



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DE DISAUTONOMIA PELO HOLTER EM PACIENTES COM  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador  
2020**

**MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DE DISAUTONOMIA PELO HOLTER EM PACIENTES COM  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mário de Seixá Rocha

**Salvador  
2020**

**MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DE DISAUTONOMIA PELO HOLTER EM PACIENTES COM  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Data de aprovação: 24 de abril de 2020

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Gilson Soares Feitosa Filho  
Doutor em Ciências  
Universidade de São Paulo (USP)

---

Prof. Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt  
Doutor em Medicina  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

---

Prof. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Dedico este trabalho ao meu esposo Henrique Oliveira e ao meu chefe Dr. Augusto Almeida que me incentivaram nessa jornada; e também aos meus pais, familiares e amigos que estiveram comigo durante toda a trajetória percorrida.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu esposo e ao meu chefe Dr. Augusto Almeida por fomentarem essa jornada. Pela parceria e por acreditarem no meu potencial.

Aos meus pais, familiares e amigos pelo apoio e todo tipo de acolhimento. Por serem compreensivos e pacientes diante da minha necessidade de tantas abdições.

Ao meu orientador prof. Dr. Mário Rocha por todos os ensinamentos durante a elaboração deste trabalho, sendo sempre luz e sabedoria no enfrentamento das adversidades.

À minha amiga e professora Thaís Nascimento pela solicitude, doação, paciência, carinho e colaboração na execução do projeto.

Ao Hospital Santa Izabel e à EBMSp por possibilitarem a realização deste trabalho.

*“Nenhum problema pode ser resolvido pelo mesmo estado de consciência que o criou.”*

*“A mente que abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho inicial.”*

*Albert Einstein.*

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

**EBMSP** – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

**HSI** – Hospital Santa Izabel.

## **FINANCIAMENTO**

Próprio da pesquisadora.

## RESUMO

**Introdução:** aproximadamente um terço dos pacientes com doença de Chagas evolui para cardiopatia chagásica e tem a morte súbita como seu principal mecanismo de morte. Estudos apontam o fenômeno da disautonomia como relevante, intenso, independente e precoce na história natural da doença (ainda com função sistólica ventricular preservada), podendo ser mecanismo deflagrador de arritmias ventriculares malignas. **Objetivo:** avaliar o grau de disautonomia em pacientes com cardiopatia chagásica entre as diferentes categorias do escore clínico de Rassi (utilizado como desfecho substituto de morte). **Material e método:** estudo transversal envolvendo 43 pacientes com cardiopatia chagásica, estratificados em categorias de risco pelo escore de Rassi (n=23,14 e 06 no baixo, médio e alto risco, respectivamente), que foram submetidos à análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter, no domínio do tempo em 24 horas e da frequência em cinco minutos (em repouso e depois de manobras autonômicas de respiração profunda e Valsalva). **Resultados:** após a comparação dos resultados entre os grupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos índices de variabilidade utilizados, tanto no domínio do tempo como no da frequência. Observou-se, contudo, um aumento significativo do número de arritmias com a elevação gradual do risco entre as categorias ( $p=0,02$ ). **Conclusão:** não foi encontrada associação entre o grau de disautonomia e as categorias de risco de morte, utilizando o método empregado, apesar de haver aumento significativo da densidade de arritmias com o agravamento dos grupos de risco.

**Palavras chaves:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica. Morte súbita. Prognóstico. Disautonomia. Frequência cardíaca.



## ABSTRACT

**Introduction:** approximately one third of patients with Chagas disease evolved to Chagas heart disease and sudden death as their main mechanism of death. Studies indicate that the phenomenon of dysautonomia as relevant, intense, independent and early in the natural history of the disease (still with preserved ventricular systolic function), can be a triggering mechanism of malignant ventricular arrhythmias. **Objective:** to evaluate the degree of dysautonomia in patients with Chagas heart disease, among the different categories of clinical Rassi score (used as a substitute outcome for death). **Material and method:** cross-sectional study involving 43 patients with Chagas heart disease, stratified into risk categories by the Rassi score (n=23, 14 and 06 at low, intermediate and high risk respectively), who were submitted to heart rate variability analysis by Holter, in the time domain in 24 hours and in the frequency domain in five minutes (at rest and after autonomic maneuvers in deep breathing and Valsalva). **Results:** after comparing the results between the groups, no statistically significant differences were found for any of the variation indices used, both in the time and frequency domains. However, there was a significant increase in the number of arrhythmias with the gradual increase in risk between categories ( $p=0.02$ ). **Conclusion:** No association was found between degree of dysautonomia with risk categories of death, using the method employed, despite of significant increase in the density of arrhythmias with worsening of risk groups.

**Keywords:** Chagas disease. Chagas cardiomyopathy. Sudden death. Prognosis. Dysautonomia. Heart rate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema temporal das manobras autonômicas	53
Quadro 1 – Definição dos índices de VFC no do domínio tempo	37
Quadro 2 – Definição dos índices de VFC no domínio da frequência	39
Fluxograma 1 – Seleção e composição da população do estudo	58
Gráfico 1 – Comparação do número de ESV/24horas entre três grupos	63
Gráfico 2 – Comparação do número de ESV/24horas entre dois grupos	64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais da população	59
Tabela 2 – Análise da VFC no domínio do tempo (três grupos)	60
Tabela 3 – Análise da VFC no domínio do tempo (dois grupos)	61
Tabela 4 – Análise da VFC no domínio da frequência (três grupos)	61
Tabela 5 – Análise da VFC no domínio da frequência (dois grupos)	62
Tabela 6 – Análise da densidade de arritmias ventriculares (três grupos)	62
Tabela 7 – Análise da densidade de arritmias ventriculares (dois grupos)	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCC	cardiopatía chagásica crônica
VE	ventrículo esquerdo
IC	insuficiência cardíaca
NYHA	New York Heart Assotiation
ESV	extrassístole ventricular
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
FV	fibrilação ventricular
MS	morte súbita
SNA	sistema nervoso autonômico
SNS	sistema nervoso simpático
SNP	sistema nervoso parassimpático
FC	frequência cardíaca
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
SDNN	desvio padrão de todos intervalos RR normais
pNN50	porcentagem de intervalos RR normais adjacentes com variação > 50 ms
rMSSD	raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
LF	low frequency (baixa frequência)
HF	high frequency (alta frequência)
LF/HF	ratio low / high frequency (relação baixa / alta frequência)
BR	baixo risco
MR	médio risco
AR	alto risco

## LISTA DE SÍMBOLOS

® – Marca Registrada

% – Percentual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Considerações sobre doença de Chagas</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Considerações sobre cardiopatia chagásica crônica</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Arritmias ventriculares e morte súbita na CCC</b>	<b>23</b>
<b>3.4</b>	<b>Prognóstico e estratificação de risco na CCC</b>	<b>26</b>
<b>3.5</b>	<b>Considerações sobre sistema nervoso autonômico</b>	<b>29</b>
<b>3.6</b>	<b>Disfunção autonômica na CCC</b>	<b>31</b>
<b>3.7</b>	<b>Avaliação clínica da disfunção autonômica</b>	<b>33</b>
<b>3.8</b>	<b>Avaliação de disautonomia pela análise de variabilidade da FC</b>	<b>34</b>
<b>3.9</b>	<b>Evidências científicas da análise de variabilidade da FC na CCC</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>47</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>47</b>
<b>5.2</b>	<b>Seleção da população</b>	<b>47</b>
<b>5.3</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>48</b>
<b>5.4</b>	<b>Operacionalização do estudo</b>	<b>49</b>
<b>5.4.1</b>	<b>Determinação das categorias de risco de morte</b>	<b>49</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter</b>	<b>51</b>
<b>5.5</b>	<b>Instrumento e coleta de dados</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>56</b>
<b>6.1</b>	<b>Hipóteses</b>	<b>56</b>
<b>6.2</b>	<b>Cálculo do tamanho amostral</b>	<b>56</b>
<b>6.3</b>	<b>Análise dos dados</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>76</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma enfermidade infecciosa reconhecidamente negligenciada em nível mundial. Originalmente, era considerada um problema de saúde pública de países endêmicos da América Latina (Bolívia, Argentina, Paraguai e Brasil). Entretanto, nas últimas décadas, tem-se observado um fenômeno de disseminação, sobretudo para os Estados Unidos e países da Europa, atrelado, principalmente, aos processos migratórios. É o que se tem chamado de globalização da doença de Chagas. A Organização Mundial da Saúde estima que existem, aproximadamente, seis a sete milhões de infectados no mundo e, adicionalmente, cerca de 25 milhões de pessoas em risco de contrair a doença. No Brasil, em 2014, um estudo de revisão sistemática e metanálise trouxe dados de prevalência da doença variando em torno de 1 a 2,4% da população.<sup>1-3</sup>

Um significativo impacto socioeconômico é trazido, tanto pelos altos custos de assistência em saúde (terapêutica medicamentosa, cardioestimulação com marcapasso e/ou cardiodesfibriladores e transplante cardíaco) como pela perda de vidas produtivas. Essa última, decorrente não só do afastamento ocupacional, secundário à incapacidade funcional dos pacientes, mas também das mortes precoces.<sup>1-3</sup>

A grande carga de morbimortalidade acarretada pela doença é atribuída à sua evolução para a forma cardíaca em cerca de 20-30% dos indivíduos cronicamente infectados. A cardiopatia chagásica crônica (CCC) inclui amplo espectro de apresentação, variando desde os quadros clinicamente inaparentes até as formas graves, podendo as suas manifestações clínicas serem agrupadas em três grandes síndromes (isoladas ou em associação): arritmica, insuficiência cardíaca e tromboembólica.<sup>1, 2, 4, 5</sup> Em geral, a morte súbita cardíaca (usualmente devido à fibrilação ventricular) é o mecanismo mais comum de morte nos pacientes (55-65%), seguido de insuficiência cardíaca (25-30%) e tromboembolismo pulmonar ou cerebral (10-15%).<sup>4, 6</sup>

Mesmo após um século da primeira descrição da doença, ainda persistem mecanismos fisiopatológicos não totalmente elucidados, inclusive porque a morte

súbita é um evento frequentemente não testemunhado e, portanto, de difícil estudo. Na maioria dos casos, é aceito que a via final é uma arritmia ventricular maligna, contudo, os fatores subjacentes à arritmogênese são complexos. A hipótese mais aceita é de que seja consequência de uma interação entre substrato anatômico ou estrutural (fibrose) e um deflagrador funcional (desnervação). A fibrose, permeando zonas de miocárdio viável, cria áreas de resposta eletrofisiológica heterogênea com condução aberrante, enquanto a presença de inervação simpática alterada contribui para a instabilidade elétrica. Essa combinação potencializa o risco de morte súbita. <sup>1, 4, 7,</sup>

Algumas linhas de evidência apontam para esse papel importante da disfunção autonômica cardíaca: de ser um fenômeno relevante, intenso, precoce e independente na história natural de progressão da doença, funcionando como gatilho para arritmias malignas e podendo, portanto, ser um potencial marcador de risco. <sup>3, 4, 7, 9</sup>

O prognóstico dos pacientes com CCC é pior do que aqueles com miocardiopatia dilatada não chagásica, sendo provavelmente relacionado ao processo etiopatogênico de fibrose e remodelamento progressivo característico da doença. <sup>2, 4, 10</sup> Apesar da elevada incidência de arritmias ventriculares malignas e morte súbita, nessa população, e do reconhecimento de importantes marcadores prognósticos, a estratificação de risco ainda é um desafio e apenas poucos escores clínicos de predição de risco foram desenvolvidos. <sup>4, 5, 10, 11</sup> Dentre eles, somente um foi validado: em 2006, Rassi e col. publicaram um modelo utilizando seis variáveis clínicas com valor prognóstico independente para morte em cinco e dez anos, sendo possível categorizar três diferentes grupos de risco (baixo, intermediário e alto). <sup>6</sup>

A despeito de ser a melhor ferramenta disponível hoje para uso na prática clínica, a realidade é que muitos dos pacientes que morrem subitamente não foram classificados inicialmente como de alto risco apenas com o uso desses marcadores tradicionais, tampouco foram qualificados para uma prevenção primária com cardiodesfibriladores (CDI) de acordo com as diretrizes científicas atuais. Em contraposição, uma parcela significativa dos indivíduos previamente avaliados



como de maior risco e, então, submetidos a implante desses dispositivos, nunca recebeu choque ou, por outro lado, o experenciou de forma inapropriada. Frente a esses contextos, a busca por novos marcadores prognósticos, com o intuito de aprimorar o modelo de estratificação de risco atual, é motivo de grandes esforços, buscando uma estratégia combinada ao associar os novos métodos com os fatores de risco convencionais já estabelecidos. <sup>4, 5, 8, 10, 11</sup>

Considerando a relevância do fenômeno da disautonomia na patogenia da doença de Chagas, é possível que informações referentes à disfunção autonômica possam oferecer um refinamento na avaliação do risco e, conseqüentemente, na prevenção primária de MS na CCC, selecionando mais acuradamente os pacientes que merecem uma terapêutica mais agressiva e o implante de CDI. <sup>12-14</sup> Tal fenômeno pode ser avaliado por diferentes métodos, entre eles, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca.<sup>13, 15-20</sup> Muito embora tenha seu uso clínico já reconhecido no diagnóstico de neuropatia autonômica cardíaca em diversas doenças e sido validado como marcador prognóstico nos contextos pós-infarto agudo do miocárdio e de insuficiência cardíaca, seus estudos em CCC são reduzidos e as informações obtidas ainda não completamente compreendidas. <sup>21-26</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar disautonomia pelo Holter em pacientes com Cardiopatia Chagásica entre as diferentes categorias de risco do escore de Rassi.

Racional do objetivo: Analisar os achados de disautonomia em pacientes com cardiopatia chagásica, utilizando o método da análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter, entre as diferentes categorias do escore clínico de Rassi (utilizado como desfecho substituto de morte).

Hipótese científica: Ao se fazer uma associação entre progressão do grau de disautonomia e as categorias de Rassi, em pacientes com cardiopatia chagásica, essa informação seria potencialmente útil na reestratificação do risco de morte.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Estudar a distribuição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter e o grau de disautonomia em pacientes de diferentes grupos de risco com cardiopatia chagásica.

- Avaliar a associação dos achados de disautonomia pelo Holter e densidade de arritmias ventriculares em pacientes de diferentes grupos de risco com cardiopatia chagásica.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Considerações sobre doença de Chagas

A fundamentação teórica sobre doença de Chagas e cardiopatia chagásica crônica adiante não tem o propósito de fornecer uma descrição completa, mas sim de revisar aspectos relevantes e necessários para o entendimento deste projeto.

