



ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CIRCARDIANAS DO ECG HOLTER E  
MORTE SÚBITA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA  
CHAGÁSICA

Alex Chaves Alberto

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Jurandir Nadal

Roberto Coury Pedrosa

Rio de Janeiro

Abril de 2019

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CIRCARDIANAS DO ECG HOLTER E  
MORTE SÚBITA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA  
CHAGÁSICA

Alex Chaves Alberto

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ  
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

---

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

---

Prof. Carlos Julio Tierra Criollo, D.Sc.

---

Prof. Emiliano Horacio Medei, DSc.

---

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

---

Prof. Andréa Silvestre de Souza, D.Sc.

RIO DE JANEIRO

ABRIL DE 2019

Alberto, Alex Chaves

Associação entre alterações circadianas do ECG Holter e morte súbita cardíaca em pacientes com cardiopatia chagásica / Alex Chaves Alberto. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019.

XII, 78 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Jurandir Nadal

Roberto Coury Pedrosa

Tese (doutorado) – UFRJ/COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 55-62.

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca. 2. Doença de Chagas. 3. Turbulência do Ritmo Cardíaco. I. Nadal, Jurandir *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha querida esposa Liliane e aos meus filhos Athos, Anike e Amelie, por todo o amor, carinho, compreensão e paciência.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, que me tem conferido condições para que nesta encarnação pudesse trilhar com esforço o caminho reto.

À minha esposa Liliane de Souza Franco pelo carinho e compreensão que me impulsionaram permitindo chegar até o final.

Aos meus queridos filhos Athos, Anike e Amelie Franco Alberto que me encheram de alegrias com suas brincadeiras e renúncias nas horas em que mais necessitava.

Aos meus queridos pais Carlos Alberto e Éden Chaves Alberto pela rota segura a que se dedicaram a me apresentar desde as primeiras horas na negação do lazer pelo cumprimento da educação paternal.

Ao meu irmão Klaus Chaves Alberto pela presença nessa caminhada permitindo o estímulo e as ideias.

Ao grande amigo Alexander Moreira de Almeida pelo incentivo fundamental para que percorresse os caminhos da ciência.

Ao Prof. Jurandir Nadal pelo acolhimento e acompanhamento junto aos caminhos da ciência, permitindo reflexões e alegrias diante o entendimento das questões acadêmicas.

Ao Prof. Roberto Coury Pedrosa pelos esclarecimentos que não me permitiram esquecer que a real finalidade da pesquisa é ser útil ao paciente.

Ao Prof. Vicente Zarzoso, pela orientação durante a estadia em Nice, e aos amigos do Laboratório I3S da Universidade Cote D'Azur que me permitiram o amadurecimento diante a pesquisa.

Aos professores do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ pela minha formação na área de Engenharia Biomédica.

Ao funcionário Alexandre Jacobina, que com presteza sempre resolveu todas as questões burocráticas para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores e colegas da Coordenação de Eletrotécnica do CEFET/RJ que me permitiram dedicar-me aos estudos assumindo as cargas de aula.

Ao PEB (COPPE/UFRJ) pelo laboratório e os equipamentos utilizados no presente estudo.

À CAPES (MS/Brasil), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (MCT/Brasil) e ao COFECUB (França) pelo suporte financeiro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

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

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CIRCARDIANAS DO ECG HOLTER E  
MORTE SÚBITA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA  
CHAGÁSICA

Alex Chaves Alberto

Abril/2019

Orientadores: Jurandir Nadal

Roberto Coury Pedrosa

Programa: Engenharia Biomédica

A morte súbita cardíaca (MSC) é a principal causa de mortalidade ao longo das diversas fases da Doença de Chagas, correspondendo a 55-65% dos óbitos. O objetivo desse estudo foi determinar um modelo que associasse as alterações circadianas do Holter de 24 h e a MSC em pacientes com cardiopatia chagásica crônica com comprometimento cardíaco. O grupo analisado compreende 82 pacientes chagásicos de ambos os sexos, dos quais 22 com desfechos de MSC. Com base nas análises de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e turbulência do ritmo cardíaco (TRC), diversas variáveis foram estimadas para o período de 24 h e subtrechos de 12 h (dia e noite). Devido ao desbalanço entre o número de pacientes vivos e com MSC, utilizou-se a superamostragem, tomando-se três vezes cada caso de MSC, de forma a não enviesar os resultados dos modelos. A análise multivariada foi aplicada no modo *forward-stepwise*, para a identificação das variáveis com melhor associação com o desfecho clínico. Dentre os modelos analisados, destacou-se o de k vizinhos mais próximos, com acurácia total de 68% e 76% para 24 h e 12 h, respectivamente. A análise de 12 h forneceu o melhor resultado utilizando três variáveis relacionadas ao período noturno, sendo um índice clássico da VFC (pNN50) e os dois índices da TRC (*turbulence onset* e *turbulence slope*). O estudo permite concluir que variáveis caracterizando o controle autonômico parassimpático do coração (pNN50) e o fenômeno da TRC à noite foram independentemente associados com a MSC em pacientes chagásicos.

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

ASSOCIATION BETWEEN CIRCARDIAN ALTERATIONS OF HOLTER ECG  
AND SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS WITH CHAGASIC  
CARDIOPATHY

Alex Chaves Alberto

April/2019

Advisors: Jurandir Nadal

Roberto Coury Pedrosa

Department: Biomedical Engineering

Sudden cardiac death (SCD) is the leading cause of mortality throughout the various phases of Chagas' disease, accounting for 55-65% of deaths. This study aims at determining a model that associates the circadian alterations of 24 h Holter and SCD in patients with chronic Chagas' cardiopathy (CCC) with cardiac involvement. The studied sample comprised 82 CCC patients of both sexes, including 22 outcomes of SCD. Based on heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) analyses, various parameters were estimated for the period of 24 h and 12 h segments (day and night). Due to the imbalance between the number of alive and SCD patients, a supersampling approach was adopted, by considering three times each SCD case to avoid bias in the results. The forward stepwise multivariate analysis was applied to identify the variables that have better association with the clinical outcome. From a set of models, k nearest neighbors one presented the highest accuracy indices, 68% and 76% for the 24 h and the 12 h periods, respectively. The best performance was obtained in the 12 h analysis, using three variables from the nocturnal period, including one classical index from HRV (pNN50) and the two indices from HRT (turbulence onset and turbulence slope). The study allows to conclude that variables characterizing the parasympathetic autonomic control of the heart (pNN50) and the HRT phenomena during the night were independently associated with MSC in Chagas' patients.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 APRESENTAÇÃO GERAL DO PROBLEMA.....	1
1.2 OBJETIVO DA PESQUISA .....	3
1.2.1 Objetivo Geral .....	3
1.2.2 Objetivos Específicos .....	3
2. BASES FISIOLÓGICAS .....	4
2.1 Fundamentos da fisiologia cardíaca .....	4
2.2 A Doença de Chagas.....	9
2.3. Acometimento do sistema nervoso na Doença de Chagas .....	10
2.4 Morte Súbita em Doença de Chagas .....	12
3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	15
3.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	15
3.2 Qualidade do Sinal da Variabilidade do Ritmo Cardíaco .....	17
3.3 Análise da Turbulência do Ritmo Cardíaco .....	19
3.4 Análise baseada em média da fase do sinal retificado (PRSA).....	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 Digitalização dos sinais de ECG Holter .....	25
4.2 Banco de Dados Consolidado.....	26
4.3 Critérios para Seleção de Pacientes .....	26
4.4 Desenvolvimento de Software para a análise dos sinais .....	29
4.5 Pré-processamento.....	31
4.6 Divisão do sinal de ECG em trechos de 12 horas.....	32
4.7 Seleção de índices.....	33

4.7.1. Variabilidade da Frequência Cardíaco (VFC).....	34
4.7.2. Índice da Capacidade de Aceleração e desaceleração no Ritmo Cardíaco.....	34
4.7.3 Turbulência do Ritmo Cardíaco (HRT).....	35
4.7.4 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	37
4.8 Análise multivariada.....	37
4.9 Desbalanceamento de Dados e Seleção de Índices .....	38
4.10. Análise Estatística e Avaliação .....	41
5. RESULTADOS .....	43
6. DISCUSSÃO.....	49
7. CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55
ANEXO 1 – PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA.....	63
ANEXO 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO MSC .....	62
ANEXO 3 – AUTORIZAÇÃO PARA USO DA ROTINA ORIGINAL PARA O CÁLCULO DOS ÍNDICES DA HRT.....	67
ANEXO 3 – ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS.....	69
ANEXO 4 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>SIGLA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
MSC	morte súbita cardíaca
AHA	American Heart Association
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
MADIT II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
ECG	eletrocardiograma
TRC	turbulência do ritmo cardíaco
ECG	eletrocardiograma
SA	nódulo sino-atrial
AV	nódulo atrio-ventricular
SNA	sistema nervoso autônomo
EVI	extrassístoles ventriculares isoladas
TO	turbulence onset
TS	turbulence slope
RR	medida de tempo entre os picos de ondas R
NN	intervalos RR normais
FM	frequência modulada
RAM	memória de acesso aleatório
A/D	analógico/digital
K-7	modo de gravação magnética de sinal de áudio
IFI	imunofluorescência indireta

ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
AVC	acidente vascular cerebral
TVMNS	taquicardia ventricular monomórfica não sustentada
r	coeficiente de correlação
PRSA	média de sinal com retificação por fase
FC	frequência cardíaca
NN50	número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem mais que 50 ms no registro
pNN50	NN50 dividido pelo número total de intervalos NN
QRS	complexo QRS no eletrocardiograma
R	ondas R no eletrocardiograma
RMSSD	raiz quadrada da média das somas dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes
SDNN	desvio padrão de todos os intervalos R-R normais
CAR	capacidade de aceleração do ritmo cardíaco
CDR	capacidade de desaceleração do ritmo cardíaco
AC	acurácia
SN	sensibilidade
SP	especificidade
TP	valores verdadeiros positivos
TN	valores verdadeiros negativos
FN	valores de falsos negativos
FP	valores de falsos positivos
<i>p</i>	nível de significância
SVM	máquinas de vetores de suporte
KNN	vizinhos mais próximos

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 APRESENTAÇÃO GERAL DO PROBLEMA

A prevalência de doenças cardiovasculares em relação a outras tem levado ao aumento de número de óbitos em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entre as mortes causadas por doenças cardíacas a morte súbita cardíaca (MSC) tem merecido atenção de pesquisas científicas. Apesar de ser difícil determinar o número exato de morte súbitas, estimativas nos Estados Unidos mostram que 195.000 mortes súbitas ocorrem por ano segundo a American Heart Association (AHA, 2018).

Embora a grande maioria das vítimas de morte súbita cardíaca tenham história de doença cardíaca, um percentual significativo não tem cardiopatia estrutural evidente (PIMENTA, 2002; ECKART, 2011).

A estratificação de risco para morte súbita cardíaca tem sido realizada a partir de testes invasivos e não invasivos, apesar de não existir nenhuma estratégia ideal. Em pacientes com cardiopatias isquêmicas, os considerados como grupo de alto risco para a morte súbita são aqueles que têm antecedentes de infarto do miocárdio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ( $< 0,40$ ) e aqueles recuperados de taquicardia ventricular sustentada (GOLDBERGER et al., 2011).

Atualmente, a disponibilidade de terapias utilizadas para reduzir a morte súbita cardíaca como  $\beta$ -bloqueadores, inibidores da conversão da enzima da angiotensina, bloqueadores de aldosterona, drogas antiarrítmicas e dispositivos como o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) mostram que há métodos terapêuticos para tratar a MSC (GOLDBERGER et al., 2011).

Embora se disponha dos recursos terapêuticos supracitados, a incidência de MSC ainda continua a desafiar a saúde pública. Particularmente, a implantação do CDI

(JUNG et al., 2007) representa uma intervenção de alto custo, além de serem necessários vários implantes para salvar uma vida. O estudo MADIT II (MOSS, 2003; BLOOMFIELD et al., 2004) mostra que, na utilização do desfibrilador, somente um a cada dezoito implantes é realmente efetivo no período de dois anos que sucede o implante do CDI, com redução absoluta de risco para apenas 5,6%. Desse modo, a estratificação de risco de MSC representa ainda um desafio, particularmente na prevenção primária.

Embora tenha sido descrita há mais de um século por Carlos Chagas, a doença de Chagas continua sendo importante tema de estudo, particularmente de países endêmicos da América Latina, pois infelizmente não tem cura após atingir a fase crônica e vem sendo negligenciada pelos governos. Apesar de sua origem na América Latina, há muito não está restrita a esta região pois, devido à imigração internacional, tem sido diagnosticada em vários países no mundo.

Há um consenso de que, para cada paciente chagásico com evidências de comprometimento cardíaco, deve-se considerar o potencial risco de morte: mortalidade anual de 39/1000 pacientes; morte súbita anual de 24/1000 pacientes (LARANJA, 1953; RASSI et al., 2010; NUNES et al., 2018). Logo, a morte súbita corresponde a aproximadamente dois terços de todas as mortes. A MSC pode ocorrer em qualquer estágio da doença, apresentando maior prevalência nas fases inicial e intermediária (RASSI JR. et al., 2001; 2009).

Recentemente, na cardiomiopatia chagásica, foi proposto o escore de risco FIOCRUZ para morte súbita segundo o perfil clínico e exames não invasivos (DE SOUZA et al., 2015). Este escore usa quatro fatores (dispersão de QT, síncope, presença de extrassístoles ventriculares e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo) para prever o risco: baixo risco (0–2 pontos), intermediário (3–4 pontos), e alto (>5

pontos). Desses fatores, o índice “dispersão de QT” requer programa específico de análise de ECG multicanal e sua reprodutibilidade é baixa e varia entre observadores. No entanto, nenhum marcador de disautonomia foi considerado neste escore, embora a MSC esteja relacionada à modulação simpática cardíaca (ANIS RASSI JR. et al., 2009). Atualmente, várias técnicas de detecção de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em Holter de 24 h, têm revelado que a diminuição de VFC correlaciona-se com maior taxa de MSC (FARRELL et al., 1991). Então, é razoável especular que a perda da modulação da VFC pode ser considerada como um potencial direcionador da arritmia cardíaca fatal (morte súbita) na cardiomiopatia chagásica. Portanto, é de particular importância o desenvolvimento de meios efetivos para identificar subgrupos de pacientes com cardiomiopatia chagásica de alto risco para MSC.

## **1.2 OBJETIVO DA PESQUISA**

### **1.2.1 Objetivo Geral**

Este trabalho tem o objetivo de investigar se o exame de ECG ambulatorial de 24 horas permite evidenciar variáveis associadas à morte súbita cardíaca em pacientes com cardiopatia chagásica crônica utilizando técnicas de análise multivariada.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

Desenvolver um programa com o aplicativo MATLAB® (The MathWorks, EUA) para identificar variáveis associadas à morte súbita através do Holter de 24h baseada na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e na técnica de turbulência do ritmo cardíaco (TRC) através dos parâmetros propostos por SCHMIDT et al. (1999).

Analisar o efeito do ritmo circadiano sobre as variáveis extraídas do Holter, buscando otimizar as técnicas de VFC e TRC.

Aplicar técnicas de análise multivariada para a seleção das variáveis associadas.

## 2. BASES FISIOLÓGICAS

### 2.1 Fundamentos da fisiologia cardíaca

Esta sessão apresenta as bases fisiológicas necessárias para a compreensão do estudo, muito bem estabelecidas na literatura. A principal referência é o Guyton e Hall Tratado de Fisiologia Médica (HALL, 2017), cuja referência será omitida nos parágrafos seguintes.

No cerne de um organismo vivo encontram-se as células. Cada uma delas pode ser considerada individualmente, pois diferentes células desempenham diferentes funções no organismo. Quando células se agregam determinam sistemas que agem de forma semelhante, caracterizando um tecido ou órgão com uma determinada função.

Em todo o organismo humano pode-se diferenciar tipos de células, contudo algumas propriedades básicas serão comuns a todas. As células são imersas em substâncias que as envolvem e as mantêm, fornecendo-lhes os alimentos necessários. Cada célula é revestida por de uma membrana lipoproteica, a qual delimita os meios externo e interno, que por sua vez constituem soluções eletrolíticas contendo íons positivos e negativos. Geralmente, ocorre o acúmulo de um excesso mínimo de íons negativos (ânions) junto à face interna da membrana celular, e, maior concentração de íons positivos (cátions) ao longo da face externa da membrana. A diferença de concentração entre esses íons, em particular o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{K}^+$ , determina uma diferença de potencial, denominada potencial de repouso ou de equilíbrio da célula. Este potencial é proporcionado pelos mecanismos de difusão e de transporte ativo. Na difusão, há um processo de permeabilidade seletiva que proporciona o equilíbrio através de abertura de canais a favor das concentrações de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . No transporte ativo, cede-se à molécula energia que servirá de estímulo para que canais iônicos sensíveis a tensão se tornem permeáveis, permitindo correntes iônicas contrárias ao gradiente de concentração.

Os potenciais elétricos existem através de membranas de praticamente todas as células do corpo e o efeito final é o estabelecimento de um potencial de membrana entre o interior e o exterior da célula. Quando as cargas positivas são bombeadas para a face externa da membrana, essas cargas se alinham por sobre a face externa dessa membrana, enquanto as cargas negativas, que foram deixadas para trás, revestem a sua face interna.

Cada potencial de ação se inicia com uma variação abrupta do potencial de repouso da membrana, que se despolariza. Particularmente nas células do miocárdio, o potencial de ação é constituído das seguintes etapas:

Repouso: a membrana é dita polarizada, com potencial de repouso em torno de -90 mV.

Despolarização: a membrana torna-se permeável aos íons de sódio. O potencial aumenta rapidamente em direção à positividade, em torno de +20 mV nas células cardíacas (HALL, 2017).

Platô: a permeabilidade da membrana ao  $K^+$  diminui, diminuindo também a saída dos íons potássio e impedindo a recuperação precoce.

Repolarização: os canais de sódio fecham-se quase tão rapidamente quanto se abriram. A partir daí a rápida difusão de íons potássio para o exterior da fibra restabelece o potencial de repouso da membrana.

O comportamento elétrico das células cardíacas (miocárdio) difere consideravelmente do das células nervosas ou das células musculares (KOEPPEN e STANTON, 2009). Nelas são encontrados dois tipos de potenciais de ação:

Resposta rápida: ocorre em fibras miocárdicas atriais, ventriculares e fibras condutoras especializadas; a fase de platô prolonga-se consideravelmente, podendo atingir até 200 ms nas fibras de Purkinje;

Resposta lenta: se encontra no nódulo sino-atrial (SA), a região que naturalmente estabelece o ritmo do coração, e no nódulo atrio-ventricular (AV), o tecido especializado que conduz os impulsos cardíacos dos átrios para os ventrículos; nestas células, não existe um potencial de repouso estável – após a repolarização o potencial torna-se progressivamente menos negativo, até atingir um limiar de disparo (automático) de um novo potencial de ação.

O coração é um órgão cavitário que se apresenta como uma bomba muscular composta por três tipos principais do músculo cardíaco: o músculo atrial, o músculo ventricular e as fibras musculares especializadas excitatórias e condutoras (HALL, 2017). Os músculos atriais e ventriculares atuam em movimentos de contração e relaxamento que correspondem à sístole e à diástole, respectivamente.

Funcionalmente, o coração é constituído de quatro bombas separadas: duas bombas de ativação, os átrios, e duas bombas de força, os ventrículos. O coração possui um sistema especializado para (a) geração de impulso rítmicos para a produção de excitação rítmica do músculo cardíaco e (b) condução desses impulsos rapidamente, por todo o órgão. O coração adulto humano normalmente se contrai numa frequência rítmica aproximada de 72 batimentos por minuto. Cada ciclo é iniciado pela geração espontânea de um potencial de ação no nódulo sino-atrial (SA). O potencial de ação propaga-se rapidamente através de ambos os átrios e daí, através do nódulo atrio-ventricular (AV). O nódulo sino-atrial (SA) é uma pequena região de forma elipsóide, achatada, do músculo especializado, no qual o impulso auto-excitador rítmico normal é gerado. No nódulo AV há um retardo de mais de 0,1 s na passagem do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos. Isto permite aos átrios se contraírem antes dos ventrículos.

Uma das causas da condução extremamente lenta nas fibras juncionais e em outras fibras do nódulo AV é seu diâmetro diminuto. A resistência à condução de correntes iônicas tanto pelo interior quanto pelo exterior das fibras de calibre pequeno é maior em relação àquela que ocorre em fibras mais calibrosas. Assim, uma característica geral das fibras mais delgadas é conduzir impulsos com menor velocidade que as mais calibrosas (BARRET, 2014).

A transmissão da onda de despolarização, também denominada impulso cardíaco, através do coração, é a forma de indução à contração do miocárdio. À medida que a onda de despolarização se propaga pelo miocárdio, correntes elétricas fluem entre áreas despolarizadas, inicialmente no interior do coração, para as áreas não-despolarizadas, no lado externo do coração. A existência destas regiões eletricamente diferenciadas gera uma diferença de potencial, a qual pode ser representada por um dipolo elétrico equivalente. Este dipolo elétrico pode ser visto como um vetor que se altera progressivamente a medida que a onda de despolarização se difunde pelo miocárdio. Se dois eletrodos são colocados sobre a pele, em lados opostos do coração, os potenciais elétricos resultantes do campo elétrico gerado pela atividade elétrica cardíaca podem ser captados e ao seu registro dá-se o nome de eletrocardiograma (ECG).

O ECG normal é composto de uma onda P, um complexo “QRS” e uma onda T, que se repetem quasi-periodicamente a cada batimento cardíaco.

A onda P reflete as correntes elétricas geradas pela despolarização dos átrios antes da sua contração, e o complexo QRS as correntes geradas pela despolarização dos ventrículos antes da contração. Por conseguinte, tanto a onda P quanto os componentes do complexo QRS são ondas de despolarização. A onda T é causada por correntes

geradas enquanto os ventrículos se recuperam do estado de despolarização e é conhecida como onda de repolarização.

