et al., 1988, "Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas", *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 50(5), pp. 293-299.
- STEIN, P. K., BOSNER, M. S., KLEIGER, R. E, CONGER, B.M., 1994, "Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone.", *American Heart Journal*, v. 127(5), pp.1376-1381.
- STEIN, P.K., RICH, M.W., ROTTMAN, J.N., et al., 1995, "Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure.", *American Heart Journal*., v.129(5), pp. 975-981.
- STERIN-BORDA, L., PEREZ LEIROS, C., WALD, M., et al., 1988, "Antibodies to beta 1 and beta 2 adrenoreceptors in Chagas' disease.", *Clinical and Experimental Immunology*., v.74(3), pp. 349-354.
- STERIN-BORDA, L., GORELIK, G., BORDA, E .S., 1991, "Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals.", *Clin Immunol Immunopathol.*, v. 61(3), pp. 387-397.

- 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
- STEWART, J., WELDON, A., ARLIEVSKY, N., et al., 1998, "Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome", *Clinical and Autonomic Research*, v. 8 (4), pp. 221-230.
- SUZUKI, M., HORI, S., NAKAMURA, I., et al., 2003, "Role of vagal control in vasovagal syncope", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 26, pp. 571-578.
- TAFURI, W. L., 1999, "Immunopathology of Chagas disease - A historical overview", *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 94 (1), pp.247-248.
- TALMAN, W. T., KELKAR, P., 1993, "Neural control of the heart. Central and peripheral.", *Neurology Clinics*, v. 11(2), pp. 239-256.
- TALVANI, A., ROCHA, M. O., RIBEIRO, A. L., et al., 2006, "Levels of anti-M2 and anti-beta1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas' heart disease.", *Microbes Infect.*, v. 8 (9), pp. 2459-2464.
- TANOWITZ, H. B., HUANG, H., JELICKS, L. A. et al., 2005, "Role of Endothelin 1 in the Pathogenesis of Chronic Chagasic Heart Disease", *Infect Immun.*, v. 73(4), pp. 2496-2503.
- TEICHHOLZ, L. E., KREULEN, T., HERMAN, M. V., et al., 1976, "Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy.", *American Journal of Cardiology*, v. 37 (1), pp. 7-11.
- TEIXEIRA, A. L. JR, FONTOURA, B. F., FREIRE-MAIA, L., et al., 2001, "Cardiac autonomic denervation and functional response to neurotoxins during acute experimental Chagas' disease in rats", *Autonomic Neuroscience*, v. 89 (1), pp. 128-132.
- TEKINER, F., GEMICI, K., EMRECAN, B., et al., 2007, "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 (2), pp. 118-123.

- TUNDO, F., LOMBARDI, F., ROCHA, M. C., et al., 2005, "Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease", *Europace*, v. 7(3), pp. 197-203 .
- VYBRAL, T., BRYG, R. J., MADDENS, M. E., et al., 1989, "Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects." *American Journal of Physiology*, v. 63, pp. 1117-1120.
- WENDEL, S., BRENER, Z., CAMARGO, M. E., et al., 1992, *Chagas Disease (American Trypanosomiasis): its Impact on Transfusion and Clinical Medicine*, ISBT, São Paulo.
- WIELING, W., BORST, C., VAN BREDERODE, J. F. M., et al., 1983, "Testing for autonomic neuropathy: heart rate response of active and passive changes after orthostatic maneuvers and static muscle contractions.", *Clinical Sci*, v. 64, pp. 581-586.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1988, "Chagas disease: Central American initiative launched", *TDR News.* , v.55, p. 6.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994, "Elimination of transmission of Chagas disease in southernmost Latin America", *World Health Forum*, v. 15(3), pp.299-300.
- XAVIER, S. S., HASSLOCHER-MORENO, A., SOUSA, A. S., et al., 2003, "Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 26 (6), pp. 1326-1335.
- ZIPES, D. P., INOUE, H., 1988, *Autonomic neural control of cardiac excitable properties*, In: KULBERTUS, H. E., FRANCK, G., eds. *Neurocardiology*. New York: Futura Publishing, pp. 787-796.
- ZYGMUNT, A., STANCZYK, J., 2004, "Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope", *Clin Auton Res.*, v. 14(2), pp. 99-106.

APÊNDICE A



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - N.º 159/99 Rio de Janeiro, 09 de abril de 1999.

Coordenador:
Jose Francisco Ribeiro de Omedes
Médico - Prof. Titular

Secretária:
Mario Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista

Membros Titulares:
Ana Tereza Pugas Carvalho
Médica - Doutoranda

Antonio de Magalhães Marinho
Enfermeiro - Mestre

Edilson Pirangaba Costa
Odontólogo - Prof. Adjunto

Elza Regina Ambrósio
Assistente Social - Mestre

Jose Roberto Lapa e Silva
Médico - Prof. Titular

Maria de Lourdes de A. Santana
Representante dos Usários

Márcia Pereira da Silva
Nutricionista - Especialista

Maurilio de Nazaré de Lima Leite Jr.
Médico - Prof. Adjunto

Nelson Jaramel
Médico - Prof. Titular

Pedro Gabriel Godinho Dóglado
Médico - Prof. Adjunto

Do : Secretário do CEP

A (o) : Sr. (a) Pesquisador(a): Dr. Roberto Coury Pedrosa

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Sr.(a) Pesquisador(a)

Informo a V. S.^a, que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96, Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa n.º 26/99 - CEP

Título do Projeto: "Estudo da etiopatogenia do distúrbio de condução e da eletrogênese na cardiopatia chagásica crônica envolvendo de anticorpos IgG".

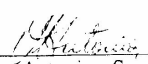
Pesquisador responsável: Dr. Roberto Coury Pedrosa

Data de apreciação do parecer: 08/04/99.

Relator do parecer: Maurilio de Nazaré de Lima Leite Junior

Parecer: "APROVADO"

Atenciosamente.


Mario Teixeira Antonio - Secretário