A doença de Chagas é uma enfermidade infecciosa causada pelo protozoário *T. Cruzi*: um parasita flagelado, multi-hospedeiro capaz de infectar dezenas de espécies de mamíferos silvestres e domésticos distribuídos em todas as regiões fitogeográficas do Brasil. <sup>1, 4</sup>

Existem diversas formas de transmitir o *T. Cruzi* para seres humanos: através de fezes do inseto vetor infectado (que são liberadas durante a picada e penetram no organismo através da pele, mucosas ou conjuntivas), congenitamente, transfusão de hemoderivados, transmissão oral, contaminação laboratorial e transplante de órgãos. Cerca de 12 espécies de insetos hematófagos são implicadas de forma importante na transmissão do *T. Cruzi*. Com o maior controle da transmissão vetorial da doença no Brasil pelo seu principal vetor, *T. infestans*, nas últimas 04 décadas, tem sido observado uma mudança dos padrões epidemiológicos de transmissão da doença de Chagas. Assim, outras formas passaram a ter relevância como a transmissão vetorial extradomiciliar, a oral e a congênita. <sup>1, 2, 4, 8</sup>

A infecção por *T. Cruzi* pode levar a fenótipos e manifestações clínicas heterogêneas, entre infecção aguda, fase crônica (e suas formas) e reativações. Diversos mecanismos têm sido propostos para essa apresentação polimórfica, tais como: forma de transmissão, linhagem de *T. Cruzi* (com diversidade na patogenicidade e histotropismo), severidade da infecção aguda, carga parasitária, reinfeção, suscetibilidade genética aumentada, afrodescendência, idade, alcoolismo, estado nutricional do indivíduo, imunossupressão, co-infecção (HIV e outros vírus), entre outros. <sup>1, 2</sup>

A história natural da doença é caracterizada por uma fase aguda, que pode ser seguida por uma forma indeterminada ou evolução para forma crônica da doença. A fase aguda é marcada por uma reação imunológica generalizada (linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia), com alto grau de parasitemia e paratismo tecidual, podendo resultar em processos inflamatórios no coração, trato gastrointestinal (esôfago e cólon), meninges e tecido nervoso (central e periférico). A forma indeterminada é caracterizada por um estado latente, que tem particular relevância por ser a forma clínica de maior prevalência na doença de Chagas, com um evidente caráter benigno e baixo potencial evolutivo a curto e médio prazo. Neste estágio, os pacientes não apresentam síndrome clínica específica e possuem exames de eletrocardiograma (ECG) e estudos radiológicos do tórax, esôfago e cólon normais. Portanto, como não existe evidência de dano orgânico, o diagnóstico só é dado por testes laboratoriais (sorológicos ou parasitológicos). Habitualmente é feito pela demonstração de anticorpos anti-*T.Cruzi*, uma vez que os parasitas são raramente vistos na circulação sanguínea nesta fase. <sup>1, 4, 8</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, para diagnóstico de doença de Chagas nas formas indeterminada e crônica, são requeridos resultados positivos obtidos de dois métodos sorológicos distintos, incluindo um teste de alta sensibilidade (ELISA com antígeno total ou imunofluorescência indireta - IFI) associado a um teste de alta especificidade (hemoaglutinação indireta - HAI). Esses testes associados, ditos convencionais, são capazes de determinar diagnóstico em quase 100% dos casos. <sup>1, 4, 8</sup>

A maioria (>70%) dos pacientes com a forma indeterminada permanecerá assintomática para o resto da vida, enquanto o restante destes indivíduos apresentará, depois de um período de 20 a 30 anos, sintomas de envolvimento orgânico específico, principalmente no que se refere a sistemas cardiovascular (20-30%) e neurológico / gastrointestinal (10%). <sup>1, 4, 8</sup> Os determinantes dessa progressão ainda não são completamente compreendidos. Identificar quais pacientes irão progredir para forma cardíaca é ainda um desafio e considerado prioridade na área de pesquisa. <sup>8</sup>

### 3.2 Considerações sobre cardiopatia chagásica crônica

A patogênese da cardiopatia chagásica crônica (CCC) é complexa e ainda matéria de intenso debate. Todavia, a identificação de novos alvos terapêuticos e fatores prognósticos é criticamente dependente deste conhecimento. <sup>2</sup>

As principais hipóteses etiopatogênicas que tem sido propostas incluem: 1) dano direto induzido pelo parasita e 2) dano tecidual inflamatório / imunológico. Mecanismos secundários associados envolvem ainda: 3) distúrbios neurogênicos e 4) distúrbios da microcirculação. <sup>2,9</sup>

A CCC é caracterizada por escasso (porém incessante) infiltrado inflamatório, parasitemia mínima, parasitismo tecidual de baixo grau, além de intenso e extensivo processo de fibrose reativa e reparativa, que leva ao remodelamento progressivo do miocárdio, dilatação de câmaras cardíacas e consequente fibrose. Aventa-se a hipótese de que a persistência desse parasitismo em baixo grau participa do mecanismo fisiopatogênico, mediante apresentação continuada de antígenos, que alimenta o processo inflamatório e é amplificado por mecanismos de autoimunidade. <sup>2,9</sup>

A hipótese neurogênica é apoiada pelo achado de depleção neuronal ganglionar cardíaca e disautonomia, anomalias que também ocorrem em indivíduos com cardiopatia chagásica em fase inicial e nos assintomáticos. <sup>2</sup> Será abordada detalhadamente no seguimento desta fundamentação teórica.

Lesões de microcirculação têm sido relatadas e atribuídas à isquemia microvascular decorrente de mediadores inflamatórios que potencializam, por sua vez, ainda mais o dano inflamatório do tecido miocárdico. Podem ocorrer espasmo vascular, disfunção endotelial, aumento da atividade plaquetária e formação de trombos. O papel do desarranjo microvascular é corroborado por estudos cintilográficos mostrando anormalidades de perfusão miocárdica em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais. Clinicamente, observa-se que muitos pacientes com CCC apresentam sintomas anginóides e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia. As alterações na microcirculação, ao

produzirem hipoperfusão em determinadas regiões, podem ainda estar associadas à formação de focos arritmogênicos.<sup>2, 7, 9</sup>

A CCC inclui amplo espectro de apresentação, variando desde quadros clinicamente inaparentes até formas graves. As manifestações clínicas da CCC agrupam-se em três síndromes: arritmica, insuficiência cardíaca (usualmente por disfunção biventricular com predomínio de sinais de insuficiência direita nos estágios avançados: edema periférico, hepatomegalia e ascite) e tromboembólica (sistêmica e pulmonar) a partir de trombos murais das câmaras cardíacas. Essas síndromes podem apresentar-se isoladamente ou em associação.<sup>1, 2, 7, 9</sup> No escolpo dessa revisão, será dado ênfase às manifestações arritmicas, mais especificamente às taquiarritmias de origem ventricular.

O diagnóstico de CCC é definido como a presença de alterações eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco, próprias da doença de Chagas, associada a sorologias positivas (por dois métodos distintos), em indivíduo sintomático ou não.<sup>1, 2, 7, 9</sup> Deste modo, por se tratar de instrumento de fácil acesso com elevada sensibilidade e especificidade (próximos de 90%), o ECG convencional alterado é utilizado, *a priori*, como elemento sugestivo de evolução para a CCC e, portanto, de rastreamento em pessoas cronicamente infectadas. Em termos práticos, enquanto o ECG estiver normal, o prognóstico nos casos de forma indeterminada é semelhante ao da população geral.<sup>1, 7, 9</sup>

As alterações eletrocardiográficas mais comuns são bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, extrassístoles, alterações de ST, ondas Q patológicas e baixa voltagem do QRS. A combinação de bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior esquerdo é muito típica na CCC. Outras alterações incluem: bloqueio atrioventricular (1º grau, 2º grau e 3º grau); bradicardia sinusal com extrassístoles ou alterações primárias e difusas da repolarização ventricular.<sup>1, 2</sup>

Havendo alterações eletrocardiográficas consistentes com doença de Chagas, deve-se proceder ao estadiamento da cardiopatia (através de radiografia do tórax, ecocardiograma e monitoramento do Holter 24h) e estratificação de risco de morte

para escolha do tratamento apropriado. <sup>9</sup> É importante ressaltar, contudo, que aproximadamente 10% dos pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas, detectada ecocardiograficamente, apresentam ECG normal. Daí a orientação de se proceder à realização de outros exames para a confirmação diagnóstica da CCC. <sup>7</sup>

A radiografia de tórax é útil particularmente nos casos de insuficiência cardíaca (IC), quando cardiomegalia e alterações pulmonares – derrame pleural, congestão dos vasos pulmonares, inversão da trama vascular – podem ser observados. <sup>7</sup>

O ecocardiograma é de fundamental importância para o diagnóstico de CCC. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) assintomática pode ocorrer em 3 a 20% dos pacientes. Nos casos de CCC manifesta, é possível avaliar marcadores importantes para estadiamento da cardiopatia, como dimensões das câmaras, função miocárdica global e segmentar, presença de aneurisma apical e trombose mural. <sup>1,7</sup>

O Holter e o teste ergométrico são os métodos de escolha para a detecção das arritmias ventriculares e, quando possível, devem ser realizados em todos os casos com CCC, independentemente da presença de sintomas. Também são úteis na avaliação de disfunção autonômica, através da análise de variabilidade da frequência cardíaca e da resposta cronotrópica. <sup>1,7</sup>

### **3.3 Arritmias ventriculares e morte súbita na CCC**

*“De maior frequência são também as mortes súbitas nas formas cardíacas da doença. Este fato constitui uma das mais curiosas observações na história clínica da tripanossomíase. Sua letalidade e o número de mortes são realmente surpreendedores, sendo raro para as famílias vivendo em zonas infestadas, não relatar a perda de um ou mais de seus membros dessa forma. Às vezes, eles morrem ainda jovens, em plena atividade e com um estado de saúde aparentemente satisfatório.”*

(Carlos Chagas, 1916) <sup>11</sup>

A apresentação de uma primeira sistematização sobre arritmias na doença de Chagas, com sua correlação fisiopatológica e determinação prognóstica, tem início em 1922 com Eurico Villela, importante colaborador de Carlos Chagas. <sup>12</sup>

A mais intensa reação de fibrose, entre todas as causas de miocardite, ocorre na cardiopatia chagásica, levando a desorganização severa da arquitetura e estrutura miocárdica. Esse processo de miocardite incessante, através de destruição celular difusa, infiltrado inflamatório, edema e cicatrização com fibrose reparativa, leva: 1) no sistema excitocondutor a distúrbios de ritmo e anormalidades na condução do impulso e 2) nas fibras cardíacas à predisposição à IC e arritmias ventriculares.<sup>9, 11</sup>

As arritmias, que incluem as taqui ou bradiaritmias, apresentam manifestações clínicas variáveis (palpitações, lipotímia, síncope) e muitas vezes não guardam relação com a gravidade do fenômeno arritmico.<sup>7, 11</sup> O interesse desse trabalho versa sobre as taquiarritmias ventriculares (TV).

As taquiarritmias são frequentemente encontradas nos pacientes com CCC, englobando as extrassístoles (atriais e ventriculares), taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), taquicardia ventricular sustentada (TVS) e a fibrilação ventricular (FV). Comumente apresentam-se em associação, sendo responsáveis pela maioria dos sintomas de arritmia e participando diretamente do mecanismo de morte súbita (MS). Há evidências de que a densidade (frequência) das taquiarritmias ventriculares seja maior na IC de etiologia chagásica do que nas de outras etiologias. Constituem a principal causa de morte em pacientes com CCC sem IC avançada e, portanto, síncope e demais sintomas de baixo débito devem ser rapidamente investigados.<sup>1, 2, 7, 9</sup>

Extrassístoles ventriculares (ESV) representam a arritmia mais comum, podendo ser encontradas em 18% dos pacientes nos casos iniciais e em até 46% dos pacientes nos casos de IC avançada. Sua prevalência e complexidade são associadas com a progressão e extensão da doença miocárdica (de início pouco frequentes, monomórficas e isoladas, tornam-se polimórficas e repetitivas).<sup>1, 2, 7</sup>

Taquicardia ventricular (definida por 3 batimentos cardíacos ou mais) é a arritmia mais temida e nem sempre está diretamente relacionada ao grau da lesão miocárdica. Pode apresentar-se de forma não sustentada (duração < 30 segundos) e sustentada (duração ≥ 30 segundos ou inferior a este período quando interrompida elétrica ou farmacologicamente). A frequência dessas arritmias aumenta durante a



atividade física, implicando em aumento do risco de MS entre pacientes chagásicos jovens e pode ser, em alguns desses casos, a primeira manifestação de doença. A TVNS relaciona-se com o grau de disfunção ventricular, ocorrendo em cerca de 40% dos casos com CCC associada a alterações regionais da contratilidade ventricular e em 90% dos casos com disfunção sistólica global do VE associada à IC. Eventualmente pode ocorrer em casos com função ventricular normal. A TVNS tem sido reconhecida como um fator de risco independente para TVS e morte. <sup>1, 2, 7</sup>

A FV constitui a principal causa de MS na CCC, sendo mais frequente quando há episódios prévios de TV, mas pode também ser a primeira manifestação da doença ou seu evento terminal, principalmente nos casos com grave disfunção ventricular e IC. <sup>1, 2, 7</sup>

Morte Súbita é um fenômeno relativamente frequente (55% a 65%) na história natural da doença em pacientes com CCC. Como já citado, é usualmente mais associada a arritmias ventriculares malignas e fibrilação ventricular, mas raramente pode decorrer de bloqueio atrioventricular completo e disfunção do nó sinusal. <sup>2, 9</sup>

Estudos apontam para uma origem multifatorial das arritmias ventriculares malignas. O principal substrato são as lesões fibróticas e necróticas, que desfazem as junções intercelulares e mudam o potencial de condução do impulso cardíaco, levando ao surgimento de dispersão e instabilidade elétrica. Deste modo, forma-se a base para os circuitos de reentrada (intramiocárdico ou subepicárdico), que constituem o mecanismo mais comum dessas arritmias. Embora elas possam se originar de qualquer local, existe boa correlação topográfica entre áreas de defeitos perfusionais e anormalidades de motilidade, com os focos de TV. O foco mais comum é a região ínfero-pósterolateral do VE. <sup>1, 2, 7, 9</sup>

Acredita-se que a disautonomia cardíaca também contribua para a frequência e letalidade das arritmias. É hipotetizado que a coexistência de miocárdio desnervado e parcialmente hiperinervado (ou hipersensível) resultam em heterogeneidade eletrofisiológica que predispõem a arritmia ventricular maligna. Estudos que demonstram defeitos de inervação simpática (detectados por cintilografia com metaiodobenzilguanidina) têm sido associados com TV sustentada

em pacientes com CCC. Outras condições paralelas encontradas podem ainda funcionar desestabilizadores, como o uso de medicamentos com potencial pró-arrítmico, distúrbios eletrolíticos, hipoxemia e acidose metabólica.<sup>1, 2, 7, 8</sup>

O tratamento das taquiarritmias está indicado nos pacientes sintomáticos e/ou com disfunção ventricular. A amiodarona parece ser o medicamento mais seguro e eficaz, mas não há grandes trabalhos que comprovem estes efeitos, nem tampouco sobre se alteraria mortalidade. As evidências a respeito das indicações de cardiodesfibrilador implantável (CDI) para profilaxia primária também se restringem a publicações de séries de casos, coortes retrospectivas ou registros de profilaxia secundária. Ainda hoje, as abordagens de tratamento são empíricas, sendo extrapoladas de experiências adquiridas de outras cardiopatias. Há necessidade de grandes ensaios prospectivos e controlados, para melhor elucidar o complexo mecanismo fisiopatológico, bem como oferecer o melhor tratamento.<sup>7, 8</sup>

### **3.4 Prognóstico e estratificação de risco na CCC**

O curso clínico da doença de Chagas é variável. Um estudo de revisão sistemática reporta uma ampla variação na taxa de mortalidade anual (0,2 a 19,2%), de acordo com as características da população analisada. O prognóstico, portanto, depende da forma clínica e complicações durante sua evolução. Na fase indeterminada ele é bom, sendo comparável aos pacientes sem a doença. Na fase crônica este cenário é diferente e, quando se compara a evolução de pacientes com CCC com aqueles portadores de outras cardiopatias, observa-se pior evolução no primeiro caso.<sup>10</sup>

Sempre que possível, a estratificação de risco deve ser realizada em todos pacientes com CCC. Diversas variáveis (demográficas, clínicas e oriundas de diferentes testes não invasivos) tem sido testadas, sendo as mais consistentes: classe funcional (NYHA), disfunção do VE e TVNS.<sup>8, 10</sup>

Até o momento, entretanto, apenas poucos estudos tentaram construir um escore de risco. Viotti *et al.* construíram um modelo com fatores preditores de progressão para CCC em pacientes com doença de Chagas sem IC. Já Ribeiro *et al.* desenvolveram um escore de risco de morte em cinco anos, no qual três fatores

prognósticos independentes foram utilizados: FEVE<50%, TV (no Holter ou TE) e QRS filtrado prolongado >150 ms (ou QRS médio do ECG padrão >133 ms). Mais recentemente, foi publicado o escore de Sousa que utiliza quatro fatores (dispersão do intervalo QT, síncope, ESV e função do VE) para predição do risco de MS. A despeito do desenvolvimento desses escores, apenas o proposto por Rassi foi completamente validado e está pronto para uso.<sup>8, 10</sup>

O escore de Rassi é um modelo desenvolvido para predição de risco de morte em pacientes com CCC. Foi derivado de um estudo retrospectivo de 424 pacientes com CCC estabelecida em uma coorte regional de brasileiros, onde uma associação de vários fatores de risco potenciais para morte (classe funcional-NYHA III ou IV, cardiomegalia, TVNS, anormalidade global ou segmentar do VE, fibrilação ou flutter atrial, onda Q patológica, bloqueio do ramo esquerdo, sexo masculino, idade>48 anos, baixa voltagem do QRS, desvio padrão dos intervalos RR normais de 24h (SDNN) < 100ms, bloqueio atrioventricular de 1° ou 2° grau, alterações de ST-T, síncope e bloqueio de ramo direito) foi testada pela análise de Cox e, então, criado o escore de risco. Posteriormente, este modelo de escore foi validado em outra coorte de 153 pacientes de uma comunidade hospitalar separada. Entre os critérios de inclusão eram requeridos: 1) doença de Chagas estabelecida por dois testes sorológicos positivos por metodologias diferentes (fixação de complemento, hemoaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ELISA); 2) cardiopatia estabelecida por alterações eletrocardiográficas ou achados ecocardiográficos típicos de cardiopatia chagásica. Os critérios de exclusão envolviam outros potenciais confundidores para risco de morte: 1) idade>70 anos; 2) história de TVS ou FV; 3) implante de marcapasso artificial e 4) outras cardiopatias associadas (valvular, isquêmica ou hipertensiva). Durante um seguimento clínico de 7.9 anos, 130 pacientes da coorte de desenvolvimento morreram (62.3% morte súbita, 15.4% morte por falência cardíaca, 9.2% outras mortes cardiovasculares, 12.3% morte não cardiovascular). Seis fatores prognósticos independentes foram identificados após análise multivariada e pra cada um deles foi atribuída uma pontuação proporcional para seu coeficiente de regressão: classe funcional NYHA III ou IV (5 pontos), cardiomegalia à radiografia de tórax (5 pontos), anormalidades de contratilidade (segmentar ou global) do VE no ecocardiograma (3 pontos), TVNS no Holter 24h (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos), sexo masculino (2

pontos). A partir do cálculo dos escores de risco para cada paciente em seguimento clínico, foram definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 6 pontos), médio risco (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). Este cálculo está ilustrado no final da dissertação (ANEXO A). Na coorte de desenvolvimento as taxas de mortalidade, em 05 e 10 anos, para os três grupos foram: 2%, 18%, 63% e 10%, 44%, 84%, respectivamente. Na coorte de validação as taxas de mortalidade correspondentes foram semelhantes: 0%, 15%, 53% e 9%, 37% e 85%. A taxa de mortalidade geral encontrada foi de 3.9% ao ano e de morte súbita de 2.4% ao ano. O estudo concluiu que esses achados podem ser úteis em prever probabilidade de sobrevivência e direcionar tratamento, particularmente para aqueles do grupo de alto risco, que poderiam se beneficiar de terapias mais agressivas como implante de cardiodesfibriladores, ressinronizadores e transplante cardíaco.<sup>6</sup>

Posteriormente à proposta do escore de Rassi, considerando a utilização de métodos eletrocardiográficos novos na predição de mortalidade em diversas cardiopatias (mas com significado prognóstico ainda não adequadamente investigado na doença de Chagas), se desenvolveu um estudo prospectivo: o SEARCH-RIO. Baseou-se no fato de que: 1) variáveis extraídas do ECG convencional e do sinal médio do ECG filtrado se correlacionam com fibrose miocárdica e anormalidades de condução e 2) variabilidade da frequência cardíaca no Holter de 24h se correlaciona com disfunção autonômica; tendo impacto na estratificação prognóstica na doença de Chagas. O trabalho encontrou quatro preditores independentes para a composição de desfechos de morte cardíaca e nova instalação de TV, sendo desenvolvido um escore prognóstico com pesos diferentes para cada variável: onda Q anormal (2), TV (2), SDNN < 100ms (1) e presença de transitório elétrico intraventricular (1). Um valor de escore > 1 foi considerado alto risco e 0-1 como baixo risco. Este modelo de escore se mostrou ser não inferior ao previamente validado escore de Rassi.<sup>17</sup>

Como exposto, diversas ferramentas (clínicas ou oriundas de diferentes métodos diagnósticos) tem sido estudadas na predição de mortalidade, entretanto, a sensibilidade e especificidade de qualquer teste único são limitadas para esse objetivo. A estratégia de abordagem combinada, através da avaliação de diversos índices mutuamente relacionados (tal como proposto por Rassi e cols), é

provavelmente o melhor meio para refinar a classificação de risco em chagásicos, associando os fatores de risco convencionais aos novos métodos. Esse aprimoramento da estratificação do risco é de extrema relevância na tomada de decisão clínica, especialmente para aumentar o uso racional de terapias farmacêuticas e de implantes de dispositivos de alto custo na prevenção primária de MS.<sup>4, 5, 10, 11, 17</sup>

Em virtude do objeto desta pesquisa ser o papel risco da disfunção autonômica, uma revisão direcionada sobre o protagonismo do sistema nervoso autonômico, implicações da disautonomia, bem como sua forma de avaliação (com enfoque no método da análise da variabilidade da frequência cardíaca) será dada adiante.

### **3.5 Considerações sobre sistema nervoso autonômico**

O sistema nervoso autonômico (SNA), através de seus dois ramos (Sistema Nervoso Simpático - SNS e Parassimpático - SNP), é um dos maiores sistemas regulatórios homeostáticos do corpo, participando ativamente do controle do sistema cardiovascular.<sup>14, 20</sup>

O SNA fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo miocárdio e parassimpáticas para o nó sinusal, o miocárdio atrial e o nó atrioventricular. A influência parassimpática no coração é mediada através da liberação de acetilcolina, ativando receptores muscarínicos, e a influência simpática pela liberação de epinefrina e norepinefrina, ativando receptores beta-adrenérgicos. A modulação do SNA sobre o coração, por sua vez, é dependente de informações que partem dos barorreceptores, quimiorreceptores, mecanorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, receptores metabólicos, modificações no sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador.<sup>14, 20, 22, 24</sup>

Compreende-se, portanto, que o coração é um órgão abundantemente innervado e que sua performance é firmemente controlada por um complexo sistema de regulação integrativa simpática e parassimpática (de estimulação e inibição), composto de vários níveis, com interação através de sistemas de feedback que

mantém a sua estabilidade fisiológica.<sup>14, 20, 22, 23</sup> Deste modo, distúrbios desse sistema regulatório neuronal afetam a homeostase do organismo, com o prejuízo funcional de perda da adaptação cardiovascular aguda a diversos estímulos a curto e longo prazo. As desordens resultam no comprometimento do tônus mecânico e de respostas reflexas do coração, podendo afetar frequência cardíaca (FC), pressão arterial, resistência periférica, retorno venoso e débito cardíaco.<sup>13, 14</sup>

O interesse dessa revisão consiste na modulação do SNA sobre a FC e o sistema elétrico do coração:

a) SNA na modulação da FC:

O SNS e o SNP atuam geralmente de forma antagônica na modulação da FC batimento a batimento, adaptando-a às necessidades de cada momento: a estimulação simpática aumenta a FC (e diminui a variabilidade da FC) e a estimulação vagal diminui a FC (e aumenta a variabilidade da FC). A atividade vagal tem resposta rápida e de curta duração, na ordem de milissegundos (latência de 400 ms). Já a estimulação simpática tem um início de resposta mais lento (5 segundos) e pico após 20-30 segundos. Um típico reflexo da regulação simpato-vagal normal é a arritmia respiratória fisiológica, com aumento da FC durante a inspiração e diminuição com a expiração.<sup>22, 23, 25</sup>

Partindo para uma análise mais profunda, é possível compreender que a relação entre o SNP e o SNS é complexa (linear e não-linear) e não deve ser habitualmente descrita como meramente antagônica. Ou seja, o aumento da atividade do SNP pode estar associado a uma diminuição, aumento ou nenhuma mudança na atividade do SNS. Por exemplo, imediatamente após o exercício aeróbico, a recuperação da FC envolve reativação do SNP, enquanto a atividade do SNS permanece elevada.<sup>22, 23, 25</sup>

b) O SNA na modulação elétrica e contrátil cardíaca:

O SNA também modula criticamente todas as propriedades eletrofisiológicas (automatismo, condutibilidade, excitabilidade) dos tecidos de condução

elétricos e contráteis do coração (nós sinusal e atrioventricular, sistema de condução intraventricular, miocárdio atrial e ventricular), cujas alterações são causas subjacente de arritmogênese. O ramo parassimpático exerce efeitos eletrofisiológicos antiarritmogênicos e inotrópico negativo, enquanto o ramo simpático tem um efeito estimulatório pró-arritmogênico e inotropismo positivo. Um adequado equilíbrio entre essas influências autonômicas é essencial para manter estabilidade elétrica do miocárdio e dos sistemas de excitação e condução. Deste modo, depressão parassimpática e hiperatividade simpática podem aumentar a vulnerabilidade para arritmias ameaçadoras à vida. <sup>13, 14</sup>

### **3.6 Disfunção autonômica na CCC**

O envolvimento do SNA ocupa lugar de destaque em pesquisas desde a época de Carlos Chagas. As observações iniciais derivam de estudos de necrópsia atestando extenso despovoamento neuronal parassimpático nos corações de pacientes com CCC. Köberle, pioneiro estudioso do SNA em chagásicos, adotou nos anos 50 a técnica de contagem neuronal e evidenciou redução numérica das células nervosas parassimpáticas, constatando assim a característica parassimpaticopriva da doença e predomínio do simpático. <sup>16</sup>

Entre os principais aspectos da disfunção autonômica cardíaca na cardiopatia chagásica crônica, deve-se enfatizar:

#### **a) Causas da disautonomia na CCC:**

Até o presente momento os mecanismos responsáveis pela denervação simpática e parassimpática na CCC não têm sido completamente elucidados. Aventam-se como possibilidades: 1) alterações inflamatórias intensas induzidas pelo parasita; 2) reação imunológica adversa; 3) distúrbios microvasculares causando isquemia miocárdica e desarranjos nas terminações nervosas; 4) anticorpos circulantes contra receptores adrenérgicos e colinérgicos. Assim, o processo de lesão se inicia na fase aguda da doença e perdura até a fase crônica, incluindo: a rede neuronal

intrínseca (ganglionite, periganglionite e neurite crônicas), receptores de neurotransmissores (colinérgicos e adrenérgicos) e inervação autonômica pós-ganglionar. Na forma indeterminada, as lesões são discretas e podem estar até ausentes, enquanto nas formas cardíaca e digestiva (exclusivas ou combinadas) elas são comumente mais pronunciadas.<sup>7,13, 15</sup>

b) Disautonomia e suas implicações clínicas na cardiopatia chagásica:

Apesar da crítica influência autonômica sobre o funcionamento cardiovascular, o significado fisiopatológico e clínico da disfunção autonômica cardíaca, notadamente em longo prazo, permanece parcialmente desconhecido na doença de Chagas, sendo motivo de controvérsias. Os potenciais desfechos apontados incluem: mau prognóstico global e cardiovascular, morbimortalidade aumentada, morte súbita, deficiente adaptação cardiovascular a demandas funcionais e estímulos externos, além de distúrbios imunomoduladores e psicofuncionais.<sup>13</sup>

c) Disautonomia e arritmogênese na cardiopatia chagásica:

De particular interesse neste presente trabalho, são os resultados trazidos por estudos que sugerem que desnervação autonômica miocárdica regional (com depressão parassimpática e hiperatividade simpática) é um mecanismo deflagrador de arritmias ventriculares ameaçadoras à vida em diversas cardiopatias. Particularmente na CCC, entretanto, este fenômeno é mais relevante, podendo ser intenso e precoce na história natural da doença, mesmo quando a função sistólica global ventricular é normal ou levemente deprimida.<sup>15</sup>

Já é compreendido o papel criado pela injúria cardíaca (necrose ou processo inflamatório), com conseqüente formação de cicatriz a nível do órgão, levando ao surgimento de vias de propagação elétrica miocárdica lentas e alteradas, que criam substrato anatômico para arritmias reentrantes. No contexto da desnervação há hiperexcitação simpática e diminuição do tônus parassimpático e, além disso, a hipótese de que o processo compensatório



de uma instalação caótica (e heterogênea) de reinervação simpática parcial e brotamento neural resulta em uma hiperinervação com aumento da sensibilidade às catecolaminas. Juntos, desnervação e hipersensibilidade neural criam também um substrato favorável à arritmogênese pelo aumento da dispersão espacial da duração do potencial de ação durante a ativação simpática, formando em paralelo outro mecanismo para arritmias letais e morte súbita. Frente a esses cenários, é ainda mais relevante o aspecto de que a existência de áreas de mismatch de perfusão/inervação miocárdica pode exercer um papel particularmente de alto risco.<sup>13, 14</sup>

Paradoxalmente, a despeito das teorias entre disautonomia e gênese de arritmias já expostas, foi apresentada outra hipótese de que quanto mais discreta a disfunção autonômica, com um sutil desequilíbrio simpático-parassimpático, maior seria a vulnerabilidade à arritmogênese e MS, como comumente ocorre em indivíduos chagásicos com cardiopatia leve/moderada e, ocasionalmente, naqueles com forma indeterminada ou eletrocardiograma borderline. Por outro lado, prejuízo autonômico mais pronunciado, em pacientes com desnervação severa, protegeria contra o fenômeno da arritmogênese considerando que, em tais casos, o coração é praticamente desconectado do sistema nervoso extrínseco e está livre das influências do desequilíbrio autonômico.<sup>13</sup>

### **3.7 Avaliação clínica da disfunção autonômica**

A investigação de desordens do SNA na prática clínica se dá preferencialmente por métodos não invasivos. Medida direta da atividade neural, apenas pela estimulação simpática, está disponível apenas para propostas de pesquisa.<sup>26</sup>

Testes clínicos de função autonômica foram iniciados desde a década de 70, com estudos em pacientes diabéticos para diagnóstico de desordens autonômicas cardiovasculares, mas podem ser aplicados em todas as doenças com suspeita de disfunção do SNA. Uma das estratégias clínicas mais empregadas atualmente inclui a análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter e após estímulos com testes provocativos, como manobras respiratórias (respiração

controlada e Valsalva), testes posturais (ortostáticos, ortoclinostáticos e tilt test), handgrip, esforço físico no ergômetro, sobrecarga mental, teste frio e ainda testes farmacológicos. Outros métodos existentes ainda envolvem: a pesquisa de sensibilidade barorreflexa (análise da bradicardia reflexa induzida por teste vasopressor), análise de turbulência da FC (variação da FC após extrassístole ventricular), capacidade de desaceleração da FC e alternância da onda T (variabilidade na morfologia e amplitude das ondas T).<sup>14, 26, 29</sup>

Dosagem laboratorial de marcadores de atividade simpática aumentada e disfunção cardíaca (norepinefrina, renina, angiotensina, aldosterona, endotelina-1, peptídeo natriurético cerebral) tem significado prognóstico, mas não é útil no diagnóstico clínico de neuropatia autonômica cardíaca.<sup>26</sup>

Recentemente, uma detecção direta da desnervação simpática cardíaca tem sido possível através de imagens cintilográficas com metaiodobenzilguanidina, método que permite uma análise anatômica e funcional da inervação simpática cardíaca. Entretanto, trata-se de método com custo elevado, difícil acesso e uso de substância radioativa.<sup>15, 16, 18, 19</sup>

Adiante será detalhada a investigação de disautonomia pela análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter, que foi adotado como método diagnóstico deste trabalho.

### **3.8 Avaliação de disautonomia pela análise de variabilidade da FC**

A revisão de literatura sobre o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está fundamentada em alguns tópicos relevantes:

#### **a) Fisiologia da variabilidade da frequência cardíaca:**

O coração não é um metrônomo e seus batimentos não possuem a regularidade de um relógio. Assim, as alterações/flutuações periódicas e não periódicas da FC, definidas como VFC, são normais e esperadas em indivíduos saudáveis, indicando a habilidade do coração em responder aos

múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais (respiração, exercício físico e mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono, vigília, alterações posturais), bem como compensar as desordens induzidas por doenças. Essa propriedade adaptativa, como já abordada, é regulada principalmente pelo SNA, como resultado de inúmeros mecanismos de controle e de retroalimentação envolvidos na homeostase cardiovascular. <sup>22, 23</sup>

De uma forma geral, pode-se dizer que saúde está associada à grande flutuação da FC batimento a batimento (com boa capacidade de adaptação e modulação autonômica eficiente) e que a doença (pela perda de parte dos mecanismos de controle e de retroalimentação) faz a FC variar menos, estando associada à insuficiência autonômica e a um mau funcionamento fisiológico no indivíduo. <sup>21, 22</sup>

Historicamente, o interesse pelo estudo da VFC surgiu em 1965, quando Hon e Lee demonstraram uma aplicação clínica na monitorização de sofrimento fetal. Em 1977, Wolf *et al.* mostraram associação entre VFC diminuída e maior risco de mortalidade pós infarto agudo do miocárdio e Kleiger *et al.*, em 1987, confirmaram que a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade após IAM. <sup>22, 24</sup>

#### b) Abordagem metodológica para estudo da VFC:

A determinação da VFC é feita pela análise de uma série de batimentos cardíacos normais em ritmo sinusal (RR), em curto (5 min) ou longo prazo (18-24h), eliminando-se artefatos ou batimentos prematuros após técnicas de filtragem dos registros. <sup>26</sup> Os índices de VFC podem ser obtidos a partir da análise desses intervalos entre as ondas R, captados por instrumentos como eletrocardiógrafos, cardiofrequencímetros e conversores analógicos digitais. <sup>22</sup>

A duração do período de tempo analisado tem impacto direto sobre a VFC, sendo tanto maior a VFC quanto mais longo o período analisado e vice-versa. Períodos de registro longos representam melhor os processos com flutuações mais lentas (por exemplo, ritmos circadianos) e a resposta do sistema cardiovascular a uma faixa mais ampla de estímulos e cargas de

trabalho. Já a VFC de curto prazo é gerada por dois processos distintos, mas sobrepostos. O primeiro é uma relação complexa e dinâmica entre os ramos simpático e parassimpático. O segundo inclui os mecanismos reguladores que controlam a FC através da arritmia sinusal respiratória (aceleramento da respiração e desaceleração do coração através do nervo vago), o reflexo barorreceptor (controle de feedback negativo da PA) e alterações rítmicas no tônus vascular. Independentemente do método de VFC escolhido, apenas séries temporais de duração semelhante podem ser comparadas, ou seja, os valores de índices de curto prazo não são intercambiáveis com valores de 24 horas. <sup>21, 25</sup>

Várias formas de análise, agrupadas em métodos lineares e não lineares, podem ser utilizadas para avaliação da VFC. O comportamento não linear baseia-se na teoria do caos e é o que predomina no sistema humano, em razão da sua natureza dinâmica e complexa, a qual não pode ser adequadamente descrita por métodos lineares. Entretanto, estes últimos consistem em ferramenta mais simples e acessível na prática clínica, podendo ser divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo e análise no domínio da frequência. <sup>22, 23, 25, 26</sup>

### c) Avaliação da VFC no domínio do tempo

Os índices no domínio do tempo expressam a VFC levando em consideração a sequência dos intervalos RR no tempo, sendo seus resultados expressos em milissegundos (ms). Constituem a base para análise da VFC nos registros do Holter de 24h e, portanto, refletem as tendências de VFC à longo prazo. A partir de métodos estatísticos, calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (por exemplo, média e desvio padrão). <sup>22-24, 26</sup>

Podem ser divididos em duas categorias: os índices baseados na medida dos intervalos RR (ou NN) individualmente (SDNN, SDANN, SDNN índice) e índices baseados na comparação de intervalos RR adjacentes (rMSSD, pNN50), resumidos no quadro 1. Os três primeiros índices expressam a VFC como a dispersão dos intervalos NN em torno da média e podem ser

considerados de longo prazo, pois, ao utilizar o desvio padrão dos intervalos, eles perdem a informação do comportamento de um intervalo NN em relação ao próximo. Deste modo, representam a variabilidade global da FC ao refletirem a atividade de ambos, parassimpático e simpático (não se podendo fazer distinção entre eles), e também traduzem as respostas a uma série de estímulos ambientais e às variações do ritmo circadiano, incluindo ciclo sono-vigília. O SDNN, quando registrado em um período de 24 h, é considerado o "padrão-ouro" para a estratificação do risco cardíaco, predizendo tanto a morbidade quanto a mortalidade. Pacientes com valores SDNN abaixo de 50 ms são classificados como insalubres, 50-100 ms têm saúde comprometida e acima de 100 ms são saudáveis. <sup>22-24, 26</sup>

Já os índices RMSSD e pNN50 são considerados de curto prazo, pois sempre carregam a informação do comportamento de um NN em relação ao próximo. Como a modulação vagal é responsável pelas oscilações batimento a batimento da FC, o RMSSD e o pNN50 são, por construção, mais representativos da modulação vagal (e estão correlacionados entre si), sendo mais influenciados pelo SNP que o SDNN. <sup>22-24, 26</sup>

#### Quadro 1 – Definição dos índices de VFC no domínio tempo

Índice	Unidade	Definição
NN médio	MS	Média dos intervalos NN.
SDNN	MS	Desvio-padrão da média de todos os intervalos NN, em um intervalo de tempo.
SDANN	MS	Desvio-padrão da média dos intervalos NN, calculados em segmentos de 5 min, em um intervalo de tempo.
SDNN índice	MS	Média dos desvio-padrão dos intervalos NN a cada 5 min, em um intervalo de tempo.
RMSSD	MS	Raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos, em um intervalo de tempo
pNN50	%	Percentual de intervalos NN adjacentes com duração >50ms

Fonte: próprio autor.

A maior limitação para o emprego dos métodos estatísticos na análise da VFC diz respeito à necessidade de obtenção de registros eletrocardiográficos de boa qualidade, o que pode ser difícil em registros

prolongados, com vistas a uma identificação automatizada correta dos intervalos RR normais. Para isso, o sistema do Holter dispõe de mecanismos de filtragem que excluem intervalos RR com duração > 20-30% em relação aos intervalos vizinhos, diminuindo assim a possibilidade de inclusão de artefatos ou intervalos erroneamente classificados na análise estatística. <sup>23</sup>

Baseado na padronização das medidas, interpretação fisiológica e uso clínico – propostos pela Força Tarefa da Sociedade Européia de Cardiologia e da Sociedade Americana (1996) – recomenda-se o uso das avaliações no domínio do tempo: SDNN (estimativa da variabilidade geral da VFC), SDANN (estimativa dos componentes de longo prazo da VFC) e RMSSD (estimativa dos componentes de curto prazo da VFC). O índice RMSSD é preferido ao pNN50 porque ele tem melhores propriedades estatísticas. Os métodos expressando variabilidade geral e componentes de longo ou curto prazo não podem substituir um ao outro. <sup>24</sup>

#### d) Avaliação da VFC no domínio da frequência:

A representação gráfica das flutuações da FC pelo tacograma dá origem a um fenômeno ondulatório complexo, que pode ser decomposto pela análise espectral em ondas mais simples por meio de algoritmos matemáticos: as chamadas bandas de frequência. Vale ressaltar que a definição de frequência, aqui, refere-se ao número de vezes que um determinado fenômeno (onda sonora, corrente elétrica ou qualquer forma de onda cíclica) ocorre no tempo. <sup>23, 26</sup>

Habitualmente a unidade de medida de frequência utilizada é o Hertz (Hz), que equivale a um ciclo por segundo. <sup>23</sup> Pode ser aplicada em registros de curto ou longo prazo, por meio de métodos que expressam a VFC como potência (variância dos NN) distribuída em função da frequência. Estão divididos em paramétricos (auto-regressivo) e não paramétricos (transformada rápida de Fourier), cujos resultados são comparáveis. <sup>23, 26</sup>

As oscilações da FC na análise espectral são distribuídas em bandas de frequência de até 0,4 Hz: ultra baixa frequência (ULF: abaixo de 0,003 Hz),

muito baixa frequência (VLF: 0,003-0,04 Hz), baixa frequência (LF: 0,04-0,15Hz) e alta frequência (HF: 0,15-0,4 Hz), resumidos no quadro 2. <sup>26</sup>

A variação completa desses 04 componentes somente pode ser avaliada nos registros de longo prazo (24h), onde as bandas HF e LF correspondem a apenas 5% do poder total, enquanto que ULF e VLF correspondem a 95. Entretanto, estes últimos não apresentam relação direta com a modulação autonômica e tem uma natureza fisiológica ainda pouco compreendida. Registros curtos (até 05 min) somente avaliam LF e HF <sup>21, 26</sup>

### Quadro 2 – Definição dos índices de VFC no domínio da frequência

Componentes	Frequência	Definição	Correlação
Ultrabaixa (ULF)	< 0,003Hz	< 0,2Ciclos/min	Sistema neuroendócrino e ritmos circadianos
Muito baixa (VLF)	0,003 -0,04Hz	0,2 ciclo/min	Mecanismos termorregulatórios e sistema renina-angiotensina
Baixa (LF)	0,04 - 0,15	0,2 - 2,4 ciclos/min	Sistema barorreceptor
Alta (HF)	0,15 - 0,5Hz	2,4 -9 ciclos/min	Ciclo respiratório
Potência total	0 - 0,5Hz	9 – 24 ciclos/min	

Fonte: próprio autor.

Cada componente espectral pode ser definido pelo poder espectral em termos absolutos de potência ( $ms^2$  - poder total e poderes do ULF, VLF, LF e HF), pela frequência central/modal (Hz), pelo valor relativo (%) em relação ao poder total, ou expresso em unidades normalizadas do poder espectral não incluindo o componente de VLF [ $nuLF=LF/ (Poder\ total - VLF)$  e  $nuHF=HF/(Poder\ Total - VLF)$ ]. As medidas mais utilizadas são poder absoluto/relativo e unidades normalizadas, pois provém melhor informação sobre balanço simpático-vagal que valores absolutos isolados. <sup>24, 26</sup>

No lugar dos valores absolutos do poder espectral podem ser utilizados, ainda, valores logarítmicos para reduzir a distorção causada pela alta variância e assimetria de distribuição desses valores, que são usualmente encontrados mesmo em amostras bem representativas de pacientes. Para comparação de diversas medidas, onde a média da FC difere significativamente (testes provocativos, registros de 24h), podem ser

utilizados também os coeficientes de variação individual dos componentes espectrais.<sup>23, 26</sup>

e) Interpretação fisiológica dos componentes da análise espectral:

A principal vantagem da análise espectral, em contraste com a análise no domínio do tempo, é que ela permite a avaliação dos subsistemas do SNA, assim como a relação com os outros sistemas que interferem com a VFC (respiratório, vasomotor, termorregulador, renina-angiotensina e sistema nervoso central).<sup>23</sup>

Os testes autonômicos provocativos ganham importância ao permitirem avaliar a reatividade de ambos os subsistemas (SNS e SNP) e o balanço simpático-vagal, padronizando as condições de exclusão de possíveis fatores interferentes (atividade física e mental, influências respiratórias, artefatos no ECG, entre outros).<sup>26</sup>

O componente HF é fortemente influenciado pela atividade respiratória que, por sua vez, está sob modulação vagal. Oscilações nos seus valores são diretamente proporcionais ao volume respiratório corrente e inversamente dependente da frequência respiratória. A ativação vagal (pelas manobras de respiração profunda controlada, estimulação fria da face ou estímulo rotacional) pode ajudar a distinguir o componente respiratório HF do LF avaliados durante registros de curto prazo.<sup>21-24, 26</sup>

O componente LF reflete os efeitos de modulação simpática e parassimpática (com predomínio do simpático) no tônus vasomotor e na regulação barorreflexa fina. Sem um funcionamento barorreflexo adequado, o componente espectral LF pode não estar de todo presente. Estímulos para aumento da LF incluem testes posturais, manobra de Valsalva, estresse mental, atividade física e hipotensão moderada.<sup>24, 26</sup>

A razão LF/HF mede o “equilíbrio simpato-vagal”. Entretanto, esse conceito deve ser interpretado com cautela. Primeiro porque a potência LF não é um índice puro da unidade SNS (metade da variabilidade nesta banda de frequência é devida ao SNP e uma proporção menor é produzida por fatores



não especificados). Em segundo lugar, as interações SNP e SNS são complexas, não lineares e frequentemente não recíprocas. Terceiro, a confusão pela mecânica da respiração e pela FC de repouso cria incerteza em relação às contribuições do SNP e do SNS para a razão LF / HF durante o período de aferição.<sup>25</sup>

Em resumo do entendimento atual, os subsistemas SNP e SNS não podem ser avaliados separadamente e independentemente, mas somente em interação. É inaceitável simplificar a interpretação do LF como medida direta do tônus simpático ou do HF para tônus parassimpático.<sup>24, 26</sup>

f) Correlação entre índices no domínio do tempo e frequência:

Como as medidas de VFC nos dois domínios são expressões do mesmo fenômeno, algumas correlações entre eles têm sido demonstradas, ou seja, seus resultados são equivalentes. Assim, o SDNN, ao avaliar a variabilidade global, apresenta boa correlação com a potência total da análise espectral. Por outro lado, o pNN50 e o rMSSD, por considerarem diferenças entre intervalos RR adjacentes, quantificam variações rápidas da FC e correlacionam-se com o componente HF do espectro de potência. SDNN índice com LF é outro exemplo de correlação significativa ( $r > 0,9$ ).<sup>23, 24</sup>

g) Reprodutibilidade das medidas de VFC:

Os indicadores de VFC são dependentes de sexo (menor nas mulheres), idade (correlação negativa) e capacidade funcional (correlação positiva). Ademais, existem variações não desprezíveis dos valores de todos os índices de VFC, inter e intra indivíduos (a avaliação da regulação autonômica é particular em cada indivíduo em questão, sendo os indicadores estáveis e reprodutíveis por no mínimo 3-4 meses quando condições de saúde estáveis). Portanto, por essas e outras razões (diferentes protocolos, método de análise espectral de potência escolhido, posição do indivíduo, frequência respiratória, ritmo de respiração, etc.) é difícil definir pontos de corte e valores de referência de normalidade. De

modo geral, análise de VFC consiste em comparar os valores encontrados com os de vários autores em populações saudáveis apropriadas.<sup>21, 25, 26</sup>

Limitações do método incluem: distúrbios do ritmo sinusal, múltiplos batimentos prematuros, bloqueio atrioventricular, implante de marcapasso artificial (já que o dispositivo é quem modula a FC) e transplante cardíaco (coração desnervado cirurgicamente). A presença de grande densidade de arritmias pode afetar o cálculo dos índices de VFC. O número máximo de arritmias permitidas em 24 horas ainda é controverso. Alguns centros aceitam até 20% do total de batimentos analisados.<sup>22, 26</sup>

#### h) Aplicabilidade clínica da análise de variabilidade da FC:

A evidência de neuropatia autonômica cardíaca tem duas aplicabilidades: prova diagnóstica de disfunção autonômica (com monitoramento de sua progressão e efeitos do tratamento) e avaliação prognóstica.<sup>22, 26</sup>

A VFC é investigada em muitas doenças afetando o SNA: doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatias, insuficiência cardíaca, doença de Chagas, síncope, depressão, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, epilepsia, enxaqueca, doença pulmonar obstrutiva crônica, apnéia obstrutiva do sono, malignidades hematológicas, amiloidose, insuficiência renal, doenças inflamatórias sistêmicas, entre outras. Também há aplicabilidade na neonatologia e na reabilitação cardíaca.<sup>22, 26</sup>

#### i) VFC como indicador prognóstico:

Estudos têm demonstrado papel prognóstico da presença de disautonomia cardíaca em cenários específicos, como pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca, através da associação entre índices de VFC alterados e morbimortalidade.<sup>25</sup>

No cenário pós IAM, a análise espectral da VFC revela diminuição dos valores absolutos da potência total e de todos seus componentes individuais. Entretanto, quando HF e LF são calculados em unidades normalizadas,

observa-se aumento de LF e diminuição de HF, denotando predomínio simpático e diminuição do tônus vagal. O estabelecimento do valor prognóstico da VFC a incluiu nas recomendações de estratificação de risco pós-IAM. Seu valor preditivo para arritmias malignas e MS é independente de outros fatores de risco já estabelecidos, mas quando combinado a eles aumenta a sensibilidade de 29 para 58% e a especificidade em até 99%. Valores normais de indicadores de VFC tem também valor prognóstico elevado, com valor preditivo negativo de 77 a 97%. O indicador usado mais frequentemente é o SDNN. Como pontos de corte são considerados: redução acentuada  $SDNN < 50$  e redução moderada  $SDNN < 100$ .<sup>23, 24, 26</sup>

No cenário da IC, também ocorre uma diminuição da potência total e dos componentes LF e HF, com aumento inicial da relação LF/HF. Entretanto, em etapas mais avançadas, observa-se diminuição da relação LF/HF, pois o aumento acentuado do tônus simpático não é capaz de gerar oscilações periódicas, “saturando” o sistema oscilador. La Rovere e cols. desenvolveram um modelo multivariado de sobrevida utilizando índices de VFC para identificar MS em pacientes com IC grave. Encontraram que componente  $LF < 11 \text{ ms}^2$  e número de  $ESV > 83/\text{hora}$  no Holter de 24h foram preditores independentes de MS. Sandercock e cols. avaliaram componentes da análise espectral em 24 horas (separados em períodos de dia e noite) na estratificação de risco de pacientes com IC. Encontraram que indivíduos com VLF noturno reduzido apresentaram maior risco de morte por deterioração de bomba, enquanto que aqueles com LF reduzido apresentaram maior risco de MS.<sup>21, 23</sup>

### **3.9 Evidências científicas da análise de variabilidade da FC na CCC**

As publicações sobre análise de VFC em doença de Chagas são reduzidas e com pequeno número de pacientes, principalmente quando comparadas àquelas de cenários de pós-IAM e IC, apresentando resultados muitas vezes inconsistentes ou discordantes.

Os primeiros registros se iniciam por volta do final da década de 90. Guzzeti *et al.* avaliaram 31 pacientes divididos em 3 grupos: controle e portadores de doença de Chagas (com e sem alteração eletrocardiográfica). Após manobras de posição em pé e handgrip, apenas houve aumento do componente LF no grupo controle, sendo interpretado pelos autores que alteração na VFC estava presente mesmo em pacientes sem comprometimento da função cardíaca.<sup>30</sup>

Menezes Jr *et al.* estudaram variáveis de VFC no domínio do tempo (SDNN, SDNN índice, SDANN, rMSSD, pNN50) e da frequência (HF e LF) de 81 pacientes chagásicos (47 na forma indeterminada e 34 na crônica) e 34 pacientes controle. Uma diferença estatística foi encontrada entre o grupo controle e ambos os grupos de pacientes chagásicos (indeterminado e crônico) com relação ao SDANN e o LF. Em relação ao grupo controle, os chagásicos crônicos apresentaram as variáveis rMSSD e pNN50 com valores estatisticamente maiores.<sup>31</sup>

O comprometimento do SNA em pacientes sem e com diferentes graus de cardiopatia chagásica foi avaliado por Ribeiro *et al.* Em um primeiro estudo, compararam-se índices vagais da VFC no domínio do tempo em 61 chagásicos sem cardiopatia contra 38 controles saudáveis. Os autores observaram que os indivíduos afetados apresentavam depressão dos índices de VFC com maior representação vagal, indicando que a disfunção autonômica já estava presente desde as fases iniciais da doença, independentemente do desenvolvimento de disfunção ventricular.<sup>32</sup> Posteriormente, esse mesmo grupo estudou a VFC no domínio do tempo (SDNN, SDANN, rMSSD e pNN50) em pacientes com diferentes graus de cardiopatia (85 com função sistólica normal, 49 com anormalidades segmentares e 26 com fração de ejeção reduzida) comparados com um grupo controle de 26 indivíduos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos índices SDNN e SDANN. Entretanto, pacientes com chagas tinham valores significativamente reduzidos de rMSSD e pNN50, quando comparados com o grupo controle, e não estava relacionado à deterioração da função sistólica.<sup>33</sup>

Pesquisa em subgrupos específicos como: idosos chagásicos versus não chagásicos, chagásicos hipertensos versus não hipertensos e, ainda, chagásicos

com disfunção ventricular sedentários versus ativos foram realizadas, mas sem evidências de diferença entre os grupos.<sup>34, 35, 36</sup>

O perfil circadiano da frequência cardíaca e sua variabilidade foram estudados na doença de Chagas em 63 pacientes chagásicos comparados com 22 indivíduos do grupo controle. As FC de 24h e diurnas foram significativamente mais baixas nos pacientes com doença de Chagas que nos indivíduos saudáveis. A amplitude circadiana e dip foram menores nos chagásicos, mas sem significância estatística. Em análise de subgrupo foram encontradas que as reduções na VFC instantânea (pNN50 e r-MSSD) nos chagásicos eram pequenas e as amplitudes circadianas estavam preservadas comparadas ao grupo controle.<sup>37</sup>

O trabalho mais recente, publicado por Merejo Peña *et al.*, avaliou a VFC no domínio da frequência (HF e relação LF/HF) em 60 pacientes com cardiopatia chagásica (estratificados em diferentes grupos de risco de morte pelo escore de Rassi: 42 de baixo risco, 09 de intermediário risco e 09 de alto risco) e também em um grupo controle de 14 indivíduos não chagásicos em situações de repouso, após respiração profunda controlada e tilt test a 70°. Observou-se que tanto os componentes simpáticos e parassimpáticos estavam comprometidos e à medida que o grupo de risco aumentou, a resposta foi pior aos estímulos autonômicos realizados. Também o grupo de baixo risco apresentava prejuízo quando comparado ao grupo de não chagásicos. O estudo concluiu que a perda da modulação parassimpática estava presente em todos os grupos de risco de Rassi, incluindo baixo risco, indicando que uma mudança morfológica do miocárdio representa uma mudança neurofuncional detectável.<sup>28</sup>

#### 4 JUSTIFICATIVA

A construção deste trabalho é pautada na reunião de algumas considerações relevantes acerca da doença de Chagas:

- a) condição de enfermidade negligenciada que acarreta grande carga de morbimortalidade e impacto socioeconômico quando há evolução para forma cardíaca;
- b) morte súbita é a causa mais comum de morte (55-65% dos casos), cuja via final é, habitualmente, uma arritmia ventricular maligna;
- c) necessidade de aprimoramento da estratificação de risco atual, a fim de otimizar prevenção primária de MS na CCC, selecionando, mais acuradamente, os pacientes que merecem uma terapêutica mais agressiva e/ou implante de CDI;
- d) disfunção autonômica cardíaca é um fenômeno relevante, intenso, precoce e independente na história natural da doença, podendo funcionar como gatilho no desencadeamento de arritmias malignas e, portanto, ser um potencial marcador de risco;
- e) avaliação de disautonomia pela análise da VFC é um método simples, barato e com aplicação prognóstica estabelecida em outros cenários, mas ainda não na CCC.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal analítico, envolvendo pacientes com cardiopatia chagásica integrantes do ambulatório de cardiologia do Hospital Santa Izabel, durante o período de agosto de 2018 a novembro de 2019. Teve por objetivo analisar, simultaneamente, os achados de variabilidade da frequência cardíaca e as categorias de risco de morte pelo escore prognóstico de Rassi, utilizado como desfecho substituto de morte.

O projeto foi dividido em duas etapas. Na primeira, foram coletados dados referentes à história clínica e aos métodos de avaliação complementar desses pacientes, a fim de possibilitar a categorização dos diferentes grupos de risco. Na segunda etapa, foi realizada a análise de variabilidade da frequência cardíaca.

### **5.2 Seleção da população**

Os participantes eram pacientes com CCC provenientes do ambulatório de cardiologia do Hospital Santa Izabel, que vinham em acompanhamento médico regular, realizando exames complementares seriados de rotina e em vigência de tratamento medicamentoso (conforme diretrizes) de acordo com as formas clínicas presentes na doença.

A seleção dos pacientes foi realizada através da aplicação dos mesmos critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo que resultou na construção do escore de Rassi, somado às contraindicações inerentes ao método de análise de variabilidade da frequência cardíaca.

Os critérios de inclusão foram: 1) diagnóstico de doença de Chagas estabelecido por dois testes sorológicos positivos por metodologias diferentes E; 2) diagnóstico de cardiopatia estabelecido por alterações eletrocardiográficas ou achados ecocardiográficos típicos de cardiopatia chagásica.

Os critérios de exclusão afastavam outros potenciais confundidores para risco de morte e foram: 1) idade > 70 anos; 2) história de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular; 3) ritmo cardíaco não sinusal; 4) implante de marcapasso artificial; 5) outras cardiopatias associadas (valvular, isquêmica ou hipertensiva) e 6) doenças ou condições potencialmente interferentes com a inervação simpática: diabetes *mellitus* e doença arterial coronariana obstrutiva\*.

\*Diabetes *mellitus* e doença arterial coronariana obstrutiva (DAC) foram afastadas, respectivamente, por meio de dosagem laboratorial de glicemia de jejum e teste ergométrico (para aqueles que referissem queixa de dor torácica associada a dois ou mais fatores de risco para DAC).

### **5.3 Aspectos éticos**

Consoante com os cuidados éticos, a pesquisa teve início apenas após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição proponente (Hospital Santa Izabel). Sendo o seu escopo voltado ao manejo de informações sobre seres humanos, todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a Resolução CONEP nº 466 de 2012 (APÊNDICE A).

Os pacientes foram informados, em linguagem clara e acessível, quanto aos objetivos, riscos e benefícios do estudo. Não houve para os participantes quaisquer custos nem qualquer tipo de remuneração. Foi assegurado o sigilo e a proteção da imagem, além do cumprimento de demais princípios éticos de não maleficência, autonomia, beneficência, justiça e equidade.

Nenhum problema ou diagnóstico relevante foi identificado no decorrer da pesquisa, mas o participante foi informado que, na situação de algum dano ou complicação em decorrência direta ou indireta da pesquisa, lhe seria garantido assistência integral sem ônus de qualquer espécie.



## 5.4 Operacionalização do estudo

### 5.4.1 Determinação das categorias de risco de morte

Foi realizada pela aplicação do escore clínico de Rassi através da utilização de dados de exames não invasivos prévios (< 6 meses) seguindo a mesma metodologia utilizada pelo estudo que gerou o referido escore (descrita abaixo).

#### a) Diagnóstico de CCC

Estabelecido por dois testes sorológicos positivos para anticorpos contra *T. Cruzi* (hemoaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ELISA) associados a alterações eletrocardiográficas (bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, extrassístoles ventriculares, alterações do segmento ST, ondas Q patológicas e baixa voltagem do QRS) OU ecocardiográficas (anormalidades de motilidade regional ou global das paredes, aneurisma apical, trombo intracavitário) típicas de CCC;

#### b) Eletrocardiograma

Foi utilizado ECG de 12 derivações, realizado em repouso e com um registro longo em D2 para avaliação de arritmias. As alterações eletrocardiográficas típicas de CCC (supracitadas) foram determinadas conforme os critérios de Minesota modificado, adaptado para doença de Chagas. A análise de baixa voltagem do QRS foi definida como amplitude do QRS pico a pico < 5 mm nas derivações periféricas de D1, D2 e D3 ou amplitude pico a pico do QRS < 10 mm nas derivações precordiais de V1 a V6;

#### c) Radiografia do tórax

O cálculo do índice cardiotorácico (ICT) foi obtido pela relação entre o diâmetro transversal máximo do coração e o diâmetro transversal do tórax, no nível da cúpula diafragmática direita, em inspiração profunda. Foi considerado aumento do ICT valor > 0,5;

#### d) Ecocardiograma transtorácico

O exame foi realizado por meio de diferentes equipamentos ecocardiográficos, porém todos com capacidade para imagem uni e bidimensional, além de análise dos fluxos através de doppler espectral e colorido. Incluíram-se os cortes convencionais paraesternais, supraesternais, apicais e subcostais, assim como as variações dos cortes convencionais (principalmente dos apicais) com o objetivo de identificar alterações segmentares localizadas.

O cálculo dos diâmetros cavitários (diâmetro sistólico final – DSVE e diâmetro diastólico final – DDVE) foi obtido no eixo paraesternal longitudinal, no nível das cúspides mitrais, e perpendicular às paredes de VE. Considerou-se dilatação ventricular esquerda os valores de VSF > 35 mm e VDF > 55 mm.

A análise de função ventricular esquerda foi determinada pela estimativa visual e pelo cálculo da fração de ejeção (FEVE) no modo M pelo método de Teicholz (obtido a partir da diferença entre os volumes ventriculares, diastólico e sistólico, dividida pelo volume diastólico) quando não existiam alterações segmentares (padronização pelo modelo de 17 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia) de mobilidade ventricular ou de remodelamento do VE. Para esses casos, foi utilizado o método de Simpson, no qual o volume total é calculado com base no somatório do volume de pequenos discos cilíndricos, o que minimiza eventuais efeitos de modificação da geometria ventricular. Considerou-se disfunção ventricular os valores de FEVE < 50%. Aneurisma apical foi diagnosticado pela presença de deformidade (para fora) da linha endocárdica persistindo em sístole e diástole;

#### e) Holter de 24 horas

Para a quantificação de extrassístoles ventriculares, utilizou-se como a definição de frequente quando o número foi >1000/24h. A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) foi definida por três ou mais

extrassístoles ventriculares consecutivas com frequência >100 bpm/min com duração <30 segundos;

f) Teste ergométrico

Foi utilizado para afastar suspeita de doença isquêmica obstrutiva associada, apenas nos indivíduos com queixa de dor torácica na presença de dois ou mais fatores de risco para a doença arterial coronariana. Padronizou-se o protocolo de rampa com alcance da frequência cardíaca submáxima prevista, conforme III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico;

g) Glicemia de jejum

Para afastar diagnóstico não conhecido de diabetes *mellitus* (DM se o resultado de duas glicemias de jejum for  $\geq 126$ );

h) Categorias de risco de Rassi

O cálculo do escore de Rassi foi estabelecido pelo somatório de pontos: classe funcional NYHA III ou IV (5 pontos), cardiomegalia na radiografia de tórax (5 pontos), anormalidades de contratilidade global ou segmentar no ecocardiograma (3 pontos), TVNS no Holter 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos), sexo masculino (2 pontos). Categorizaram-se, no fim, três grupos de risco: baixo risco (0 a 6 pontos), médio risco (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos).

#### 5.4.2- Análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter

O protocolo de estudo da variabilidade da FC está descrito detalhadamente a seguir.

a) Equipamentos utilizados

O exame do Holter foi realizado utilizando um aparelho portátil de gravação digital com registro de três derivações simultâneas (modelo

CardioScan® versão 12.0 e software da DMS®) para obtenção dos dados;

b) Preparo do paciente

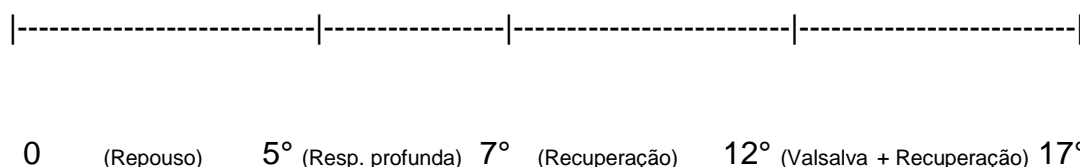
Os participantes foram orientados a evitar ingerir bebidas sabidamente estimulantes do SNA (café, chá, bebidas alcoólicas), praticar exercícios ou fumar 24 horas antes do exame, além de suspender o uso de drogas potencialmente interferentes (inclusive betabloqueador e à semelhança de outros estudos) por, pelo menos, 48 horas antes da realização do Holter, a fim de uniformizar a supressão do efeito das drogas entre os participantes usuários e aqueles não usuários. A instalação do dispositivo e o início do exame ocorreram sempre no início da tarde, após uma refeição leve, em sala com ambiente tranquilo, silencioso e climatizado (temperatura controlada de 20-22°C). A monitorização dos indivíduos foi feita por eletrodos descartáveis posicionados nas derivações ortogonais de Frank. Todos os pacientes foram submetidos ao início dos registros do exame depois de um período de repouso de, pelo menos, 10 minutos, após a calibração do aparelho e com o intuito de que pudessem ser restauradas as condições autonômicas basais dos indivíduos;

c) Aplicação do protocolo padronizado

Com o paciente sentado em uma poltrona, foram executadas duas etapas pela pesquisadora. A primeira, com o registro do estado de repouso durante cinco minutos. A segunda, com a realização separada de intervenções com dois testes clínicos de estimulação autonômica (manobra de Valsalva e respiração profunda), respeitando-se um intervalo de cinco minutos entre eles (vide representação esquemática temporal do protocolo desenvolvido na Figura 5). Os horários de início e fim do repouso, bem como início e término das intervenções com seus respectivos períodos de recuperação, foram registrados na folha padrão de diário de eventos do Holter de cada paciente, tendo como referência o horário do software do Holter para efeito de análise. Em seguida, o

paciente foi liberado com o gravador do Holter e orientado a manter suas atividades de rotina nas próximas 24 horas de registro;

### Figura 5 – Esquema temporal das manobras autonômicas



Fonte: próprio autor

#### d) Testes clínicos de estimulação autonômica

A realização de testes provocativos autonômicos, ao impor condições estressantes ao sistema cardiovascular, provoca um desequilíbrio homeostático. A partir de então, uma resposta autonômica compensatória, em busca da recuperação do equilíbrio do meio interno, pode ser avaliada. Neste projeto, foram escolhidos dois tipos de manobras: respiração profunda (para avaliação de resposta vagal) e Valsava (para avaliação de resposta simpática).

- Respiração profunda: sentado, o paciente foi orientado a inspirar e expirar profunda e lentamente por dois minutos, controlando a frequência respiratória de acordo com o comando verbal do avaliador (permitindo-se cinco a seis ciclos respiratórios por minuto) e retorno subsequente à respiração espontânea. Foi respeitado um período de repouso de cinco minutos antes e depois da realização da manobra. A variação da FC reduzida ou abolida é sugestiva de disfunção parassimpática;

- Valsalva: realizada com o indivíduo sentado, sendo ele orientado a manter a expiração forçada contra a glote fechada por 15 segundos (com nariz e boca fechados), gerando uma pressão expiratória de 40 mmHg medida por manovacuômetro. Foi respeitado um período de repouso de cinco minutos antes e depois da realização da manobra. A ausência de

aumento da FC durante a manobra de Valsalva está associada à disfunção autonômica;

#### e) Processamento e análise dos índices de VFC

O estudo de disautonomia foi realizado pela análise da VFC em dois domínios (tempo e frequência), a partir da obtenção de, pelo menos, 18 horas de traçados de boa qualidade e 90% dos batimentos sinusais disponíveis. Para cada registro, a gravação inteira foi cuidadosamente revisada, e os complexos QRS foram classificados como batimentos normais, artefatos e ectopias para criar uma série de tempo de intervalos RR normais. Ectopias foram removidas das séries editadas sem interpolação.

O processamento e a análise dos índices de variabilidade da frequência cardíaca foram realizados utilizando um software específico (DMS®), de acordo com as diretrizes científicas atuais do método (força-tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia – 1996).

À semelhança de outros trabalhos, não foram utilizados pontos de corte para diagnóstico de disautonomia através dessas variáveis, mas sim os valores absolutos de cada uma delas, a fim de estabelecer uma análise comparativa entre os grupos de risco.

#### - Análise da VFC no domínio do tempo

As variáveis de interesse no domínio do tempo foram extraídas do registro de 24 horas do Holter e medidas na unidade do tempo de milissegundos (ms) para SDNN e rMSSD e, em porcentagem (%), para pNN50, considerando os períodos de sono e vigília individuais de cada paciente. Interpretação dos índices: 1) SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais): representação da variabilidade global da frequência cardíaca em longo prazo; 2) rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes) e pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de

duração maior que 50 ms): ambos com representação da variabilidade da frequência cardíaca em curto prazo;

#### - Análise da VFC no domínio da frequência

As variáveis de interesse no domínio da frequência foram extraídas de um curto registro do Holter (cinco minutos), em repouso e após manobras de estimulação autonômica (respiração profunda e Valsalva). A análise espectral foi obtida pelo algoritmo da transformada rápida de Fourier, realizada pelo software do equipamento. Os valores LF e HF foram medidos em  $(ms^2)$  e a relação LF/HF foi obtida pelo quociente do valor do LF pelo HF. Interpretação dos índices: 1) LF (componente de baixa frequência da análise espectral): a atividade simpática foi avaliada pelo aumento do LF com a manobra de Valsava, comparando com o estado de repouso; 2) HF (componente de alta frequência da análise espectral): a reserva vagal foi avaliada pelo aumento do HF com a manobra de respiração profunda, comparando com o estado de repouso e 3) Relação LF/HF (relação entre os componentes de baixa e alta frequência): o balanço simpático-parassimpático foi avaliado pela relação LF/HF.

### **5.5 Instrumento e coleta de dados**

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um formulário de pesquisa preenchido durante as fases previamente mencionadas. As informações de interesse eram provenientes de dados clínicos, exames complementares, cálculo do escore de Rassi (com classificação do grupo de risco) e índices de variabilidade da frequência cardíaca. Esse formulário está disponibilizado no fim desta dissertação (APÊNDICE B).

Toda a coleta de dados foi executada pela pesquisadora, exceto a obtenção dos índices de VFC que foi realizada por uma arritmologista com domínio no software do Holter utilizado. A profissional, em questão, desconhecia a identidade e os dados dos pacientes, bem como as suas categorias de estratificação de risco.

## **6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### **6.1 Hipóteses**

#### 6.1.1 Hipótese nula (H<sub>0</sub>)

- Disautonomia não agrega informação na estratificação do risco de morte.

#### 6.1.2 Hipótese alternativa (H<sub>a</sub>)

- Disautonomia agrega informação na estratificação do risco de morte.

### **6.2 Cálculo do tamanho amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi efetuado pelo programa estatístico do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Utilizou-se como pressupostos um poder de 80%, nível de significância estatística  $\alpha$  de 5% e os índices de mortalidade em 10 anos por cada grupo de risco de Rassi (baixo risco = 10%, médio risco = 44%, alto risco = 84%). Considerando-se previamente que, pela história natural da própria doença, haveria uma maior dificuldade de se encontrar pacientes enquadrados como de alto risco, optou-se pela adoção de uma linha de concepção mais conservadora, concebendo uma maior probabilidade de inclusão de indivíduos de baixo risco no grupo 1 e de médio risco no grupo 2. Estimou-se, então, que seriam necessários 40 indivíduos na amostra definitiva (20 pacientes no grupo de baixo risco e, 20, no grupo de médio – alto risco).

### **6.3 Análise dos dados**

Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e de distribuição anormal como mediana e intervalo interquartis (IIQ). Variáveis categóricas foram descritas como proporções (percentagem).



Os índices no domínio do tempo foram apresentados em valores absolutos expressos em milissegundos (ms) para SDNN e rMSSD. Para o pNN50, foram utilizados valores percentuais (%). Os índices no domínio da frequência (LF, HF e relação LF/HF), em situações de repouso e após manobras de resposta autonômica, foram apresentados em termos absolutos de potência ( $ms^2$ ). Para a análise dos efeitos das manobras de estimulação autonômica sobre o status basal do indivíduo, foram utilizados os deltas (obtidos pela diferença entre os valores de cada índice depois de manobras, em relação aos seus valores originais em situação de repouso).

Na comparação das variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado. As variáveis contínuas, para observações independentes, foram avaliadas entre dois grupos pelo teste *t* de Student e entre três grupos com ANOVA. Para variáveis com distribuição não normal, foi realizada transformação logarítmica para sua normalização e utilização dos testes paramétricos citados.

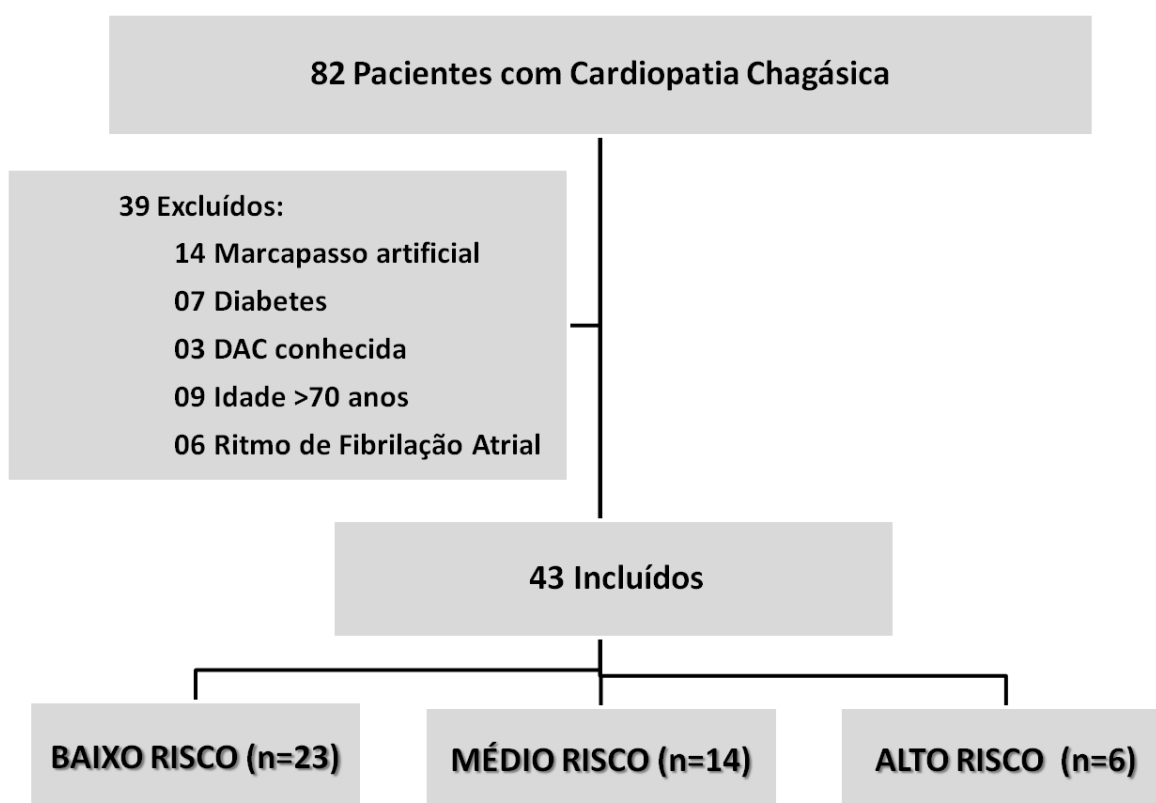
Os valores com  $p \leq 0,05$  foram considerados significativos em todas as análises.

As análises dos dados foram realizadas pelo pacote estatístico: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 14 para Windows.

## 7 RESULTADOS

Oitenta e dois indivíduos portadores de CCC foram inicialmente selecionados para participar da pesquisa, sendo excluídos, posteriormente, 39 deles (14 portadores de marca-passo artificial, sete com diabetes *mellitus*, três com doença arterial coronariana conhecida, nove com idade > 70 anos e seis com ritmo não sinusal). Desse modo, obteve-se um total de 43 pacientes elegíveis que foram estratificados em categorias de risco após a aplicação do escore clínico de Rassi (23 no baixo risco, 14 no médio risco e 6 no alto risco), conforme ilustrado no Fluxograma 1.

**Fluxograma 1 – Seleção e composição da população do estudo**



Fonte: próprio autor.

As características gerais da população total e seus grupos estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos participantes foi de  $58 \pm 18$  anos, com predomínio do sexo feminino (24 mulheres, 56% da população), sem diferença entre os grupos.

**Tabela 1 – Características gerais da população**

<b>Características</b>	<b>Todos pacientes (N=43)</b>	<b>Baixo Risco (N=23)</b>	<b>Médio Risco (N=14)</b>	<b>Alto Risco (N=6)</b>	<b>p*</b>
<b>Idade (anos)</b>	58 (±8)	60 (±8)	57 (±9)	55 (±9)	0,41
<b>Sexo masculino - nº (%)</b>	19 (44)	9 (39)	7 (50)	3 (50)	0,77
<b>Classe funcional NYHA - nº (%)</b>					
I	28 (65)	19 (83)	8 (57)	1 (17)	
II	9 (21)	4 (17)	5 (36)	0	<0,001
III	6 (14)	0	1 (7)	5 (83)	
IV	0	0	0	0	
<b>Radiografia do tórax</b>					
Cardiomegalia - nº (%)	20 (47)	2 (9)	12 (86)	6 (100)	<0,001
<b>Eletrocardiograma</b>					
Baixa voltagem QRS - nº (%)	7 (16)	0	4 (29)	3 (50)	0,004
<b>Holter</b>					
ESV frequentes - nº (%)	14 (33)	3 (13)	7 (50)	4 (67)	0,011
ESV / 24h - nº	1475	653	2303	2693	0,06
TVNS - nº (%)	9 (21)	3 (13)	3 (21)	3 (50)	0,14
<b>Ecocardiograma</b>					
Aumento DDVE - nº (%)	17 (40)	2 (9)	10 (71)	5 (83)	<0,001
Alt. segmentar ou global - nº (%)	23 (54)	4 (17)	13 (93)	6 (100)	<0,001
FEVE média (%)	49	59	38	32	<0,001
Disfunção sistólica - nº (%)	23 (54)	4 (17)	13 (93)	6 (100)	<0,001
<b>Medicações</b>					
IECA - nº (%)	8 (19)	3 (13)	3 (21)	2 (33)	0,49
BRA - nº (%)	30 (70)	17 (74)	10 (71)	3 (50)	0,52
Betabloqueador - nº (%)	29 (67)	11 (48)	13 (93)	5 (83)	0,012
Hidralazina/Nitrato - nº (%)	5 (12)	2 (9)	2 (14)	1 (17)	0,80
Diurético - nº (%)	29 (67)	14 (61)	10 (71)	5 (83)	0,54
Digoxina - nº (%)	4 (9)	0	1 (7)	3 (50)	0,01
Amiodarona - nº (%)	6 (14)	2 (9)	3 (21)	1 (17)	0,54

\* Qui-quadrado ou ANOVA. Fonte: próprio autor.

Por sua vez, as categorias de risco apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à classe funcional – NYHA e ao grau de envolvimento cardíaco (evidenciado por cardiomegalia na radiografia de tórax; baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma; número de extrassístoles ventriculares no Holter e aumento do VE, disfunção sistólica avaliada pela fração de ejeção do VE, além de alterações de contratilidade segmentar ou global do VE no ecocardiograma).

Em relação à terapêutica, a maioria dos indivíduos estava em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina (89%), diuréticos (67%) e betabloqueadores (67%); sendo evidenciada diferença entre os grupos apenas em relação ao uso de betabloqueador e digoxina.

As análises descritivas e comparativas dos índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50) em 24 horas entre três grupos (BR x MR X AR) estão representadas na Tabela 2. Após a comparação dos resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre as categorias de risco ( $p=0,9$ ,  $p=0,27$  e  $p=0,26$ , respectivamente).

**Tabela 2 – Análise da VFC no domínio do tempo (três grupos)**

Índices	Baixo Risco (N=23)	Médio Risco (N=14)	Alto Risco (N=6)	p*
<b>SDNN (média ± DP)</b>	140 (± 26)	134 (± 55)	137 (± 71)	0,9
<b>rMSSD (mediana, IIQ)</b>	30 (24 – 49)	36 (15 – 65)	47 (20 – 84)	0,27
<b>pNN50 (média ± DP)</b>	9,6 (± 9,9)	13 (± 16)	19 (± 16)	0,26

\*ANOVA. Fonte: próprio autor.

As análises descritivas e comparativas dos índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (SDNN, rMSSD e pNN50) em 24 horas entre dois grupos (BR x M-AR) estão representadas na Tabela 3. Após a comparação dos

resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre as categorias de risco ( $p=0,7$ ,  $p=0,10$  e  $p=0,17$ , respectivamente).

**Tabela 3 – Análise da VFC no domínio do tempo (dois grupos)**

Índices	Baixo Risco (N=23)	Médio-Alto Risco (N=20)	p*
SDNN (média ± DP)	140 (± 26)	135 (± 58)	0,72
rMSSD (mediana, IIQ)	30 (24 – 49)	39 (19 – 71)	0,10
pNN50 (média ± DP)	9,6 (± 9,8)	15 (± 16)	0,17

\**Teste t*. Fonte: próprio autor.

As análises descritivas e comparativas dos índices deltas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (deltas de HF, LF e LF/HF – de respiração profunda e Valsalva) entre três grupos (BR x MR X AR) estão representadas na Tabela 4. Após a comparação dos resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre as categorias de risco ( $p=0,43$ ,  $p=0,3$ ,  $p=0,29$  e  $p=0,86$ ,  $p=0,18$ ,  $p=0,5$  respectivamente).

**Tabela 4 – Análise da VFC no domínio da frequência (três grupos)**

Índices (mediana- IIQ)	Baixo Risco (N=23)	Médio Risco (N=14)	Alto Risco (N=6)	p*
DELTA HF – RESP PROFUNDA	38 (0 – 139)	40 (0 – 177)	135 (-126 – 983)	0,43
DELTA LF – RESP PROFUNDA	353 (48 – 814)	54 (0 – 258)	364 (-51 – 5730)	0,30
DELTA LF/HF – RESP PROFUNDA	2 (0 – 5)	0,3 (0 – 2,3)	1,7 (0,8 – 3,4)	0,29
DELTA HF – VALSALVA	57 (17 – 185)	58 (20 – 243)	273 (-43 – 1446)	0,86
DELTA LF – VALSALVA	260 (-41 – 620)	76 (38 – 252)	632 (-4 – 2057)	0,18
DELTA LF/HF – VALSALVA	2 (0,1 – 4,1)	1 (-0,15 – 5,7)	1,7 (-0,3 – 3,9)	0,50

\*ANOVA. Fonte: próprio autor.

As análises descritivas e comparativas dos índices deltas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (deltas de HF, LF e LF/HF – de respiração profunda e Valsalva) entre dois grupos (BR x M-AR) estão representadas na Tabela 5. Após a comparação dos resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre as categorias de risco ( $p=0,37$ ,  $p=0,59$ ,  $p=0,15$  e  $p=0,98$ ,  $p=0,28$ ,  $p=0,47$ , respectivamente).

**Tabela 5 – Análise da VFC no domínio da frequência (dois grupos)**

Índices (mediana- IIQ)	Baixo Risco (N=23)	Médio-Alto Risco (N=20)	p*
DELTA HF – RESP PROFUNDA	38 (0 – 139)	49 (0 – 306)	0,37
DELTA LF – RESP PROFUNDA	353 (48 – 814)	55 (0 – 601)	0,59
DELTA LF/HF– RESP PROFUNDA	2 (0 – 5)	0,8 (0 – 2,5)	0,15
DELTA HF – VALSALVA	57 (17 – 185)	58 (16 – 506)	0,98
DELTA LF – VALSALVA	260 (-41 – 620)	96 (34 – 1098)	0,28
DELTA LF/HF – VALSALVA	2 (0,1 – 4,1)	1,1(0,1 – 3,9)	0,47

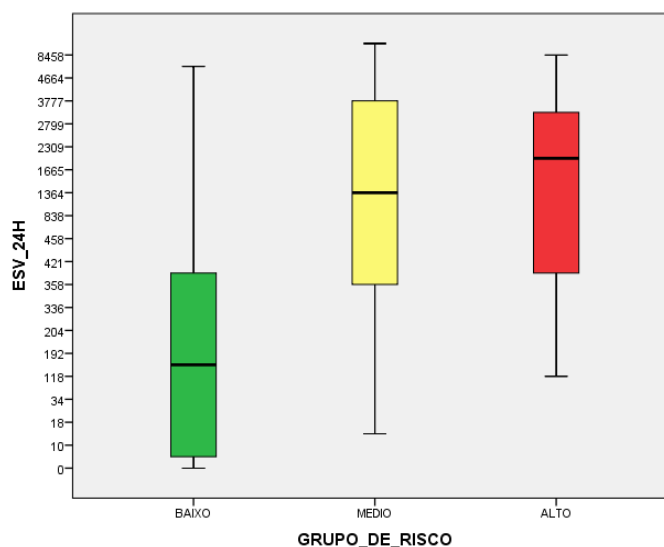
\**Teste T*. Fonte: próprio autor.

As análises descritivas e comparativas da densidade de arritmias (representada pelo número de extrassístoles ventriculares em 24 horas), entre três grupos (BR x MR X AR), estão representadas na Tabela 6 e no Gráfico 1. Após a comparação dos resultados, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre as categorias de risco ( $p=0,049$ ).

**Tabela 6 – Análise da densidade de arritmias ventriculares (três grupos)**

Índice	Baixo Risco (N=23)	Médio Risco (N=14)	Alto Risco (N=6)	p*
Nº ESV 24h (mediana, IIQ)	141 (3 – 421)	1149 (319 – 3975)	1903 (307 – 4669)	0,049

\*ANOVA. Fonte: próprio autor.

**Gráfico 1 – Comparação do número de ESV/24horas entre três grupos**

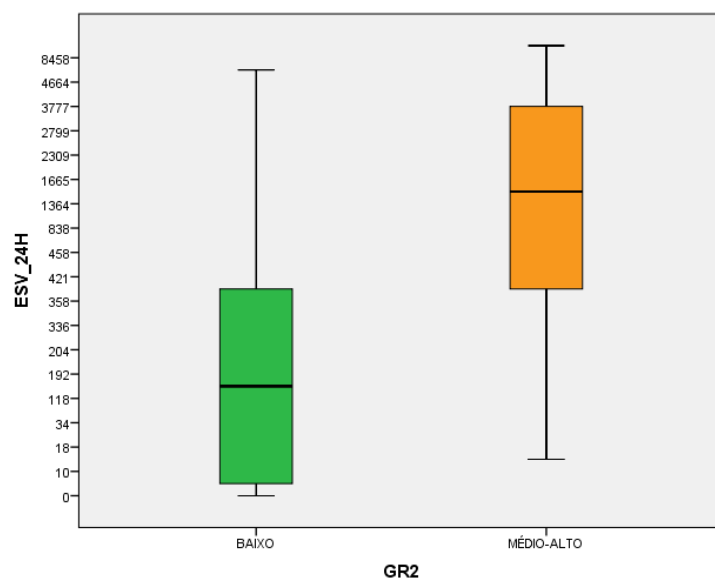
Fonte: próprio autor.

As análises descritivas e comparativas da densidade de arritmias (representada pelo número de extrasístoles ventriculares em 24 horas), entre dois grupos (BR x M-AR), estão representadas na Tabela 7 e no Gráfico 2. Após a comparação dos resultados, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre as categorias de risco ( $p=0,02$ ).

**Tabela 7 – Análise da densidade de arritmias ventriculares (dois grupos)**

Índice	Baixo Risco (N=23)	Médio-Alto Risco (N=20)	p*
Nº ESV 24h (mediana, IIQ)	141 (3 – 421)	1431 (361 – 3684)	0,02

\*Teste t. Fonte: próprio autor.

**Gráfico 2 – Comparação do número de ESV/24horas entre dois grupos**

Fonte: próprio autor.



## 8 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que analisou índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e o segundo a avaliar no domínio da frequência (o primeiro feito por Merejo Peña et al. <sup>28</sup>), em pacientes com cardiopatia chagásica, entre as diferentes categorias de risco de Rassi.

Na população dos 43 indivíduos que integraram este estudo, observou-se uma média de idade de  $58 \pm 8$  anos, com 44% deles sendo homens e 86% encontrando-se em classe funcional (NYHA) I-II. O trabalho de Rassi obteve entre os participantes uma média de idade de  $47 \pm 11$  anos, sendo 58% deles do sexo masculino e com 56% em classe funcional (NYHA) I-II. Os dados publicados por Merejo Peña et al. foram referentes a 60 pacientes com média de 63 anos, 37% do sexo masculino e 80%, em classe funcional (NYHA) I-II. Contudo, nesse último estudo, foram envolvidos pacientes  $> 70$  anos, muito embora tal condição tenha sido determinada como critério de exclusão por Rassi. Também incluiu indivíduos portadores de diabetes *mellitus* (potencial confundidor de causa de disautonomia).

Os dados aqui trazidos demonstraram que as categorias de risco apresentaram diferenças entre si em relação à classe funcional – NYHA e ao grau de envolvimento cardíaco (pelas seguintes variáveis: cardiomegalia à radiografia de tórax; baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma; número de extrassístoles ventriculares no Holter e aumento do VE, alterações de contratilidade segmentar ou global do VE, além de disfunção sistólica avaliada pela fração de ejeção do VE, ao ecocardiograma). Tais achados eram esperados e evidenciaram que os grupos eram heterogêneos, justamente por refletirem diferentes graus de comprometimento cardíaco e, conseqüentemente, de categorias de risco de morte entre si.

Todos os pacientes vinham em seguimento ambulatorial regular e em uso de terapêutica médica otimizada (conforme diretrizes) para seu grau de cardiopatia, havendo, portanto, diferenças no uso de algumas medicações (betabloqueador e digital) entre as categorias de risco. A não uniformidade do uso do betabloqueador

entre os pacientes foi atenuada com a interrupção do uso da droga por 48 horas antes do exame, conforme especificado pelo protocolo de pesquisa.

As análises dos índices de variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo em 24 horas (SDNN, rMSSD, pNN50) e também no domínio da frequência em cinco minutos (deltas de HF, LF e LF/HF – na respiração profunda e em Valsalva), não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, tanto na comparação entre três grupos (BR X MR X AR) como entre dois grupos (BR x M-AR). Entretanto, a densidade de arritmias ventriculares (nº de ESV em 24 horas) foi diferente entre as categorias de risco, com maior significância estatística observada entre dois grupos ( $p=0,02$ ) do que em três grupos ( $p=0,049$ ). Desse modo, este estudo não demonstrou diferença no grau de disautonomia, entre as categorias de risco de Rassi, detectadas pelo método de variabilidade de frequência cardíaca (no domínio do tempo e da frequência).

Trabalhos iniciais de Guzzetti et al.<sup>30</sup>, Menezes et al.<sup>31</sup>, Ribeiro et al.<sup>32,33</sup>, entre outros, avaliaram índices de VFC no domínio do tempo em cenários de indivíduos saudáveis X chagásicos, chagásicos sem X com cardiopatia e, ainda, em diversos graus de disfunção ventricular, apresentando resultados pouco consistentes e discordantes. Nenhum desses principais estudos, contudo, buscou estabelecer uma possível associação entre disfunção autonômica e prognóstico, através da estratificação dos pacientes em grupos de risco. Os resultados de nosso trabalho, ao não encontrarem significância estatística para as variáveis de VFC entre diferentes categorias de risco de morte, parecem demonstrar não haver realmente um papel importante desses índices na discriminação do risco, ratificando os achados prévios de Rassi. Neste estudo, foi encontrada, inicialmente, uma variável disautonômica (SDNN-24horas<100ms) como preditora de desfecho adverso no modelo de regressão univariado. Entretanto, após análise multivariada, não foi possível provar um valor prognóstico independente. Por esse motivo, não foi incluída no modelo final para a construção do seu escore prognóstico. À discordância desses resultados, o estudo SEARCH-RIO<sup>17</sup>, envolvendo pacientes com doença de Chagas, seguidos ao longo de oito anos, analisou associação de SDNN-24horas<100ms e outras variáveis eletrocardiográficas com morte cardíaca e nova instalação de taquicardia ventricular, demonstrando que a variável

disautônômica foi preditora independente dos desfechos. Foi possível, além disso, desenvolver um escore prognóstico que não se mostrou inferior ao de Rassi.

Menos estudos, ainda, avaliaram o papel dos índices de VFC no domínio da frequência na doença de Chagas. Destaca-se, entre eles, o de Mereja Peña et al.<sup>28</sup>, publicado mais recentemente, que estudou o comportamento de algumas dessas variáveis (HF e LF/HF) após estímulos autonômicos (respiratório ou Tilt teste) entre as diferentes categorias de risco de Rassi. Observou-se que ambos os componentes (simpático e parassimpático) foram afetados e, quando o grupo de risco aumentou, a resposta também foi agravada para esses estímulos. Em contraposição a esses resultados, este trabalho não corroborou tais achados, mesmo tendo uma melhor representação amostral do número de pacientes nos grupos de maior risco.

A despeito de não ter sido encontrada nos nossos resultados uma associação entre índices de VFC (tanto no domínio do tempo como no da frequência) e diferentes categorias de risco de morte, demonstrou-se aumento progressivo da densidade de arritmias ventriculares ao longo dos grupos de risco. Esse achado reforça o modelo mecanicista de uma associação importante entre arritmias e morte na CCC, conforme já conhecido, mas não o da presença do fenômeno da disautonomia (avaliada pela análise de VFC) participando nesse processo.

No presente trabalho, o estudo da disautonomia pautou-se no método da análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter. Consiste em uma ferramenta acessível e de baixo custo na prática clínica, além de já ter seu papel reconhecido e validado como marcador prognóstico em outros cenários como, por exemplo, na cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca.<sup>23, 24, 26</sup>

Para análise da VFC, foram selecionados os índices mais tradicionais e utilizados em outros estudos para investigação de disfunção autonômica (SDNN, rMSSD, pNN50 para o domínio do tempo e HF, LF, LF/HF para o domínio da frequência). Ressalta-se que, excetuando a variável SDNN, todas as outras não possuem pontos de corte ou valores de referência definidos pela literatura e que, em estudos de pesquisa, habitualmente é feita uma comparação entre os valores absolutos

apresentados pelos grupos de interesse. Para o SDNN, o valor de referência considerado anormal e indicador de mau prognóstico é  $<100$  ms. Esse valor já é determinado nos cenários acima citados e foi, experimentalmente, também aplicado no contexto da doença de Chagas pelo estudo SEARCH-RIO, sendo demonstrado um valor prognóstico. Destaca-se que em nenhuma de nossas categorias de risco foram encontradas médias de SDNN inferiores a esse valor. Os resultados do nosso trabalho, ao corroborar com os achados de Rassi (estudo mais consistente feito até hoje na avaliação prognóstica da CCC), permitem refletir sobre a possibilidade de que os índices clássicos de VFC talvez tenham um desempenho inadequado no poder discriminatório de risco e, portanto, restrições como ferramenta para análise de disautonomia no contexto da doença de Chagas.

Entre as particularidades dessa patologia, ressalta-se a alta densidade de arritmias que pode prejudicar o cálculo dos índices de VFC e conferir uma potencial limitação ao método. O número máximo de arritmias permitidas em 24 horas ainda é controverso (alguns centros aceitam até 20% do total de batimentos analisados). Nesse sentido, os sistemas comerciais do Holter dispõem de mecanismos de filtragem que tentam eliminar (ou atenuar) os batimentos ectópicos após técnicas de filtragem dos registros. Considerando essa fragilidade como pressuposto, alguns autores já até propuseram o uso de outras ferramentas para avaliação de disfunção autonômica, como a análise do índice de turbulência (método que avalia o comportamento bifásico da FC imediatamente após a pausa compensatória que acompanha uma extrassístole ventricular).<sup>29</sup> Entretanto, tal método ainda não é de fácil acesso na prática clínica e suas evidências científicas são incipientes na CCC.

Apesar da aparente limitação da análise de VFC para o diagnóstico de disautonomia e associação com arritmias ventriculares no contexto de CCC, os achados reportados de escassos estudos utilizando cintilografia com metaiodobenzilguanidina, também nesse cenário, reforçam essa provável relação. A estratégia de pesquisa por essa recente ferramenta utiliza um mecanismo distinto: avaliação anatomofuncional da inervação cardíaca. Estudos transversais de Miranda et al.<sup>15</sup>, Gadioli et al.<sup>16</sup>, Landesman et al.<sup>18</sup> e Simões et al.<sup>19</sup> (por meio desse método e realizados com um número pequeno de pacientes) sugerem um papel relevante para o fenômeno da disfunção autonômica ao encontrarem 1)

associações entre disautonomia e estágios precoces da doença (ainda na fase indeterminada e com função ventricular preservada); 2) correlação topográfica de miocárdio desnervado com áreas com distúrbio de perfusão (fibrose) e anormalidades de motilidade e 3) associação de quantidade de miocárdio viável denervado simpaticamente com densidade/complexidade de arritmias ventriculares.

Considerando o cenário atual, baseado em insuficientes evidências prévias (oriundas de poucas publicações, com diferentes métodos diagnósticos e resultados muitas vezes discordantes), percebe-se que o fenômeno da disautonomia ainda é pouco compreendido na doença de Chagas e que persistem lacunas sobre a existência de uma relação direta entre disfunção autonômica → arritmias malignas / morte súbita e se seria possível estabelecer um papel prognóstico (no caso de encontrada uma associação entre progressão do grau de disautonomia e risco de morte).

A complexa fisiopatologia – característica e marcante – da história natural da doença de Chagas associa processos de depleção neuronal progressiva (parassimpática e simpática), fibrose persistente do miocárdio e consequente remodelamento cardíaco (com ativação neurohormonal e aumento dos níveis de catecolaminas séricas); compondo importantes substratos para a gênese das arritmias ventriculares malignas observadas e conferindo prognóstico pior que outras cardiopatias. Nesse sentido, compreende-se a plausibilidade biológica de realmente haver um papel direto para disautonomia, funcionando como gatilho no desencadeamento de tais arritmias, e o seu potencial na estratificação prognóstica. O escore de Rassi não foi capaz de demonstrar esse papel da disfunção autonômica, utilizando como método a análise de VFC. Entretanto, não é possível afirmar se esse mesmo resultado seria obtido se fosse utilizada uma ferramenta de pesquisa distinta.

Outro aspecto relevante na estratificação do risco de morte é que, em contraste com outras miocardiopatias não isquêmicas (nas quais a fração de ejeção tem um forte impacto prognóstico), no modelo de doença da CCC, indivíduos com função ventricular esquerda preservada continuam a ser considerados de alto risco de

morte por arritmias. Portanto, é possível que uma grande proporção desse risco para eventos adversos seja desprezada utilizando-se apenas os marcadores prognósticos convencionais. Essa questão pode ser demonstrada, em algumas vezes, pela constatação de escore de Rassi baixo em indivíduos que experimentam MS.

Tais reflexões apontam para uma real necessidade de aprimoramento do modelo de estratificação de risco atual e despertam a atenção para que outros marcadores (por exemplo, disautonômicos) possam ter lugar particular em uma melhor discriminação do risco nessa população.

## **9 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS**

Entre as limitações do trabalho, pode-se citar a assimetria da amostra entre as categorias de risco, com um número reduzido de indivíduos nas categorias de alto risco. A dificuldade de seleção de participantes nesse grupo (à semelhança de outros trabalhos) pode ser explicada pela história natural da própria doença, que reserva um prognóstico ruim para pacientes nesses níveis de estratificação de risco.

Pela plausibilidade biológica da associação de disfunção autonômica cardíaca e risco de arritmias malignas / MS, acredita-se que novos estudos (com método mais acurado e com maior tamanho amostral de pacientes nas categorias de médio e alto risco) possam demonstrar o real papel dos marcadores de disautonomia na estratificação de risco e sua correlação com mortalidade em pacientes com CCC.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a análise de variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter (no domínio do tempo em 24 horas e da frequência em cinco minutos após manobras de estimulação autonômica) não se revelou útil na avaliação de disautonomia em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, estratificados em diferentes categorias prognósticas.

Evidenciou-se, entretanto, aumento progressivo da densidade de arritmias (representada pelo número de extrassístoles ventriculares) ao longo dos grupos de risco. Esse achado ratifica o modelo mecanicista de uma associação importante entre arritmias e morte na CCC, conforme já conhecido, mas não o da presença do fenômeno da disautonomia (avaliada pela análise de VFC) participando nesse processo.

É possível pressupor que a alta densidade de arritmias, típicas dessa população acometida, tenha prejudicado a performance do método empregado.



## REFERÊNCIAS

1. Carlos Pinto Dias J, Novaes Ramos A, Dias Gontijo E, Luquetti A, Aparecida Shikanai Yasuda M, Rodrigues Coura J et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016; 25 (21):1-10.
2. Bocchi E, Bestetti R, Scanavacca M, Cunha Neto E, Issa V. Chronic Chagas Heart Disease Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70 (12):1510-1524.
3. Kalil-Filho R. Globalization of Chagas Disease Burden and New Treatment Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66 10):1190-1192.
4. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009;104 (suppl 1):152-158.
5. Pereira Júnior C, Markman Filho B. Clinical and Echocardiographic Predictors of Mortality in Chagasic Cardiomyopathy - Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014;.
6. Rassi A, Rassi A, Little W, Xavier S, Rassi S, Rassi A et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355 (8): 799-808.
7. Atualização em Doença de Chagas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2016; 26(4): 234-9.
8. Nunes M, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger A, Echeverría L et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138 (12).
9. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. *The Lancet*. 2010; 375 (9723):1388-1402.
10. Nunes M, Carmo A, Rocha M, Ribeiro A. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012;10 (9):1173-1184.
11. Barros M. New predictors of malignant ventricular arrhythmias in Chagas disease: searching for the holy grail. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015; 48(1):1-3.
12. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. A doença de Chagas e o envolvimento do Sistema Nervoso Autônomo. *Rev Port Cardiol*. 2003 Jan; 22 (1):813-824.
13. Junqueira Junior L. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012; 45 (2): 243-252.

14. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell J, Shivkumar K. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. 2015;116 (12): 2005-2019.
15. Miranda C, Figueiredo A, Maciel B, Marin-Neto J, Simoes M. Sustained Ventricular Tachycardia Is Associated with Regional Myocardial Sympathetic Denervation Assessed with 123I-Metaiodobenzylguanidine in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011; 52 (4):504-510.
16. Gadioli L, Miranda C, Pintya A, de Figueiredo A, Schmidt A, Maciel B et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016; 25 (1):75-83.
17. Benchimol-Barbosa P, Tura B, Barbosa E, Kantharia B. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2013; 46 (11):974-984.
18. Landesmann M, da Fonseca L, Pereira B, do Nascimento E, Rosado-de-Castro P, de Souza S et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Cardiac Imaging as a Method to Detect Early Sympathetic Neuronal Dysfunction in Chagasic Patients With Normal or Borderline Electrocardiogram and Preserved Ventricular Function. *Clinical Nuclear Medicine*. 2011;36(9):757-761.
19. Simões M, Pintya A, Bromberg-Marin G, Sarabanda Á, Antloga C, Pazin-Filho A et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2000;86 (9):975-981.
20. William A. Huang, MD, Noel G. Boyle, MD, PhD, Marmar Vaseghi, MD, PhD, FHRS\* Cardiac Innervation and the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin* 9 (2017) 665–679.
21. Zimernan L, Fenelon G. *Papel dos Métodos Não-Invasivos em Arritmias Cardíacas - SOBRAC*. 1ª edição. Atheneu; 2009. ano 02; volume 02.
22. Vanderlei L, Pastre C, Hoshi R, Carvalho T, Godoy M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2009; 24(2):205-217.
23. Rassi A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *Research Gate*. 2000. <https://www.researchgate.net/publication/269987117>.
24. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381.
25. Shaffer F, Ginsberg J. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017; 5.

26. Metelka R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomedical Papers*. 2014;158 (3):327-338.
27. Catai A, Pastre C, Godoy M, Silva E, Takahashi A, Vanderlei L. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2019.
28. Merejo Peña C, Reis M, Pereira B, Nascimento E, Pedrosa R. Dysautonomy in different death risk groups (Rassi score) in patients with Chagas heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41 (3):238-245.
29. Tundo F, Lombardi F, Rocha M, Botoni F, Schmidt G, Barros V et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace*. 2005;7 (3):197-203.
30. Guzzetti S, Losa D, Pecis M, Bonura L, Prosdocimi M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *American Heart Journal*. 1991;121 (6):1727-1734.
31. Menezes Jr. AS, Queiroz CFM, Carzola FP, Dourado JC, Carvalho WL. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com Doença de Chagas. *Reblampa* 2000; 13(3): 139-142.
32. Ribeiro A, Moraes R, Ribeiro J, Ferlin E, Torres R, Oliveira E et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *American Heart Journal*. 2001;141(2):260-265.
33. Ribeiro A, Lombardi F, Sousa M, Lins Barros M, Porta A, Costa Val Barros V et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 89(4):414-418.
34. Resende L, Carneiro A, Ferreira B, Silva R, Silva V, Prata A et al. Análise temporal da variabilidade da frequência cardíaca no estado basal em idosos chagásicos na forma indeterminada em área endêmica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36 (6):703-706.
35. Correia D, Miziara A, Molina R, Ferreira B, Barbosa C, Silva V et al. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes chagásicos com e sem hipertensão arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(suppl 2):5-10.
36. Nascimento B, Lima M, Nunes M, Alencar M, Costa H, Pinto Filho M et al. Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability in Chagas Heart Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014.
37. Octavio JA, Rodríguez AE, Misticchio F, Marcano A, