

ASTRID ROCHA MEIRELES SANTOS

**Determinação da sensibilidade do barorreflexo na
estratificação de risco de eventos arrítmicos na
doença de Chagas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Denise Tessariol
Hachul

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Astrid Rocha Meireles

Determinação da sensibilidade do barorreflexo na estratificação de risco de eventos arrítmicos na doença de Chagas / Astrid Rocha Meireles Santos. -- São Paulo, 2010.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Córdio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Denise Tessariol Hachul.

Descritores: 1. Doença de Chagas 2. Barorreflexo 3. Taquicardia ventricular 4. Morte súbita.

USP/FM/SBD-009/10

“O sucesso nasce da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese

À minha mãe, Lucenília, minha referência de fé, amor, inteligência e caridade que, mesmo partindo tão precocemente, continua sendo uma estrela-guia a nortear todos os meus passos. Saudades.

Ao meu pai, Wellington, homem essencialmente bom, cujo exemplo a cada dia me mostra que sempre vale à pena acreditar nas pessoas.

Ao meu esposo, Santos Neto, por tornar-me uma parte dele mesmo, sorrindo minhas alegrias e chorando minhas angústias. Te amo.

Aos meus filhos amados, Lucas, Ingrid e Enzo, razão da minha existência.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

À Prof.^a Dr.^a Denise Tessariol Hachul por acreditar em mim, por me alargar as portas do conhecimento, por ser um modelo de profissional médica, mãe e esposa. Nada seria possível sem a sua orientação e amizade. Você entrou na minha vida pra ficar. O meu muito obrigado.

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux**, exemplo de competência, inteligência e brilhantismo. Obrigado por sempre me fazer acreditar que era possível, pelas orientações valiosas e críticas construtivas, pelo experiente apoio desde os primeiros momentos do desenvolvimento dessa pesquisa e pela preciosa amizade.

À Prof.^a Dr.^a Bárbara Ianni, sempre solícita, permitindo o acesso aos seus pacientes, mostrando-me que seria possível persistir neste projeto.

Ao Prof. Dr. Maurício Ibraim Scanavacca, por seu olhar crítico e amizade. Por me permitir o agradável convívio com os seus, minimizando a enorme saudade de casa.

Ao Prof.Dr. Eduardo A Sosa, chefe da Unidade Clínica de arritmia do InCor.

Agradecimento especial à amiga **Dr.^a Lúcia de Sousa Belém**, presença de todas as horas, pelo apoio incondicional e amizade.

Agradecimento especial à amiga **Dr.^a Célia Maria Félix Cirino**, meu apoio nos momentos mais difíceis da medicina e da vida.

Aos meus irmãos, Wellington Júnior e Arthémise, que apesar da distância se fazem presente.

Ao Dr. Eldon Barros de Alencar, o primeiro a me incentivar no início dessa jornada.

Ao Dr. Raimundo Barbosa, por contribuir enormemente na minha formação profissional.

Ao Dr. Frederico Augusto de Lima e Silva, chefe da cardiologia do Hospital de Messejana, por me permitir às idas e vindas, sempre acreditando no sucesso do projeto.

Aos colegas médicos e enfermeiras da Unidade Clínica (UC) do Hospital de Messejana, pelo apoio nas minhas ausências no período da pós graduação.

À Roberta Sbarro e à Vanda Silva, secretárias da Unidade Clínica de Arritmia, pelo apoio nas marcações das consultas, prontuários, pacientes e tudo o mais.

À colega Milena Macatrão que muitas vezes me emprestou o ombro para as lamentações e sempre me ajudou nas dificuldades.

A todos os residentes de cardiologia da Unidade Clínica de Arritmia, em especial Rafael e Peterson, pela ajuda.

Ao funcionário Marcos Antônio, do Arquivo Médico, por ser tão solidário e prestativo às minhas solicitações.

Aos funcionários Carlos e Dedé, dos Métodos Gráficos (Holter), pela ajuda na execução dos exames.

À equipe da pós-graduação, Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros Guiss de Oliveira, pela presteza nas orientações e, sobretudo pela paciência.

Às enfermeiras do Laboratório da Unidade Clínica de Arritmia, pelo apoio.

À **Conceição**, pela confiança e convívio de tantos anos, pelo amor aos nossos filhos, permitindo nossas ausências.

A todos que fazem o Instituto do Coração-FMUSP (InCor).
Instituição que me recebeu de braços abertos.

Aos pacientes, objetivo maior de toda a atividade científica, que se desnudam e se entregam.

Por fim, agradeço a **Deus**, por sua infinita bondade.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Listas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Doença de Chagas.....	1
1.2 Arritmias ventriculares e doença de Chagas.....	2
1.3 Doença de Chagas e sistema nervoso autônomo.....	4
1.4 Avaliação da função autonômica.....	7
1.4.1 O barorreflexo.....	8
1.4.2 Sensibilidade do barorreflexo e risco cardiovascular.....	9
1.4.3 Variabilidade da frequência cardíaca (VCF) e risco cardiovascular.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	16
3.1 Casuística.....	16
3.2 Métodos.....	20
3.2.1 Rotina geral do protocolo.....	20
3.2.2 Monitorização cardiovascular.....	21
3.2.3 Medida da sensibilidade do barorreflexo espontâneo.....	22

3.2.4	Medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga vasoativa.....	23
3.2.5	Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	25
3.2.6	Ecocardiograma bidimensional com Doppler.....	27
3.2.7	Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos.....	28
3.3	Análise estatística	28
4	RESULTADOS	31
4.1	Características da população estudada.....	31
4.1.1	Características clínicas.....	31
4.1.2	Ecocardiograma.....	34
4.1.3	Arritmias ventriculares ao Holter de 24horas.....	36
4.2	Avaliação autonômica.....	37
4.2.1	As medidas da sensibilidade do barorreflexo espontâneo.....	37
4.2.2	As medidas da sensibilidade do barorreflexo (SBR).....	38
4.2.3	Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e da sensibilidade do barorreflexo espontâneo.....	39
4.2.4	As medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	40
4.3	As Correlações.....	41
4.3.1	A correlação entre medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e densidade de arritmias ventriculares registradas ao Holter 24h.....	41
4.3.2	A correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).....	42
4.3.3	A correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo e o índice de VFC (SDNN).....	43
4.3.4	A correlação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função ventricular esquerda (FEVE).....	44
4.4	Análise bivariada e modelo de regressão logística.....	45

5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES.....	58
ANEXO A	60
ANEXO B	63
REFERÊNCIAS.....	67

LISTAS

Abreviaturas

ANOVA	análise de variância
ATRAMI	Autonomic Tone and Reflex After Myocardial
bpm	batimento por minuto
BDAS	bloqueio divisional ântero- superior
BRD	bloqueio de ramo direito
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CAPPesq	Comissão de Ética em Pesquisa para Análise de Projeto de pesquisa
CF	classe funcional
DAE	diâmetro do átrio esquerdo
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DMS	Diagnostic Monitoring Systems
DP	desvio padrão
Dra	doutora
DSVE	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
<i>et al.</i>	e outros
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FI	forma indeterminada
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FV	fibrilação ventricular
GI	grupo um
GII	grupo dois
GIII	grupo três

IMC	índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
MIBG	meta-iodo-benzi-Iquanidina iodo-131
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p	coeficiente de significância estatística
PAd	pressão arterial diastólica
PAs	pressão arterial sistólica
pNN50	Percentual das diferenças entre os intervalos NN >de 50ms
Profa	professora
r	coeficiente de correlação de Pearson's
rMSSD	raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos adjacentes
SAE	sobrecarga de átrio esquerdo
SBR	sensibilidade do barorreflexo
SDNN	desvio padrão de todos os intervalos NN
SNA	sistema nervoso autônomo
SVE	sobrecarga ventricular esquerda
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
VCF	variabilidade da frequência cardíaca
ZEI	zonas eletricamente inativas

Símbolos

β	beta
cm	centímetro
Hz	Hertz
=	igual a
>	maior que
\geq	maior ou igual a
\pm	mais ou menos
<	menor que
\leq	menor ou igual a
Kg	Kilograma
mcg	micrograma
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
n ou N	quantidade
%	percentagem
x	vezes

Figuras

Figura 1	Elementos da monitorização.....	22
Figura 2	Exemplo gráfico da medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR).....	24
Figura 3	Representação gráfica: análise da VFC no software de análise digital.....	25

Tabelas

Tabela 1	Parâmetros usados para o cálculo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.....	27
Tabela 2	Dados clínicos da população estudada (n = 42).....	32
Tabela 3	Distribuição do uso e dose de amiodarona na população estudada.....	33
Tabela 4	Características eletrocardiográficas dos indivíduos incluídos nos GII e GIII.....	34
Tabela 5	Distribuição das variáveis ecocardiográficas nos grupos estudados.....	35
Tabela 6	Caracterização dos grupos quanto à sensibilidade do barorreflexo espontâneo (ms/mmHg).....	37
Tabela 7	Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga (ms/mmHg).....	38
Tabela 8	Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga e da sensibilidade do barorreflexo espontâneo (em ms/mmHg).....	39
Tabela 9	Distribuição de valores (média e desvio padrão) das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisados ao Holter de 24 horas nos grupos estudados.....	40
Tabela 10	A correlação entre variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função ventricular esquerda FEVE).....	44
Tabela 11	Odds Ratio (OR) com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para TVS e prováveis fatores influenciadores.....	45
Tabela 12	Regressão logística.....	46

Gráficos

Gráfico 1	Características da população estudada quanto à distribuição por sexo.....	31
Gráfico 2	Caracterização dos grupos quanto à classe funcional CF I ou CF II (NYHA).....	33
Gráfico 3	Distribuição das extra-sístoles ventriculares (EV) nos grupos estudados (%)......	36
Gráfico 4	Correlação entre medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e densidade de arritmias ventriculares.....	41
Gráfico 5	Correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e função ventricular esquerda (FEVE)	42
Gráfico 6	Correlação entre a sensibilidade do barorreflexo (SBR) e o índice de VFC (SDNN).....	43

RESUMO

Santos, ARM. Determinação da sensibilidade do barorreflexo na estratificação de risco de eventos arrítmicos na doença de Chagas. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: A morte súbita é a principal causa de morte na doença de Chagas, correspondendo de 55 a 65% dos casos. Observa-se que parte destas, ocorre em pacientes com função ventricular esquerda (FEVE) preservada, levando a acreditar que fatores desestabilizadores do substrato arritmogênico exercem um importante papel nestes eventos. Evidências já demonstraram a depressão parassimpática como fator contribuinte na gênese de arritmias diversas em presença de cardiopatia isquêmica. Assim, insiste-se na necessidade de se identificar precocemente quais os pacientes, no contexto da cardiopatia chagásica crônica, apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de eventos arrítmicos complexos. Acredita-se que a avaliação autonômica identifique subgrupos distintos de risco. O presente estudo teve como objetivo determinar a sensibilidade do barorreflexo (SBR) em pacientes com doença de Chagas, nas formas indeterminada (GI) e arritmogênica com taquicardia ventricular não sustentada (GII) e com taquicardia ventricular sustentada (GIII) e, secundariamente, avaliar a associação entre a severidade da arritmia ventricular com o grau de comprometimento da SBR. **Métodos:** 42 pacientes foram submetidos à monitorização cardiovascular não invasiva pelo sistema *Task Force*® onde foi determinada a SBR, utilizando o método da fenilefrina e analisada a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo por meio da eletrocardiografia dinâmica de 24 horas e a FEVE, por meio da ecocardiografia. **Resultados:** Observou-se diferença estatística significativa entre os grupos em relação à SBR em resposta à fenilefrina. O GIII apresentou o menor valor de SBR (6,09 ms/mmHg) quando comparado aos GII (11,84ms/mmHg) e GI (15,23ms/mmHg). Após comparação múltipla entre os grupos, verificou-se diferença significativa entre GI e GIII ($p=0,01$). Quando se correlacionou SBR e densidade de extra-sístoles ventriculares (EV), observou-se que todos os pacientes portadores de baixa densidade de EV (<10 /hora) apresentavam SBR preservada ($\geq 6,1$ ms/mmHg). Em contrapartida, entre aqueles com alta densidade de EV (>10 /hora) somente 59% tinham SBR preservada ($p=0,003$). Nos pacientes com SBR deprimida (3,0-6,0 ms/mmHg) houve maior densidade de EV ($p=0,01$). Pacientes com SBR preservada apresentaram tanto função ventricular normal como moderadamente comprometida (66,7% com FEVE $<40\%$ e 79,5% com FEVE $\geq 40\%$; $p=0,62$). O mesmo observou-se em pacientes com SBR moderadamente deprimida, (15,4% com FEVE $<40\%$ e 33,3% com FEVE $\geq 40\%$; $p=0,46$). Não foi verificada correlação entre SBR e VFC. Ao se aplicar o modelo de regressão logística, observou-se que somente a SBR influenciou o aparecimento da taquicardia ventricular sustentada ($p=0,028$). **Conclusão:** A SBR está preservada na forma indeterminada da doença de Chagas e diminuída na forma arritmogênica. O comprometimento da SBR é

progressivo e acompanha a evolução da doença, sendo mais intenso nos pacientes com arritmias ventriculares mais complexas. O grau de disfunção autonômica não se correlacionou com a função ventricular, mas, sim, com a densidade e a complexidade das arritmias.

Descritores: 1. Doença de Chagas 2. Barorreflexo 3. Taquicardia ventricular 4. Morte súbita.

SUMMARY

Santos, ARM. Determination of baroreflex sensitivity in the risk stratification for arrhythmic events in Chagas' disease [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2010.