O controle da frequência cardíaca é quase totalmente exclusivo do sistema nervoso autônomo (SNA), através de seus ramos simpático (via gânglio estrelado) e parassimpático ou vagal. O nódulo sino-atrial (SA) atua sob a influência do SNA, que controla a frequência cardíaca em estado normal. Neste caso, percebe-se que o sistema simpático aumenta a frequência cardíaca e o parassimpático diminui. Esses dois componentes do sistema nervoso autônomo agem reciprocamente (KOEPPEN e STANTON, 2009). Por sua vez, o principal fator que regula a contratilidade miocárdica é intrínseco ao coração, o mecanismo de Frank e Starling, mas esta é também controlada pelo ramo simpático do SNA (KOEPPEN e STANTON, 2009).

A genialidade do funcionamento do coração é a procura da harmonia e equilíbrio na atuação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, evitando aumentos (taquicardia) ou reduções (bradicardia) excessivas da frequência cardíaca. A manutenção do equilíbrio simpático/parassimpático é fundamental para o perfeito dinamismo cardíaco. Em plenas condições de funcionalidade, o SNA permite aumentar ou diminuir a frequência cardíaca de acordo com as necessidades metabólicas. Na prática de atividade física, por exemplo, o organismo demanda um aporte maior de oxigênio e nutrientes e, através de receptores especializados, estimula as vias eferentes do sistema nervoso simpático, que por sua vez induz a liberação das catecolaminas que irão atuar no coração, aumentando sua frequência e contratilidade. Conseqüentemente, o débito cardíaco é aumentado. O mesmo mecanismo ocorre em resposta a uma emoção (medo ou constrangimento) ou em situações de estresse (KOEPPEN e STANTON, 2009).

Atuam também no controle da frequência cardíaca os mecanismos reflexos, constituídos de barorreceptores, reflexo de Brainbridge e receptores atriais, receptores pulmonares, quimiorreceptores e receptores ventriculares.

Resumindo, o aumento da frequência cardíaca e da força de contração provocam um aumento no débito cardíaco. O controle do débito cardíaco pode ser alterado pela regulação da frequência do marcapasso, ou pela regulação do desempenho miocárdico ou volume sistólico (pré-carga e pós-carga). Desta forma o coração pode atuar de forma a suprir as necessidades de todo o organismo (BARRET, 2014).

O conjunto dos eventos cardíacos que ocorre entre o início de um batimento e o início do próximo é denominado ciclo cardíaco. O ciclo cardíaco compreende a fase de relaxamento do músculo cardíaco chamado diástole, onde as câmaras do coração recebem sangue, seguido pela contração do músculo expulsando o sangue, período conhecido como sístole. O débito sistólico é a diferença entre os volumes sistólicos e diastólicos finais. A quantidade do volume diastólico final, que efetivamente é enviada ao sistema circulatório é conhecida como fração de ejeção. A fração de ejeção é comumente medida por método não invasivo baseado em exame de ecocardiografia (CAMPOS FILHO et al., 2004).

## **2.2 A Doença de Chagas**

A Doença de Chagas é uma afecção parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é endêmica na América Latina e constitui um grave e alarmante problema de saúde pública. Estima-se que 65 milhões de pessoas habitam as áreas rurais endêmicas da doença, da Argentina até o sul dos Estados Unidos, das quais cerca de oito milhões estão contaminadas (WHO, 2012; PROYECTO SEARCH, 1996). Em extensas áreas rurais da América do Sul (Argentina, Brasil, México, Bolívia, Colômbia, Paraguai, Uruguai, Panamá, Venezuela e Chile), a Doença de Chagas constitui um dos mais

importantes problemas de saúde (CANÇADO, 1985; WHO, 2012). Esta enfermidade é de caráter progressivo, sem regressão, podendo apresentar períodos de latência entre as duas fases evolutivas, a aguda e a crônica.

A cardiopatia Chagásica crônica deve-se à tendência do parasita *Trypanosoma cruzi* em se alojar nas fibras musculares do miocárdio. No interior das células, os parasitas, então sob a forma “amastigota”, multiplicam-se ativamente por divisões binárias sucessivas, formando “pseudocistos”. Estes constituem conglomerados que se expandem até o ponto de ruptura da célula parasitada, provavelmente pela ação mecânica exercida sobre o sarcolema. Após o rompimento, os protozoários amastigotas que não evoluíram para tripomastigotas caem no interstício celular, onde são fagocitados e destruídos pelos macrófagos (VERONESI, 1991). Inicia-se, então, um quadro de miocardite fibrosante crônica (PEDROSA, 1987), que persiste com a eclosão de repetidos focos inflamatórios. Desta forma, procedem-se alterações no miocárdio que lesam as estruturas de condução dos impulsos cardíacos, bem como a inervação do sistema autônomo, desregulando o equilíbrio do débito e frequência cardíacos. A combinação espacial de tecido contrátil com estruturas fibrosas constitui um substrato favorável ao aparecimento de arritmias por mecanismos de reentrada, bem como a lesão das vias especializadas de condução favorece a ocorrência de bloqueios atrio-ventriculares. A combinação destes fatores conduz à ocorrência de arritmias graves, frequentes na fase crônica da doença (PEDROSA, 1987). Possivelmente, a disautomia decorrente constitui um dos fatores que contribuem para a ocorrência frequente da morte súbita nestes pacientes.

### **2.3. Acometimento do sistema nervoso na Doença de Chagas**

As doenças cardiovasculares advindas do acometimento do sistema nervoso autônomo tem sido objeto de investigações nas últimas décadas. A regulação precisa e

rápida da resposta cardiovascular é realizada predominantemente pelo balanço simpático-vagal.

A existência de acometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas foi revelada por Carlos Chagas, em 1912, sendo que se atribui a Möckenberg, em 1924, a primeira descrição de lesões em gânglios e fibras nervosas autonômicas cardíacas. Porém, foi Fritz Köerbele em 1959 (KÖBERLE, 1959) que demonstrou a existência do comprometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas. Na década de 60, estudos do grupo de Amorin, Marin-Netto, Gallo Júnior, Manço e colaboradores confirmaram a existência de danos no sistema nervoso autônomo na doença de Chagas (JUNQUEIRA et al., 1984; AMORIM e MARIN NETTO, 1994; RIBEIRO, 2001).

RASSI et al. (2000), em material de revisão, destacam entre várias manifestações da doença nos infectados, as arritmias e o distúrbio rítmico. A compreensão da manifestação destes dois itens no ECG tem sido ferramenta fundamental para estudos de forma não invasiva.

A doença de Chagas é uma cardiopatia arritmogênica. Logo é comum a presença de batimentos prematuros somados a momentos de taquicardias ventriculares. CHIALE et al. (1982) correlacionam os eventos ectópicos a uma grande disfunção ventricular, entretanto destacando que isso também ocorre em pacientes que preservam a função ventricular.

Em seus estudos relativos ao decaimento de sensibilidade da atividade cardiopulmonar na doença de Chagas, COMSOLIM-COLOMBO et al. (2000) destacam a presença de alterações no ECG de todos os pacientes envolvidos na pesquisa, apesar de não conseguirem concluir qual a parte da atividade cardiopulmonar ficou

comprometida. Isto evidencia que a presença de manifestações na forma do ECG é esperada com a doença.

Apenas a presença de anormalidades no ECG não caracteriza a Doença de Chagas. O diagnóstico se dá primeiramente de forma sorológica. O trabalho de VILLAR et al. (2004) enfatiza que a resposta sorológica ainda não determina com clareza os mecanismos que marcam a manifestação da cardiomiopatia. A única afirmação é que mesmo aparentemente saudáveis, os pacientes já apresentam presença de anormalidades clássicas no eletrocardiograma.

Em estado inicial da doença, as manifestações são menos marcantes e por isso mais difíceis de detectar. RIBEIRO et al. (2001) comparam pacientes chagásicos sem envolvimento cardíaco e indivíduos saudáveis a fim de verificar a hipótese de disfunção vagal, em estágios iniciais da doença, obtendo como resposta a diminuição de índices esperados com a presença da doença.

Em outro estudo de RIBEIRO et al. (2002), apesar de confirmar que os índices no domínio do tempo sofrem significativa redução, os autores apontam limitações ao comparar índices temporais, uma vez que os índices medidos para os sujeitos acometidos da doença sofrem grandes reduções.

## **2.4 Morte Súbita em Doença de Chagas**

No trabalho de ANIS RASSI et al. (2009), há afirmação que para vários estágios diferentes da doença de chagas, a morte súbita cardíaca é responsável por cerca de 55 a 65% dos óbitos. Sabe-se que no chagásico a morte está fortemente associada ao grau de comprometimento miocárdico, contudo uma parcela de casos de MSC corresponde a pacientes assintomáticos, com pequenas alterações eletrocardiográficas e com imagem cardíaca normal ao exame radiológico. Logo é difícil identificar pacientes crônicos que apresentariam MSC por arritmia. Justifica-se neste caso a pesquisa para identificar

indivíduos que possivelmente desenvolverão arritmias malignas que podem levá-los à MSC.

Em outro estudo, ANIS RASSI JR. et al. (2006) desenvolveram um indicador multivariado para doença de chagas, conhecido como Score de Rassi, o qual representa um esforço para estratificação de risco baseado em exames não invasivos. Entre estes exames, a análise do Holter de 24 h foi considerada. Para os indivíduos que se mantiveram vivos durante o estudo, a ocorrência de extrassístoles ventriculares isoladas (EVI) foi de 36,1%, contra 65,4% para os indivíduos que não sobreviveram durante o estudo. Para esses autores, a ocorrência de EVI são indícios de alto risco para MSC. É comum encontrar batimentos ectópicos ventriculares isolados e alguns destes podem ocorrer em sequência, indicando taquicardia ventricular não sustentada, em exames de ECG ambulatorial e teste de esforço. Apesar dessa ocorrência estar mais ligada a pacientes pertencentes a estágios mais avançados da doença, também pode ocorrer em pacientes com função ventricular bem preservada.

A MSC é a principal causa de morte em pacientes com doença de Chagas, contribuindo com aproximadamente 2/3 de todas as mortes. As mortes em estágios iniciais estão relacionadas a causas elétricas (ANIS RASSI et al., 2009). Taquiarritmias ventriculares e fibrilação são eventos que podem ocorrer em pacientes com déficit de modulação parassimpática quando tais pacientes são expostos a estresse, podendo induzir a morte súbita (ANIS RASSI et al., 2009). Note-se que a ocorrência de morte súbita em estágios intermediários da doença de Chagas corresponde ao dobro ou triplo daquela do estágio mais avançado (Figura 2.1), quando ocorre a disfunção ventricular.

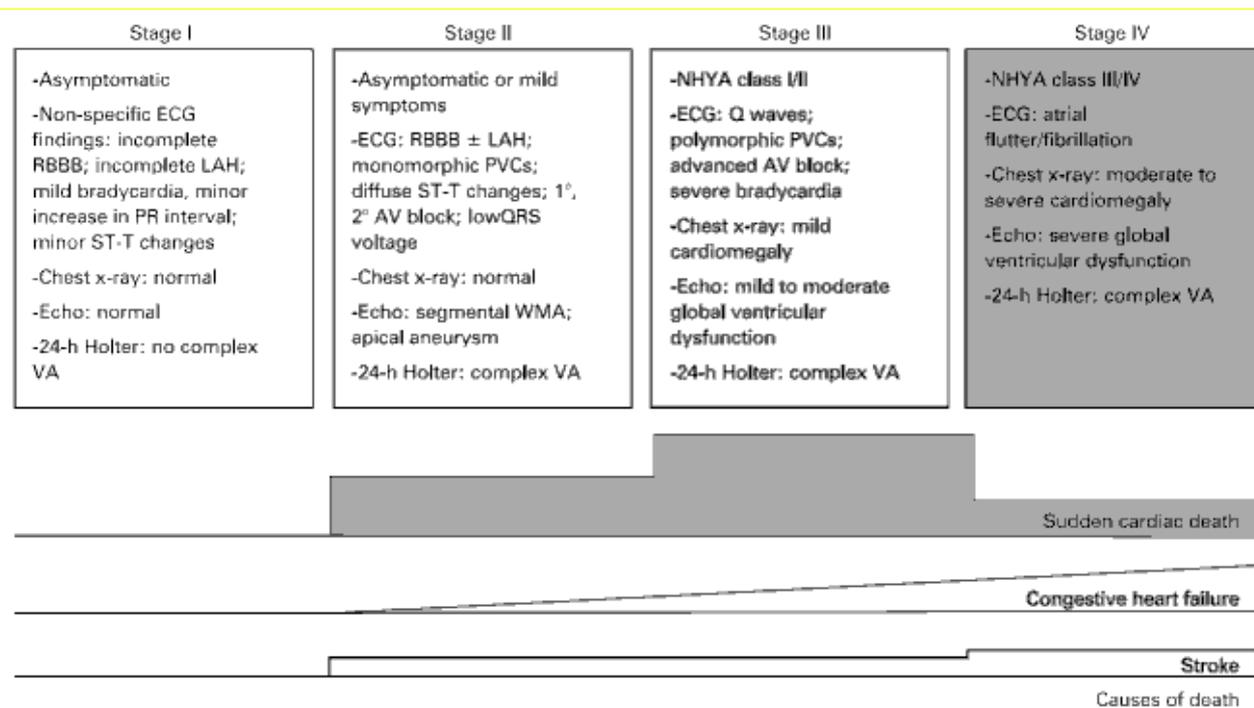


Figura 2.1- Ocorrência de MSC em estágios intermediários da Doença de Chagas. Esses estágios caracterizam-se pela ocorrência de distúrbios de condução, alterando o ritmo cardíaco, sem a presença de insuficiência cardíaca. Reproduzido a partir de (ANIS RASSI et al., 2009) , com permissão da BMJ Publishing Group Ltd.

### **3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

#### **3.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca**

A avaliação funcional do controle do sistema nervoso autônomo pode ser feita por testes autonômicos em que se aplica estímulos quantificáveis e observa-se a resposta. Há também a obtenção de respostas de controle do sistema nervoso autônomo pela observação da variação da frequência cardíaca.

A variabilidade do ritmo ou frequência cardíaca está relacionada com o controle do sistema nervoso autônomo. SAYERS (1973) concentrou atenção na existência de contribuições fisiológicas embutidas no ritmo cardíaco. AKSELROAD et al. (1981) determinaram a potencialidade da avaliação da variabilidade do ritmo cardíaco no domínio da frequência e possíveis relações com a respiração e controle autonômico.

A grande quantidade de trabalhos desenvolvidos sobre a variabilidade do ritmo cardíaco nas décadas de 1980 e 1990 incentivou a North American Society of Pacing and Electrophysiology e a European Society of Cardiology a constituírem um grupo de trabalho (TASK FORCE), visando padronizar os procedimentos de análise e direcionar as aplicações clínicas do método. Assim, um conjunto de recomendações foi organizado visando padronizar os trabalhos futuros em termos de índices, interpretações fisiológicas e aplicações clínicas (TASK FORCE, 1996).

NADAL (2000) observa que tais procedimentos foram incorporados em estudos ligados à eletrocardiografia de alta-resolução. Nadal ainda assevera sobre a importância do emprego de manobras autonômicas como ampliadores de potencialidade de aplicações de métodos de processamento de sinais.

Estudos têm demonstrado que desequilíbrios na atuação deste sistema de controle autônomo leva a problemas clínicos. KURTHS et al. (1995) indicam que

fenômenos ligados ao ritmo cardíaco estão associados a arritmias ventriculares bem como à morte súbita.

KLEIGER et al. (1987) mostraram que reduções na variabilidade do ritmo cardíaco levam a prognósticos desfavoráveis aos pacientes que sobreviveram a infarto agudo do miocárdio. MALIK et al. (1996), examinando a variabilidade do ritmo cardíaco, confirmam esta análise como sendo boa para predição em morte súbita.

Apesar de várias técnicas de análise estarem disponíveis, as medidas no domínio do tempo têm sido mais utilizadas, pela simplicidade de aplicação. KURTHS et al. (1995) desenvolveram uma abordagem comparando técnicas no domínio da frequência e no tempo encontrando nas análises temporais resultados proveitosos na utilização clínica.

Outra forma usual de avaliação da variabilidade do ritmo cardíaco é a medida no domínio da frequência. Neste caso procura-se relacionar a distribuição do sinal no espectro de potência às fontes da variabilidade. BIGGER (1996) destaca que a medida de estabilidade diária na frequência torna possível detectar pequenas mudanças na progressão ou regressão de doenças ou em efeitos de tratamentos.

Além destas medidas é também comum encontrar trabalhos desenvolvidos por análises não-lineares. GUILLÉN et al. (2000) utilizando expoentes de Lyapunov para comparar intervalos RR de voluntários normais e pacientes chagásicos, concluíram que neste tipo de análise é possível discriminar entre pacientes Chagásicos e indivíduos normais.

Todos os métodos apresentados anteriormente baseiam-se na detecção dos complexos QRS do ECG e na montagem da série temporal constituída de intervalos RR, ou tacogramas. BARROS et al. (2001) desenvolveram técnica onde não é necessária a detecção da onda R, obtendo um sinal de variabilidade apenas sub-amostrando o sinal

de ECG e extraindo um sinal de baixa frequência que se mostrou equivalente à série RR. Pelas medidas de erro, este método se mostrou consistente para indivíduos normais, no entanto não foi ainda validado para o estudo de doenças que afetam o controle autonômico.

Outros índices foram desenvolvidos por STEJSKAL et al. (2002), que combinaram aos índices no domínio da frequência informações como parâmetros de dependência de idade vindos de testes ortostáticos.

BATES et al. (1997) mostram que o método de análise em tempo-frequência também se mostra eficiente para indicar síndrome da apnéia do sono quando alterações ocorrem na função autonômica.

O tempo de gravação do sinal de ECG pode revelar componentes em frequência diversos. A maioria dos trabalhos utilizam-se de gravações com menos de 30 minutos. Gravações longas de sinal podem, segundo a TASK FORCE (1996), apresentar problemas nas respostas obtidas devido à estacionariedade. Se as modulações não são estáveis em um longo período de tempo a interpretação dos resultados no domínio da frequência é menos confiável. Por outro lado, o uso de tacogramas de curta duração dificulta a obtenção de estimadores espectrais robustos, por exemplo com o emprego de médias de periodogramas.

### **3.2 Qualidade do Sinal da Variabilidade do Ritmo Cardíaco**

Nas recomendações para a análise da variabilidade do ritmo cardíaco apresentadas pela TASK FORCE (1996) há uma assertiva sobre cuidados acerca da presença de batimentos ectópicos e arritmias, bem como na estimativa do espectro de potência de um dado sinal. Na análise de sinais curtos é fundamental remover os intervalos que precedem e sucedem os batimentos ectópicos, pois estes não estão associados ao controle autonômico do coração. Os tacogramas resultantes são

usualmente denominados de “intervalos NN”. Deve-se ainda interpolar o sinal para que tais remoções não alterem a análise espectral. Apesar de em algumas circunstâncias os batimentos ectópicos não serem excluídos, esta opção pode introduzir contribuições falsas ao espectro.

SALO et al. (2001) mediram os efeitos de batimento ectópicos presentes em análises no tempo e na frequência. Este estudo comparou indivíduos normais e pacientes após infarto no miocárdio em gravações curtas e longas. As comparações foram feitas levando em consideração métodos de interpolação do sinal nos trechos editados e da simples exclusão destes trechos do sinal deixando-o com lacunas. As conclusões básicas deste trabalho são que apenas o parâmetro SDNN no domínio do tempo foi pouco afetado pela exclusão de trechos em 50% dos trechos analisados. Entretanto, no domínio da frequência os parâmetros HF e LF tiveram grandes variações. Outra consideração importante é que a simples exclusão de batimento ectópicos sem a interpolação gera análises equivocadas principalmente para sinais longos. Tais conclusões são corroboradas pelo trabalho de BERNTSON et al. (1998). Neste trabalho foram simulados sinais que contivessem a presença de ectopia controlada e foi feita a avaliação do espectro de potência em relação ao espectro original. A análise revela que os artefatos podem contribuir na inclusão de bandas de frequência espúrias. A opção pela utilização de modelagem autorregressiva pode em parte excluir as influências aperiódicas e por isso ser um pouco menos sensível aos artefatos, como confirma o trabalho de KAY e MARPLE (1981).

Algumas rotinas foram implementadas para garantir a exclusão automática de eventos ectópicos, como desenvolvido por ACAR et al. (2000). Nesta proposta, apesar da grande precisão na detecção de batimentos ectópicos supraventriculares, houve baixo índice de acertos sobre os batimentos ectópicos ventriculares.

### **3.3 Análise da Turbulência do Ritmo Cardíaco**

Schmidt et al. (1999) descreveram um fenômeno biológico que foi chamado de turbulência do ritmo cardíaco (TRC). Este fenômeno consiste em variações rápidas do ritmo cardíaco em decorrência de extrassístoles ventriculares isoladas (EVI).

Para analisar o fenômeno da TRC foram desenvolvidos dois parâmetros, o turbulence onset (TO) que mede o aumento imediato da frequência cardíaca após a EVI e o turbulence slope (TS) que mede o decréscimo da frequência cardíaca no ato da compensação.

A análise da TRC utiliza séries de intervalos RR extraídas dos tacogramas. Para a análise da turbulência do ritmo cardíaco é necessária uma única série de 22 intervalos RR que incluam uma EVI. Utilizando a EVI como marcador são avaliados cinco intervalos antes e 15 após a EVI (Figura 3.1).

Em uma gravação de 24 horas, ocorrências de extrassístoles ventriculares isoladas (EVI) são comuns, logo é esperado que várias séries de intervalos RR sejam selecionadas. A técnica propõe que todas as séries de 22 intervalos RR sejam alinhadas pela EVI, aplicando-se a média coerente para gerar apenas um tacograma médio que representa o paciente. Os tacogramas médios estão representados pelas linhas pretas tracejadas superpostas às demais na Figura 3.2.

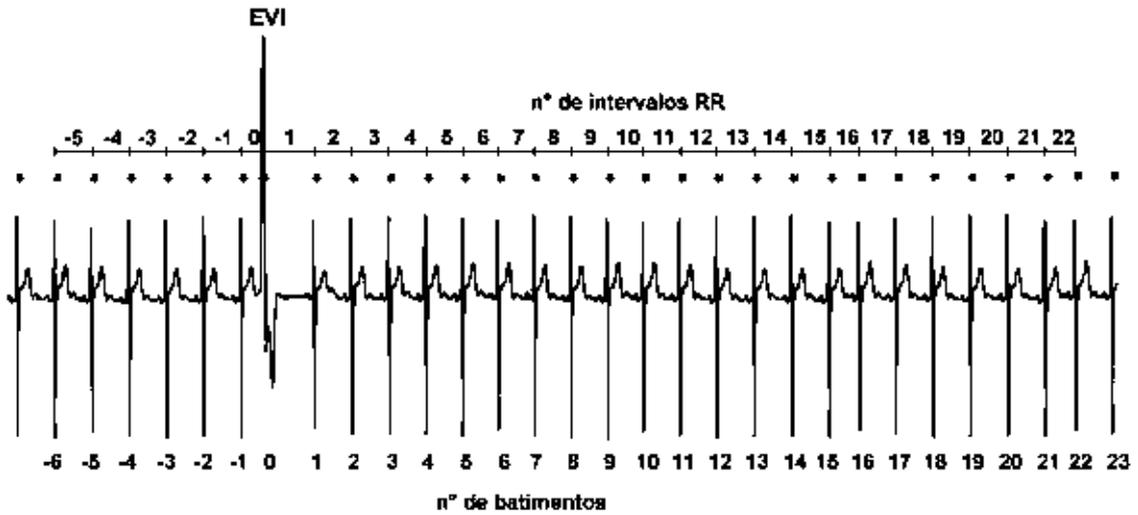


Figura 3.1 – Série de intervalos necessários para a análise da TRC

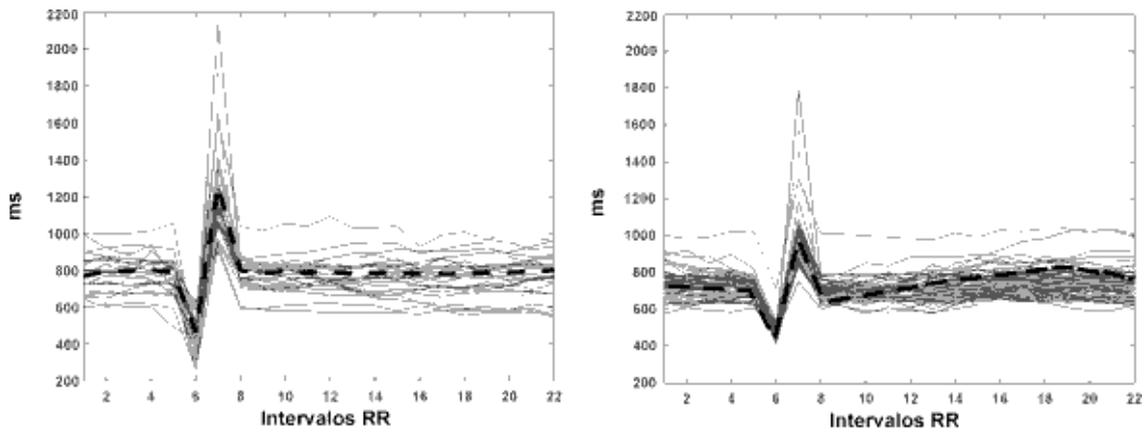


Figura 3.2 – Tacogramas extraídos de Holter 24 h de pacientes chagásicos. Paciente sem resposta do SNA à variação de pressão (esquerda). Paciente com resposta do SNA à variação de pressão (direita)

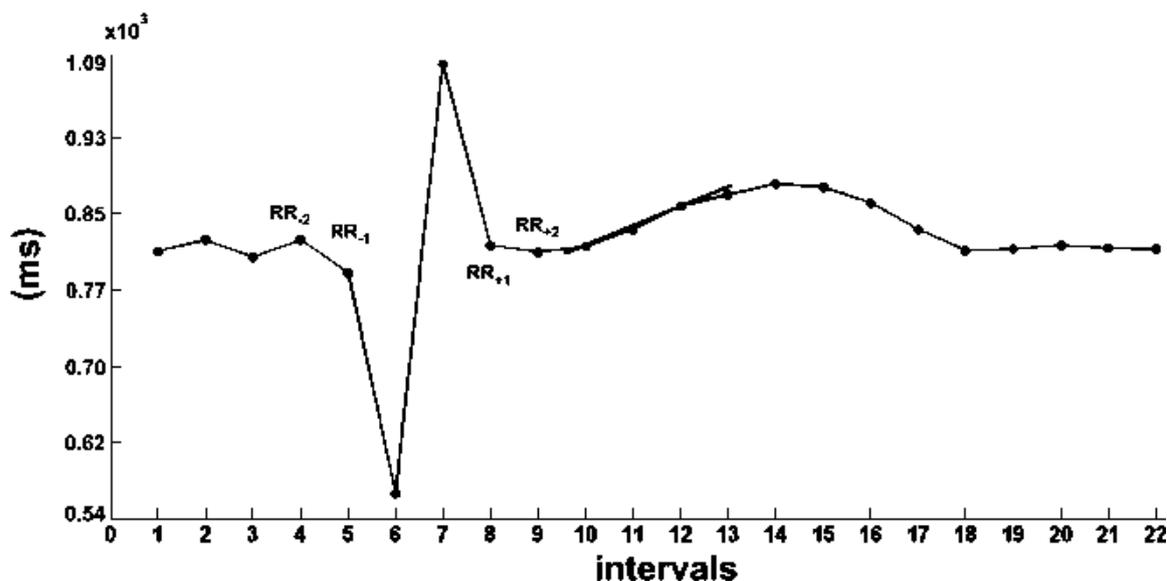


Figura 3.3 – Tacograma representando a média coerente de todos tacogramas sobrepostos. A partir deste tacograma médio são calculados os parâmetros propostos pela TRC

Após a criação do tacograma médio que representa todos os eventos paciente em 24h, são extraídos os parâmetros TO e TS (Figura 3.3).

O parâmetro Turbulence Onset é obtido através da razão entre as diferenças dos batimentos posteriores ao EVI e dos batimentos anteriores a EVI:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_3 + RR_4)}{(RR_3 + RR_4)} \cdot 100 \quad 3.1$$

O parâmetro Turbulence Slope é obtido da máxima inclinação da reta de regressão obtida sobre cinco intervalos RR consecutivos quaisquer, contidos nos 15 intervalos considerados após a EVI.

São considerados valores normais de parâmetros medidos pela TRC,  $TO < 0\%$  e  $TS > 2,5$  ms/batimento.

Os parâmetros TO e TS são considerados fortes indicadores de risco de morte súbita quando combinados a outros parâmetros já estabelecidos (SCHIMIDT et al.,

1999). Segundo alguns estudos (WATANABE et al., 2004; KLINGENHEBEN et al.,2008), entretanto, o parâmetro TS não foi um preditor independente de mortalidade para idades avançadas, com altos índices de VFC.

Os mecanismos da TRC não foram totalmente identificados. Segundo Watanabe et al. (2002) a TRC é iniciada por uma rápida perturbação na pressão sanguínea causada pela EVI. Em decorrência da extrassístole, ocorre uma queda instantânea da pressão (vide setas na figura 3.4), posto que não houve tempo hábil para o enchimento adequado do ventrículo. No batimento seguinte ocorre um aumento da amplitude de pressão sanguínea, relacionado à pausa compensatória. Essa variação transiente pode ser o mecanismo de disparo da TRC, por meio do reflexo barorreceptor. Se o SNA está intacto, a resposta é imediata sobre o nodo sinusal na forma de TRC; se o SNA está prejudicado, a reação é enfraquecida ou não ocorre (WATANABE, 2002). Assim, aparentemente, a TRC representa uma manifestação da resposta barorreflexa eliciada pela EVI e respectiva pausa compensatória.

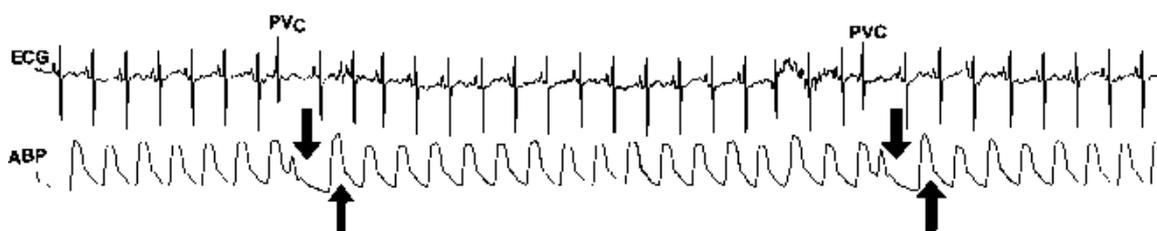


Figura 3.4 – Perturbação na pressão sanguínea causada pela EVI

O barorreflexo normal recebe a ação dos nervos vago e simpático contribuindo para uma resposta; no entanto, estudos têm mostrado que a atropina impede a ação da TRC (LIN et al., 2002), enquanto o uso do Esmolol (beta-bloqueador) não atuou sobre a TRC.

O mecanismo fisiológico de disparo da TRC é a EVI, contudo as extrassístoles atriais também tem potencial para disparar a TRC. Segundo Savelieva et al. (2003), em estudos de grupos de pacientes com taquicardia ventricular, as extrassístoles atriais apresentam resposta substancialmente atenuada e não influenciada pelo intervalo de acoplamento atrial. Ao contrário da TRC com mecanismo de disparo pelo EVI, o TO obtido a partir de extrassístoles atriais tem valor positivo.

Apesar de que muitos estudos sobre a TRC venham sendo desenvolvidos para pacientes pós-infarto do miocárdio, alguns outros estudos mostram que os parâmetros também são úteis em miocardiopatias (GRIMM et al., 2003; WATANABE et al., 2004) e na doença de Chagas (TUNDO et al., 2005).

Com o aumento do número de trabalhos publicados sobre a TRC, foi proposto pela International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology um grupo de consenso (BAUER et al., 2008), que estabeleceu um protocolo para a medida do fenômeno e seu uso clínico. Esta publicação alerta que a maioria dos trabalhos publicados utilizam sinais de Holter, mas a técnica poderia ser aplicada sobre sinais de curta duração buscando analisar de forma mais prática os pacientes.

O potencial da TRC em doença de Chagas é o menos explorado por pesquisas científicas de morte súbita e estratificação de risco, com apenas quatro publicações localizadas na revisão da literatura do presente estudo, indicando a necessidade de explorar mais a aplicação da técnica nesta doença.

### **3.4 Análise baseada em média da fase do sinal retificado (PRSA)**

Sabe-se que a ação do SNA pode ser mensurada pela análise da VFC. A queda da atividade vagal é um grande marcador de risco. Contudo as análises do domínio do tempo da VFC em sinais de 24 h podem trazer informações equivocadas sobre as análises de intervalos NN relativas à não estacionariedade do sinal e presença de ruído.

Bauer et al. (2006), propuseram um método que garante a quase estacionariedade do sinal bem como a supressão de batimentos ectópicos e do ruído. Esse método é conhecido como média da fase do sinal retificado (PRSA). O método consiste em medir a duração de cada intervalo RR em relação ao batimento anterior. Após a identificação e a separação dos intervalos RR (duração) que aumentam e que diminuem é possível analisar as fases correspondentes à desaceleração e aceleração respetivamente. Obtidas as médias coerentes de segmentos de tacogramas (intervalos NN), alinhados utilizando cada período de aumento ou de diminuição do intervalo, são determinados os valores médios de desaceleração e de aceleração cardíaca, respetivamente.

No presente estudo será experimentada uma simplificação do método. A partir da primeira diferença numérica das séries de intervalos NN, são separados os valores dos intervalos NN positivos e negativos para o cálculo dos valores médios (e respectivas dispersões) de desaceleração e aceleração cardíaca, respetivamente.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Digitalização dos sinais de ECG Holter**

O Banco de Dados utilizado neste estudo contém informações de indivíduos pertencentes à população amostrada que vem sendo acompanhada e catalogada no ambulatório de cardiopatia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Para a pesquisa serão analisados sinais eletrocardiográficos de longa duração de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, com comprometimento cardíaco. O conjunto de sinais colhidos de pacientes chagásicos data do ano de 1992 até o ano de 2012 com pacientes com diversos graus de comprometimento miocárdico. O Professor Roberto Coury Pedrosa é o responsável pela obtenção dos exames e sua catalogação.

A coleta e análise dos sinais foi feita pelo software Cardioscan que é parte de um sistema de análise cardiográfica para Holter de 24 h. As gravações eram feitas a partir de fitas cassetes com modulação FM e estas foram convertidas a partir de um leitor de fita ligado à placa de aquisição. O programa é executado em um microcomputador com processador AMD K6II de 500 MHz e 64 Mb de memória RAM, com uma placa de aquisição que coleta os dois canais a partir da gravação da fita cassete a uma frequência de amostragem de 128 Hz, com conversor A/D de 8 bits e filtragem passa-baixas em 20 Hz.

Sendo o sistema de análise e leitura dos sinais eletrocardiográficos muito defasado, foi efetuada apenas a conversão dos ECG's do formato analógico para o digital, de modo a proporcionar a continuidade de estudos sobre a referida população utilizando-se softwares mais modernos e que permitam a incorporação dos algoritmos de análise desejados na pesquisa.

Como os sinais eletrocardiográficos se encontravam em fitas K-7, no período de outubro de 2011 a maio de 2013 foi realizada a recuperação e a digitalização das fitas. Esse processo envolveu por muitas vezes a limpeza manual e emenda das fitas quando as mesmas se rompiam durante a leitura. Foram realizadas 509 leituras com um tempo aproximado de 30 min para cada fita.

## **4.2 Banco de Dados Consolidado**

Foram recuperados e digitalizados um total de 410 sinais, coletados de 236 pacientes diferentes, dos quais 103 são do sexo masculino e 133 do sexo feminino. Destes, 103 pacientes (62 do sexo feminino e 41 do sexo masculino) apresentam dois ou mais registros coletados em períodos distintos, totalizando 174 sinais adicionais.

## **4.3 Critérios para Seleção de Pacientes**

O presente estudo foi aprovado, em 23/07/2015, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC/FIOCRUZ (parecer consubstanciado número 1.157.956, ANEXO 1), não tendo sido requerido o consentimento livre e esclarecido dos pacientes por tratar-se de exames clínicos previamente realizados, integrantes do banco de dados do estudo.

Todos os pacientes envolvidos no estudo foram diagnosticados como chagásicos a partir de dois testes distintos para detecção do *T. cruzi*. Os exames sorológicos foram utilizados foram Imunofluorescência Indireta (IFI) e ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Os pacientes soropositivos passaram então por avaliação clínica inicial no ambulatório de cardiopatia chagásica. Quando se constatou a presença de alterações típicas da doença como o ECG alterado, caracterizando o comprometimento cardíaco, os pacientes foram incluídos em um programa de acompanhamento. Para todos os pacientes incluídos, há informação da FEVE estimada por ecocardiografia com Doppler, bem como pelo menos um Holter 24h com ao menos um canal preservado.

Diversos equipamentos ecocardiográficos e técnicas para análises dos fluxos foram utilizados ao longo do período das gravações. Todos equipamentos possuíam capacidade para gerar imagens uni- e bidimensionais através de Doppler espectral nos anos iniciais e Doppler colorido posteriormente.

As gravações dos exames Holter tiveram seu início sempre no período da manhã entre 7 e 8 horas.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- Idade acima de 70 anos
- Sinais ou sintomas de doença isquêmica confirmados no período de admissão.
- Hipertensão arterial acompanhadas de ecocardiograma anormal.
- Diabetes
- Doença renal
- Doença de Parkinson
- Tabagismo crônico
- Alcoolismo crônico
- Doença obstrutiva pulmonar crônica
- AVC

Somente casos confirmados de MSC foram incluídos no estudo. A confirmação da morte súbita nos pacientes chagásicos deu-se pela realização de pesquisas no Sistema de Informação sobre Mortalidades do Ministério da Saúde (SIM/MS/DATASUS), a causa mortis foi verificada nos registros hospitalares, perguntas aos médicos responsáveis pelos laudos, entrevistas com parentes ou testemunhas além de relatórios de autópsias quando disponíveis.

Para cada paciente cujo óbito foi confirmado por modo de morte súbita, dispõe-se de informação de presença de fibrose miocárdica, denervação simpática ventricular, TVMNS no Holter e escores Rassi e da Fiocruz (ANEXO 2).

A inclusão dos pacientes aconteceu ao longo do tempo à medida que esses cumpriam o critério de inclusão (primeira gravação Holter) ou eram excluídos pelos critérios de exclusão. Do conjunto original de 410 sinais de Holter, 136 correspondiam à primeira gravação de pacientes distintos, dos quais 37 foram a óbito. Após a aplicação dos critérios de restrição, apenas 82 pacientes foram incluídos, todos com pelo menos um canal de sinal com qualidade adequada para a análise (Figura 4.1). A caracterização dos grupos é apresentada na Tabela 4.1.

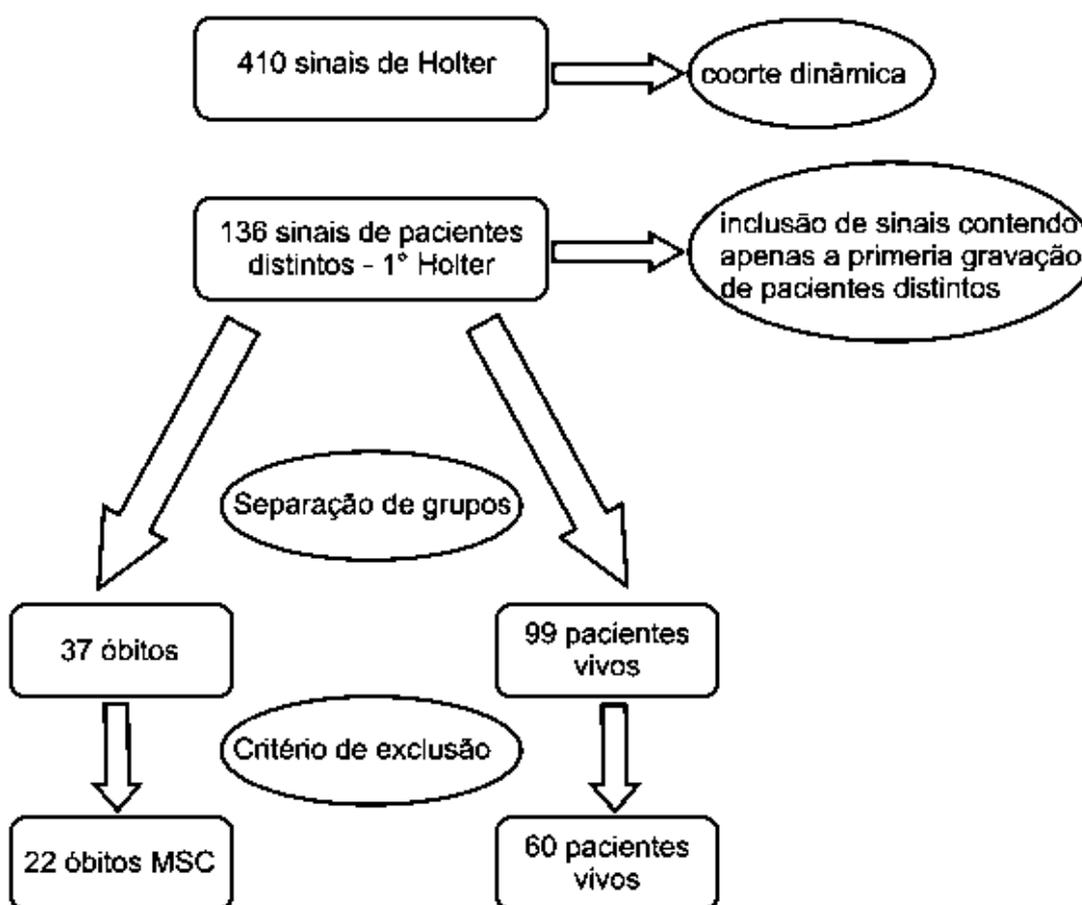


Figura 4.1: Seleção de pacientes utilizando critério para inclusão (1º Holter), seguido de separação de grupos e aplicação de critério de exclusão

Tabela 4.1: Distribuição de pacientes nos grupos

<b>GRUPO</b>	<b>VIVO</b>	<b>MSC</b>
<b>Número de pacientes</b>	60	22
<b>Sexo masculino</b>	34	12
<b>Idade média (anos)</b>	51,1 ± 12,1	53,8 ± 10,8
<b>FEVE (%)</b>	54,5 ± 16,1	40,0 ± 13,2

#### 4.4 Desenvolvimento de Software para a análise dos sinais

Como o objetivo do estudo implica em extrair parâmetros convencionais de análise de VFC e TRC, foi desenvolvido sistema de análise de eletrocardiograma para avaliação do controle autonômico da função cardíaca (Limeira, 2016). O sistema foi desenvolvido em ambiente MATLAB para ler arquivos de Eletrocardiograma (ECG), exibi-los na tela e avaliar o controle do sistema nervoso autônomo por meio de uma técnica que analise a VFC e a TRC. O programa é capaz de decodificar diferentes formatos binários de dados, de detectar picos do ECG e de classificar os batimentos. A escolha do batimento padrão é feita pelo usuário e este é comparado com todos os outros por correlação estatística para diferenciar os complexos QRS normais de artefatos e extrassístoles ventriculares. Adicionalmente, são considerados batimentos normais apenas aqueles cujos intervalos RR situam-se na faixa de 80 a 120% da média dos intervalos RR, de modo a descartar também batimentos ectópicos atriais. O programa gera um arquivo texto que indica cada pico de onda R junto com sua respectiva classificação para que este seja analisado pelo programa TRC e gere os seus parâmetros *Turbulence Onset* e *Turbulence Slope*.

A figura 4.2 mostra a tela de visualização do sistema. Nessa tela é possível visualizar 15 minutos de sinal num formato conhecido como *full disclosure plot* para

que o usuário acompanhe a morfologia do ECG ao longo do tempo. É possível avançar e retroceder permitindo a navegação sobre o canal escolhido.

A figura 4.3 mostra a opção e aproximação da imagem (zoom) onde se pode acompanhar com mais detalhes a classificação dos batimentos. Na imagem há a classificação para batimentos com morfologia não conhecida – indeterminados (preto), EVI (verde) e batimento normal (vermelho).

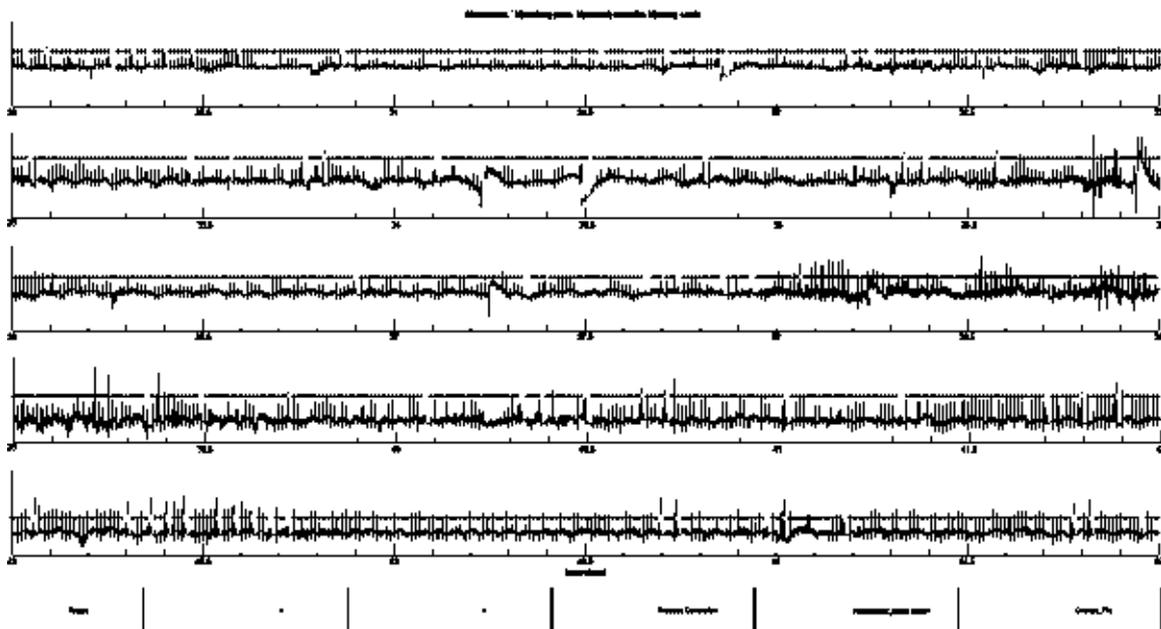


Figura 4.2 - Tela do sistema de análise HRV e HRT. Possibilita a exibição de sinais em *full disclosure plot*.

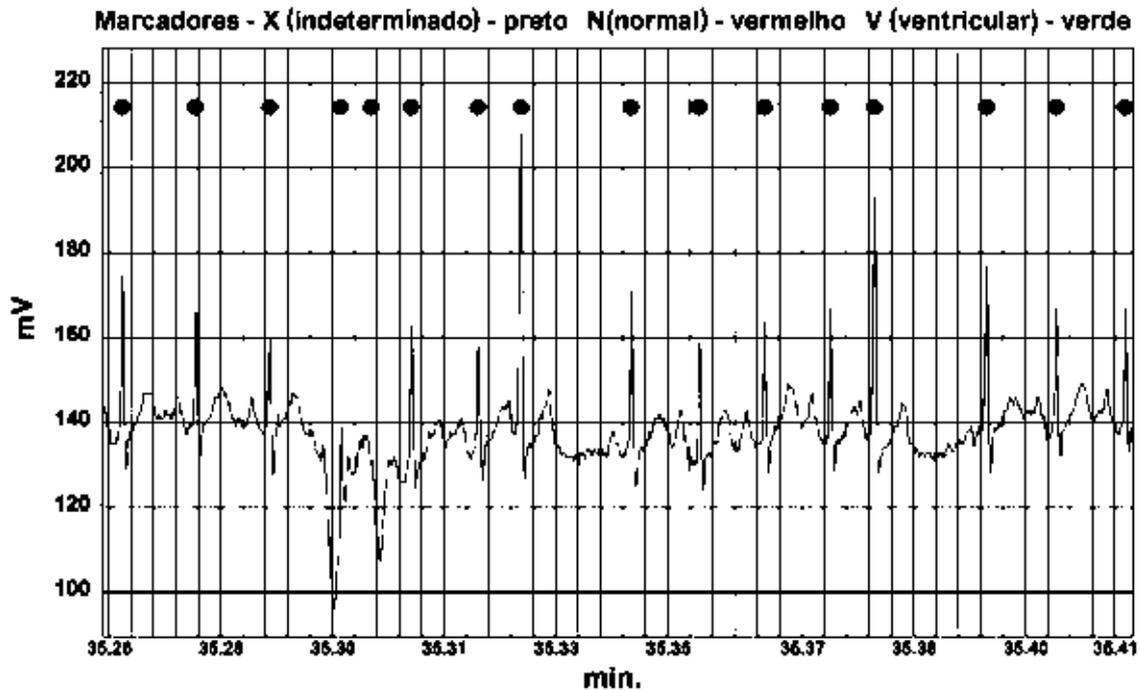


Figura 4.3 - Aproximação de um trecho (zoom) a partir da escolha do usuário. É exibida a marcação de batimentos de acordo com a classificação.

O programa de análise de TRC foi patenteado pelo grupo de Schmidt, sendo esta patente cedida em 2013 à empresa General Electric. Por isso, foi necessário obter autorização que permitisse à equipe da pesquisa fazer uso do programa original com fins acadêmicos (ANEXO 3). O programa foi originalmente escrito em linguagem C e após a permissão, os parâmetros TO e TS também puderam ser calculados no sistema desenvolvido para a pesquisa em ambiente MATLAB. Para que os cálculos sejam obtidos, a rotina desenvolvida por Schmidt exige a informação prévia de frequência de amostragem e as amostras ordenadas dos intervalos RR com classificações.

#### 4.5 Pré-processamento

A partir do Sistema desenvolvido em MATLAB as análises sobre os sinais de ECG de 24 h foram realizadas. A figura 4.4 mostra o diagrama de blocos das análises realizadas desde o sinal extraído até a definição do modelo de classificação.

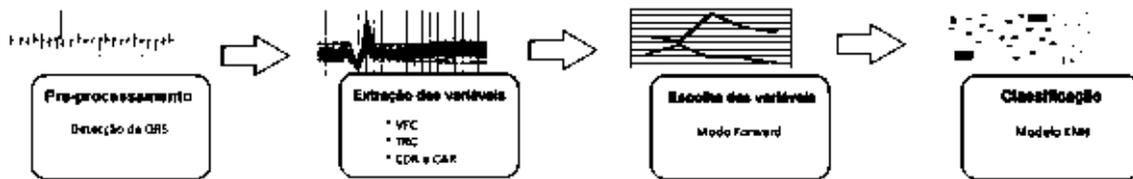


Figura 4.4 – Diagrama de Blocos das etapas do processamento de sinais.

O sistema desenvolvido utiliza o algoritmo de PAN e TOMPKINS (1985), para a detecção de complexos QRS a partir de técnica semi-automática. Para a utilização é necessária a seleção de um batimento considerado normal por um especialista e utilizando-se um coeficiente de correlação ( $r = 0,8$ ) os batimentos foram classificados em batimentos normais, EVI e indeterminado, como mostrado na figura 4.2.

Após a classificação de batimentos os sinais de ECG foram divididos em duas partes para atender aos índices a serem analisados:

- a) Maior trecho contínuo com apenas batimentos normais, para a análise da VFC;
- b) Trechos com uma extrassístole ventricular isolada antecidos por 5 batimentos normais e sucedidos por 15 batimentos normais, para a análise da TRC.

#### 4.6 Divisão do sinal de ECG em trechos de 12 horas

Considerando que o ritmo circadiano promove várias mudanças nas funções do sistema cardiovascular ao longo das 24 horas, foi proposto que o estudo permitisse observar mudanças circadianas sobre o sinal de 24 horas de forma a permitir análise sobre as respostas do comportamento do sistema autônomo. Os índices foram aplicados sobre os sinais de ECG divididos em três formas:

- a) Sinal completo 24 horas
- b) Trecho das primeiras 12 horas de gravação
- c) Trecho das últimas 12 horas de gravação, incluindo o período de sono e despertar.

A figura 4.5 mostra o tacograma de pacientes durante as 24 horas de gravação, destacando o período das últimas 12 horas em cinza.

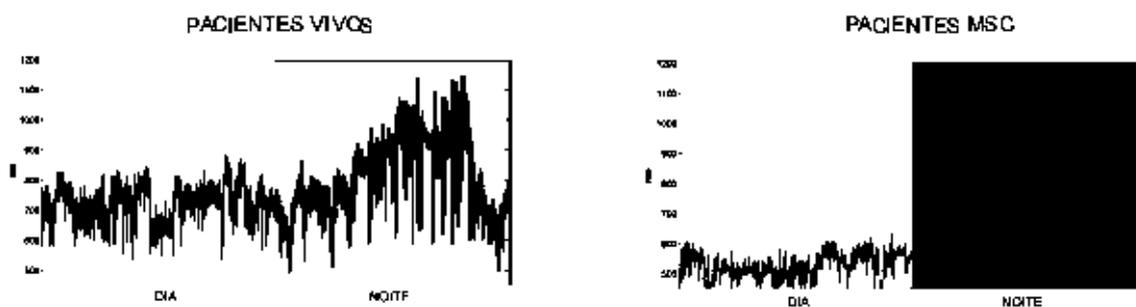


Figure 4.5: Tacograma da gravação de 24 horas. Paciente vivo (esquerda).

Paciente morto (direita)

#### 4.7 Seleção de índices

O equilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso promovem o controle do ritmo cardíaco. Estudos têm mostrado relação entre variabilidade do ritmo cardíaco e morte súbita. Para o presente estudo foram utilizadas técnicas atuais para medição de reposta do sistema nervoso autônomo sobre o coração em sinais de ECG de longa duração. Alguns índices foram escolhidos para essa análise:

- a) Índices de variabilidade do ritmo cardíaco (VFC).
- b) Índices de turbulência do ritmo cardíaco (TRC)
- c) Índices da capacidade de aceleração e desaceleração (PRSA)
- d) Frequência cardíaca (FC)

Todos os índices, excetuando TRC, são calculados sobre trechos com apenas batimentos normais a fim de evitar erros. Para análises da turbulência são necessários trechos que contenham extrassístoles ventriculares isoladas.

#### 4.7.1. Variabilidade da Frequência Cardíaco (VFC)

A análise da VFC foi realizada apenas no domínio tempo, utilizando-se os índices SDNN, RMSSD e pNN50 (TASK FORCE, 1996), dados por:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum (RR(i) - RR_m)^2} \quad (4.1)$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum (RR(i+1) - RR(i))^2} \quad (4.2)$$

$$PNN50 = \frac{[RR(i+1) - RR(i) > 50ms]}{total(RR_{(dif)})} \quad (4.3)$$

#### 4.7.2. Índice da Capacidade de Aceleração e desaceleração no Ritmo Cardíaco

Seguindo o princípio proposto na técnica PRSA (BAUER et al., 2006), foram propostos dois novos índices que se baseiam exclusivamente na observação da série de intervalos NN com maior número de batimentos. A partir destes intervalos são calculadas as diferenças de cada um com relação ao anterior. A seguir, a série de diferenças é ordenada em ordem crescente, sendo então obtidas as médias dos valores negativos e positivos. Os valores negativos correspondem a diminuições instantâneas do intervalo RR, ou aceleração da frequência cardíaca, e sua média foi denominada capacidade de aceleração do ritmo (CAR). Da mesma forma, os valores positivos correspondem à desaceleração cardíaca, e sua média foi denominada capacidade de desaceleração do ritmo (CDR) (Figura 4.6).

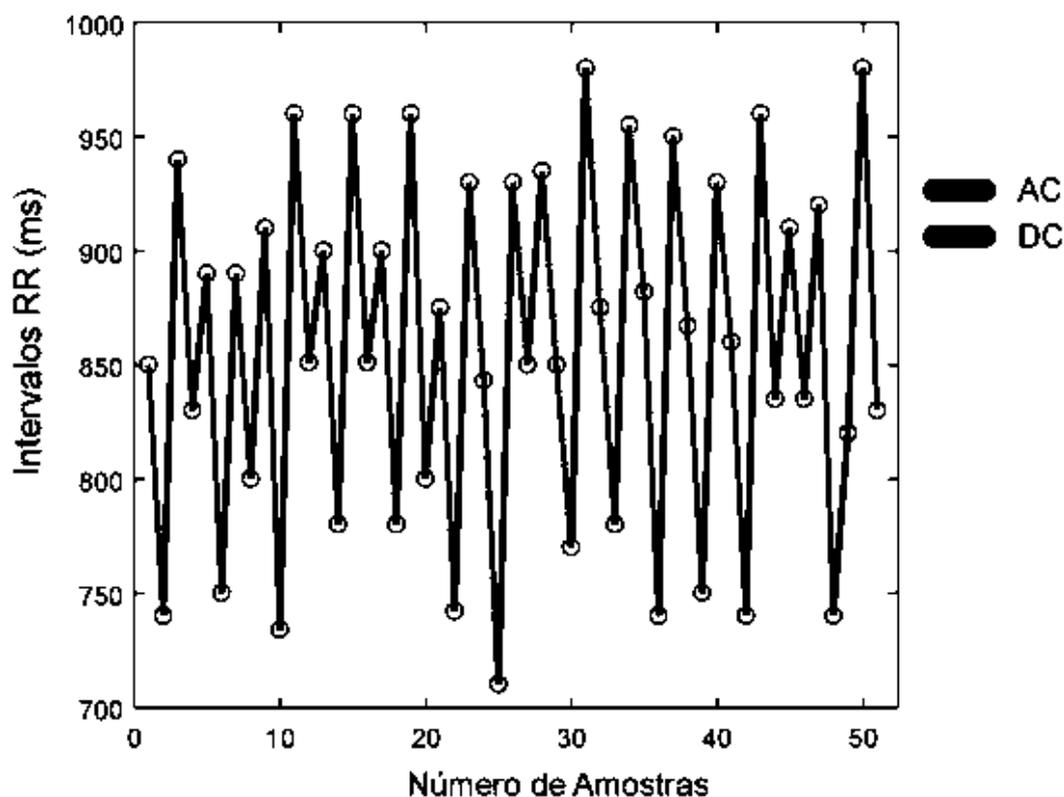


Figura 4.6: Tacograma de intervalos NN segmentado pelas diferenças. Acelerações cardíacas são exibidas em azul (AC) e desacelerações em vermelho (DC).

#### 4.7.3 Turbulência do Ritmo Cardíaco (HRT)

Os índices da HRT forma aplicados sobre todos os sinais utilizando a rotina original desenvolvida por Schmidt (SCHMIDT et al., 1999).

A partir da classificação de batimentos realizada na fase de pré-processamento, a rotina busca ocorrência de extrassístoles ventriculares isoladas e cria vetores que a contenham envolvida por batimentos normais – cinco antecedentes e quinze posteriores (Figura 4.7a). Em um sinal de 24 horas esses acontecimentos são esperados com alguma frequência inclusive em pacientes chagásicos. Os trechos selecionados são alinhados pela extrassístole e é feita uma média coerente para a criação de um único trecho que represente o paciente (Figura 4.7b). O método original é muito restritivo, por isso em

alguns casos, apesar de haver ocorrências de extrassístoles isoladas, nenhum trecho válido foi criado. A figura 4.7c mostra o tacograma médio resultante, onde serão calculados os dois índices: *turbulence onset (TO)* e *turbulence slope (TS)*.

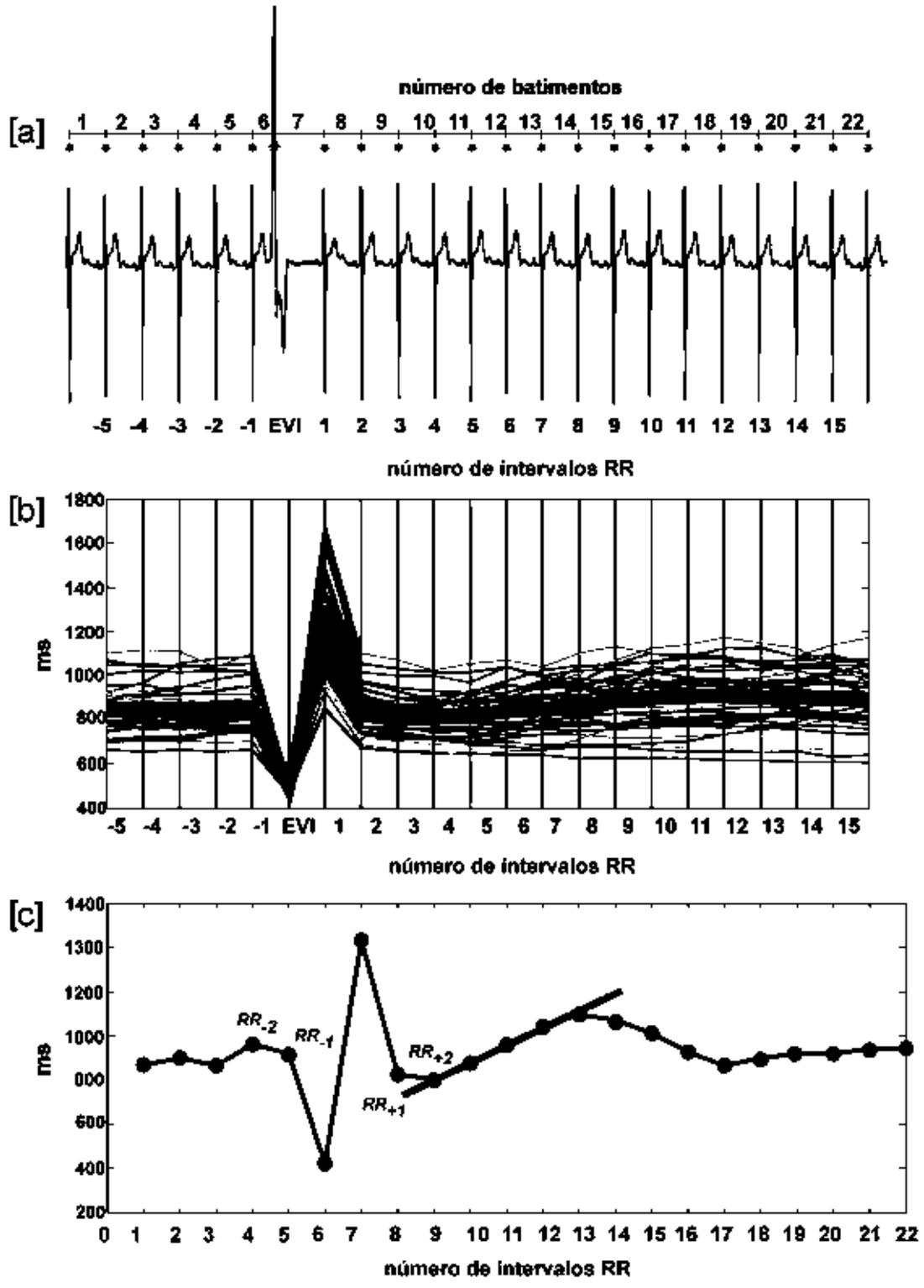


Figura 4.7 – Tacogramas para a análise da turbulência

HRT é considerada normal se ambos os índices seguirem as medidas  $TO < 0$  e  $TS > 2.5$  ms/batimento. O índice  $TO$  é calculado como uma razão entre dois intervalos antes e depois do EVI:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-1} + RR_{-2})}{(RR_{-1} + RR_{-2})} \quad (4.4)$$

O índice  $TS$  é encontrado a partir da regressão com máxima inclinação positiva obtida a cada cinco batimentos consecutivos sobre os quinze batimentos após a EVI (Figura 4.7c).

#### 4.7.4 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Também considerada como índice padrão em estudos de morte súbita e acompanhamento de evolução da doença cardíaca, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi considerada como uma das variáveis para o presente estudo. Corresponde à fração do volume do ventrículo esquerdo ao final da diástole que é efetivamente ejetada na aorta (MICHAEL *et al.*, 2008), e é estimada por meio da ecocardiografia.

#### 4.8 Análise multivariada

A partir da aplicação dos diferentes métodos de análise, um total de 25 índices são obtidos (Tabela 4.2), sendo que todos eles apresentam algum nível de correlação cruzada com os demais, posto que todos visam medir a atuação autonômica no controle da frequência cardíaca, à exceção do FEVE.

Os índices utilizados nesse contexto e as técnicas das quais são oriundos são apresentados na Tabela 4.2

Tabela 4.2: Índices utilizados para análise multivariada

Análise	ECG de 24h	12 Horas Iniciais	12 Horas Finais
VFC	<i>SDNN</i>	<i>SDNNdia</i>	<i>SDNNnoite</i>
	<i>rMSSD</i>	<i>rMSSDdia</i>	<i>rMSSDnoite</i>
	<i>pNN50</i>	<i>pNN50dia</i>	<i>pNN50noite</i>
	<i>FC</i>	<i>FCdia</i>	<i>FCnoite</i>
PRSA	<i>CAR</i>	<i>CARdia</i>	<i>CARnoite</i>
	<i>CDR</i>	<i>CDRdia</i>	<i>CDRnoite</i>
TRC	<i>TO</i>	<i>TOdia</i>	<i>TONoite</i>
	<i>TS</i>	<i>TSdia</i>	<i>TSnoite</i>
Ecocardiografia		<i>FEVE</i>	

Com vistas à redução de redundância e do próprio número de variáveis, é natural o emprego de métodos de análise multivariada.

#### 4.9 Desbalanceamento de Dados e Seleção de Índices

Para o estudo, dois conjuntos de variáveis foram considerados.

- Análise em 24 horas – nove índices: *SDNN*, *rMSSD*, *pNN50*, *FC*, *CAR*, *CDR*, *TO*, *TS* e *FEVE*.
- Análise para trechos de 12 horas (Dia e Noite) - 17 índices: (*SDNNdia*, *SDNNnoite* etc.) e *FEVE*.

Todos os índices foram aplicados sobre 82 pacientes onde 60 pacientes permaneceram vivos e 22 pacientes tiveram morte súbita. Entre os 82 tacogramas considerados, quatro não puderam ser considerados por não permitirem o cálculo dos índices para análise de TRC nos trechos de 12 horas, sendo dois para cada classe. Logo, o conjunto de dados Dia e Noite foi aplicado a 78 sinais sendo 58 de pacientes vivos e 20 de pacientes com desfecho por morte súbita.

Com um número de variáveis grande (17) em relação ao número total de pacientes (78), três desafios se apresentam:

- Pequeno número de pacientes
- Falta de equilíbrio entre os grupos (VIVO e MSC)
- Excessivo número de índices considerando o número total de amostras.

Para compensar o reduzido tamanho das amostras em relação ao número de variáveis, o número total de pacientes foi subdividido em três grupos e foi aplicada validação cruzada em todos os grupos de treino e de teste independentes. Os dados foram divididos em três subgrupos (A, B e C) mantendo a proporção entre pacientes VIVO e MSC (Tabela 4.3).

Tabela 4.3: Subdivisão de pacientes em três subgrupos

Subgrupo	Análise 24h			Análise 12h		
	VIVO	MSC	Total	VIVO	MSC	Total
A	20	7	27	20	6	26
B	20	7	27	19	7	26
C	20	8	28	19	7	26

A partir dos três subgrupos, foram feitas combinações a cada dois subgrupos (A-B, A-C e B-C) para uso no treinamento enquanto o subgrupo restante de cada combinação foi mantido para a validação (C, B e A, respectivamente).

A validação completa foi obtida a partir da média das acurácias de cada subgrupo de validação oriundo das três combinações.

O desbalanceamento de dados na distribuição entre o número de pacientes por grupo (VIVO e MSC) causa problemas nos resultados dos modelos estatísticos se utilizados com diferenças muito grande entre os números de cada grupo (GARCIA, 2008). Como a razão entre os números de pacientes por grupo é de 2,72 (Tabela 4.3),

buscou-se o equilíbrio artificial entre os números de pacientes superamostrando o grupo com menor número (GARCIA, 2008), considerando três vezes cada paciente MSC nos subgrupos de treinamento (Figura 4.8).

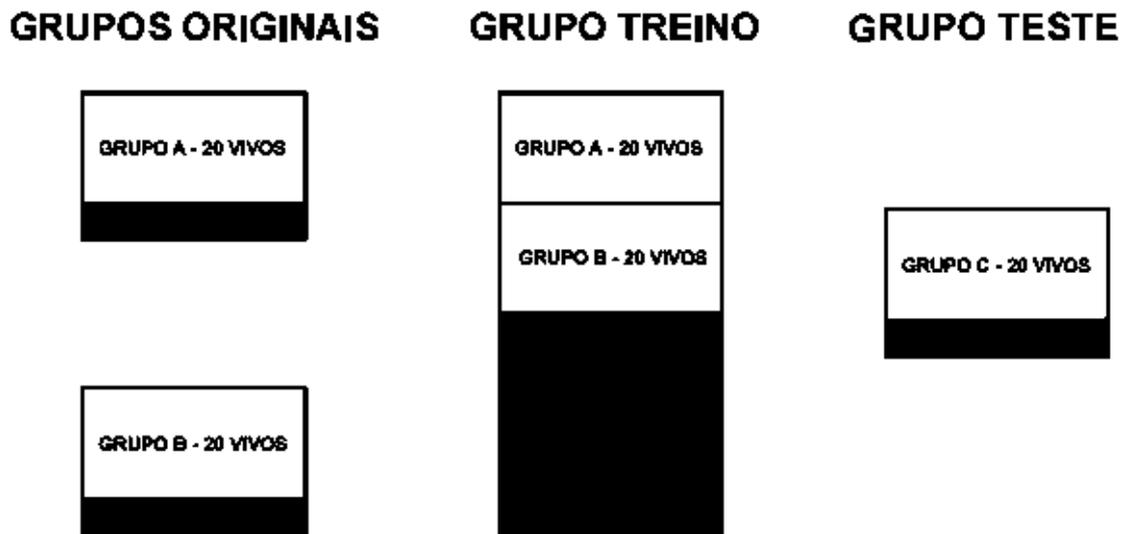


Figura 4.8: Exemplo de criação de grupos de treinamento e teste para validação cruzada, com superamostragem dos dados de pacientes com MSC.

O número de índices é relativamente grande em relação ao tamanho de amostras, podendo levar à superespecialização do classificador (*overfitting*). Para evitar esse problema, foi utilizada um modelo de seleção de variáveis uma a uma (*stepwise*). O primeiro passo foi reter o índice que apresentou o maior valor de acurácia média nos três subgrupos de treinamento. Este procedimento foi aplicado nos modos *backward* (inicia análise com todas as variáveis e remove uma a uma) e *forward* (inclui uma a uma no modelo, por ordem de relevância para o modelo). Como o número de variáveis resultante foi elevado (11 e 7, respectivamente, na análise de 12h), optou-se por considerar o método *forward*, porém limitado a cinco passos, de modo a assegurar a

“regra de ouro”, fazendo com que o número de amostras (pacientes) fosse maior que dez vezes o número de preditores (GREEN, 1991).

#### 4.10. Análise Estatística e Avaliação

Para a classificação dos dados foi utilizado o software MATLAB 2017a (The Mathworks, EUA), através do pacote Statistical Classification Learner.

Todos os modelos disponíveis no pacote foram testados com a opção *leave-one-out* (Tabela 4.4).

Tabela 4.4: Resultado dos modelos disponíveis no pacote Statistical Classification Learner – MATLAB 2017a

Modelo	Acurácia
Complex Tree	79,2%
Medium Tree	79,2%
Simple Tree	68,8%
Linear Discriminant	50,6%
Quadratic Discriminant	48,1%
Logistic Regression	50,6%
Linear SVM	44,2%
Quadratic SVM	41,6%
Cubic SVM	59,7%
Fine Gaussian SVM	66,2%
Medium Gaussian SVM	59,7%
Coarse Gaussian SVM	44,2%
Fine KNN	88,3%
Medium KNN	55,8%
Coarse KNN	35,1%
Cossine KNN	49,4%
Cubic KNN	55,8%
Weighted KNN	81,8%
Boosted Trees	88,0%
Bagged Trees	87,0%
Subspace Discriminant	87,1%
Subspace KNN	87,1%
RUSBoosted Trees	51,2%

Levando em consideração o modelo *forward-stepwise*, o primeiro passo foi de reter o índice com a maior acurácia média entre os três subgrupos. Após a escolha do primeiro índice, o segundo índice entre os restantes foi eleito e assim em diante.

Para a avaliação da associação da morte súbita cardíaca em pacientes chagásicos com as mudanças circadianas no ECG Holter foi foram medidas acurácia (AC), sensibilidade (SN) e especificidade (SP) do classificador final, dadas por:

$$AC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP} \quad (4.5)$$

$$SN = \frac{TP}{FN + TP} \quad (4.6)$$

$$SP = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.7)$$

onde TP se refere aos valores verdadeiros positivos (predições corretas para MSC), TN se refere aos verdadeiros negativos (predições corretas para VIVO), FN se refere a falsos negativos (predição incorreta para VIVO), e FP se refere a falsos positivos (predição incorreta para MSC).

Além disso foi desenvolvido um estimador Kaplan-Meyer utilizando o software estatístico MedCalc (MEDCALC, EUA), com vistas a estimar a probabilidade de sobrevivência dos pacientes de cada grupo (VIVO e MSC) a partir da data do exame de ECG Holter.

## 5. RESULTADOS

Após a aplicação das técnicas de VFC e TRC para as análises de 24 h e 12 h, obteve-se os dados dos índices para os grupos VIVO e MSC.

Para as análises de VFC foram utilizados os maiores trechos de intervalos NN. Para cada análise de paciente o tempo de intervalo variou. O tempo médio para análise de 12 h foi de sete minutos e meio.

Os trechos para análises de TRC devem conter apenas uma EVI isolada precedida e antecedida por batimentos NN. Para as análises de 12 h o número mínimo de ocorrências de EVI definindo os números de trechos analisados por paciente foi de no mínimo 1 e no máximo 518. A Tabela 5.1 mostra o número de EVI's utilizadas para as análises de 12 h.

Tabela 5.1: Número de EVI's efetivamente utilizadas nas análises de TRC para análises de 12 h.

<b>NÚMERO DE EVI'S</b>	<b>VIVO</b>	<b>MSC</b>
<b>Dia</b>	67 ± 101	121 ± 137
<b>Noite</b>	38 ± 66	102 ± 139

Os índices obtidos para os grupos VIVO e MSC são apresentados na Tabela 5.2. Os 17 índices advindos dos tacogramas de 12 horas (Dia e Noite) dos 78 pacientes foram objeto de análise de correlação, como mostra a Tabela 5.3. Os valores acima de 0,8 foram destacados em amarelo.

Tabela 5.2: Variáveis medidas após a aplicação das técnicas de VFC e TRC

<b>ANÁLISE EM 24 h</b>		
<b>VARIÁVEIS</b>	<b>VIVO</b>	<b>MSC</b>
<b>TO</b>	0,0199 ± 0,0784	0,0044 ± 0,0239
<b>TS</b>	5,1464 ± 4,0913	4,1099 ± 2,8438
<b>rMSSD</b>	55,5 ± 52,0	55,1 ± 47,1
<b>SDNN</b>	63,1 ± 36,6	60,0 ± 28,8
<b>pNN50</b>	0,1397 ± 0,1837	0,1035 ± 0,1555
<b>FC</b>	67,1 ± 15,1	67,1 ± 10,5
<b>CAR</b>	38,9 ± 41,9	36,4 ± 36,3
<b>CDR</b>	35,7 ± 33,6	31,0 ± 21,2
<b>FEVE (%)</b>	52,7 ± 15,8	47,4 ± 16,1
<b>ANÁLISE EM 12 h</b>		
<b>VARIÁVEIS</b>	<b>VIVO</b>	<b>MSC</b>
<b>TO <i>dia</i></b>	-0,0026 ± 0,0253	-0,0126 ± 0,0336
<b>TO <i>noite</i></b>	-0,0020 ± 0,0350	-0,0055 ± 0,0154
<b>TS <i>dia</i></b>	4,8258 ± 4,2967	3,2005 ± 2,0889
<b>TS <i>noite</i></b>	6,0574 ± 4,5690	4,1606 ± 4,2342
<b>rMSSD <i>dia</i></b>	64,9 ± 47,3	72,6 ± 53,0
<b>rMSSD <i>noite</i></b>	69,5 ± 56,0	60,0 ± 33,7
<b>SDNN <i>dia</i></b>	82,3 ± 36,0	88,4 ± 52,0
<b>SDNN <i>noite</i></b>	86,7 ± 45,9	83,7 ± 39,3
<b>pNN50 <i>dia</i></b>	0,1483 ± 0,1630	0,1373 ± 0,1554
<b>pNN50 <i>noite</i></b>	0,1791 ± 0,1972	0,1226 ± 0,13,92
<b>FC <i>dia</i></b>	71,8 ± 14,1	74,6 ± 11,4
<b>FC <i>noite</i></b>	69,1 ± 20,3	70,5 ± 18,7
<b>CAR <i>dia</i></b>	38,6 ± 29,7	37,8 ± 21,9
<b>CAR <i>noite</i></b>	42,5 ± 34,6	33,0 ± 17,9
<b>CDR <i>dia</i></b>	39,2 ± 30,8	37,4 ± 21,2
<b>CDR <i>noite</i></b>	43,9 ± 34,9	35,7 ± 22,6
<b>FEVE (%)</b>	51,2 ± 16,4	52,7 ± 15,7

Tabela 5.3: Correlação cruzada entre os 19 índices das análises de 12 horas

	TO dia	TO noite	TS dia	TS noite	rMSSD dia	rMSSD noite	SDNN dia	SDNN noite	pNN50 dia	pNN50 noite	FC dia	FC noite	CAR dia	CAR noite	CDR dia	CDR noite	FEVE
TO dia	1	0,03	-0,12	0,13	-0,15	-0,14	-0,12	0,00	-0,17	-0,31	0,04	-0,15	-0,16	-0,25	-0,17	-0,27	0,14
TO noite	0,03	1	0,34	0,15	0,01	0,19	0,10	0,10	0,01	0,34	-0,14	-0,05	0,05	0,38	0,05	0,33	0,01
TS dia	-0,12	0,34	1	0,49	0,12	0,31	0,22	0,30	0,12	0,25	-0,20	-0,14	0,15	0,31	0,19	0,27	0,06
TS noite	0,13	0,15	0,49	1	0,02	0,11	0,13	0,4	0,08	0,15	-0,34	-0,30	0,06	0,15	0,08	0,16	0,23
rMSSD dia	-0,15	0,01	0,12	0,02	1	0,41	0,74	0,09	0,68	0,36	-0,27	0,05	0,85	0,44	0,85	0,42	0,00
rMSSD noite	-0,14	0,19	0,31	0,11	0,41	1	0,30	0,66	0,38	0,80	-0,17	-0,10	0,45	0,89	0,47	0,90	-0,10
SDNN dia	-0,12	0,10	0,22	0,13	0,74	0,30	1	0,22	0,51	0,24	-0,33	-0,08	0,58	0,29	0,60	0,27	-0,02
SDNN noite	0,00	0,10	0,30	0,40	0,09	0,66	0,22	1	0,14	0,46	-0,25	-0,30	0,16	0,50	0,24	0,51	-0,08
pNN50 dia	-0,17	0,01	0,12	0,08	0,68	0,38	0,51	0,14	1	0,48	-0,32	-0,05	0,86	0,44	0,86	0,46	0,01
pNN50 noite	-0,31	0,34	0,25	0,15	0,36	0,80	0,24	0,46	0,48	1	-0,18	0,01	0,45	0,92	0,48	0,95	0,06
FC dia	0,04	-0,14	-0,2	-0,34	-0,27	-0,17	-0,33	-0,25	-0,32	-0,18	1	0,6	-0,29	-0,18	-0,29	-0,19	-0,02
FC noite	-0,15	-0,05	-0,14	-0,3	0,05	-0,1	-0,08	-0,3	-0,05	0,01	0,6	1	0,01	0,01	-0,06	-0,03	-0,06
CAR dia	-0,16	0,05	0,15	0,06	0,85	0,45	0,58	0,16	0,86	0,45	-0,29	0,01	1	0,55	0,94	0,51	-0,02
CAR noite	-0,25	0,38	0,31	0,15	0,44	0,89	0,29	0,50	0,44	0,92	-0,18	0,01	0,55	1	0,53	0,97	0,00
CDR dia	-0,17	0,05	0,19	0,08	0,85	0,47	0,60	0,24	0,86	0,46	-0,29	-0,06	0,94	0,53	1	0,52	-0,03
CDR noite	-0,27	0,33	0,27	0,16	0,42	0,90	0,27	0,51	0,46	0,95	-0,19	-0,03	0,51	0,97	0,52	1	-0,01
FEVE	0,14	0,01	0,06	0,23	0	-0,1	-0,02	-0,08	0,01	0,06	-0,02	-0,06	-0,02	0,00	-0,03	-0,01	1

Considerando o critério da mais alta acurácia encontrada entre os modelos do pacote do MATLAB, o modelo K-vizinhos mais próximos clássico com sete vizinhos e utilizando a distância Euclidiana (KNN Fine), foi escolhido como classificador, sendo descartada a análise aprofundada dos demais classificadores.

A partir da acurácia média medida em três diferentes grupos independentes para a análise de 24 horas, o índice *pNN50* destacou-se como o principal preditor. Para a análise de 12 horas o primeiro índice foi *pNN50noite*. A Tabela 5.4 apresenta a sequência de escolha da melhor combinação entre índices para análises de 24 horas (dois passos) e de 12 horas (três passos).

O melhor desempenho para análise de 24 horas foi obtido com a combinação de dois índices (*pNN50* e *CDR*) no segundo passo. Para a análise de 12 horas a combinação de três índices (*pNN50noite* x *TSnoite* x *TOnoite*) forneceu a melhor acurácia média.

A sequência de acurácias média medidas a cada passo, representando a melhor combinação de índices, é apresentada na figura 5.1.

Tabela 5.4: Melhor resultado dos modelos classificadores a partir da média das acurácias onde a melhor combinação de índices é destacada

Análise de 24 horas				Análise de 12 horas					
Índices Combinados	Acurácia do Grupo			Acurácia Média	Índices Combinados	Acurácia do Grupo			Acurácia Média
	C	A	B			C	A	B	
<i>pNN50, TO</i>	0,57	0,59	0,67	0,61	<i>pNN50noite, TSnoite, TOdia</i>	0,70	0,72	0,62	0,68
<i>pNN50, TS</i>	0,57	0,48	0,63	0,56	<i>pNN50noite, TSnoite, TOnoite</i>	0,89	0,72	0,69	0,77
<i>pNN50, RMSSD</i>	0,61	0,52	0,70	0,61	<i>pNN50noite, TSnoite, TSdia</i>	0,67	0,76	0,69	0,71
<i>pNN50, SDNN</i>	0,57	0,44	0,63	0,55	<i>pNN50noite, TSnoite, rMSSDdia</i>	0,44	0,60	0,62	0,55
<i>pNN50, HR</i>	0,57	0,63	0,78	0,66	<i>pNN50noite, TSnoite, rMSSDnoite</i>	0,67	0,56	0,54	0,59
<i>pNN50, CAR</i>	0,61	0,59	0,70	0,63	<i>pNN50noite, TSnoite, SDNNdia</i>	0,63	0,60	0,69	0,64
<i>pNN50, CDR</i>	0,71	0,67	0,67	0,68	<i>pNN50noite, TSnoite, SDNNnoite</i>	0,78	0,76	0,58	0,70
<i>pNN50, LVEF</i>	0,57	0,48	0,44	0,50	<i>pNN50noite, TSnoite, pNN50dia</i>	0,78	0,60	0,69	0,69
					<i>pNN50noite, TSnoite, FCdia</i>	0,41	0,52	0,62	0,51
					<i>pNN50noite, TSnoite, FCnoite</i>	0,59	0,60	0,58	0,59
					<i>pNN50noite, TSnoite, CARdia</i>	0,67	0,56	0,58	0,60
					<i>pNN50noite, TSnoite, CARnoite</i>	0,70	0,72	0,54	0,65
					<i>pNN50noite, TSnoite, CDRdia</i>	0,67	0,60	0,62	0,63
					<i>pNN50noite, TSnoite, CDRnoite</i>	0,74	0,80	0,58	0,71
					<i>pNN50noite, TSnoite, FEVE</i>	0,52	0,60	0,69	0,60

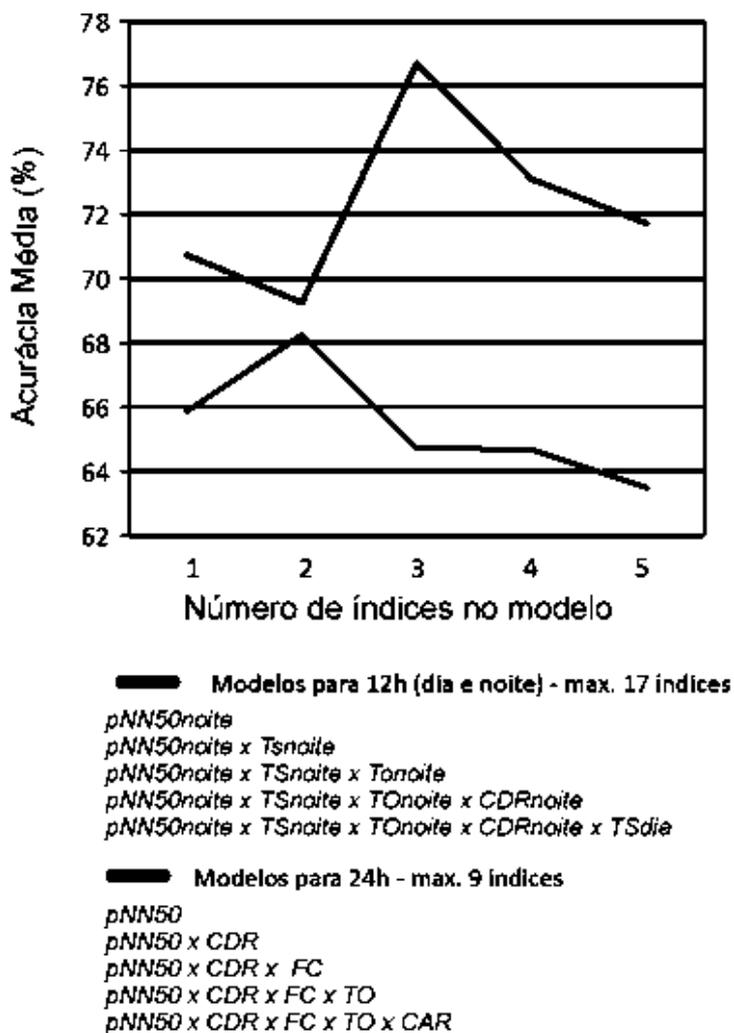


Figura 5.1: Resultados do classificador a partir da média das acurácias considerando o modelo forward-stepwise para análises de 24 horas (azul) e 12 horas (vermelho).

Abaixo são exibidos a combinação de índices a cada passo

O modelo com o melhor desempenho para tacogramas de 12 horas foi aplicado aos sinais dos 78 pacientes resultando em 71,8% de acurácia, exclusivamente para o cálculo do estimador de Kaplan-Meier (Figura 5.2). O coeficiente qui-quadrado foi 9,6285 e o valor  $p = 0,0019$ , mostrando que a probabilidade de sobrevivência de cada grupo ao longo do tempo é diferente.

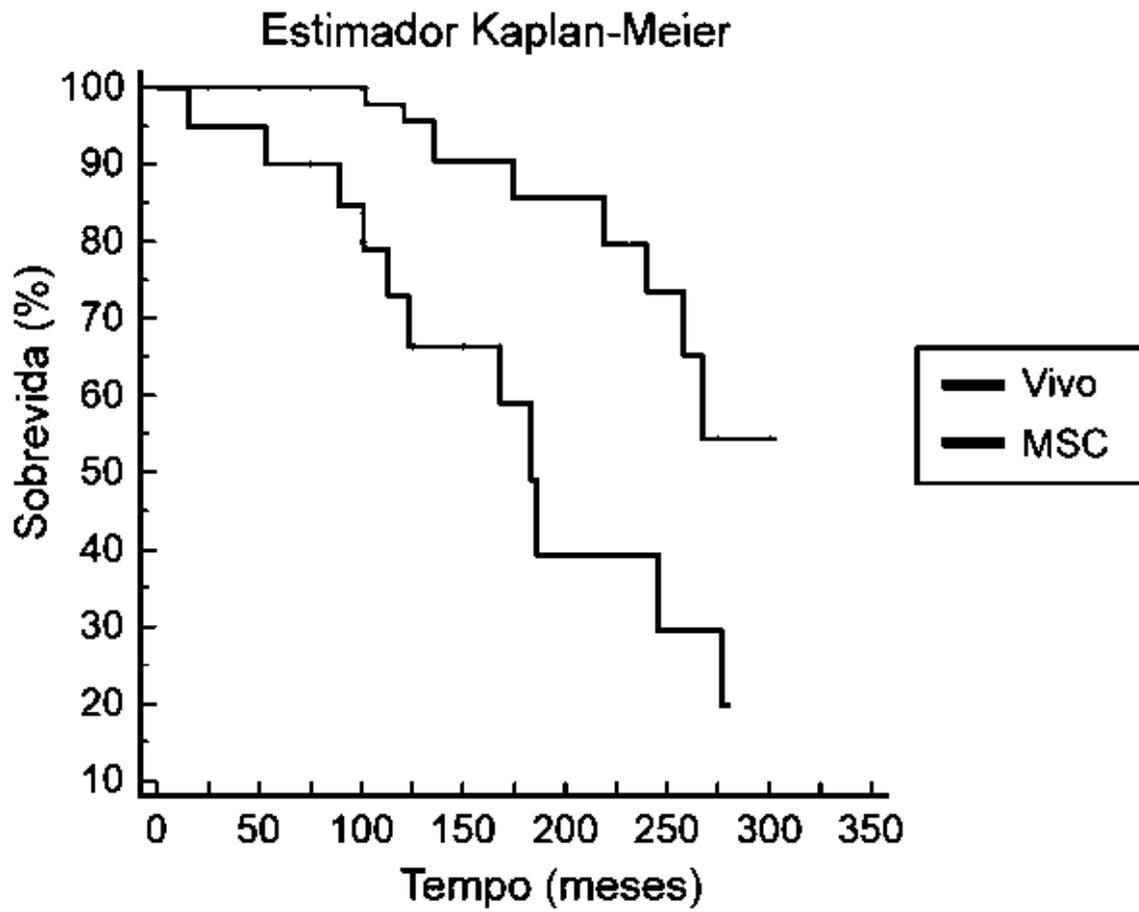


Figura 5.2: Comparação entre curvas de sobrevivência (estimador Kaplan-Meier)

utilizando o modelo para tacogramas de 12 horas com os índices

$pNN50_{noite} \times TS_{noite} \times TOnoite$

## 6. DISCUSSÃO

A associação entre mudanças circadianas de Holter e MSC em pacientes chagásicos foi investigada por meio de análises multivariada em gravações Holter de 24 h, considerando períodos de 12 horas (Dia e Noite). Esse estudo foi aplicado retrospectivamente a 82 pacientes chagásicos onde 22 tiveram desfecho com MSC e 60 permaneceram vivos. Um classificador KNN foi treinado com 17 índices, sendo 16 deles oriundos das técnicas de VFC, PRSA e TRC, e um índice advindo de exame de ecocardiografia (FEVE). Os dados do modelo advêm de três subgrupos equilibrados por super-amostragem, ao qual aplicou-se as técnicas *forward-stepwise*, validação cruzada e *leave-one-out*.

O princípio que orientou a separação dos dados de Holter em dois períodos levou em consideração mudanças fisiológicas entre as atividades estressantes do dia e o período de descanso, no qual espera-se um aumento da atividade vagal, com diminuição da frequência cardíaca e aumento da VFC. De fato, essa hipótese foi suportada pela análise exploratória dos dados (ANEXO 4).

O principal achado é que mudanças circadianas no Holter foram quantificadas pelos índices analisados e associadas com a MSC em pacientes chagásicos.

Entre os índices da análise clássica de VFC no domínio do tempo, a variável *pNN50* foi indicada como a melhor preditora em ambas modelagens, para 24 e 12 horas. *pNN50noite* mostrou-se um bom preditor isolado, predizendo MSC com 73% de acurácia, enquanto *pNN50* obteve acurácia de 65,4% na análise de 24 horas. Na análise de 24 horas o melhor resultado de predição foi alcançado quando houve a inclusão do índice *CDR* elevando a acurácia para 68,4%. Os índices selecionados para 24 h (*pNN50* e *CDR*) estimam a ação parassimpática sobre o ritmo do coração (SCHAFFER et al., 2017, BAUER et al., 2006) a qual parece predominar neste grupo de pacientes estudado.

Na análise de tacogramas de 12 horas, o modelo *forward-stepwise* elegeu apenas índices pertencentes ao período noturno: *pNN50noite*, *TSnoite* e *TOnoite*. Novamente o tônus parassimpático desempenhou a principal ação, entretanto, os índices da TRC permitiram um aumento do desempenho para 76% da acurácia. Esses índices também são estimadores da resposta barorreflexa às mudanças hemodinâmicas devidas à extrassístole isolada, refletindo assim o controle autonômico por ambos os ramos parassimpático e simpático (SCHMIDT, 1999 e WATANABE, 2004). Em tacogramas do período noturno são esperados grandes períodos de aumento do tônus vagal, particularmente durante o período de sono, onde a ocorrência de batimentos ectópicos é reduzida e a variabilidade cardíaca aumenta. A análise convencional da TRC é normalmente realizada sobre uma média coerente de vários tacogramas selecionados ao longo das 24 horas, englobando um largo período de condições fisiológicas variáveis. Logo, esses longos períodos podem ter afetado os resultados da análise de 24 horas, onde os índices de TRC não apresentaram associação significativa com a MSC.

O ramo parassimpático é afetado pela doença de Chagas em qualquer estágio da doença, seja diretamente devido à infecção do parasita ou indiretamente devido a uma resposta autoimune (OLIVEIRA, 1997 e MEDEI, 2008). O presente estudo incluiu quatro índices que são estimadores da atividade vagal: *CAR*, *CDR*, *rMSSD* e *pNN50*. Entre estes, *pNN50* surgiu como o principal preditor em ambos os testes (24 e 12 horas). As outras três variáveis não ofereceram contribuições adicionais porque apresentam elevados valores de correlação cruzada ( $\geq 0,8$  no período noturno, Tabela 5.1). Na análise de 24 horas o segundo melhor índice foi *CDR*, destacando a importância relativa da disautonomia parassimpática (RIBEIRO et al., 2001).

As diferenças na contribuição dos índices de TRC entre as análises de 24 e 12 horas parecem concordar com as limitações da técnica apontadas por SCHMIDT *et al.*

(1999), que indicam a falta de investigação sobre a variabilidade espontânea da resposta cronotrópica.

Enquanto o estudo de TUNDO *et al.* (2005) aponta para uma forte correlação entre TS e FEVE, no presente estudo essas variáveis apresentaram ausência de correlação, com valores inferiores a 0,23. Os índices *TO* e *TS* não seguiram os limites propostos por SCHMIDT *et al.* (1999). Entretanto, na análise de 12 horas *TOnoite* e *TSnoite* tiveram relevante contribuição no modelo, acrescentando a acurácia do modelo de 73% a 76% quando considerados estes dois índices juntos.

Embora esse estudo fosse dedicado a análise de índices extraídos de Holter, valores de FEVE também foram incluídos porque a disfunção ventricular vem sendo considerada como o principal marcador de risco de morte (RASSI JR. *et al.*, 2006) e tornou-se um padrão ouro para decisão do implante de CDI ( $FEVE \leq 30$ ). Entretanto essa variável não foi associada com a MSC na amostra analisada. De fato, o número de pacientes com  $FEVE \leq 30$  foi de cinco no grupo VIVO, contra apenas um no grupo MSC. Esse fato reforça a hipótese que a disautonomia parassimpática em pacientes chagásicos precede a disfunção miocárdica, principalmente em estágios iniciais da doença (RIBEIRO *et al.*, 2001). RASSI JR. *et al.*, 2009) mostraram que a ocorrência de morte súbita em pacientes chagásicos é prevalente nos estágios iniciais e intermediários devido ao envolvimento miocárdico. Como observado por DAGRES *et al.* (2013) em diferentes grupos, a maioria das vítimas de MSC tem  $FEVE > 30\%$ , indicando que a falha elétrica (fibrilação) precede a falha mecânica.

Como o pacote Classification Learner (MATLAB, 2018) foi utilizado, outros modelos de classificadores também foram testados incluindo árvores de decisão, máquinas de vetores de suporte (SVM), regressão linear, quadrática e logística. Para comparar o desempenho dos métodos evitando *overfitting*, a abordagem *leave-one-out*

foi adotada. De todos os métodos, três modelos produziram altas acurácias com a primeira variável selecionada: SVM Fine Gaussian, KNN Fine e Ensemble Subspace KNN. Quando testados sobre três subgrupos com correlação cruzada no teste *stepwise*, o SVM apresentou a mesma acurácia inicial do KNN (73%), selecionando o rMSSDdia ao invés do pNN50noite. Entretanto, nenhum índice adicional contribuiu para aumentar esse desempenho, reduzindo a acurácia para 68% ou menos. Logo, esse modelo foi abandonado. A abordagem *backward-stepwise* também foi testada no modelo KNN com 17 variáveis, mas essa abordagem alcançou apenas 55% de acurácia final, reduzindo o número de variáveis do modelo a 11, o qual foi considerado excessivo relativamente ao tamanho das amostras.

O problema do aprendizado em grupos desequilibrados surge na presença de dados sub-representados e com vieses severos na distribuição dos grupos (GARCIA, 2008). A abordagem com superamostragem surgiu naturalmente no presente estudo devido ao pequeno tamanho de amostras, posto que a subamostragem reduziria ainda mais o tamanho da amostra.

Além do tamanho da amostra, esse estudo retrospectivo tem algumas limitações. Em particular, o número de ocorrências de MSC em Chagásicos disponível é baixo (BRAGGION-SANTOS, 2015) e esses óbitos ocorreram, em média, 78 meses após o exame de Holter (variando de 15 a 277 meses). Assim, a disponibilidade de exames de Holter mais próximos ao desfecho desfavorável deveria aumentar a precisão do método. Em consequência, o modelo proposto não deve ser usado para prescrição do implante de CDI, mas tem o potencial para selecionar pacientes aos quais necessitam de acompanhamento mais frequente. Esse achado, entretanto, precisa ser confirmado com estudos prospectivos em maiores grupos de pacientes para estratificar o risco de MSC. Uma limitação adicional é relativa à qualidade dos sinais, que foram digitalizados a 128

amostras por segundo de fitas K-7. Finalmente, a segmentação dos dados em períodos de 12 horas resultou em um período que inclui não apenas o período de repouso noturno, mas também o despertar e o retorno ao hospital para a retirada do equipamento. Estudos futuros podem controlar melhor os segmentos para a análise.

Durante o desenvolvimento da Tese de Doutorado foram produzidos quatro trabalhos, sendo dois artigos completos em congresso internacional e dois manuscritos submetidos a periódicos (ANEXO 5).

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo retrospectivo permite concluir que variáveis caracterizando o comportamento do componente parassimpático do sistema nervoso autônomo (*pNN50noite*) e do fenômeno da turbulência do ritmo cardíaco (*TOnoite* e *TSnoite*) durante o período noturno, obtidas através de análises de gravações de Holter divididos em segmentos de 12 horas, foram independentemente associados com a MSC em pacientes Chagásicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAR, B. et al., Automatic ectopic beat elimination in short-term heart rate variability measurement, *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, v.63, p. 123-131, 2000.
- AHA. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report from American Heart Association, *Circulation* v.137, e67-e492, 2018.
- AKSELROD, S., Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, *Science*, v. 213, p. 220-222, 1981.
- AMORIN D. D. e MARIN-NETO, J. A., Alterações funcionais do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas, *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, vol. 4, nº. 2, p. 106-117, 1994.
- ANIS RASSI JR. et al., Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease, *Heart* v.95, pp. 524-534, 2009.
- ANIS RASSI JR. et al., Development and Validation of Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease, *The New England Journal of Medicine* v. 355, pp. 799-808, 2006.
- BARRET, K. E., *Fisiologia Médica de Ganong*, Ed. AMGH Editora LTDA, 24ª edição, Porto Alegre, Brasil, 2014.
- BARROS A. K. & Ohnishi, N., "Heart instantaneous frequency (HIF): Na alternative approach to extract heart rate variability", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v.48, n.8, p. 850-855, 2001.
- BATES, R. A. et al., "Autonomic function assessment using analysis of heart rate variability", *Control Eng. Practice*, v.5, n.12, p. 1731-1737, 1997.

- BAUER, A., KANTELHARDT J W, BUNDE A, P Barthel, R Schneider, M Malik, G Schmidt, "Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data", *Physica*, vol. A 364, pp. 423-434, 2006.
- BAUER, A., KANTELHARDT, J.W., BUNDE, A., BARTHEL, P., SCHNEIDER, R., MALIK, M., SCHMIDT, G. "Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data", *Physica*, vol. A 364, pp. 423-434, 2006.
- BAUER, A., MALIK, M., SCHMIDT, G. et al, Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretations, and Clinical Use, *Journal of the American College of Cardiology* v. 52, n. 17, pp. 1353-1365, 2008.
- BERNTSON, G.G., STOWELL, J. R., "ECG artifacts and heart period variability: Don't miss a beat!", *Psychophysiology*, v.35, p. 127-132, 1998.
- BIGGER JR., J.T., "Heart Rate Variability": Frequency Domain, In: *Non-invasive Electrocardiology* [Ed. A.J. Moss, S. Stern], W. B. Saunders, London –UK, 1996.
- BLOOMFIELD, D. M., STEINMAN, R. C., et al., Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* v. 5, n. 110(14), pp.1885-1889, 2004.
- BRAGGION-SANTOS MF, Volpe GJ, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Schmidt A. Sudden cardiac death in Brazil: a community-based autopsy series (2006-2010). *Arq Bras Cardiol.*,104(2):120-7, 2015.
- CAMPOS-FILHO O, ZIELINSKY P, ORTIZ J, MACIEL BC, ANDRADE JL, MATHIAS W Jr, et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. *Arq Bras Cardiol.*, 82 Suppl 2:11-34, 2004.
- CHIALE P. A., et al. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *PACE*; 5: 162-72, 1982.

- CONSOLIM-COLOMBO, F. M et al., "Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease", *Hipertension*, v.36, p. 1035-1039, 2000.
- DAGRES, N., HINDRICKS, G. "Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death?", *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 26, 1964–1971, 2013.
- DE SOUZA ACJ, SALLES G, HASSLOCHER-MORENO AM, DE SOUSA AS, ALVARENGA AMERICANO DO BRASIL PE, SARAIVA RM, XAVIER SS. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chagas heart disease. *Int J Cardiol*, 187: 700-704, 2015.
- DIAS JC, Ramos ANJr, Gontijo ED, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*, 49:3-60, 2016.
- DIAS, João Carlos Pinto et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, vol.25, pp.7-86, 2016.
- ECKART, R. E., et al. "Sudden Death in Young Adults: An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance", *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 58, Issue 12, pp. 1254-1261, 2011.
- FARRELL, T. G., MALIK, M. et al. "Risk Stratification for Arrhythmic Events in Postinfarction Patients Based on Heart Rate Variability, Ambulatory Electrocardiographic Variables and the Signal-Averaged Electrocardiogram", *Journal of American College Cardiology* v. 18, n. 3, pp. 687-697, 1991.
- GARCIA, E. A., HE, H. "Learning from Imbalanced Data," in *IEEE Transactions on Knowledge & Data Engineering*, vol. 21, pp. 1263-1284, 2008.
- GOLDBERGUER, J. J, et al. "Risk Stratification for Arrhythmic Sudden Cardiac Death Identifying the Roadblocks", *Circulation*, v. 123, n. 21, pp. 2423-2430, 2011.
- GREEN S.B. "How many subjects does it take to do a regression analysis", *Multivariate Behavioral Research*, 26:3, 499-510, 1991.
- GRIMM, W., SHARKOVA, J., CHRIST M., MÜLLER, H., SCHMIDT G. AND MAISCH B., "Prognostic Significance of Heart Rate Turbulence Following

Ventricular Premature Beats in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy".  
*J Cardiovasc Electrophysiol* vol. 14, pp. 819-824, August 2003.

GUILLÉN, P. et al., "Non-linear dynamics in heart rate variability of normal subjects and chagasic patients", In: *Proceedings of the 22nd Annual EMBS International Conference*, p. 2414-2415, 2000.

HALL, J. E., Guyton e Hall *Tratado de Fisiologia Médica*, Ed. Elsevier, 13ª edição, Rio de Janeiro, Brasil, 2017.

JUNG, W., SCHUMACHER, B., "What is the role of risk stratification for sudden death in the defibrillator era?" *European Heart Journal Supplement II*, pp. 159-165, 2007.

JUNQUEIRA, J., L. F.; Veiga, J. P. R., "Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, N. Suplemento, p. 19, 1984.

KAY, S. M. & MARPLE S. L., "Spectrum analysis – A modern perspective", *Proceedings of the IEEE*, v.69, p. 1380-1419, 1981.

KLEIGER, R. E. et al., "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction", *American Journal of Cardiology*, v.59, p. 256-262, 1987.

KLINGENHEBEN, T. et al, Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy, *Journal of Electrocardiology* v.41, pp. 306-311, 2008.

KÖBERLE, F., "Moléstia de Chagas – Enfermidade do sistema nervoso", In: *Anais do Congresso Internacional sobre Doença de Chagas*, v. 3, pp. 691-716, Rio de Janeiro, 1959.

KOEPPEN, B. M., STANTON, B. A., *Berne & Levy: Fisiologia*, 6th, Ed. Mosby – Elsevier, Rio de Janeiro, Brasil, 2009.

KURTHS, J. et al., "Quantitative analysis of heart rate variability", *Chaos*, v.5, n.1, pp. 1054-1500, 1995.

- LARANJA FS, Clinical aspects of Chagas' disease. *Rev Bras Med*, 10: 482-9, 1953.
- LIMEIRA, G. A., *Sistema de Análise de Eletrocardiograma para Avaliação do Controle Autônomo da Função Cardíaca*, Projeto Final de Graduação, Escola Politécnica/UFRJ, Rio de Janeiro, março, 2016.
- LIN L.Y., LAI L.P., LIN J.L., et al. "Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis". *J. Cardiovasc Electrophysiol* v.13 pp. 427–431, 2002.
- MALIK, M., "HRV: Time Domain", In: *Non-invasive Electrocardiology*, [Ed. A.J. Moss, S. Stern], W. B. Saunders, London –UK, 1996.
- MATLAB. *PDF Documentation for Statistics and Machine Learning Toolbox*. The Mathworks, 2017. Online available at [https://www.mathworks.com/help/pdf\\_doc/stats/index.html?s\\_tid=nwa\\_osa\\_a](https://www.mathworks.com/help/pdf_doc/stats/index.html?s_tid=nwa_osa_a). Accessed in October 10, 2018.
- MICHAEL H. P., RICHARD L. P., ARTHUR E. W., Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: A Technique in Evolution, *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 21, n. 1, pp. 14-21, 2008.
- MOSS, A. J., "MADIT-I and MADIT-II". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 14, n. 9, pp. 96-98, 2003.
- NADAL, J., "Quarenta anos de processamento de sinais em eletrocardiografia: Da cardioversão à estratificação de risco de morte súbita", In: *Anais do XVII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica - Artigo Convidado - Estado da Arte*, setembro, 2000.
- NUNES MCP, BEATON A, ACQUATELLA H et al. "Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management a Scientific Statement, American Heart Association". *Circulation*, v. 138, pp. e169–e209, 2018.
- PAN, J., TOMPKINS, W. J. A real-time QRS detection algorithm, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 32 230-6, 1985.

- PEDROSA, R. C., *Evolução eletrocardiográfica desde a fase Aguda (6 a 90 anos) da Doença de Chagas*, Tese de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Medicina, UFRJ, Rio de Janeiro, 1987.
- PIMENTA, J., “Morte Súbita: Causas, Identificação de Pessoas sob Risco e Prevenção”. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* v. 4, n.1-2, pp. 6-12, 2002.
- PROYECTO SEARCH – *Base de Datos de Registros de Alta Resolución*, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada – Universidad Simón Bolívar, CD-ROM, abril, 1996.
- RASSI A, Dias JCP, Marin-Neto JA, et al. “Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas’ disease”. *Heart*, v. 95:524-534, 2009.
- RASSI A, REZENDE JM, LUQUETTI AO. Clinical phases and forms of Chagas disease. In: *American Trypanosomiasis (Chagas Disease). One Hundred Years of Research*, 709-741, Telleria J, Tibayrenc M (eds). Burlington: New York, 2010.
- RASSI A. Jr, RASSI SG, RASSI A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 76 (1): 75-85, 2001.
- RASSI, A. et al., "Chagas' heart disease", *Clinical Cardiology*, v.23, p. 883-889, 2000.
- RIBEIRO, A. L. P. et al., "Parasympathetic disautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas’ disease", *American Heart Journal*, v.141, n.2, p. 260-265, 2001.
- RIBEIRO, A. L. P. et al., "Power-law behaviour of heart rate variability in Chagas' disease", *The American Journal of Cardiology*, v.89, p. 414-418, 2002.
- SALO, HUIKURI and SEPPÄNEN, "Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures", *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, v. 6, n. 1, pp. 5-17, 2001.
- SAVELIEVA, I., WICHTERLE, D., HERRIES, M., MEARA M. A., CAMM J. AND MALIK, M., “Heart Rate Turbulence After Atrial and Ventricular Premature

- Beats – Relation to Left Ventricular Function and Coupling Interval”, *PACE*, v.26 pp. 401-405, 2003.
- SAYERS, B.M., "Analysis of heart rate variability", *Ergonomics*, v.16, n.1, p.17-32, 1973.
- SCHMIDT G, MALIK M, et al., “Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction”, *Lancet*, v. 353, pp. 1390–1396, 1999.
- SHAFFER, F., GINSBERG, J.P. “An overview of heart rate variability metrics and norms”, *Frontiers in Public Health.*, 5:258, 2017.
- STEJSKAL, P. et al., "Spectral Analysis of heart rate variability: New evaluation method", *Acta Univ. Palacki. Olomuc*, v.32, n.2, p.13-17, 2002.
- TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use", *Circulation*, v.93, p. 1043-1065, 1996.
- TUNDO F., LOMBARDI, F., ROCHA M. C., BOTONI F., SCHMIDT G., BARROS V. C., MUZZI B., GOMES M., PINTO A., RIBEIRO A. L., “Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease”, *Europace* v.7 pp.197-203, 2005.
- VERONESI, R., *Doenças Infecciosas e Parasitárias*, Editora Guanabara Koogan S.A., 8ª Edição, p. 664, Rio de Janeiro, 1991.
- VILLAR, J. C. et al., “Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic T. cruzi carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas’ disease”, *International Journal of Cardiology*, v.93, pp. 189-195, 2004.
- WATANABE, M. A. et al, “Effects of Ventricular Premature Stimulus Coupling Interval on Blood Pressure and Heart Rate Turbulence”, *Circulation* v. 106, pp. 325-330, 2002.

WATANABE, M. A., SCHMIDT, G., Heart rate turbulence: A 5-year review, *Heart Rhythm* v.1, pp. 732-738, 2004.

WHO. *Technical Report of the TDR N°975 Disease Reference Group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis*. World Health Organization. Setembro 2012.

# ANEXO 1 – PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Desenvolvimento de banco de dados multi-institucional como proposta para implementação do registro nacional de pessoas afetadas cronicamente pela doença de Chagas.

**Pesquisador:** Roberto Magalhães Saraiva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 45380915.1.1001.5282

**Instituição Proponente:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Fundação Oswaldo Cruz

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.157.956

**Data da Relatoria:** 13/07/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Com o progressivo controle da transmissão da doença de Chagas pelo seu principal vetor, o *Triatoma*, infestans<sup>1</sup>, e por hemoderivados<sup>2</sup>, as atenções hoje estão voltadas para o grande contingente de pessoas que são potencialmente infectados e ainda não identificados, e para os pacientes já infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, dos quais uma parcela significativa irá desenvolver a cardiopatia chagásica crônica, forma clínica de maior gravidade<sup>2, 3</sup>. Além disso, a população afetada pela doença de Chagas vem diminuindo mas ao mesmo tempo envelhecendo e atualmente a prevalência da doença é maior entre indivíduos acima de 60 anos de idade que em adultos jovens<sup>2, 4</sup>. Este fato lança novos desafios para a atenção a população afetada cronicamente pela doença de Chagas tomado-se cada vez mais necessário conhecê-la para que se possa planejar as ações de saúde para esta população dentro do âmbito do SUS. As ações de controle da doença de Chagas propostas pelas organizações governamentais são baseadas em relatórios que trabalham sempre em estimativas de morbidades e a carga de doença geralmente é trabalhada como simulações de dados<sup>5, 6</sup>. Assim, a criação de um sistema de informação a respeito de identificação de casos de doença de Chagas crônica é uma etapa fundamental para sustentar e racionalizar alocação de recursos e atenção à saúde especializada para pacientes cronicamente infectados com *T. cruzi*. Nesta proposta, objetivamos racionalizar e estruturar um

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Mangulhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1 157.956

sistema de informação de identificação de casos de doença de Chagas crônica. O Instituto Nacional de Infectologia (INI)/Fiocruz faz seguimento e presta serviços de saúde a uma coorte de cerca de 1000 pacientes residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro e afastados da área endêmica há muitos anos. Por ser Centro de Referência para doença de Chagas, o INI/Fiocruz recebe pacientes encaminhados de Bancos de Sangue e outras unidades de saúde. Além disso, é realizada uma busca ativa de pessoas infectadas através de exame sorológico de parentes e conhecidos de pacientes. Além disso, a Universidade de Pernambuco (UPE), a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) também possuem serviços especializados em doença de Chagas com coortes estruturadas. Assim, nosso objetivo específico é criar um banco de dados mínimo como proposta para o Registro Nacional compulsório de pessoas afetadas cronicamente pela doença de Chagas. Este Registro será oferecido como produto para a SVS do Ministério da Saúde para quem pretendemos transmitir a responsabilidade de manutenção do sistema. As informações geradas serão fundamentais para o planejamento das ações de saúde na doença de Chagas sendo assim importantes para todos os atores envolvidos, sendo profissionais de saúde, gestores ou a população atendida no SUS. Em relação a esta última, pretendemos divulgar a criação deste banco de dados como proposta para o Registro Nacional de pessoas afetadas cronicamente pela doença de Chagas junto às associações de pacientes com doença de Chagas organizadas no país através de contato com a Federação Internacional de Pessoas Afetadas pela Doença de Chagas (FINDECHAGAS).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Racionalizar e estruturar sistema de Informação de Identificação de casos de doença de Chagas crônica criando banco de dados como proposta para o Registro Nacional de pessoas afetadas cronicamente pela doença de Chagas.

**Objetivo Secundário:**

Elaborar ficha de notificação/investigação individual (FNI) em conjunto com as instituições colaboradoras contendo informações básicas do diagnóstico, dados demográficos, estagiamento clínico do paciente, e proposta terapêutica (tripanosomicida ou não). - Realizar estudo piloto em cada instituição participante para avaliar a execução do processo de notificação, preenchimento, digitação e arquivamento das FNI.- Construir e alimentar banco de dados no ambiente FORMSUS. - Obter indicadores como número de pacientes diagnosticados/100.000 habitantes ano e número de pacientes em forma indeterminada, cardíaca, digestiva, ou mista/Número de pacientes

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3665-9585

E-mail: cep@pec.fiocruz.br

Página 02 de 04

Continuação do Parecer: 1.157.956

diagnosticados- Negociar com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil a Transmissão de responsabilidade de manutenção do sistema a ser adotado como o Registro Nacional Compulsório de Pessoas Afetadas Cronicamente pela Doença de Chagas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O único risco neste estudo envolve a confidencialidade dos dados dos pacientes. Os pesquisadores envolvidos se comprometem a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos. Além disso, o banco de dados construído no ambiente FORMSUS possuirá acesso hierarquizado, de tal forma que as unidades de notificação terão acesso somente aos casos que os próprios notificarem, através de senha que será disponibilizada somente para as unidades que se comprometerem a participar.

**Benefícios:**

Os benefícios aos pacientes gerado por essa pesquisa são indiretos através do aumento do conhecimento acerca da doença de Chagas e da proposta da criação do Registro Nacional Compulsório de Pessoas Afetadas Cronicamente pela Doença de Chagas. Este registro permitirá um grande salto de qualidade no planejamento de ações de saúde voltado para esta população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Foram anexados os seguintes documentos:

- Resposta ao CEP;
- TCLE projeto renachagas versão 2.docx;
- Projeto renachagas versão 2.docx.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Ver "Conclusões, pendências e lista de inadequações".

**Recomendações:**

Ver "Conclusões, pendências e lista de inadequações".

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

Todas as pendências foram devidamente atendidas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3665-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.157.958

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RIO DE JANEIRO, 23 de Julho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Léa Ferreira Camillo-Coura**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**UF:** RJ

**Telefone:** (21)3865-9585

**CEP:** 21 040-360

**Município:** RIO DE JANEIRO

**E-mail:** cep@pec.fiocruz.br

Página 04 de 04

## ANEXO 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO MSC

Paciente	Data da Gravação	Sexo	Data do óbito	Modo Morta	Diretrizes Chagas 2005	Score Rassi		Ficocruz		Fibrose	DSC	TVMINS	FEVE
						Pontos	Score	Pontos	Score				
1	11/03/2003	M	meados 2010	MSC	C	18	A	7	A	S	S	S	39
2	19/03/2009	F	meados 2010	MSC	C	11	I	7	A	S	S	S	38
3	27/11/2006	M	meados 2008	MSC	C	18	A	7	A	S	S	S	23
4	05/09/1996	M	meados 2002	MSC	D	18	A	5	A	S	S	S	29
5	27/05/1992	F	meados 2000	MSC	B1	6	B	3	I	N	S	N	72
6	16/11/1994	M	meados 2001	MSC	A	8	I	6	A	S	S	S	58
7	28/01/2010	F	meados 2014	MSC	D	16	A	7	A	S	S	S	22
8	03/08/2004	F	início 2013	MSC	B1	8	I	5	A	NA	NA	S	47
9	01/02/2013	M	início 2013	MSC	B1	2	B	5	A	S	S	N	77
10	20/09/2002	M	início 2014	MSC	B2	8	I	4	I	S	NA	N	45
11	11/08/1996	F	início 2010	MSC	C	13	A	5	A	NA	NA	S	38
12	21/10/2002	F	meados 2014	MSC	B2	16	A	7	A	S	S	S	43
13	19/06/1997	F	final 2009	MSC	C	16	A	5	A	NA	S	S	37
14	25/11/2002	F	meados 2008	MSC	B1	3	B	4	I	NA	S	S	70
15	15/01/2003	F	meados 2012	MSC	B1	6	B	4	I	S	S	S	62
16	09/12/2002	F	meados 2013	MSC	B2	6	B	4	I	S	NA	S	44
17	07/07/2003	M	meados 2013	MSC	B2	18	A	7	A	S	S	S	33
18	05/11/2003	M	meados 2007	MSC	B1	10	I	5	A	NA	S	S	60
19	21/06/1995	M	meados 2009	MSC	C	18	A	7	A	S	S	S	33
20	15/06/1996	M	final 2003	MSC	B1	13	A	4	I	S	S	S	66
21	31/10/2002	M	início 2013	MSC	B2	8	I	3	I	S	NA	S	45
22	06/11/2002	M	meados 2003	MSC	B1	11	I	5	A	S	S	S	68

NA = Não se aplica, MSC = Morte súbita cardíaca, DSC = Denervação simpática cardíaca, TVMINS = Taquicardia ventricular monomórfica não-sustentada, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, A = Alto, I = Intermediário, B = Baixo

# ANEXO 3 – AUTORIZAÇÃO PARA USO DA ROTINA ORIGINAL PARA O CÁLCULO DOS ÍNDICES DA HRT.

## HRT program request for scientific studies

---

<b>Date</b>	Feb 11, 2016	<b>Requester Full Name</b>	Jurandir Nadal
<b>University /Institute /Department</b>	Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Biomedical Engineering Program	<b>Email</b>	<a href="mailto:in@peb.ufrj.br">in@peb.ufrj.br</a>
<b>Title</b>	Professor, DSc.	<b>Institute Address</b>	Avenida Horácio Macedo 2030, Centro de Tecnologia (CT): COPPE/UFRJ, Bloco H, Sala 327, CEP 21941-914
<b>City</b>	Rio de Janeiro	<b>Country</b>	Brazil

**Detailed Description of the Study (patient group, end point etc.)**

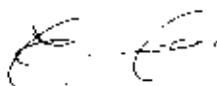
We are investigating non-invasive methods for risk stratification of sudden cardiac death, with the main target in chronic Chagas myocardial pathy (CCM). The HRT assessment will be used as a reference for the evaluation of short term blood pressure control and to arrange the patients in different groups. The main ECG database we use is derived from 247 ambulatory ECG records from patients with CCM that were enrolled in the cardiology ambulatory of our University Hospital HUCFF (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho). The study aims at verifying if HRT is a good risk predictor of sudden death by Chagas disease, either used alone or combined to other ones, derived from heart rate variability, cardiac repolarization and blood pressure control analysis. Signals from other patients without CCM could be analysed in the near future.

**Please List all other academics involved in the study**

Roberto Coury Pedrosa, MD DSc, physician responsible for the cardiology clinic in HUCFF  
 Alex Chaves Alberto, MSc, Engineer, DSc student  
 Gabriel de Azevedo Limeira, undergraduate student, MSc student  
 The assessment of HRT and clinical data will also include a DSc student from the Medical Clinical Program, to be determined.

All information disclosed or furnished by GE Healthcare and its affiliates to the "Requester" is considered to be proprietary to GE ("Proprietary Information"). The Requester agrees that for a period of twenty (20) years it shall not disclose such Proprietary Information to any third party nor use such Proprietary Information for any purpose other than the above described scientific study.

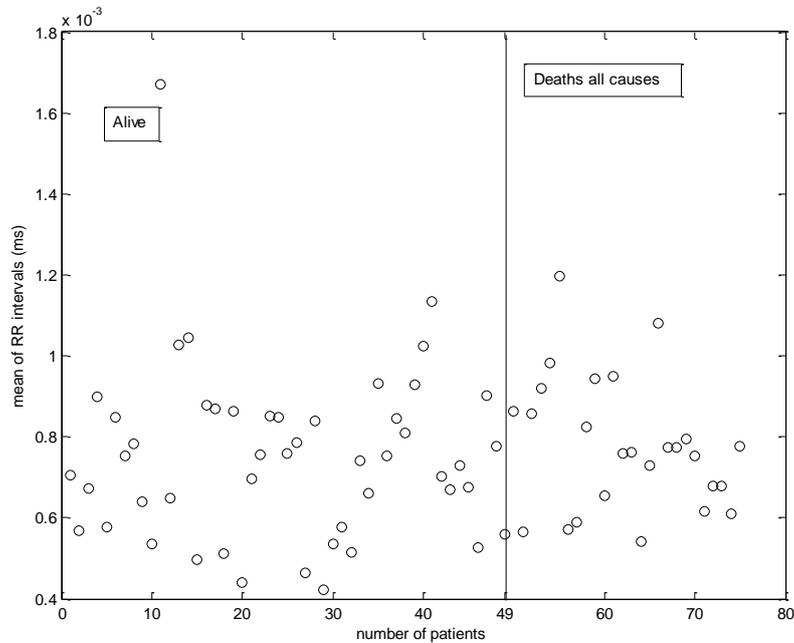
Signature:



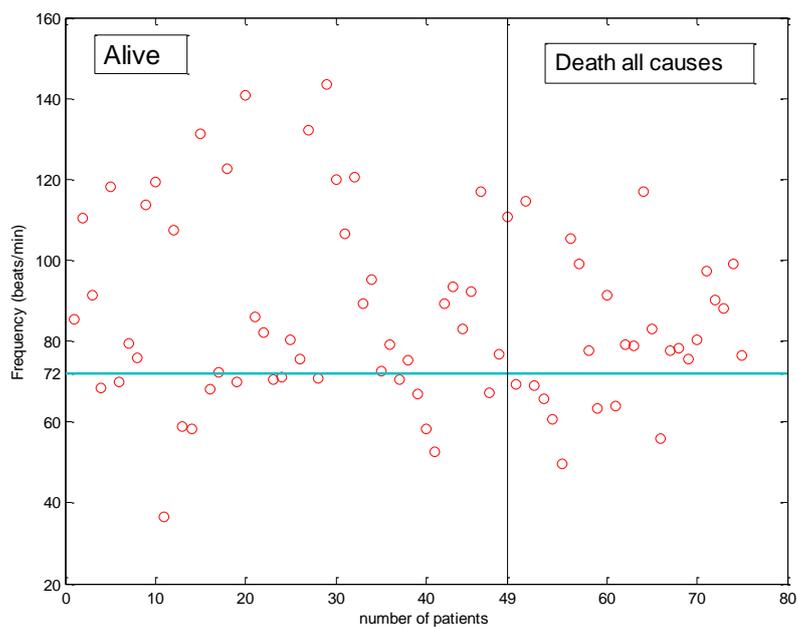
Date: February 11<sup>th</sup>, 2016

## ANEXO 4 – ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS

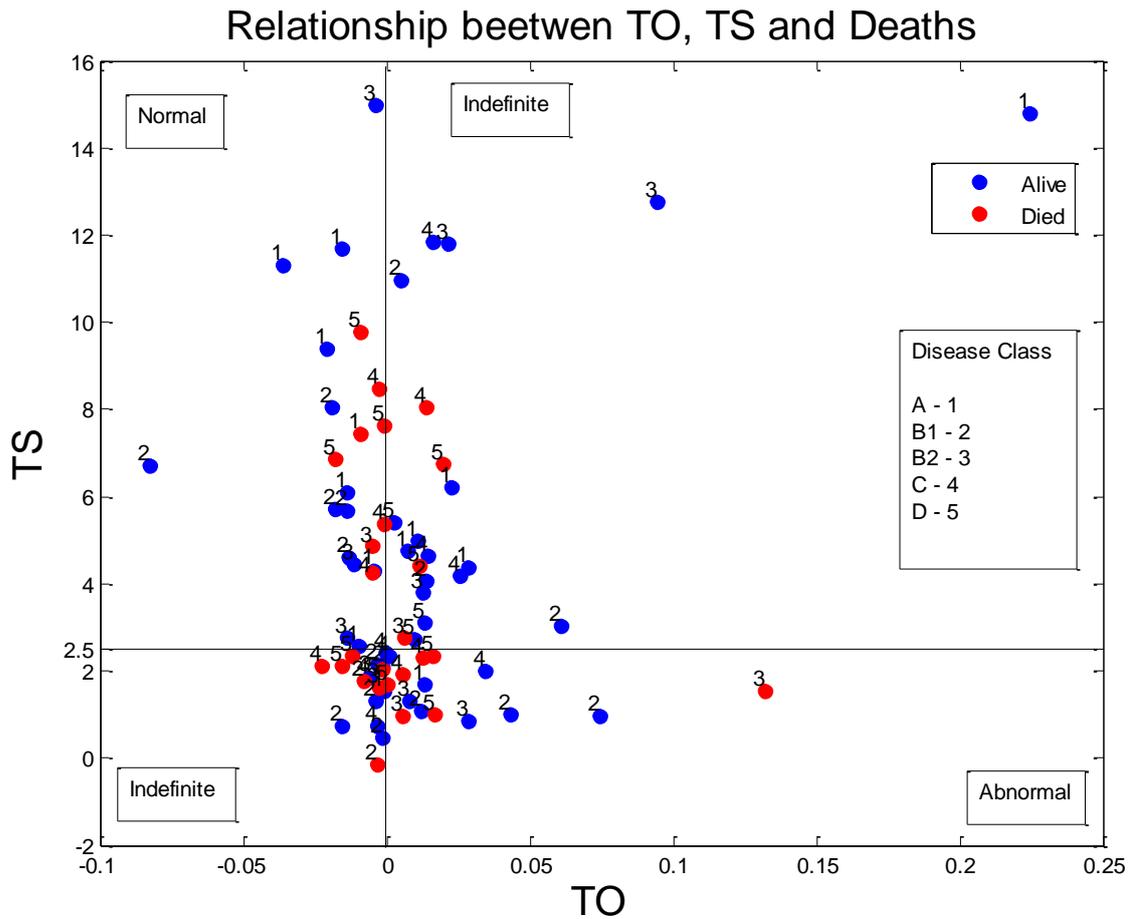
Estudo dos tacogramas médios selecionados pela rotina original para análise dos índices HRT dos pacientes em trechos de 12 horas divididos nos grupos VIVO e MSC.



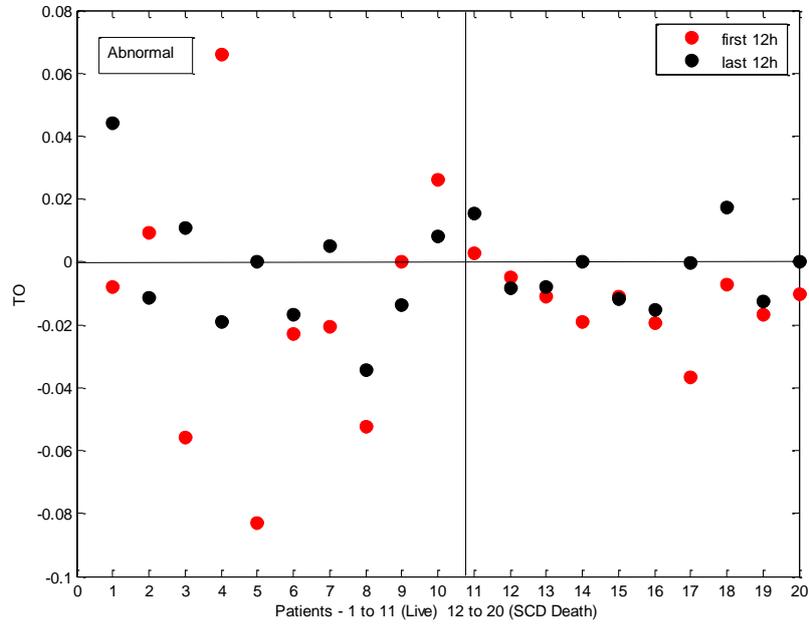
Estudo sobre as frequências médias dos tacogramas de pacientes no período de 12 horas dividido em grupos VIVO e MSC.



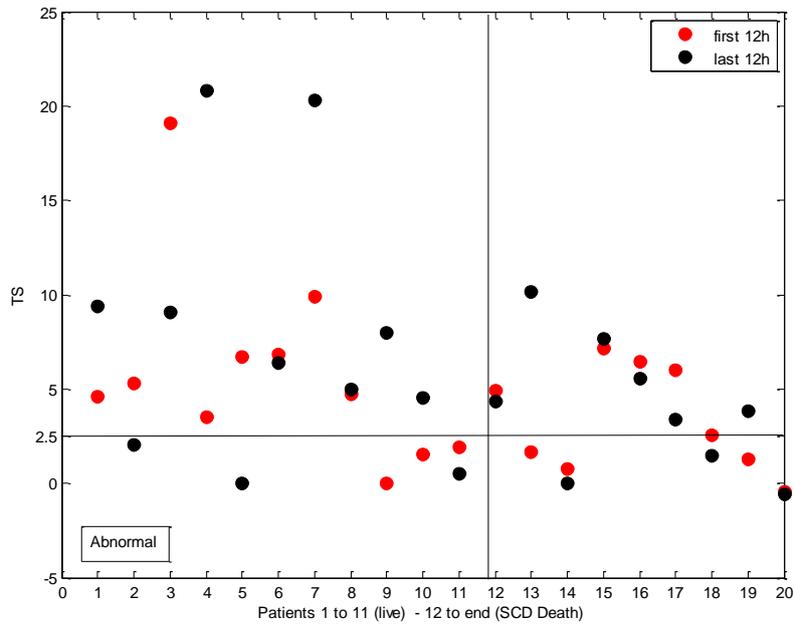
Relação entre os índices TO e TS para todos os pacientes divididos pelos grupos VIVO e MSC e com a classificação do Consenso Brasileiro de Chagas. Seguindo a orientação proposta pela técnica da TRC há duas regiões bem demarcadas diferenciando valores de TO e TS normais e anormais. Por outro lado, a técnica deixa lacunas evidenciada por áreas indefinidas.



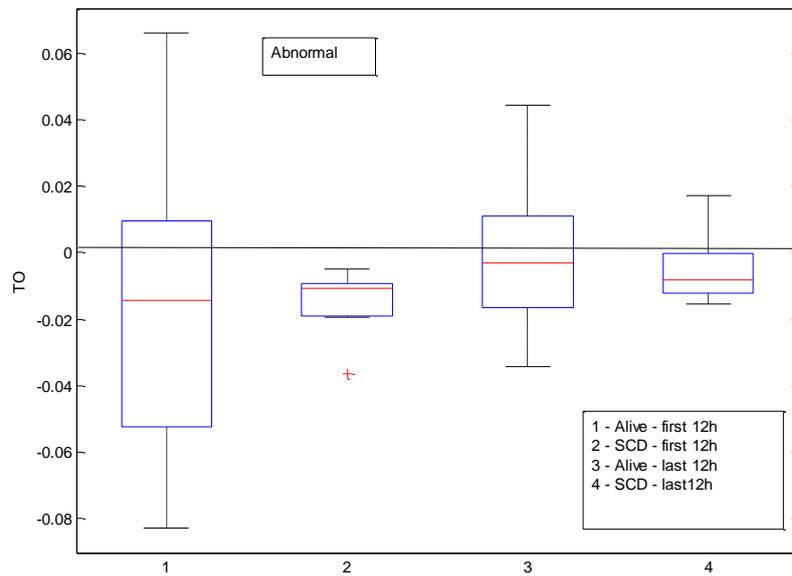
Comparação entre os valores do índice TO entre vinte pacientes vivos e os vinte óbitos por MSC.



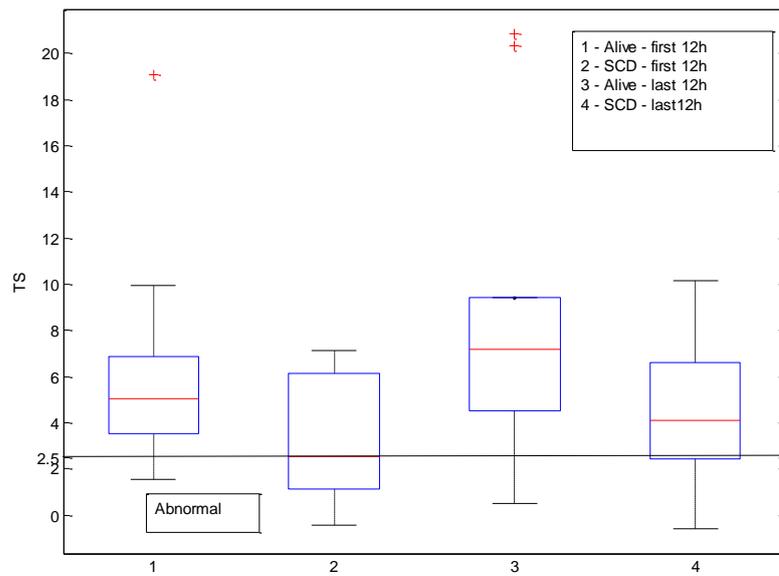
Comparação entre os valores do índice TS entre vinte pacientes vivos e os vinte óbitos por MSC.



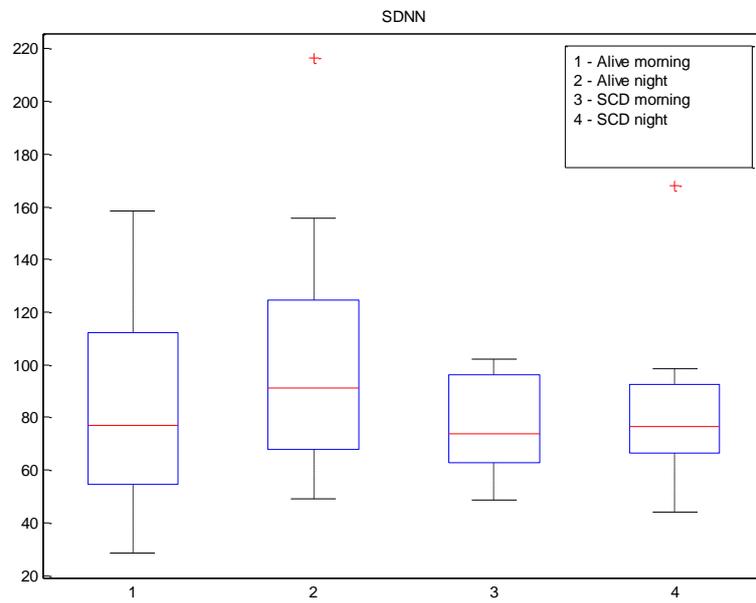
Boxplot dos índices TO comparando grupos VIVO e MSC nas primeiras 12 horas e nas 12 horas seguintes.



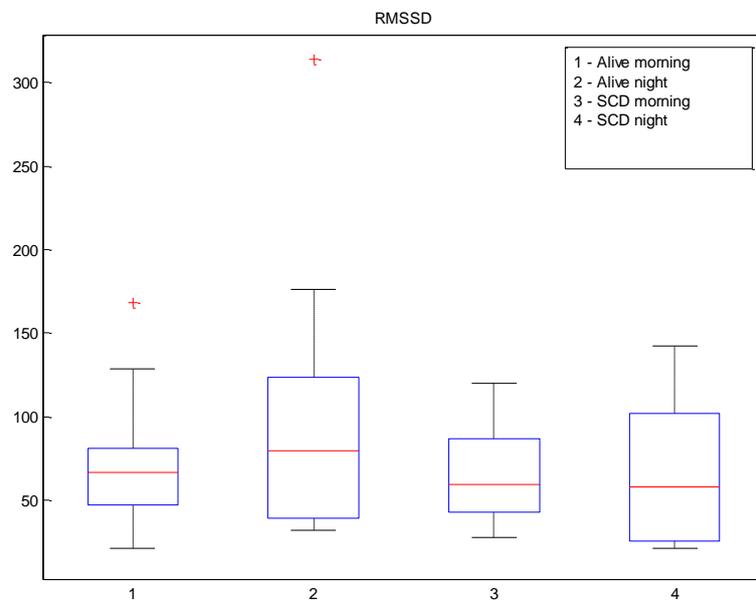
Boxplot dos índices TS comparando grupos VIVO e MSC nas primeiras 12 horas e nas 12 horas seguintes.



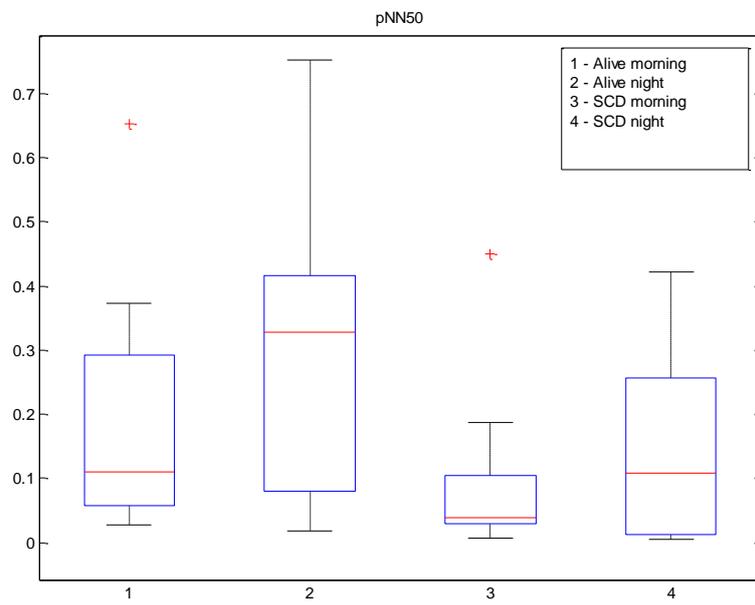
Boxplot dos índices SDNN comparando grupos VIVO e MSC nas primeiras 12 horas e nas 12 horas seguintes.



Boxplot dos índices rMSSD comparando grupos VIVO e MSC nas primeiras 12 horas e nas 12 horas seguintes.



Boxplot dos índices pNN50 comparando grupos VIVO e MSC nas primeiras 12 horas e nas 12 horas seguintes.



## ANEXO 5 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Trabalho submetido ao Congresso Internacional Computers in Cardiology (2015).

### A Principal Component Analysis Approach to Heart Rate Turbulence Assessment in Chagas Disease

Alex C. Alberto<sup>1</sup>, Gabriel A. Limeira<sup>2</sup>, Jurandir Nadal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

#### Abstract

*The analysis of heart rate turbulence (HRT) is a powerful method to estimate the baroreflex from the 24 h Holter ECG signals, by considering that an isolated premature ventricular contraction (PVC) causes an immediate cardiac acceleration followed by a deceleration in normal subjects. This study aims at developing a method for risk stratification of sudden death in chronic Chagas cardiomyopathy, by applying Principal Component Analysis (PCA) to the averaged tachogram segments extracted for HRT analysis. HRT analysis was applied to a database of high resolution ECG from Chagas disease patients, with 10 min signals in three leads, sampled with 16-bit resolution at 1000 Hz. From a set of 115 records that presented premature ventricular contractions (PVC), it was possible to extract at least one valid tachogram for HRT analysis in just 51 signals. The valid segments from each ECG record were taken to compute a coherent mean, used them for measuring the parameters turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS). From this dataset, two groups of eight signals were extract, according to the estimated risk of sudden death: high risk ( $TO \geq 0$  and  $TS \leq 2.5$  ms/RR interval) and low risk ( $TO > 0$  and  $TS > 2.5$  ms/RR interval). PCA was thus applied to this 16 coherent means of 19 samples to reduce data representation to three principal components (PC), which represented 99.5% of the original variance. Applied to the respective PC scores, a logistic regression allowed the separation of groups with 94% accuracy, 88% sensibility and 100% specificity. As a conclusion, PCA has a potential for baroreflex assessment throughout HRT in Chagas disease, but this method should be validated with a larger sample with long duration ECG.*

#### 1. Introduction

Heart rate variability (HRV) has been widely investigated as a method to assess the heart control by the autonomic nervous system (ANS). The HRV analysis consists on the study of time series of consecutive inter-beat intervals (R-R). At rest, these series shows slow fluctuations that reflect the sympathetic and parasympathetic regulation of the sinus node [1].

HRV based indexes have been helpful in different clinical applications, such as in risk stratification of sudden death after myocardial infarction, in the prognosis of diabetes and in the monitoring of heart transplanted patients. However, few studies focused on Chagas disease (American Trypanosomiasis). This parasitic disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, is endemic in Latin America with nearly 20 million infected subjects [2], being a serious and alarming public health problem. Due to immigration, it is estimated that more than 300,000 infection persons live in the United States [3]. The parasite infects the heart tissues and causes an immune response, which degenerates myocardial contractile cells and nerve endings. Consequently, it is associated to serious rhythm disturbances such as ventricular fibrillation and tachycardia, with increased risk of sudden death [4]. Particularly, the infection affects the beta autonomic and muscarinic receptors in different phases of the disease, contributing to increase this risk [5].

Schmidt et al. [6] described the biological phenomenon called heart rate turbulence (HRT). Unlike conventional HRV analysis, which removes the ectopic beats, the HRT analysis is focused on the changes of RR intervals due to isolated premature ventricular contractions (PVC). After a PVC there is an immediate cardiac acceleration followed by a progressive deceleration in subjects with low risk of sudden death. The HRT's mechanisms were not fully identified, and has been attributed to a baroreflex response to hemodynamic changes caused by the PVC. According to Watanabe et al. [7], the HRT trigger is a rapid blood pressure disturbance caused by PVC (Figure 1). The premature beat has a lower stroke volume and causes an instantaneous decrease in blood pressure, while the following beat occurring after a compensatory pause has a higher stroke volume, causing the opposite effect. If ANS is intact, the HRT corresponds to its immediate response in the sinus node. However, in impaired autonomic heart rate control the reaction is weak or does not occur.

The HRT analysis guidelines [8] proposes the use of two parameters: the turbulence onset (TO), that measures the immediate increase in heart rate; and the turbulence slope (TS), that measures the compensatory and progressive decrease in heart rate.

## ECG-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Chagas' Disease

Alex C. Alberto<sup>1,2</sup>, Gabriel A. Limeira<sup>2</sup>, Roberto C. Pedrosa<sup>3</sup>, Vicente Zarzoso<sup>4</sup>, Jurandir Nadal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup>Université Côte d'Azur, CNRS, I3S Laboratory, Sophia Antipolis, France

### Abstract

*With nearly six million infected subjects, Chagas' disease is becoming an alarming public health problem, especially in Latin America where it is endemic. This disease is caused by a parasite infecting heart tissue, which can degenerate into serious rhythm disturbances and high risk of sudden cardiac death (SCD). This study aims at stratifying the SCD risk in patients with Chagas' heart disease (CHD). A database composed by 22 Holter ECG recordings from CHD patients with 11 alive and 11 SCD cases was studied. Classical heart rate turbulence (HRT) and heart rate variability (HRV) parameters in time domain were extracted from the signals divided in two 12 h periods (day and night). These parameters were used as input for two multivariate linear models – logistic regression (LR) and linear Fisher discriminant (LDA). When computed separately, HRT and HRV indices cannot properly discriminate alive from SCD patients with CHD. Their discrimination capability increases when HRT is combined with standard HRV indices and they are computed in night recordings, where vagal tonus is increased. Indeed, both resulting models included three parameters from the night period: turbulence slope, standard deviation of all NN intervals and the proportion of successive normal RR intervals with more than 50 ms. The best model (LDA) provided 82.4% accuracy, 87.5% sensitivity and 77.8% specificity.*

### I. Introduction

Chagas' disease is a parasitic disease caused by *Trypanosoma cruzi*, which is endemic in Latin America with nearly six million infected subjects, becoming an alarming public health problem. Due to immigration, it spreads to other regions and about 300,000 people are estimated to be infected only in the United States [1]. The parasite infects the heart tissues and causes an immune response, which affects myocardial contractile cells and nerve endings of the autonomic nervous system (ANS). The Chagas' heart disease (CHD) is associated with

arrhythmias and high risk of sudden cardiac death (SCD). The early stages of the disease are characterized by the presence of multifocal premature ventricular contractions (PVC). The occurrence of SCD in early and intermediate stages of Chagas disease doubles or triples that observed in the most advanced stage, when ventricular dysfunction occurs [2].

Heart rate variability (HRV) is useful for assessing ANS action over the heart. The control of heart rate is due to balance of sympathetic and parasympathetic nervous system branches of the ANS. The degree of variability provides information about the autonomic control of the heart rate, and a significant relationship between ANS control and cardiovascular mortality including SCD is observed [3].

Developed by Schmidt *et al.* [4], heart rate turbulence (HRT) focuses on heartbeat's response to a PVC. This technique describes the biological phenomenon of spontaneous short-term fluctuations in sinus cycle length that follow the occurrence of the PVC. The expected response is an immediate cardiac rhythm increase followed by a progressive decrease in subjects without abnormalities or disease. HRT mechanisms have not been fully identified, and have been attributed to the baroreflex response to hemodynamic changes caused by the PVC [5]. The turbulence trigger is the lower systolic blood pressure pulse related to the PVC, which is followed by an increased pulse due to the compensatory pause. This abnormal pressure variation is expected to trigger a baroreflex response. If ANS is intact, the HRT corresponds to its immediate response in the sinus node. However, in impaired autonomic heart rate control the reaction is weak or does not occur.

The HRT technique consists in the coherent average of tachogram segments using as anchors the short RR intervals due to each isolated PVC detected along the 24 h Holter ECG record. From this averaged tachogram, two indices are obtained: the turbulence onset (*TO*), that measures the immediate increase in heart rate; and the turbulence slope (*TS*), which measures the compensatory and progressive decrease in heart rate [4].

Artigo submetido ao periódico European Heart Journal

**Title: Cardiac restitution and sudden cardiac arrest in patients with preserved ventricular function in chronic Chagas disease**

**Short Title: Cardiac restitution and sudden cardiac arrest in Chagas heart disease**

Roberto Coury Pedrosa<sup>a</sup>, João Paulo do Vale Madeiro<sup>b</sup>, Alex C. Alberto<sup>c</sup>, Gabriel A. Limeira<sup>d</sup>, Fernando Soares Schlindwein<sup>e</sup>, Ghulam André Ng<sup>f</sup>

a-Roberto Coury Pedrosa MD, PhD: Cardiology Department, Clementino Fraga Filho University Hospital / Heart Institute Edson Saad –Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

b-João Paulo do Vale Madeiro: BEng, MSc, DSc, Institute for Engineering and Sustainable Development–University for the International Integration of Afro-Brazilian Lusophony (UNILAB), Redenção, Ceará, Brazil

c-Alex C Alberto: BEng, MSc, Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca, Rio de Janeiro, Brazil

d-Gabriel A. Limeira: BEng, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

e-Fernando Soares Schlindwein: BEng, MSc, CEng, SFHEA, PhD, DSc: University of Leicester, Department of Engineering, Leicester, UK; NIHR Leicester Biomedical Research Centre, University of Leicester, UK

f-G. Andre Ng MB, ChB, PhD, FRCP, FESC, FEHRA: Department of Cardiovascular Sciences; NIHR Leicester Biomedical Research Centre, University of Leicester, UK

Corresponding author

Roberto Coury Pedrosa, MD, PhD

Cardiology Department, Clementino Fraga Filho University Hospital / Edson Saad Heart Institute – UFRJ

R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro - RJ, 21941-913

Telephone: 55 21 39382618

Email: [coury@hucff.ufrj.br](mailto:coury@hucff.ufrj.br)

Thank you for submitting your manuscript entitled Cardiac restitution and sudden cardiac arrest in patients with preserved ventricular function in chronic Chagas disease to the European Heart Journal. It has been received and given the following submission number **EURHEARTJ-D-18-02416**. It will enter the review process provided it conforms with our Instructions to Authors. Otherwise, it will be returned for further modifications. After receiving the complete manuscript, we can start the review process.

Manuscript Number:

Title: Association Between Circadian Holter ECG Changes and Sudden  
Cardiac Death in Patients with Chagas Heart Disease

Article Type: Research Paper

Keywords: Holter Electrocardiogram  
Chagas heart disease  
Sudden cardiac death  
Heart rate variability  
Heart rate turbulence

Corresponding Author: Professor Jurandir Nadal, D.Sc.

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal do Rio de  
Janeiro

First Author: Alex C Alberto, MSc

Order of Authors: Alex C Alberto, MSc; Roberto C Fedrosa, DSc; Vicente  
Zarzoso, PhD; Jurandir Nadal, D.Sc.

Abstract: Chagas disease (ChD) is a cureless parasitic illness, largely spread over South America. ChD usually causes progressive myocardium damage, either by direct parasite action or through autoimmune response. Sudden cardiac death (SCD) is prevalent in the early stages of the disease, being associated with high variety of ectopic cardiac beats. This study aims at applying heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) techniques over Holter electrocardiogram (ECG) records to investigate if chronotropic changes can be related to SCD in ChD. From a retrospective evaluation of a local database, the Holter records from 78 outpatients (34 female) were divided into two groups: SCD deaths (20) and alive patients (56). To consider the circadian autonomic changes, the analysis was performed in three periods: a) Entire 24h record; b) 12h day light period; and c) the remaining 12h period including the night rest. Eight variables were extracted using HRV and HRT approaches from each record and analyzed together with the left ventricular ejection fraction (LVEF) estimated by echocardiography. The set of parameters was reduced by forward stepwise leave-one-out approach and classification was performed using k-nearest neighbors method and three-fold cross-validation, where SCD group data were considered three times for balancing groups. The best 24h model predicted SCD with 68% accuracy using two HRV parameters. The use of 12h segments increased accuracy up to 76% in a model with just three parameters from the night period: one parameter derived from HRV analysis (the proportion of normal RR interval changes over 50 ms - pNNS50) and two HRT variables: turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS). Although widely considered as playing a major role in SCD, LVEF did not show association with SCD in the analyzed sample. As a conclusion, variables characterizing parasympathetic heart control in HRV (pNNS50) and the HRT phenomenon (TO and TS) during the nocturnal period of Holter ECG records were independently associated with sudden cardiac death in Chagas heart disease patients.