Introduction: Sudden death is the main cause of death in Chagas' disease, corresponding to 55 to 65% of the cases. Some of these occur in patients with normal or almost normal left ventricular function (LVF), leading us to believe that factors that destabilize the arrhythmogenic substrate play an important role in these events. Evidences show parasympathetic depression to be a contributing factor in the genesis of diverse arrhythmias in the presence of ischemic heart disease. Thus, we insist on the need of an early identification of the patients, in the context of chronic Chagas' heart disease, that are at increased risk of developing complex arrhythmic events. It is possible that autonomic assessment allows the identification of distinct risk subgroups. The objective of this study was to determine the baroreflex sensitivity (BRS) in patients with the indeterminate form of Chagas' disease, (GI), and with the arrhythmogenic form of Chagas' disease with non-sustained ventricular tachycardia (GII) and sustained ventricular tachycardia (GIII) and to assess the correlation between the severity of ventricular arrhythmia and the degree of BRS impairment. **Methods:** Forty-two patients were subjected to noninvasive cardiovascular monitoring using the Task Force® system. The phenylephrine method was used to determine BRS, 24-hour dynamic electrocardiography was used to analyze heart rate variability (HRV) over time and echocardiography was used to determine LVF. **Results:** A statistical difference was observed between the groups regarding their BRS to phenylephrine. GIII presented the lowest BRS value (6.09 ms/mmHg) when compared with GII (11.84ms/mmHg) and GI (15.23ms/mmHg). After multiple comparisons among the groups, a significant difference was found between GI and GIII ($p=0.01$). When BRS was correlated with ventricular extrasystole (VE) density, all patients who had low VE density (<10 /hour) had preserved BRS (≥ 6.1 ms/mmHg). On the other hand, only 59% of those with high EV density (>10 /hour) had preserved BRS ($p=0.003$). In patients with moderately depressed BRS (3.0-6.0 ms/mmHg) there was a greater density of EV ($p=0.01$). Patients with preserved BRS had preserved or moderately compromised LVF (66.7% with $LVF < 40\%$ and 79.5% with $LVF \geq 40\%$; $p=0.62$) as had patients with moderately depressed BRS (15.4% with $LVF < 40\%$ and 33.3% with $LVF \geq 40\%$; $p=0.46$). There was no correlation between BRS and LVF. When the logistic regression model was applied, only BRS influenced the presence of sustained ventricular tachycardia ($p=0.028$). **Conclusion:** BRS is preserved in indeterminate Chagas' disease and diminished in the arrhythmogenic form. The BRS impairment is progressive as the disease progresses, being more evident in

patients with more complex ventricular arrhythmias. The degree of autonomic dysfunction did not correlate with ventricular function but with the density and complexity of the arrhythmias.

Descriptors: 1. Chagas' disease; 2. Baroreflex; 3. Ventricular tachycardia; 4. Sudden death.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

Há um século, Carlos Chagas levou ao conhecimento da classe médica uma nova doença que intitulou tripanossomíase sul-americana. Esta importante contribuição descrevia a infecção pelo *Trypanossoma cruzi*, a morfologia do parasito, o seu ciclo no tubo digestivo do vetor invertebrado e o seu modo de transmissão². A “tripla” descoberta de Chagas, considerada única na história da medicina, constitui um marco na história da saúde e da ciência brasileira. Ainda hoje, na comemoração de seu centenário, a então denominada doença de Chagas, continua a ser um sério problema de saúde pública na América Latina, mais especificamente em seus países continentais. Dados recentes indicam a existência de 10 a 12 milhões de infectados na América Latina, dos quais cerca de três milhões no Brasil³. Destes, 20% a 30% desenvolvem cardiopatia sendo que 10% irão cursar com uma forma mais grave, que lhes será provavelmente causa de perda de anos de vida produtiva e provavelmente, de morte. Aproximadamente metade dos infectados se recuperam e permanecem em aparente estado de normalidade uma vez que nenhum prejuízo orgânico é demonstrado. Essa forma da fase crônica é denominada de forma indeterminada e caracteriza um subgrupo de pacientes com baixa morbidade e bom prognóstico⁴. A

outra metade irá desenvolver a forma cardíaca, digestiva (megaesôfago e megacólon) ou mista em 10 a 30 anos após a infecção inicial⁵.

1.2 Arritmias ventriculares e doença de Chagas

De natureza essencialmente arritmogênica, originando os mais variados e complexos distúrbios do ritmo cardíaco, a cardiopatia chagásica crônica tem na elevada densidade e complexidade de arritmias ventriculares, um dos seus fenômenos mais marcantes, não só por provocarem sintomas⁶, mas por constituírem causa de morte súbita^{7, 8}. É surpreendente e não raro, a escassez de sintomas e a normalidade da área cardíaca contrastando com a gravidade dos sinais e das lesões anatomopatológicas encontradas⁹.

Já em 1912, detalhadamente, Carlos Chagas abordava esse aspecto:

Nas regiões onde grassa a moléstia o numero de indivíduos adultos com profundas perturbações cardíacas é impressionante [...] Consequência immediata deste facto é o grande numero de mortes rápidas ocasionadas pela molestia, sendo realmente impressionantes, nas estatísticas de letalidade, o numero de pessoas fallecidas repentinamente, por syncope cardíaca. [...] A função cardíaca mais vezes atingida (é) a excitabilidade, resultando das suas perturbações a arritmia, (que) se traduz em extra-sistóles, mais ou menos frequentes, o mais das vezes numerosíssimas, ora apresentando nos traçados o aspecto típico do bigeminismo, do tri ou do quadrigeminismo, ora ocorrendo de modo irregular... É de interesse referir a ausência de relação direta entre a abundância da extra-sistóles e o poder funcional do órgão, casos existindo de arritmias as mais consideráveis, com o órgão relativamente sufficiente [...].

Determinar o mecanismo exato da morte súbita na doença de Chagas permanece um desafio. Entretanto, fortes evidências levam a pensar que, por ser uma patologia com caráter fibrosante marcante (remodelamento

patológico do substrato)^{10,11}, onde áreas acinéticas ou discinéticas se entremeiam com fibras miocárdicas normais, favorece ao aparecimento de bloqueio unidirecional e zonas de condução lenta, sendo esse o cenário ideal para o aparecimento de arritmias ventriculares reentrantes, mecanismo esse comprovado à estimulação ventricular programada^{12, 13, 14, 15}.

Taquicardia ventricular (TV) degenerando-se em fibrilação ventricular (FV) constitui o evento final na maioria dos casos de morte súbita. Menos freqüentemente, uma bradiarritmia (disfunção do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular total) ou a dissociação eletromecânica pode ser a causa¹⁶. Dentre os fatores que interagem para a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, além das anormalidades estruturais miocárdicas, como focos inflamatórios, áreas fibróticas, acinéticas e dilatação ventricular, destacam-se os elementos disparadores, representado pelas extra-sístoles ventriculares (EVs) que, em zonas de bloqueio unidirecional e condução lenta, são capazes de iniciar o processo reentrante.

Entretanto como nem todo paciente portador de doença de chagas com arritmia ventricular morre subitamente, o modelo provavelmente só se completa quando alguns fatores funcionais entram em cena, tornando o miocárdio instável e favorecendo a instalação de arritmias. Dentre os fatores que podem instabilizar os substratos arritmogênicos, destacamos as alterações hemodinâmicas agudas ou crônicas, efeitos tóxicos e metabólicos, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base, controle barorreflexo do coração e a disfunção autonômica que se supõe tenham importante papel na gênese da morte súbita^{17, 18, 19, 20}.

O subgrupo que merece especial atenção é o dos pacientes assintomáticos com pequenas alterações eletrocardiográficas e com área cardíaca normal ao exame radiológico, os quais apesar da ausência de fatores deflagradores ou de alterações miocárdicas estruturais importantes correspondem a uma parcela de casos de morte súbita^{21, 22, 23}.

A despeito do importante avanço nas pesquisas, o significado clínico e fisiopatológico da disfunção autonômica na doença de Chagas ainda é incompletamente entendido. Assim, o estudo pormenorizado da função autonômica nas diversas formas de apresentação da doença, tem como principal finalidade identificar possíveis elementos que possam precocemente indicar quais os indivíduos em risco de desenvolver arritmias complexas e /ou morte súbita.

1.3 Doença de Chagas e sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) de pacientes chagásicos tem sido exaustivamente estudado, mas elucidar o seu papel do seu envolvimento na patogênese da cardiopatia chagásica crônica permanece ainda um desafio.

Os primeiros relatos de um comprometimento autonômico na cardiopatia chagásica crônica advêm dos estudos iniciais de Carlos Chagas e de Eurico Vilella, que reportaram, em 1922, pouca ação cronotrópica da atropina²⁴. Após duas décadas, com o aparecimento de testes sorológicos específicos para detectar anticorpos anti *T. Cruzy*, as síndromes clínicas de megaesôfago, megacólon e insuficiência cardíaca foram atribuídas à doença

de Chagas, e o primeiro relato de alteração neuronal cardíaca foi publicado²⁵. Nos anos 50, Korbele, pioneiro nos estudos do SNA em chagásicos, utilizando a técnica de contagem neuronal sistematizada, registrou um envolvimento dos plexos neurais intramurais e redução numérica das células nervosas parassimpáticas em acometidos²⁶. Estudos experimentais contribuíram ao descreverem os danos sofridos pelo sistema nervoso autônomo sob a forma de agressões às fibras nervosas intra e extra ganglionares²⁷. Registros de necropsias também demonstraram lesões do sistema nervoso intra-cardíaco de pacientes chagásicos e observaram que as estruturas nervosas do coração eram acometidas de forma polifocal difusa e imprevisível quanto à intensidade e à localização²⁸.

Alterações do sistema nervoso simpático foram demonstradas em um estudo realizado por Alcântara que constatou uma desnervação nos gânglios cervicotorácicos direito e esquerdo em torno de 36,8% enquanto registrava uma desnervação parassimpática em torno de 52%²⁹, revelando a necessidade de estudos subseqüentes. Um estudo envolvendo a avaliação cintilográfica da inervação cardíaca com meta-iodo-benzil-guanidina marcada com iodo 123 (MIBG) e da perfusão miocárdica em pacientes na forma crônica da doença de Chagas, também demonstrou alterações nas terminações nervosas simpáticas³⁰.

Dessa forma a literatura demonstra a agressão anatômica ao sistema nervoso simpático e parassimpático e desde então, pesquisas são conduzidas no intuito de esclarecer a importância funcional dessa agressão.

Possivelmente, a primeira descrição referente à disautonomia cardíaca veio da observação de um quadro de insuficiência cardíaca, em que o ritmo sinusal normal não se acelerava³¹. Várias publicações, empregando estímulos farmacológicos e fisiológicos, demonstraram que os mecanismos de ação tônica inibitória exercida pelo sistema parassimpático sobre o nódulo sinusal e o mecanismo mediado pelo vago em responder reflexamente com taquicardia ou bradicardia a flutuações transitórias na pressão arterial ou no retorno venoso, estavam disfuncionantes^{32, 33, 34, 35, 36,37}. Estudos empregando simplesmente a análise do intervalo R-R no eletrocardiograma clássico também foram realizados em diversos grupos de pacientes com doença de Chagas e identificaram graus variados de acometimento autonômico^{38, 39}.

No que se refere ao aspecto da desnervação simpática, Marin Neto por meio da avaliação tardia da frequência cardíaca utilizando o *Tilt Test* em chagásicos e num grupo controle, demonstrou que os pacientes apresentavam nível deprimido de frequência cardíaca ao assumir a posição ortostática (adrenérgico dependente) quando comparado aos controles normais³⁶.

Estudos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca também evidenciaram uma redução significativa do componente simpático no balanço simpato-vagal ao eletrocardiograma dinâmico de 24h⁴⁰.

É interessante notar que, a disfunção autonômica pode ser detectada antes do desenvolvimento da disfunção ventricular, em todas as fases da doença^{41,42}, diferenciando-se da disfunção autonômica que ocorre na

insuficiência cardíaca de qualquer etiologia, a qual é relacionada à ativação neuro-hormonal e à dessensibilização pós-sináptica de receptores β adrenérgicos. Apesar das evidências acima descritas, o grupo da Universidade de *Los Andes*, na Venezuela, publicou alguns estudos com resultados que não evidenciam o envolvimento precoce do SNA na doença de chagas, mas somente naqueles com a forma mais avançada da doença⁴³.

1.4 Avaliação da função autonômica

O interesse no arco barorreflexo e suas complexas interações sobre o sistema cardiovascular, como estratificador de risco de arritmias ventriculares complexas, originou-se do conhecimento de que, após infarto do miocárdio, ocorre comprometimento da inervação autonômica sobre o coração e a hiperatividade simpática resultante dessa modificação tem ação arritmogênica e pode ser antagonizada pela ativação vagal. Diversas ferramentas de avaliação da atividade autonômica cardiovascular têm sido empregadas. Dentre elas destacam-se a análise da sensibilidade do barorreflexo (SBR), que quantifica a capacidade de incremento reflexo da atividade vagal, e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que avalia a atividade vagal tônica sobre o coração.

1.4.1 O barorreflexo

O primeiro relato do reflexo proveniente dos barorreceptores e da sua importância de que se tem registro, refere-se a animais que ao terem suas artérias do pescoço pressionadas, tonavam-se sonolentos. Somente muito tempo depois se observou que não era a manipulação mecânica do nervo vago, mas sim a manipulação mecânica do seio carotídeo que provocava as alterações hemodinâmicas nos animais, sendo então o reflexo carotídeo interpretado da forma como é hoje⁴⁴. Desde então, diversos estudos foram realizados na tentativa de descrever melhor o controle barorreflexo arterial, o qual é fundamental para prevenir flutuações em curto prazo na pressão arterial⁴⁵. Os barorreceptores arteriais, também denominados de pressorreceptores, provêm o sistema nervoso central de contínuas informações sobre as mudanças na pressão arterial, e são descritos como terminações nervosas livres, situadas na camada adventícia das artérias aorta e carotídeas (parede do seio carotídeo e arco aórtico), sendo extensamente ramificados⁴⁶. São compostos por fibras pré-mielinizadas, associadas a fibras amielínicas mais finas, e por estarem intimamente ligados com o vaso arterial, são sensíveis a alterações estruturais do mesmo. Portanto, funcionalmente são caracterizados como mecanorreceptores, os quais modulam dinamicamente a atividade neural autonômica eferente. A ativação dos barorreceptores arteriais pelo aumento da pressão arterial leva a um aumento na descarga de neurônios cardioinibitórios vagais e a uma diminuição na descarga de neurônios

simpáticos do coração e de vasos periféricos, resultando em bradicardia, diminuição da contratilidade cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica e retorno venoso⁴⁷. As doenças cardiovasculares são freqüentemente acompanhadas por uma ineficiente modulação barorreflexa que tem como conseqüência a redução na atividade inibitória com ativação adrenérgica crônica.

1.4.2 Sensibilidade do barorreflexo e risco cardiovascular

A disfunção no controle barorreflexo do coração foi inicialmente reportada após infarto do miocárdio. Dados experimentais, obtidos de um modelo animal em que foram estudados cães na fase pré e pós-infarto miocárdico de parede anterior, mostraram que em 70% dos animais, ao final do primeiro mês, o controle barorreflexo era significativamente reduzido enquanto nos trinta por cento restantes não havia alterações. Observou-se também que a ocorrência de arritmias letais foi muito mais freqüente naqueles com SBR em níveis mais baixos da distribuição normal e que o risco de desenvolver fibrilação ventricular era inversamente relacionado à SBR⁴⁸. Esses estudos experimentais levaram ao multicêntrico *Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction* (ATRAMI), cujos resultados demonstraram que a presença do reflexo vagal deprimido (SBR deprimida), obtido por meio da infusão endovenosa de fenilefrina, foi um preditor significativo de mortalidade cardíaca total, independente da função ventricular e da densidade das ectopias ventriculares⁴⁹. Esses resultados

definiram as implicações clínicas da análise da SBR na estratificação de risco de pacientes com infarto do miocárdio prévio. Evidências recentes relacionam o barorreflexo com a patogênese da hipertensão essencial, embora o valor prognóstico da SBR reduzida em pacientes hipertensos sem doença cardiovascular manifesta, ainda permaneça indefinido. Mais recentemente a SBR tem se mostrado preditora de mortalidade geral e morte súbita em pacientes hipertensos com insuficiência renal crônica⁵⁰.

Na doença de Chagas, a importância da medida da SBR foi verificada inicialmente em 14 pacientes, e os dados mostraram que a medida da SBR poderia ser usada para identificar um controle autonômico cardíaco deficiente não detectado pelos testes convencionais. Também foi observada a relação entre o grau da disfunção barorreflexa e o comprometimento orgânico do paciente⁵¹. Outro estudo, realizado por Marin-Neto em 1998, abordou o controle autonômico cardíaco e a função biventricular em pacientes chagásicos na fase inicial da doença por meio de angiografia por radionuclídeo, manobra de Valsalva, Tilt Test, e sensibilidade barorreflexa⁴². Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os pacientes na forma indeterminada e o grupo controle (saudáveis) quanto ao controle autonômico. Aqueles com comprometimento digestivo mostraram índices autonômicos deprimidos quando comparados ao grupo controle.

O reflexo mediado pelos receptores cardiopulmonares em pacientes chagásicos sem insuficiência cardíaca também está comprometido, como demonstrou Consolim-Colombo⁵².

De fato, alguns testes de função autonômica realizados em portadores assintomáticos da doença, incluindo medida da SBR são considerados úteis para identificar doença subclínica⁵³.

1.4.3 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e risco cardiovascular

A importância clínica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nasceu de observações iniciais realizadas em batimentos fetais, em que se verificou que alteração no intervalo entre os batimentos cardíacos precedia a angústia fetal⁵⁴. Desde então, o interesse pelo estudo da função autonômica na identificação de pacientes de risco em doenças cardíacas e não cardíacas tem aumentado, visto que foi observada uma relação estreita entre disfunção autonômica e mortalidade cardiovascular⁵⁵. Arritmias cardíacas são freqüentemente iniciadas ou ocorrem em pacientes com tônus simpático aumentado e tônus parassimpático diminuído, tendo sido proposto que a análise da VFC, particularmente dos efeitos parassimpáticos exercido sobre o nodo sinusal, pode potencialmente predizer mortalidade. No estudo ATRAMI, onde se avaliou o valor da VFC e da SBR como preditores de mortalidade em pacientes pós-infarto do miocárdio, e cuja fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a densidade de arritmia ventricular eram conhecidas, concluiu-se que a análise do reflexo vagal tem valor prognóstico significativo e que tal fato somava-se significativamente ao valor prognóstico da VFC.

Na doença de Chagas, evidências indicam que a VFC (SDANN e SDNN) encontra-se mais reduzida nos pacientes com taquicardia ventricular sustentada (TVS), em relação à àqueles com taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Adicionalmente, pacientes com taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e pNN50 deprimido apresentaram maior incidência de morte súbita em um registro de Figueiredo *et al.*, que analisou 61 pacientes com doença de Chagas e encontrou menores valores de rMSSD e pNN50 em relação ao grupo controle⁵⁶. Recentemente, Vasconcelos demonstrou que a disfunção autonômica cardíaca foi menos severa ou ausente em pacientes com forma indeterminada da doença que naqueles com manifestações já instalada⁵⁷, mas os resultados nessa forma crônica da doença apresentam-se de maneiras diversas, variando de padrões autonômicos normais a comprometidos.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar a sensibilidade do barorreflexo em pacientes com doença de Chagas, nas formas indeterminada (**Grupo I**) e arritmogênica com taquicardia ventricular não sustentada (**Grupo II**) e com taquicardia ventricular sustentada (**Grupo III**).

Objetivos secundários: Avaliar a associação entre a severidade da arritmia ventricular e o grau de comprometimento da sensibilidade do barorreflexo; determinar a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo nos diversos grupos e correlacionar com a sensibilidade do barorreflexo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

- População estudada

Foram selecionados 42 indivíduos com sorologia positiva para doença de Chagas confirmada pela presença de, pelo menos, duas reações sorológicas (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático – ELISA), procedentes na sua maioria do ambulatório do Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Unidade Clínica de Arritmia e Unidade de Miocardiopatias). O cálculo da amostragem foi realizado tendo como base uma menor incidência de disfunção do barorreflexo de 10% e uma maior incidência de 40% para realizarmos testes com 5% de significância e 80% de poder do teste.

Após receberem esclarecimentos e lerem as informações sobre o estudo, todos os voluntários selecionados deram o consentimento formal e escrito para participarem do protocolo de pesquisa, conforme as normas de ética vigentes para pesquisa em humanos. (Anexo A)

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP), sob o número 2647 / 05 / 067, e pela Comissão de Ética em Pesquisa para Análise de Projeto de Pesquisa

(CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 723/05.

Os indivíduos foram divididos em três grupos, a saber:

- a) **Grupo I (GI)** indivíduos portadores da **forma indeterminada** da Doença de Chagas.
- b) **Grupo II (GII)** pacientes chagásicos com arritmia ventricular complexa inclusive taquicardia ventricular não sustentada (**TVNS**)
- c) **Grupo III (GIII)** pacientes chagásicos com arritmia ventricular complexa e pelo menos um registro de taquicardia ventricular sustentada (**TVS**) espontânea.

Todos os indivíduos haviam sido submetidos à avaliação cardiológica preliminar com eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma, Holter de 24 horas e teste ergométrico, de acordo com a rotina do ambulatório.

A forma indeterminada da doença foi definida segundo critérios já estabelecidos: indivíduos assintomáticos em relação aos aparelhos cardiovascular e digestivo, com no mínimo, dois testes sorológicos positivos para doença de Chagas e com eletrocardiograma, estudo radiológico de tórax e exames contrastados de esôfago e cólon normais⁵⁸.

Os registros da arritmia ventricular para inclusão nos grupos II e III eram provenientes de traçados prévios de Holter 24h, eletrocardiograma de 12 derivações ou teste ergométrico.

Os indivíduos incluídos no Grupo II deveriam ter registro de, pelo menos, um episódio de taquicardia ventricular não sustentada, ou seja, no mínimo três batimentos ventriculares sucessivos, com frequência superior a 100 por minuto e duração inferior a 30 segundos, sem comprometimento hemodinâmico. Os voluntários incluídos no grupo III deveriam ter pelo menos um registro de taquicardia ventricular sustentada, ou seja, batimentos ventriculares sucessivos, com frequência superior a 100 por minuto e duração superior a 30 segundos com ou sem comprometimento hemodinâmico⁵⁹.

Foram critérios de exclusão:

- 1) Idade superior a 65 anos
- 2) ICC classe funcional (CF) III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA)
- 3) Ritmo cardíaco não sinusal
- 4) Pacientes com disfunção sinusal ou portadores de marcapasso cardíaco
- 5) Pacientes diabéticos insulínod dependentes
- 6) Pacientes em uso de medicações que alteram a resposta reflexa autonômica cardíaca e cuja suspensão não seria possível
- 7) Pacientes com pressão arterial superior a 160/90 mmHg

Um total de 12 pacientes foi excluído após avaliação preliminar: Três por estarem em CF III, dois por serem diabéticos e fazerem uso regular de insulina, cinco por apresentarem pausas significativas ao Holter de 24h e três por não tolerarem a retirada do beta bloqueador.

Dessa forma o grupo I constituiu-se de 16 indivíduos, 11 (68,75%) do sexo feminino e cinco (31,25%) do sexo masculino. O grupo II incluiu 19 pacientes sendo 17 com registro de TVNS ao Holter de 24horas e dois com registro prévio feito ao teste ergométrico, sendo 14 indivíduos do sexo feminino (73,68 %) e cinco do sexo masculino (26,32%). O grupo III incluiu sete pacientes dos quais cinco apresentavam registro de TVS no eletrocardiograma de 12 derivações e dois no Holter de 24horas. Destes, quatro (57,14%) eram do sexo feminino e três (42,86%) do sexo masculino. Observamos que 100% dos pacientes do grupo I eram assintomáticos, enquanto 84,2% do grupo II e 43% do grupo III apresentavam sintomas, sendo os mais freqüentes: palpitações, dispnéia e dor torácica. O sintoma síncope foi referido por dois indivíduos do grupo II. Dos sete indivíduos que foram incluídos no grupo III, três haviam apresentado TVS instável, que necessitou de cardioversão elétrica.

3.2 Métodos

3.2.1 Rotina geral do protocolo

Uma vez realizada a seleção dos voluntários, eram solicitados os exames laboratoriais, o eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax e os exames contrastados digestivos (no caso de indivíduos incluídos no GI). Uma data era marcada para a realização do experimento e era feito o agendamento do ecocardiograma e da eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (sistema Holter). Era orientada a suspensão de medicações em uso, como beta bloqueador, bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina e antagonistas da aldosterona, que deveriam estar suspensas por no mínimo três meias-vidas. Os voluntários eram orientados a comparecer no dia marcado ao Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela manhã, onde eram recepcionados e encaminhados ao Laboratório de Avaliação Autonômica da Unidade Clínica de Arritmia. Para a realização do experimento, os pacientes eram orientados a fazer leve jejum, sem cafeína, além de absterem-se de bebida alcoólica por 24 horas. Eram então submetidos à anamnese, voltada para informações relacionadas ao quadro clínico geral e interrogatório sucinto sobre órgão e aparelhos e ao exame físico quando eram aferidos peso (em Kg), altura (em cm), calculado o IMC (índice de massa corpórea em mg/kg^2)⁶⁰ e realizadas as medidas da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial sistólica (PAs) e diastólica (PAd)

pelo método auscultatório com esfignomanômetro de mercúrio. Em seguida os pacientes eram orientados a deitar-se em posição supina para ser realizado o exame clínico, incluindo a ausculta cardíaca e respiratória, a inspeção, percussão e palpação do abdome.

3.2.2 Monitorização cardiovascular

Após assumir a posição supina, o voluntário era orientado a relaxar e respirar regularmente. Obtendo-se um acesso venoso na região antecubital esquerda o qual era mantido permeável por meio de solução salina.

A monitorização cardiovascular não invasiva foi realizada pelo sistema *Task Force @ Monitor (CNSystems Medizintechnik GmbH, versão 2.2.12.0, Áustria)*⁶¹ que permite a aquisição de vários parâmetros gerados em tempo real e batimento a batimento. Os valores numéricos fornecidos foram referentes aos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca, de pressão arterial sistólica e diastólica e de sensibilidade barorreceptora, sendo a pressão arterial medida pela técnica de fotopletagemografia digital, descrita por Penaz⁶² e desenvolvida, posteriormente, por Wesseling⁶³ e o eletrocardiograma adquirido por meio de três eletrodos adesivos torácicos em alta resolução (1,000Hz) para análise dos intervalos entre as ondas R (intervalo RR). Um manguito digital de pressão contínua era posicionado circundando a falange média do terceiro e quarto quírodáctilo direito e outro, ao nível do antebraço esquerdo. As medidas oscilométricas da pressão arterial foram transformadas em valores absolutos para cada batimento

consecutivo. Os diversos sinais adquiridos eram dispostos na tela, e, ao final do procedimento, impressos ou armazenados em arquivo com formato de fácil conversão.



Figura 1 - Elementos da monitorização

3.2.3 Medida da sensibilidade do barorreflexo espontâneo

Após o período de repouso, eram obtidos 15 minutos consecutivos de registros contínuos de medidas de PAs e FC para análise da SBR espontâneo. A análise da SBR espontâneo foi realizada pelo método da sequência⁶⁴, que se baseia na identificação por programa de computador, no domínio do tempo, da ocorrência espontânea de seqüências de três ou mais batimentos consecutivos nos quais existiu um aumento progressivo da PAs e conseqüente prolongamento do intervalo RR ou uma diminuição progressiva da PAs e conseqüente encurtamento do intervalo RR. Para serem consideradas pelo programa, as modificações da PAs e do intervalo RR

devem ser maior ou igual a 1 mmHg e 5 ms, respectivamente. A todas as seqüências é aplicada uma regressão linear e uma média dos valores obtidos em todas as seqüências é calculada para cada paciente e representa a medida da SBR espontâneo (em ms/mmHg).

3.2.4 Medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga vasoativa

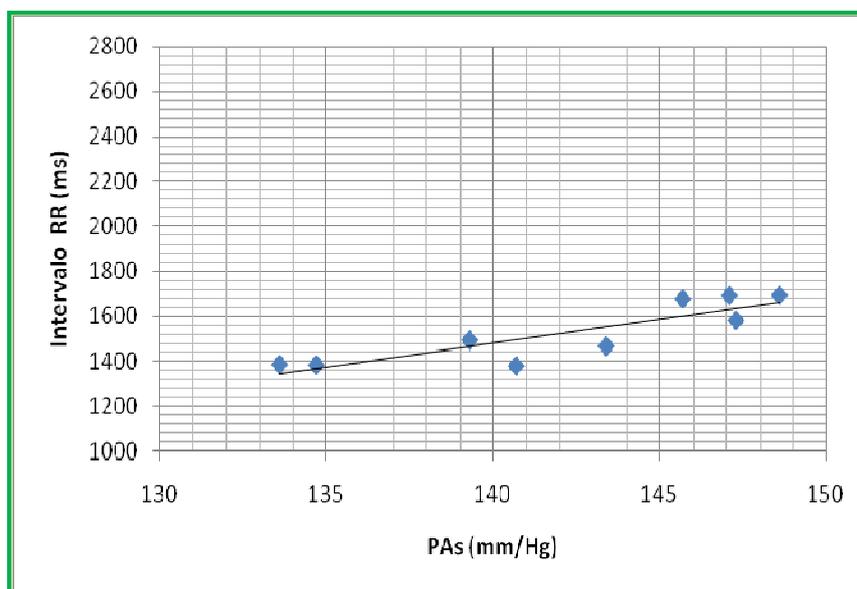
Vários estudos foram desenvolvidos para quantificar a atividade barorreflexa em humanos. Essa quantificação é obtida medindo-se as variações na frequência cardíaca (FC) em resposta a variações na pressão arterial induzida pela injeção de drogas vasoativas com mínima ação sobre o nodo sinusal, conforme descrito inicialmente por Smyth *et al.*⁶⁵. A angiotensina foi a droga vasopressora inicialmente usada, mas foi subseqüentemente substituída pelo uso da fenilefrina, um agonista alfa adrenérgico puro. O método da fenilefrina tem sido utilizado com frequência e permanece como padrão-ouro para avaliação da SBR^{66, 67, 68, 69, 70, 71}.

Método da fenilefrina

Após o registro da SBR espontâneo os voluntários eram mantidos sob monitorização contínua da pressão arterial (PA) e da FC conforme descrito anteriormente e então era feito, por via endovenosa, a infusão rápida (em 30 segundos) da fenilefrina na dose de 2 a 4 mcg/Kg, em pelo menos três *bolus* - com intervalos de no mínimo 10 min. - a fim de provocar aumento na pressão arterial sistólica de 15 a 40 mmHg⁷². Caso a pressão arterial

sistólica não aumentasse conforme o esperado (>15 mmHg), nova infusão era feita com incrementos de 25-50, até a dose máxima de 10mcg/kg.

Dada à rapidez da resposta vagal, a relação entre pressão arterial sistólica e intervalo RR é linear. Assim, consecutivos valores de pressão arterial sistólica e correspondentes mudanças nos intervalos RR (com retardo de um batimento) são plotados, tendo como resultado a inclinação de uma reta de regressão linear. A força dessa associação linear é abordada pelo coeficiente de correlação de Pearson's (r). Um coeficiente $r >$ ou igual a 0.7 era considerado para análise. A medida da sensibilidade do barorreflexo considerada (expressa em ms/mmHg) equivale à média calculada dos valores obtidos nas infusões com maior reprodutibilidade para cada paciente (método semi-automático).



Nota: SBR= 3,29ms/mmHg $r=0,85$ $p=0,00$

Figura 2 – Exemplo gráfico da medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR).

3.2.5 Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A monitorização eletrocardiográfica de 24 horas para a análise da VFC foi realizada utilizando-se um gravador digital de três canais, modelo *Diagnostic Monitoring Systems* (DMS) versão Suprima 11.2.0022a (edição outubro 2004). Um mínimo de 18 horas de registro livre de artefatos foi exigido para que o exame fosse elegível para o estudo. Somente ciclos RR com batimentos de morfologia considerada normal, nos quais a duração do ciclo estivesse dentro de 25% da duração do ciclo precedente, foram incluídos para análise da variabilidade, sendo assim abolidos os batimentos ectópicos e artefatos⁷³. Essa análise é realizada automaticamente pelo software de análise digital (*Cardios Scans Premier, DMS*) como exemplificado na figura 3.

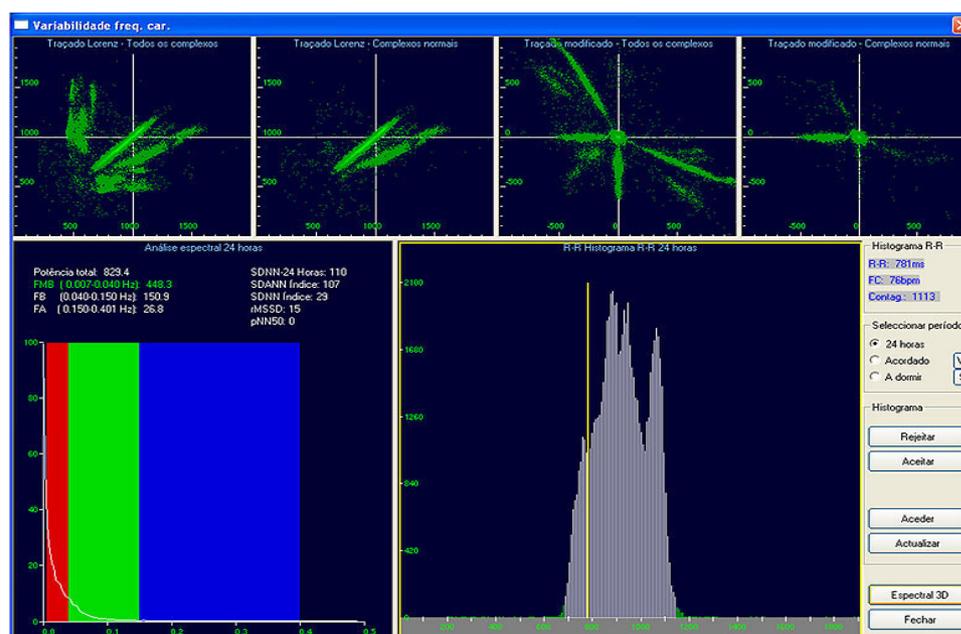


Figura 3 - Representação gráfica: análise da VFC no software de análise digital

Também foram registradas ao Holter de 24 horas as ocorrências de extra-sístoles supraventriculares e ventriculares (isoladas, em pares ou salvas), taquicardias ventriculares não sustentadas, taquicardias ventriculares sustentadas e bradiarritmias. A densidade da ectopia ventricular foi considerada significativa se maior de 10 extra-sístoles por hora e como pausas significativas, as maiores de 3 segundos⁵⁹. Um questionário para registro das atividades e dos sintomas foi disponibilizado e todos os pacientes foram orientados a respondê-lo.

Como padrão, foi obtido traçado em três canais:

- Ch (1) correspondente a derivação V5
- Ch (2) correspondente a derivação V1
- Ch (3) correspondente a derivação AVF

O método usado para análise da variabilidade da frequência cardíaca foi o domínio do tempo, utilizando-se os índices extraídos das variações temporais dos ciclos em milissegundo (ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos subjacentes (%), como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Parâmetros usados para o cálculo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

Índice	Unidade	Descrição
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos NN
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos NN em todos os segmentos de 5 minutos de todo o período de monitorização
SD	ms	Desvio padrão das diferenças entre intervalos NN adjacentes
RMSSD	ms	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes
pnn50	%	Percentual das diferenças entre os intervalos NN que são maiores que 50ms.

Extraído de Sztajzel, 2004

3.2.6 Ecocardiograma bidimensional com Doppler

Por meio da ecocardiografia modo M e bidimensional foram aferidas as dimensões das cavidades esquerdas do coração, todas expressas em milímetros (mm): diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), o diâmetro do átrio esquerdo (DAE) e calculada a fração de ejeção (FEVE) (%) pelo método de Teichholz⁷⁴, sendo também registrada a presença ou não de aneurisma apical. O equipamento utilizado para a realização do exame foi o padronizado pelo Instituto do Coração da FMUSP.

3.2.7 Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos

Os exames laboratoriais incluíam: hemograma completo (método: contador eletrônico automatizado + avaliação morfológica em esfregaços corados), creatinina (método *jaffe*, colorimétrico), dosagem do hormônio estimulante da tireóide (método: imunoenensaio por quimiluminescência automatizado), glicemia de jejum (método enzimático, automatizado) e foram realizados conforme a padronização do Laboratório do Instituto do Coração da FMUSP.

O eletrocardiograma de 12 derivações clássicas foi analisado conforme as Diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma, da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷⁵.

O estudo radiológico do tórax, e o estudo contrastado do esôfago e cólon, foram analisados conforme a padronização do Instituto do Coração, da FMUSP.

3.3 Análise estatística

- Análise estatística dos dados

Os dados foram organizados em tabelas e gráficos. Foi realizada uma análise estatística descritiva sendo calculados na maioria das vezes os valores mínimos, máximos, média, mediana e desvio padrão das variáveis quantitativas e em seguida uma análise inferencial.

Para a análise estatística inferencial, primeiramente foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov com o objetivo de analisar a normalidade da variável SBR, e o teste de Levene, para verificar a igualdade das variâncias dos três grupos. A comparação das médias dos grupos foi feita por meio do teste F de Snedecor (ANOVA) e as comparações múltiplas pelo teste de Tukey (variâncias iguais) ou o de Games-Howell (variâncias desiguais). Já a análise de pares foi realizada por meio do teste t de student.

A associação entre variáveis contínuas foi realizada pelo coeficiente de correlação linear de Pearson (r) e a associação entre as variáveis categóricas foi feita pelo teste χ^2 ou de máxima verossimilhança. Adicionalmente calcularam-se as *Odds Ratio* (OR) com seus respectivos intervalos de confiança (IC_{95%}) para TVS e prováveis fatores influenciadores de seu aparecimento e aplicada análise de regressão logística.

Para todas as análises estatísticas inferenciais foram consideradas estatisticamente significantes aquelas com $p < 0,05$. Os dados foram processados no software SPSS versão 14.0.

Foram consideradas estatisticamente significantes as análises com $p < 0,05$. Os dados foram processados no software SPSS versão 14.0.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

4.1.1 Características clínicas

O Grupo I era constituído por 16 indivíduos, 11 (68,8%) do sexo feminino e cinco (31,2%) do sexo masculino, o Grupo II, por 19 indivíduos, 14 do sexo feminino (73,7 %) e cinco do sexo masculino (26,3%) e o Grupo III incluiu sete pacientes dos quais quatro (57,1%) eram do sexo feminino e três (42,9%) do sexo masculino. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição por sexo. O Gráfico 1 demonstra esses resultados.

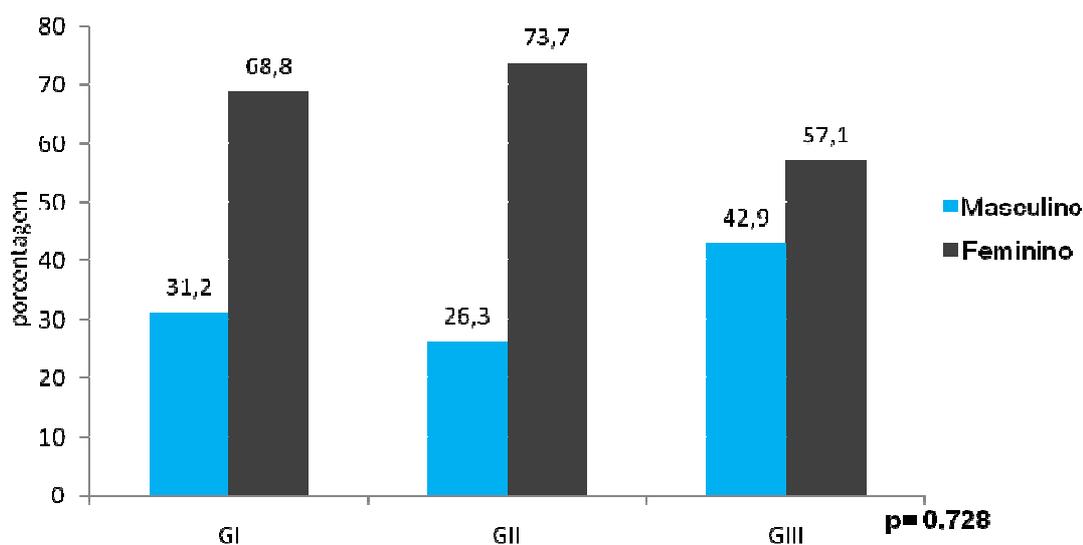


Gráfico 1 – Características da população estudada quanto à distribuição por sexo

A idade dos indivíduos estudados variou de 29 a 64 anos. O Grupo I apresentou uma média de 49,5 anos, o Grupo II ,de 50,26 anos, e o Grupo III ,de 41,86 anos. Essa diferença mostrou-se significativa conforme indica a Tabela 2. Também houve diferença entre os grupos no que se refere à Fc, sendo menor a média encontrada no GIII. Os grupos foram semelhantes quanto às seguintes características clínicas: raça, IMC, PAs e PAd .

Tabela 2 – Dados clínicos da população estudada (n=42)

	GI	GII	GIII	P
Idade (anos)	49,50 ±6,70	50,26 ± 7,65	41,86 ± 7,66	0, 037
IMC (kg/m ²)	25,70 ± 3,09	26,50 ± 4,09	23,67 ± 5,55	0, 293
Raça (B/NB)	(16/00)	(18/01)	(7/00)	-
PAs (mm Hg)	115,94±14,74	117,26± 14,74	117,14± 7,55	0, 943
PAd (mm Hg)	75,00 ± 8,16	76,58±8,17	71,43±12,15	0, 431
Fc (bpm)	70,99 ±6,29	68,53±9,31	58,43±7,20	0,003

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III; IMC: Índice de massa corpórea; PAs: Pressão arterial sistólica; Pad: Pressão arterial diastólica; Fc: Frequência cardíaca

Como pode ser observado no Gráfico 2, apenas dois indivíduos encontravam-se em classe funcional II (NYHA).

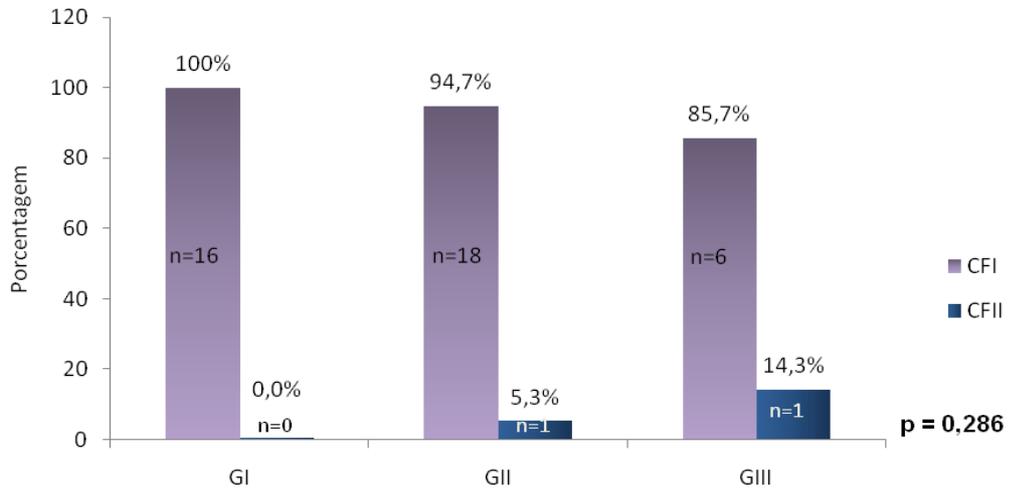


Gráfico 2 – Caracterização dos grupos quanto à CF I ou CFII (NYHA)

Noves dos indivíduos incluídos no estudo (três indivíduos do grupo II e seis do grupo III) eram tratados com amiodarona. A Tabela 3 apresenta a dose usada na data do exame.

Tabela 3 – Distribuição do uso e dose de amiodarona na população estudada

Droga	GI (n = 16)	GII (n = 19)	GIII (n=7)	P
	n(%)	n(%)	n(%)	
Amiodarona 200 mg/d	0(0%)	3 (15,8%)	3 (42,9%)	0,016
Amiodarona 400 mg/d	0(0%)	0(0%)	3 (42,9%)	0,002

Nota: valores expressos em porcentagem (%); GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III; n:número.

As alterações mais freqüentes encontradas nos registros eletrocardiográficos dos indivíduos dos Grupos II e III estão apresentadas na tabela 4. Observa-se a predominância do bloqueio de ramo direito (BRD) e do bloqueio divisional ântero-superior (BDAS).

Tabela 4 – Características eletrocardiográficas dos indivíduos incluídos nos GII e GIII

Eletrocardiograma	n	%
BRD	13	31,0
BDAS	9	21,4
ZEI	6	14,3
SAE	2	4,8
BRE	1	2,4
SVE	1	2,4

Nota: valores expressos em porcentagem (%); BRD: bloqueio de ramo direito; BDAS: bloqueio divisional antero superior; ZEI: zonas eletricamente inativas; SAE: sobrecarga atrial esquerda; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; n: número.

4.1.2 Ecocardiograma

A comparação dos valores médios das variáveis FEVE, DDVE, DSVE e DAE mostraram diferença significativa entre os grupos, conforme mostra a Tabela 5. Os valores estão expressos como média \pm desvio padrão.

Tabela 5 – Distribuição das variáveis ecocardiográficas nos grupos estudados

Grupos	GI	GII	GIII	<i>p</i>
Variáveis	M ± DP	M ± DP	M ± DP	
FEVE (%)	68,63 ± 8,29	59,37 ± 13,08	44,86 ± 14,98	<0, 0001
DDVE (mm)	48,13 ± 4,09	52,95 ± 6,74	59,29 ± 7,45	0, 001
DSVE (mm)	30,50 ± 3,46	36,79 ± 8,46	44,86 ± 8,74	<0, 0001
DAE (mm)	33,94 ± 3,15	36,21 ± 5,77	36,14 ± 5,46	0, 357

Nota valores expressos em média ± desvio padrão; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo

Observou-se significância estatística quando se comparou os GI e GIII quanto ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) ($p=0,001$). Quando comparados os três grupos quanto ao diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), observou-se que os mesmos diferiram entre si.

Em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), foi observado que houve diferença estatística quando comparados os grupos I e III ($p=0, 000$) e os grupos II e III ($p=0,02$).

4.1.3 Arritmias ventriculares ao Holter de 24horas.

O Gráfico 3 mostra a distribuição e densidade das extra-sístoles ventriculares (EV) observadas à análise do Holter 24 horas. Observou-se que a maior densidade de ectopias ventriculares esteve associada ao grupo II.

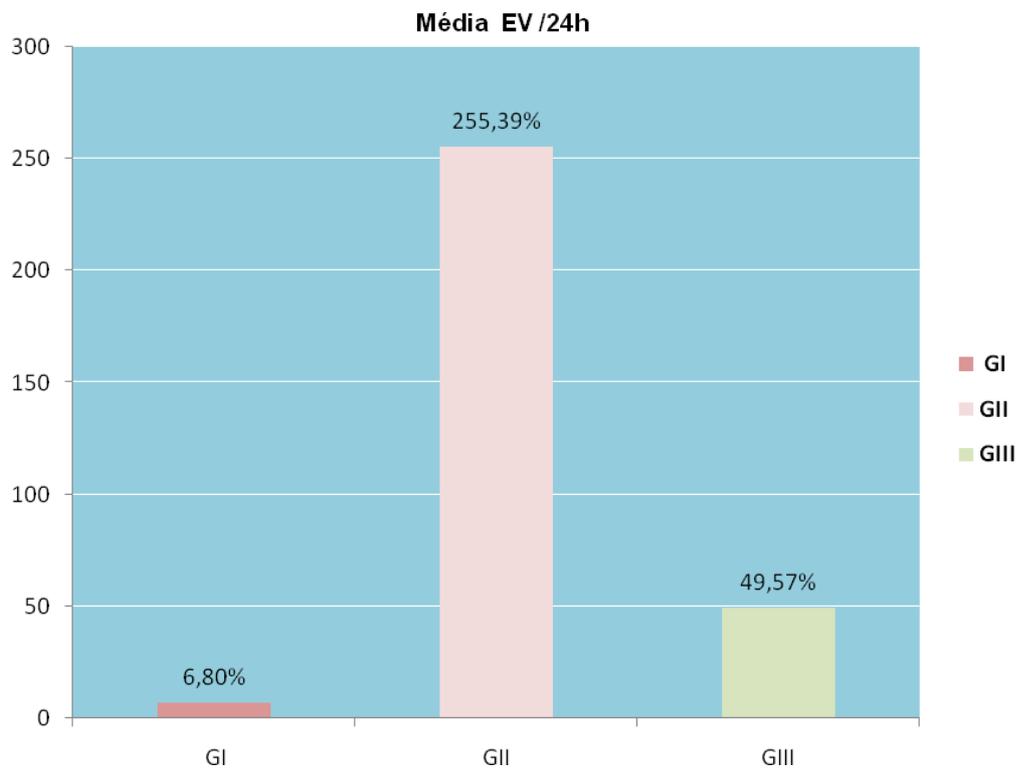


Gráfico 3 – Distribuição das extra-sístoles ventriculares (EV) nos grupos estudados (%)

4.2 Avaliação autonômica

4.2.1 As medidas da sensibilidade do barorreflexo espontâneo

A Tabela 6 mostra as características dos grupos estudados quanto às medidas da SBR espontâneo.

Tabela 6 – Caracterização dos grupos estudados quanto à medida da sensibilidade do barorreflexo espontâneo (ms/mmHg)

Medidas descritivas				
Grupo	n	Média ± DP	Mínimo	Máximo
GI	13	13,38 ± 5,08	6,34	23,32
GII	18	12,95 ± 4,29	5,93	21,04
GIII	5	9,54 ± 3,63	3,25	12,21

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: grupo I; GII: Grupo II; GIII: Grupo III $p=0,265$

Ressalta-se que não houve diferença estatística entre os grupos estudados quanto à SBR espontânea, embora menores valores tenham sido encontrados no GIII.

4.2.2 As medidas da sensibilidade do barorreflexo (SBR)

Observou-se diferença estatística significativa entre os grupos no que diz respeito à avaliação da sensibilidade do barorreflexo (SBR) em resposta à droga (fenilefrina). Note-se que o grupo GIII apresentou menor valor de medida de sensibilidade do barorreflexo quando comparado aos demais. A Tabela 7 traz esses resultados.

Tabela 7 – Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga (ms/mmHg)

Medidas descritivas				
Grupo	n	Média ± DP	Mínimo	Máximo
GI	16	15,23 ± 7,61	6,12	30,27
GII	19	11,84 ± 6,62	3,08	27,65
GIII	7	6,09 ± 3,38	2,78	10,84

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III ***p= 0,01***

Após comparação múltipla entre os grupos, verificou-se diferença estatística significativa entre o GI e GIII ($p=0,01$). Porém não foi observado diferença entre os GI e GII.

4.2.3 Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e da sensibilidade do barorreflexo espontâneo.

Como pode ser observado na Tabela 8, não houve diferença estatística entre a média da sensibilidade barorreflexa induzida por droga (fenilefrina) e da sensibilidade barorreflexa espontâneo. Ressalta-se que não foi possível registrar a medida da SBR espontâneo em seis indivíduos, sendo três do GI, um do GII e dois do GIII.

Tabela 8 – Medidas descritivas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) induzido por droga e da sensibilidade do barorreflexo espontâneo (ms/mmHg)

	Grupo(n)	Média ± DP	Mínimo	Máximo	p
SBR					0,01
	GI (16)	15,23 ± 7,61	6,12	30,27	
	GII (19)	11,84 ± 6,62	3,08	27,65	
	GIII ((7)	6,9 ± 3,38	2,78	10,84	
SBR espontâneo					0,26
	GI(13)	13,38± 5,08	6,34	23,32	
	GII(18)	12,95 ± 4,29	5,93	21,04	
	GIII(5)	9,54 ± 3,63	3,25	12,21	

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; SBR: sensibilidade do barorreflexo; SBR espontâneo: sensibilidade do barorreflexo espontâneo; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III

4.2.4 As medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada no domínio do tempo. Verificou-se que na análise dos índices de VFC, os valores médios das variáveis avaliadas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, embora tenham sido observados menores médias de pNN50 ($6,91 \pm 5,23\%$) no GIII. A Tabela 9 mostra esses resultados.

Tabela 9 – Distribuição de valores (média e desvio padrão) das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisados ao Holter de 24 horas nos grupos estudados

Variáveis	Grupo	Medidas		Descritivas		P
		n	Média ± DP	Mínimo	Máximo	
SDNN (ms)	GI	13	134,23 ± 34,76	62	176	0,94
	GII	19	138,16 ± 38,84	67	223	
	GIII	7	138,46 ± 29,73	98	178	
pNN50 (%)	GI	13	7,00 ± 7,10	0,0	24,0	0,30
	GII	19	10,92 ± 9,10	0,8	30,0	
	GIII	7	6,91 ± 5,23	0,0	16	
rMSSD (ms)	GI	13	28,46 ± 9,10	13	44	0,15
	GII	19	36,32 ± 15,52	16	62	
	GIII	7	27,57 ± 10,04	12	44	

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: grupo III;

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN; pNN50: percentual das diferenças entre os intervalos NN > de 50ms;

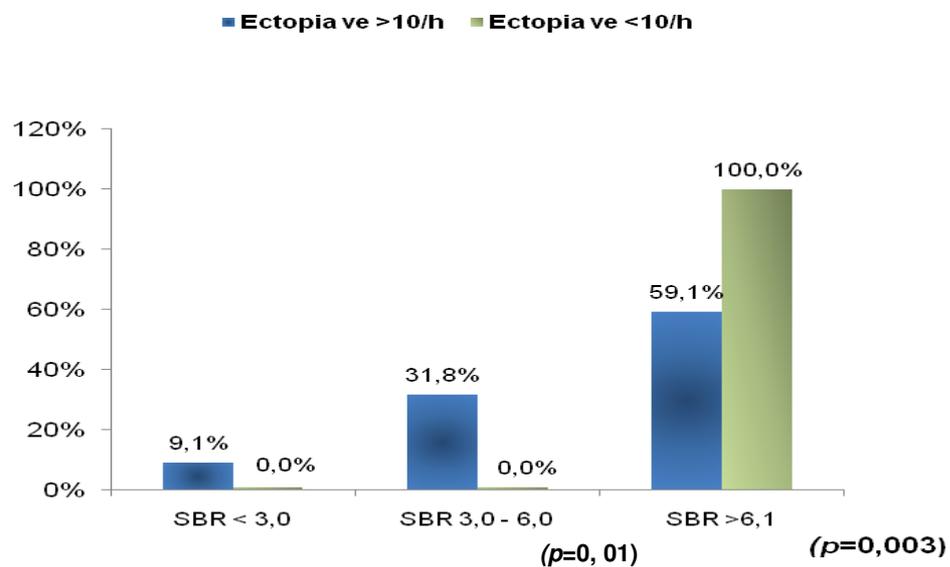
rMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN adjacentes.

4.3 As Correlações

Foi utilizado o coeficiente de correlação *r* de *Pearson* para análise de correlação entre as variáveis.

4.3.1 A correlação entre medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e densidade de arritmias ventriculares registradas ao Holter de 24h.

Quando foram correlacionadas a SBR e a densidade de ectopias ventriculares observou-se que no subgrupo com medida de sensibilidade do barorreflexo moderadamente deprimida (3,0-6,0 ms/mmHg) houve maior densidade de ectopias ventriculares ($p=0,01$). Observou-se também uma associação positiva entre baixa densidade de ectopia ventricular e SBR preservada ($p=0,003$).

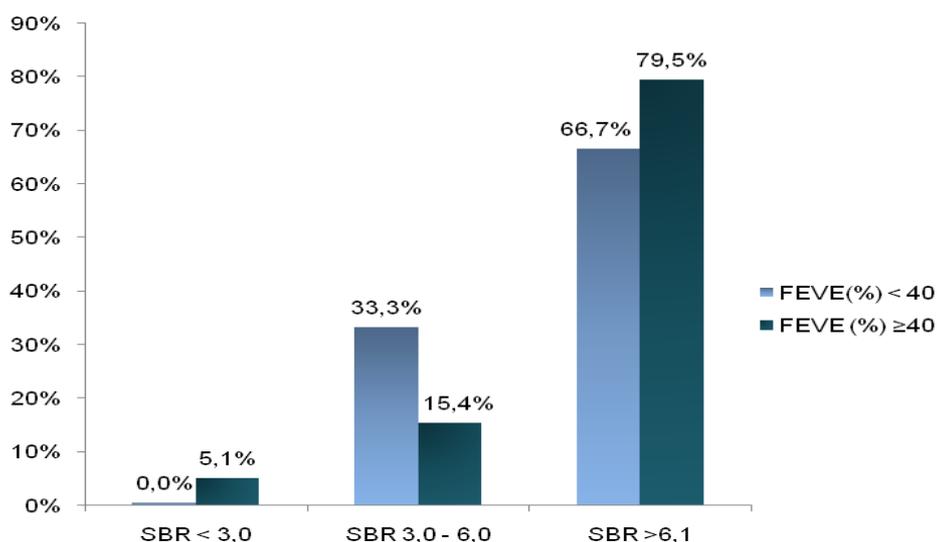


Nota: SBR: Sensibilidade barorreflexa; Ectopia VE > 10/h: ectopia ventricular maior que 10 por hora; Ectopia VE < 10/h: ectopia ventricular menor que 10 por hora.

Gráfico 4 – Correlação entre medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e densidade de arritmias ventriculares

4.3.2 A correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

O Gráfico 5 mostra que os pacientes que se encontravam com SBR preservada ($>6,1$ ms/mm Hg) não diferiram quanto à FEVE se $<$ ou $\geq 40\%$, cujos valores foram respectivamente 66,7% e 79,5% ($p=0,62$). Também não foi significativa a correlação entre aqueles com SBR moderadamente deprimida (3,0-6,0 ms/mmHg) e FEVE $<$ ou $\geq 40\%$, cujos valores foram respectivamente 15,4% e 33,3% ($p=0,46$), indicando que uma variável não está influenciando a outra.

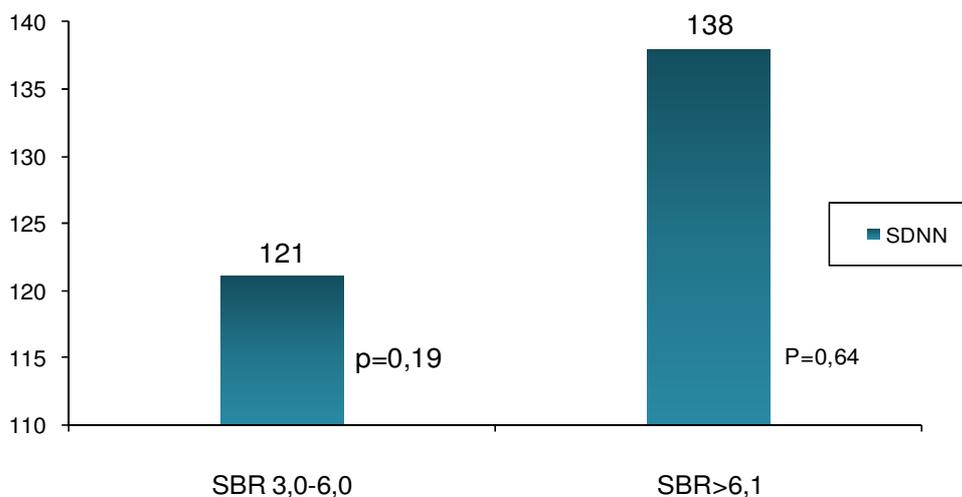


Nota: SBR: sensibilidade do barorreflexo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Gráfico 5 – Correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

4.3.3 A correlação entre a medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e o índice de VFC (SDNN)

O Gráfico 6 traz a correlação entre o índice de variabilidade da frequência cardíaca SDNN (ms) e a SBR (ms/mmHg) mostrando que não foi significativa essa associação, embora tenha sido observado nível maior de SDNN no grupo com SBR preservada ($SBR > 6,1$). O índice SDNN foi de $121,14 \pm 28,02$ (média \pm DP) ($p=0,19$) no subgrupo com SBR entre 3,0 e 6,0 ms/mmHg e no subgrupo com SBR preservada ($>6,1$ ms/mmHg) foi de $138,33 \pm 36,30$ (média \pm DP) ($p=0,64$).



Nota: SBR: Sensibilidade do barorreflexo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN

Gráfico 6 – Correlação entre a sensibilidade do barorreflexo (SBR) e o índice de VFC (SDNN)

4.3.4 A correlação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função ventricular esquerda (FEVE)

A Tabela 10 mostra que no subgrupo com FEVE < 40, o índice SDNN apresenta valor médio significativamente mais baixo, mas ressalta-se que estes valores estão dentro de parâmetros considerados normais. Nos outros índices não observa-se diferenças estatísticas.

Tabela 10 – A correlação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função ventricular esquerda (FEVE).

	FEVE<40	FEVE≥40	
Variáveis	Média±DP	Média±DP	
SDNN	97±29,51	140,23±33,88	<i>p</i> *
pNN50	9,3±5,89	8,86±8,18	<i>p</i> **
rMSSD	36,33±6,65	31,78±13,57	<i>p</i> ****

*(p**=0,03) (*p***=0,92) (*p*****=0,57)

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN; pNN50: percentual das diferenças entre os intervalos NN > de 50ms; rMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN adjacentes.

4.4 Análise bivariada e modelo de regressão logística

Foi realizada uma análise bivariada incluindo os possíveis fatores influenciadores do aparecimento de TVS e então foram determinados a OR (*Odds Ratio*) e o IC_{95%} (Intervalo de confiança) de cada variável, conforme apresentado na tabela 11. Considerou-se para a análise inicial, as variáveis com valor de $p < 0,20$ (SBR, FEVE, EV/24h e DDVE).

Tabela 11 - Odds Ratio (OR) com seus respectivos IC_{95%} (intervalos de confiança) para TVS e prováveis fatores influenciadores

	TVS		OR	IC 95%	P
	Sim (n)	Não (n)			
SBR			8,0	(1,36 - 47,02)	0,012
<6,0	4	5			
≥6,1	3	30			
FEVE			13,6	(1,03 - 179,03)	0,108
<40%	2	1			
≥40%	5	34			
EV/24horas			6,0	(0,64 - 55,66)	0,084
>10/hora	6	16			
≤10/hora	1	16			
pNN50			0,88	(0,14 - 5,33)	0,88
<4%	2	10			
≥4%	5	2			
rMSSD			1,51	(0,29 - 7,86)	0,622
<30ms	4	15			
≥30ms	3	17			
DDVE			8,0	(1,36 - 47,02)	0,012
>56ms	4	5			
<56ms	3	30			

Nota: OR:Odds Ratio;IC 95%:Intervalo de confiança; SBR: sensibilidade do brarorreflexo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EV/24horas: extra-sístoles ventriculares em 24horas; pNN50:percentual das diferenças entre os intervalos NN >de 50ms; rMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN adjacentes DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

Ao se aplicar o modelo de regressão logística, observou-se que somente a SBR e o DDVE influenciaram o aparecimento da TVS ($p=0.028$) como mostra a tabela 12.

Tabela 12 - Regressão logística

Variáveis	OR	P
SBR	14,25	0,028
DDVE	14,25	0,028

Nota: OR:Odds Ratio; SBR: sensibilidade do brarorreflexo;DDVE:diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A morte súbita é a principal causa de morte na doença de Chagas, correspondendo de 55 a 65% dos casos⁷⁶. A incidência em pacientes não hospitalizados é estimada em 24 /1.000 pacientes ao ano⁷⁷. Diante desse cenário, é de interesse observar que parte destas mortes súbitas ocorre em pacientes com função ventricular esquerda normal ou próxima do normal, o que leva a se acreditar que fatores desestabilizadores do substrato arritmogênico exercem um importante papel nestes eventos. Sabe-se que o risco de morte súbita não é o mesmo para todo o chagásico.

Evidências demonstram a participação do SNA, principalmente a depressão da atividade parassimpática, como fator contribuinte na gênese de arritmias diversas em presença de cardiopatia isquêmica⁷⁸. Dessa forma, insiste-se na necessidade de se identificar precocemente quais os pacientes no contexto da cardiopatia chagásica crônica apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de eventos arrítmicos complexos que, em sua grande maioria, são responsáveis pelo evento fatal⁷⁹.

Acredita-se que a avaliação autonômica identifique grupos distintos de risco, entre pacientes chagásicos que apresentam as formas crônicas da doença: indeterminada (GI) e arritmogênica com TVNS (GII) e TVS (GIII).

Os dados apresentados neste estudo demonstram que os três grupos de pacientes não diferiam quanto à maioria das características clínicas

avaliadas, no entanto, intrigantemente, foi observada que a média de idade do GIII (41,86 anos) foi menor que a do GI (49,50 anos) e a do GII (50,26anos). É conhecido que, com o aumento da idade, a atividade vagal diminui em indivíduos normais. Nos casos aqui aludidos, pacientes do grupo III, embora mais jovens, e talvez com menor tempo de exposição à doença, apresentavam atividade parassimpática mais comprometida. Tendo como referência a população do Estudo ATRAMI⁴⁹, que englobou 1.284 pacientes com infarto do miocárdio recente, nos quais a VFC foi quantificada por meio do SDNN e a medida da SBR pelo método da fenilefrina, a medida da SBR não teve valor prognóstico no subgrupo com idade superior a 65 anos. No entanto, teve um forte poder estatístico no subgrupo de pacientes mais jovens. Por isso, a idade avançada foi critério de exclusão na nossa população. Tais achados certamente traduzem uma forma de identificar pior evolução da doença, já que os pacientes do grupo III apresentavam manifestação clínica mais grave, embora sendo mais jovens, apesar da adequada classe funcional e da função ventricular relativamente preservada.

O eletrocardiograma desempenha importante papel no diagnóstico da cardiopatia chagásica, como já demonstrado em estudos epidemiológicos prévios⁸⁰. Neste estudo, quando foram avaliados os GII e GIII, as alterações eletrocardiográficas mais frequentes foram o BRD, o BDAS e zonas eletricamente inativas (ZEI), sendo esses achados concordantes com a literatura, que mostra que o BRD é a alteração mais característica, além de ter alto valor preditivo positivo e ser raro em indivíduos soronegativos abaixo de 50 anos⁸¹. Entretanto, esta manifestação eletrocardiográfica foi

semelhante nos GII e GIII, não identificando entre os pacientes com a forma arritmogênica, aqueles com maior risco de desenvolverem arritmias sustentadas.

Os dados revelaram, pela análise isolada das variáveis FEVE, DDVE, DSVE e DAE que, embora a função ventricular permanecesse preservada na grande maioria dos pacientes estudados, as médias de FEVE foram menores no GIII quando comparadas ao GI e ao GII, o mesmo ocorrendo em relação ao DDVE. Certamente, a evolução dinâmica da doença envolve tanto a deterioração da função autonômica, quanto o comprometimento progressivo estrutural do miocárdio. Desconhece-se o quanto estes dois fatores desenvolvem-se em concomitância ou de forma independente. Para melhor esclarecimento, estudos que avaliam mais detalhadamente a interdependência entre o grau de injúria estrutural e funcional autonômica estão sendo realizados na unidade.

- Análise da função autonômica cardíaca

Sensibilidade do barorreflexo induzido pela fenilefrina

Neste estudo, a sensibilidade do barorreflexo induzido por droga esteve significativamente reduzida no subgrupo de pacientes com arritmia de maior complexidade, no caso taquicardia ventricular sustentada (GIII).

Ressalte-se que essas alterações do barorreflexo foram demonstradas em pacientes na sua grande maioria em classe funcional (CF) I NYHA.

Embora alterações na sensibilidade barorreflexa cardíaca já seja conhecida de longa data, somente nas últimas décadas foi reconhecida como marcador de risco cardiovascular. As primeiras evidências clínicas vieram de um estudo realizado em 78 pacientes após infarto do miocárdio⁶⁶, que foram avaliados quanto à SBR e seguidos por 24 meses. Dos sete óbitos que ocorreram no período de seguimento, todos tinham barorreflexo bastante deprimido. Mas, somente após o multicêntrico ATRAMI⁴⁹, o método consolidou-se como marcador independente de risco em isquêmicos. Desde então tem sido largamente empregado para estratificação de risco em diversas populações, tais como, hipertensos, diabéticos e miocardiopatas dilatados.

No contexto da cardiopatia chagásica crônica, o envolvimento do sistema nervoso autônomo, tanto simpático como parassimpático, já foi bem demonstrado histopatologicamente e funcionalmente. Mas apenas poucos estudos empregaram a SBR como marcador autonômico nessa população e não se tem conhecimento da sua aplicação na estratificação de risco de eventos arrítmicos de chagásicos crônicos. Sabe-se que a disfunção autonômica é mais exuberante nas formas cardio-digestiva e digestiva⁵¹. Já na forma indeterminada da doença, o estudo da função autonômica tem resultados conflitantes e variam desde somente acometimento simpático, mas, sobretudo, parassimpático⁸², até nenhum comprometimento. Junqueira Júnior, em 1985⁵¹, demonstrou que a SBR era significativamente mais baixa

em 14 pacientes chagásicos do que no grupo controle (normais), mas quando apenas pacientes com as formas indeterminada e digestiva da doença foram estudados, a SBR foi normal. Já em 2004, Villar *et al.*⁵⁵, estudando 31 pacientes chagásicos assintomáticos, sendo um grupo com alterações ao eletrocardiograma e o outro sem alterações, concluiu que a disfunção cardio-vagal pode ser documentada precocemente pela medida da SBR, mesmo naqueles sem alteração do ECG, demonstrando que a avaliação autonômica cardíaca pode ser útil na identificação de doença subclínica.

Marin Neto, em 1998⁴², em um estudo com 31 pacientes chagásicos em fase inicial da doença, estudou o controle autonômico cardíaco e a função biventricular por meio da angiografia por radionuclídeo, manobra de Valsalva, *Tilt Test* e SBR. Seus resultados demonstraram que a disfunção autonômica cardíaca é proeminente em pacientes com a forma digestiva, mas não na forma indeterminada da doença. Em nossa casuística, pacientes com a forma indeterminada apresentaram medida da SBR preservada.

Sensibilidade do barorreflexo espontâneo

Nossos dados revelaram que, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,26$), observou-se uma tendência a um maior comprometimento da SBR espontânea no grupo GIII. Apesar de ser apenas uma tendência, acreditamos que essa diferença deva ser valorizada. Ainda, considerando-se os grupos I, II e III poder-se-ia inferir, a partir dos resultados

da SBR espontânea obtida, que uma progressão do comprometimento autonômico acompanha a progressão da doença e a gravidade da apresentação clínica.

Como vantagem do método, pode-se citar que o mesmo advém de medidas padronizadas, automáticas e computadorizadas, o que praticamente elimina as variações de aferição intra e inter-observador, além de ser um método simples e de fácil obtenção.

O método da sequência utilizado para a determinação da SBR espontânea foi a metodologia aplicada neste estudo. Segundo Parlow *et al.*⁶⁴, o método reflete primariamente o controle barorreflexo da atividade cardíaca vagal, porque a maioria das sequencias têm extensão menor do que seis batimentos e tem sido proposto como uma alternativa confiável para determinar a SBR em normais⁸³ e em pacientes hipertensos⁸⁴. Mas, apesar de uma forte associação linear, a concordância entre medidas espectrais e fenilefrina na estimação da sensibilidade do barorreflexo é fraca. Acredita-se que a influência da resposta barorreflexa sobre o nó sinusal seja diferente entre as distintas metodologias⁸⁵. A utilização de drogas vasoativas pode provocar alterações mecânicas da parede da artéria onde se localizam os barorreceptores e resultar em um estímulo mais intenso e menos fisiológico da adaptação reflexa da FC frente a uma mudança da PA⁶⁴. Com o uso da droga vasoativa, alterações relativamente maiores de PA são observadas, podendo alterar não somente a porção linear da curva estímulo-resposta, mas também atingir as porções onde a atividade do barorreceptor se aproxima da saturação, momento em que SBR

é menor⁶⁴. Outro fator contribuinte refere-se ao fato de que as mudanças de PA nas medidas espontâneas são de amplitudes menores, fazendo com que o método não consiga avaliar a função barorreflexa em toda a sua extensão⁶⁴. Por este motivo, as duas técnicas são consideradas não excludentes, mas complementares na avaliação da função barorreflexa.

Variabilidade da frequência cardíaca

O desafio de elucidar o real papel do envolvimento do SNA na patogênese da cardiopatia chagásica crônica tem atravessado décadas e permanece atual na medida em que se acumulam evidências favoráveis a esse acometimento.

Neste estudo, a análise comparativa da VFC nos três grupos não demonstrou diferença significativa. Mas, ao serem analisados os grupos separadamente, observou-se que o GIII apresentou os menores valores do índice pNN50 quando comparado aos demais, traduzindo um maior comprometimento autonômico parassimpático nesse grupo. Quando avaliado isoladamente o índice rMSSD, observou-se que a média do GI e do GIII encontrava-se abaixo de 30ms, valor esse indicativo, na literatura, de depressão vagal⁸⁶. Os índices pNN50 e RMSSD são medidas que estimam as variações a curto prazo dos intervalos RR considerados normais, pelo fato de se basearem em comparações de batimentos sucessivos e representarem, essencialmente, a atividade vagal⁸⁶.

Em um estudo foram analisados 61 pacientes com a forma crônica da doença de Chagas, sem envolvimento cardíaco, por meio da VFC no domínio do tempo e da frequência, Ribeiro *et al.* encontraram uma redução nos valores de pNN50 e rMSSD em relação ao grupo controle, concluindo que uma disautonomia parassimpática precede a disfunção ventricular⁸⁷. Da mesma forma, Rassi Jr *et al.*⁸⁸ demonstraram a presença de disfunção autonômica, predominantemente parassimpática, em cerca de um quarto dos pacientes com a forma indeterminada da doença.

Mais uma vez, os resultados são conflitantes quando se aborda a forma indeterminada da doença. Já em 2000, Jesus⁸² avaliou a VFC em chagásicos com a forma indeterminada e evidenciou significativa depressão parassimpática (absoluta e relativa) bem como redução da atividade simpática. Na verdade, na forma indeterminada, o acometimento autonômico pode estar ausente, presente com amplo desvio padrão ou, ainda, discreto.

Também em pacientes crônicos com a forma digestiva ou cardio-digestiva, a disfunção autonômica já foi bem documentada, e tanto a redução da atividade simpática quanto a parassimpática foram demonstradas⁸⁹.

É importante comentar que em nove pacientes incluídos neste estudo (21,42%), três no GII e seis no GIII, não foi possível suspender a amiodarona. Na literatura, Zuanetti *et al.*⁹⁰ são categóricos em afirmar que, após um estudo comparativo entre três drogas antiarrítmicas (propafenona, flecainide e amiodarona), a amiodarona foi a única que não

influenciou a atividade autonômica quando se avaliou a variabilidade da frequência cardíaca. Em um estudo em chagásicos, Ademir *et al.*⁹¹ avaliaram o envolvimento do SNA na patogênese da miocardiopatia chagásica crônica e, em sua amostra, 28% dos pacientes estavam em uso de amiodarona. Concluíram por afirmar que o uso de amiodarona não interferiu no estudo da avaliação autonômica.

As Correlações

A previsão de ocorrência de arritmias ventriculares sustentadas em indivíduos com função ventricular preservada é um grande desafio na cardiomiopatia chagásica, devido ao elevado risco de morte súbita nesta população. A alta densidade de ectopias ventriculares e a presença de taquicardia ventricular não sustentada são sabidamente critérios preditores de risco cardiovascular em pacientes isquêmicos, mas em chagásicos com função ventricular preservada seu significado permanece controverso.

Recentemente, Rassi *et al.*⁷⁷ publicaram um escore para avaliação de risco de pacientes chagásicos. Nessa coorte, os autores encontraram, após análises uni e multivariada, seis variáveis clínicas preditoras de mau prognóstico, entre elas a taquicardia ventricular não sustentada. Ainda, verificaram que a combinação de TVNS com disfunção ventricular esquerda associou-se a um risco 15 vezes maior de morte nos pacientes estudados.

Os dados aqui expostos revelaram correlação direta entre o grau de disfunção autonômica e densidade de ectopias ventriculares ao Holter de

24h. Observou-se que 100% dos pacientes com a SBR preservada (>6,0ms/mmHg) apresentava densidade de ectopias ventriculares inferior a 10 por hora. Também foi observada correlação inversa entre o índice SDNN e a densidade das ectopias ventriculares.

Quando se avalia os diversos métodos de estratificação de risco não invasivos para uma determinada condição cardiovascular, geralmente extrapolam-se dados da literatura referentes à cardiopatia isquêmica. Mas as peculiaridades fisiopatológicas da miocardiopatia chagásica não são necessariamente equiparáveis à doença arterial coronariana.

Não há um teste isolado capaz de predizer de forma acurada o risco de arritmias ventriculares e morte súbita nas várias situações clínicas e nas várias populações estudadas. Além disso, o risco cardiovascular não é linear e muda com a progressão da doença e/ou tratamento empregado. Por isso, a combinação dos vários testes disponíveis é a melhor forma de aumentar a acurácia da estratificação de risco e, conseqüentemente, otimizar o tratamento e o custo efetividade das intervenções.

Implicações Clínicas

Acreditamos que a aplicação da análise da SBR, uma metodologia simples e de baixo custo, poderia ser utilizada clinicamente para identificar, entre os pacientes chagásicos com a forma arritmogênica e função ventricular preservada, aqueles com maior risco para o desenvolvimento de arritmias potencialmente malignas e assim orientar medidas terapêuticas mais precocemente, para evitar a morte súbita nesta população específica.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. A sensibilidade do barorreflexo está preservada na forma indeterminada da doença de Chagas e diminuída na forma arritmogênica.
2. O comprometimento da SBR é progressivo e acompanha a evolução da doença, sendo mais intenso nos pacientes com arritmias ventriculares mais complexas.
3. O grau disfunção autonômica não se correlacionou com a função ventricular, mas com a densidade e complexidade das arritmias.
4. A variabilidade da FC no domínio do tempo não identificou pacientes com maior risco de arritmias sustentadas e não se correlacionou com a SBR nesta população específica.

ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Você está sendo convidado (a) para participar de um estudo de pesquisa que tem como objetivo avaliar se o método de determinação da sensibilidade do barorreflexo poderá identificar os pacientes de maior risco de desenvolverem arritmias graves durante o seguimento clínico. Antes de assinar este termo de consentimento, leia com atenção ou peça que alguém o leia, para que você possa entender todas as informações descritas abaixo. Você é portador da Doença de Chagas, que é uma doença que pode atingir o coração levando ao aparecimento de arritmias que são batimentos anormais no coração e que muitas vezes levam ao risco de complicações sérias. O estudo para o qual você foi convidado a participar será feito na tentativa de determinar quais os pacientes que apresentam maior risco de desenvolver estas arritmias e, por conseguinte tentar identificar os pacientes de maior risco para complicações decorrentes da Doença de Chagas.

O que chamamos de barorreflexo é um aumento controlado da pressão arterial e conseqüente diminuição nos batimentos cardíacos após um estímulo que no caso vai ser a medicação; e a presença ou a ausência dessas alterações após a administração da medicação é o que vai ser registrado e é o que chamamos de medida da sensibilidade do barorreflexo e é nisto que consiste o nosso estudo, medir se houve ou não alteração na pressão arterial e nos batimentos cardíacos após a medicação ter sido feita.

2. Se você concordar em participar deste estudo e for elegível para o mesmo, será submetido a realização deste exame no ambulatório de avaliação autonômica do grupo de arritmias do InCor, não sendo necessário internamento. Não são feitos cortes no paciente, apenas a punção de um acesso venoso (como quando é feito um exame de sangue) pelo qual será administrado um medicamento (fenilefrina) que provoca um aumento controlado na pressão arterial e conseqüentes variações na frequência cardíaca. Quando estas variações estiverem alteradas, podem identificar pacientes em risco de desenvolver arritmias. Durante o procedimento o

paciente estará acordado e sem sedação. O exame tem uma duração de aproximadamente 40 minutos. Antes da alta hospitalar você será submetido ao exame de ecocardiograma (exame não invasivo, que é semelhante a um ultrassom) caso não tenha feito este exame nos últimos meses e levará um aparelho (gravador de Holter) de monitorização contínua do eletrocardiograma para casa, devendo o mesmo ser devolvido em 24 horas, caso também não tenha sido realizado antes.

3. Com a injeção do medicamento, o paciente poderá apresentar sensação de desconforto no peito, calor ou dor de cabeça, mas sua pressão arterial e batimentos cardíacos estarão sendo monitorados continuamente para que os níveis não ultrapassem valores considerados de riscos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA.

1. Com os dados deste estudo, poderemos identificar os pacientes que estão mais predispostos a arritmias graves e, portanto, que necessitarão de medicamentos antiarrítmicos para evitá-las.

2. O exame aqui proposto não é um exame experimental e já faz parte do arsenal diagnóstico utilizado em todo o mundo. Sua participação é voluntária, estando você livre para participar ou se retirar a qualquer momento, sem que isso signifique a perda da assistência médica. Se você tiver qualquer dúvida ou problema relativos a este estudo, deverá entrar em contato com Dra. Astrid R.M.Santos, Dra. Milena Frota ou Dra. Denise T. Hachul na Unidade de Arritmia clínica do InCor-HC FMUSP.

3. Qualquer informação relacionada a este projeto e a seu respeito (histórico, exames), será mantida em sigilo e somente pessoal autorizado terá acesso a ela. Os dados referentes a você serão arquivados junto ao de outros participantes, de forma que não se possa identificar seu nome ou outro registro pessoal. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, porém sua identidade não será revelada.

4 e 5. No caso de sofrer algum dano devido aos tratamentos ou procedimentos requeridos pelo protocolo do estudo, receberá toda a assistência médica necessária para a sua condição clínica. Não haverá qualquer compensação pela perda de ganhos, invalidez ou desconforto. Assinando este termo, você não estará desistindo de nenhum dos seus direitos. Além do mais, você não estará livrando o investigador de suas responsabilidades legais e profissionais, no evento de ocorrer uma situação que lhe traga prejuízo.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

TELEFONES DE CONTATO - InCor-Unidade de Arritmia Clínica HC FMUSP

Tel: 011.30695341

Tel: 011.30695312

Médicos: DR.^a DENISE HACHUL - Médica assistente da Unidade Clínica de Arritmia

DR.^a ASTRID R M SANTOS Doutoranda da Unidade Clínica de Arritmia

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa. São Paulo, ___ de ___ de 200__.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal ou Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

PROTOCOLO DE PESQUISA

Determinação da Sensibilidade do Barorreflexo na Estratificação de Risco de Eventos Arrítmicos na Doença de Chagas

CADASTRO DOS PACIENTES

DATA ____/____/____

No. _____

Nome: _____

Prontuário (.) InCor _____ Tel () _____ / _____.

Idade: _____ D.N _____ Sexo () Feminino () Masculino

Naturalidade: _____ Procedência: _____.

Grupo I- Forma Indeterminada ()**Grupo II-** com TVNS ()**Grupo III-** com TVS ()

QUEIXAS

- Digestivas () sim () não
- Dispnéia () de repouso () aos esforços mínimos () aos grandes esforços
- Palpitações () regulares () irregulares () sustentadas () não sustentadas
- Dor torácica () típica () atípica
- Síncope () sim () não
- Outros () _____

EX FÍSICO

PA (/) mmHg FC _____ bpm P= _____ Kg A= _____ m IMC _____

AC _____

AP _____

Abdome () sem megalias () com megalias

Extremidades () com edema () sem edema

ANTECEDENTES

() arritmia documentada ao Holter ,TE ou ECG

() PCR recuperada () Uso prévio de Benzoimidazólicos- Rochagan

() EEF já realizado () Tempo de diagnóstico

Resultado _____

SOROLOGIA POSITIVA

() IFI () HEMAGLUTINAÇÃO INDIRETA () FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO () ELISA

EXS LABORATORIAIS

() Hemograma normal () anormal () Glicemia () K+ () Cr () TSH () K () Na

ECG basal

() Ritmo sinusal () SVE () SAE () BRD () HBAE () BRE () BAV 1o grau

() Zona inativa inferior () Zona inativa antero-septal () Zona inativa anterior

RX TORAX

() Normal () Anormal

Índice cardiotorácico : _____

ESOFAGOGRAMA CONTRASTADO () Sim () Não
() Normal () Anormal (retenção de contraste)

ECOCARDIOGRAMA

FEVE _____ % DDVE _____ mm DSVE _____ mm AE _____ mm

Alterações segmentares () Sim () Não () VE () VD

() Trombo () Aneurisma de ponta () Disfunção diastólica VE () Disfunção diastólica VD

() Dissincronia

HOLTER DA INCLUSÃO

Fc min _____ Fc med _____ Fc max _____

Pausa máxima _____

Arritmias ventriculares () isoladas () pares () monomórficas () polimórficas () TVNS
() TVS

Densidade /hora de ectopias Ve _____ () Ectopias atriais

Correlação sintoma/arritmia () sim () não

ECG-AR

Potenciais tardios () sim () não

ECG com BRD () Não () Sim

TESTE DE ESFORÇO

() maximo () submaximo () não atingiu a Fc preconizada

Arritmias atriais ()sim () não

Arritmias ventriculares ()sim () não () isoladas () pares () TVNS () TVS

Seg ST () normal () anormal

Comportamento da PA () normal () anormal

Comportamento da Fc () normal () déficit cronotrópico

VARIABILIDADE R-R a ser determinada Data do holter _____

Domínio do Tempo : SDNN _____ pNN50 _____ rMSSD _____

Comentários _____

MEDIDA DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO Data _____

PÊSO _____ **Kg**

➤ 1º BÔLUS () 2 mcg/Kg ou () outro valor _____

➤ 2º BÔLUS () 3 mcg/Kg ou () outro valor _____

➤ 3º BÔLUS () 4mcg/Kg ou () outro valor _____

➤ 4º BÔLUS () _____ mcg/Kg

Comentários _____

➤ Uso de Medicação cardioativa? * () sim () não

➤ Qual? _____ () suspensa há _____ () não suspensa

➤ Dose _____

REFERÊNCIAS

RERÊNCIAS¹

- 2 Chagas C. The Discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1922; 15(1).
- 3 Jannin J, Salvatella R, editores. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Montevideo: Organización Panamericana de la Salud: 2006. 28p. (OPS/HDM/CD/425-06).
- 4 Pereira-Barretto AC, Ianni BM. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. São Paulo Med J. 1995; 113(2):797-801.
- 5 Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001 Sep; 1(2):92-100.
- 6 Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Relação entre sintomas, disfunção ventricular e arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol. 1992; 59(supl II):182.
- 7 Rassi A. Curva atuarial da taquicardia ventricular sustentada na cardiopatia chagásica crônica. Anais do IV Simpósio Brasileiro de Arritmias Cardíacas. Recife, 1987.
- 8 Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1992; 59(1):3-4.
- 9 Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 1982; 16(2):79-84.
- 10 Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. Circulation. 1956; 14(6):1035-60.
- 11 Barretto ACP, Higuchi ML, Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C *et al.* Comparação entre alterações histológicas da miocardiopatia da doença de Chagas e cardiomiopatia dilatada. Arq Bras Cardiol 1989; 52(2):79-83.

¹ De acordo com :

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

-
- 12 Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, *et al.* Sustained ventricular tachycardia in chronic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):423-7.
 - 13 De Paola AAV, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB *et al.* Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990; 65(5):360-3.
 - 14 Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas'disease. *Am J Cardiol.* 1992; 70(4):459-62.
 - 15 Sarabanda AVL, Sosa E, Scanavacca M, Magalhães L, Kuniyoshi R, Darrieux F, *et al.* Características da indução da taquicardia ventricular sustentada durante a estimulação ventricular programada na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 63(supl 1): 124
 - 16 Rassi A, Rassi Júnior A, Faria GHDC, *et al.* História natural do bloqueio atrioventricular total de etiologia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl 2): 191.
 - 17 Junqueira Jr LF. Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada à doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1991; 56(6):429-34.
 - 18 Ramos SG, Maturri L, Rossi L, Rossi MA. Lesions of mediastinal paraganglia in chronic chagasic cardiomyopathy: cause of sudden death? *Am Heart J.* 1996; 131(2):417-20.
 - 19 Baroldi G, Oliveira SJ, Silva MD. Sudden and unexpected death in clinically silent" Chagas'disease. A hypothesis. *Int J Cardiol.* 1997; 58(3):263-8.
 - 20 Junqueira LF Jr. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chaga's disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(supl 3): 64-9.
 - 21 Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1964; 17:313-46.
 - 22 Brasil A. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1965; 18:365-80.

Referências

- 23 Acquatella H, Catalioti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chaga's disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*. 1987; 76(3): 556-62.
- 24 Chagas C, Vilella E. Cardiac form of american tripanossomíase. *Mem Inst Oswaldo Cruz*.1922; 14:5-61.
- 25 Oria J, Ramos J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaloesôfago. *Arq Bras Cardiol*.1949; 2:311-6.
- 26 Korbele F. Cardiopathia parasymphaticopriva. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1959; 101:1308-10.
- 27 Tafuri WL, Raso P. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomiase. *Hospital (Rio)* 1962; 62:1325-42.
- 28 Mott KE, Hagstrom JWC. The pathologic lesions of cardiac autonomic nervous systems in chronic chagas' myocarditis. *Circulation*. 1965; 31(2):273-86.
- 29 Alcântara FG. Desnervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervicotorácicos na moléstia de Chagas. *Rev. Goiana Med*, 1995; 113(2): 772-84.
- 30 Giorgi MCP. Avaliação cintilográfica da inervação cardíaca simpática e da perfusão miocárdica na doença de Chagas [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina; 1997.
- 31 Brasil A. Autonomical sino-atrial block: a new disturbance of heart mechanism. *Arq Bras Cardiol*. 1955; 8:59-212.
- 32 Amorin DS, Manço JC, Gallo Jr.L, Marin-Neto JA. Chaga's heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*. 1982; 57(suppl):48-60.
- 33 Manço JC, Gallo Jr L, Godoy RA, Fernandes RG, Amorin DA. Degeneration of the cardiac nerves in Chaga's disease. Further studies. *Circulation*. 1969; 40:879-85.
- 34 Marin-Neto JA, Gallo Jr. L, Manço JC, Rassi A, Amorin DA. Postural reflexes in chronic Chaga's heart disease. *Cardiology*. 1975; 60(6):343-57.

-
- 35 Marin-Neto JA, Gallo Jr. L, Manço JC, Rassi A, Amorim DA. Mechanism of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chaga's heart patients. *Cardiovasc Res* 1980; 14(9):541-50.
 - 36 Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr. L, Junqueira Junior LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. *Br Heart J*. 1986; 55:204-10.
 - 37 Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1998; 66(2):129-31.
 - 38 Junqueira Junior LF, Veiga JPR. Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1984; 17(supl):19.
 - 39 Junqueira Jr LF, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva maneuver in Chagas' disease without overt manifestation. *Auton Neurosc* 2002; 97:59-67.
 - 40 Carrasco-GH, Jugo D, Medina R, Castillo C, Miranda P. Electrocardiograma de alta resolución y variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes chagásicos crónicos. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1997; 67:277-85.
 - 41 Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet*. 1978; 1(8539):985.
 - 42 Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin Filho A, Simões M V, Maciel BC. Cardiac impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1998; 65:261-9.
 - 43 Dávila DF, Inglessis G, Dávila CA. Chaga's heart disease and the autonomic nervous systems. *Int J Cardiol* 1998; 66:123-7.
 - 44 Haibara AS, Santos RA. Descobrimiento e importância dos barorreceptores. *Rev Bras Hipertens*. 2000; 7:113-5.
 - 45 Cowley AW Jr., Guy A, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 1973; 32:564-76.
 - 46 Krauhs JM. Structure of rat aortic baroreceptors and their relationship to connective tissues. *J Neurocytol*. 1979; 8:401-14.

-
- 47 Kirchheim HR. Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev.* 1976; 56:100-77.
- 48 Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, Locati E, Beria G, Zanchetti A. Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:629-36.
- 49 La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction). Investigators. *Lancet.* 1998; 351(9101):478-84.
- 50 Johansson M, Gao AS, Friberg P, Annerstedt M, Carlstrom J, Ivarsson T, *et al.* Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens.* 2007; 25:163-8.
- 51 Junqueira Júnior LF, Gallo Júnior L, Manço JC, Marin Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chaga's disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res.* 1985; 8(2):171-8.
- 52 olim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Lopes HF, Rodrigues Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GMG *et al.* Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension.* 2000; 36(6):1035-9.
- 53 Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers; a sensitive method to identify subclinical Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2004; 93(2-3):189-95.
- 54 Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1965; 87:814-26.
- 55 Kleiger RE, Mileler JP, Bigger JT, Moss AR. Decrease heart rate variability and its association with increase mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59(4):256-62.
- 56 Figueiredo E, Paola AAV, Silva RMFL, Távora MZP. Variabilidade da frequência cardíaca como preditor de taquicardia ventricular sustentada e morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Bras Marcapasso Arritmia.* 1995; 8(3):304.

-
- 57 Vasconcelos DF, Junqueira Jr. LF. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chaga's indeterminate and heart diseases. *J Electrocardiol.* 2008; 42(3):281-9.
- 58 I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985; 18:46.
- 59 Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 1999; 100(8):886-93.
- 60 Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes.* 1985; 9(2):147-53.
- 61 Fortin J, Haïchi G, Bojić A, Habenbacher W, Grullenberger R, Heller A, *et al.* Validation and verification of the Task Force Monitor. Results of Clinical Studies for FDA 510(k) No: K014063, August 2001. [Citado 02 Jun 2008]. Disponível em: http://www.cnsystems.at/fileadmin/userupload/Papers_PDF/TFM/TFM_validation/85_2001_TFM_Fortin.pdf
- 62 Penaz J, Voigt A, Teichmann W. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med.* 1976; 31:1030-3.
- 63 Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol* 1996; 85(Suppl 3):38-44.
- 64 Parlow J, Viale JP, Annat G, Hugson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans: comparison with drugs – induced responses. *Hypertension* 1995; 25:1058-68.
- 65 Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969; 24(1):109-21.
- 66 La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation.* 1988; 78(4):816-24.
- 67 Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, *et al.* Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991; 83(3):945-52.

-
- 68 De Ferrari GM, Sanzo A, Bertoletti A, Specchia G, Vanoli E, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(24):2285-90.
- 69 De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull Jr. SS, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1327-34.
- 70 De Ferrari GM, Landolina M, Mantica M, Manfredini R, Schwartz PJ, Lotto A. Baroreflex sensitivity, but not heart rate variability, is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1995; 130:473-80.
- 71 Landolina M, Mantica M, Pessano P, Manfredini R, Foresti, A, Schwartz PJ *et al.* Impaired baroreflex sensitivity is correlated with hemodynamic deterioration of sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:568-75.
- 72 La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995; 6:761-74.
- 73 Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology. *Circulation.* 1996; 93(5):1043-65.
- 74 Teichholz LE, Kreuler T, Herman MV, Gorlin R. Problems in Echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976; 37:7.
- 75 Guimarães JL, coordenador. Diretrizes de interpretação de eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80(Suppl 2):1-18.
- 76 Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A: Sudden death in Chagas' disease. *Arq. Bras Cardiol* 2001; 76:75-96.
- 77 Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher Moreno A, Sousa AS; Scanavacca MI: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355:799-808.
- 78 Schwartz PJ, Stone HL: The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382:162-80.

- 79 Mendonza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59:34.
- 80 Ianni BM, Mady C. Aplicações clínicas do eletrocardiograma na miocardiopatia chagásica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo.* 1999 ;9(3) :318-22.
- 81 Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chaga's disease : prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation.* 1987; 75(6):1140-5.
- 82 Jessus PC. Avaliação da função autonômica do coração utilizando a variabilidade da frequência cardíaca ,nos domínios do tempo e da frequência,na forma indeterminada da doença de Chagas. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina; 2000.
- 83 Parati G, Di Rienzo M, Bertiniere G, *et al.* Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988;12:214-22.
- 84 Robbe HWJ, Mulder LJM, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JBP, Mulder G. 1987 Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension.* 1987;10:538-43.
- 85 Lucini D, Guzzetti S, Casiraghi S, Pagani M. Correlation between baroreflex gain and 24-h indices of heart rate variability. *J Hypertens.* 2002; 20(8):1625-31.
- 86 86. Malik M, Camm J. Heart rate variability. *Clin Cardiol.* 1990;13;570-6.
- 87 Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, *et al.* Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001; 141;260-5.
- 88 Rassi Jr A, Rassi A. Forma indeterminada doença de chagas. Disfunção autonômica evidenciada pela análise da variabilidade da frequência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74 (Supl.I):79.
- 89 Dávila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Rossel OJ, Figueroa O, Amaro M, Vasquez CJ. Cardiac autonomic control mechanism in Chaga's heart disease. Therapeutic implications. *Medical Hypotheses.* 1993; 40:33-37.

- 90 Zuanetti G, Latini R, Neilson J M N, *et al.* Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:604-12.
- 91 Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJR, Saad E A; Kopiler DA. Norepinefrina e variabilidade da frequência cardíaca: Marcadores de disautonomia na cardiopatia Chagásica crônica. *Rev Port Cardiol*. 2003; 22(1):29-52.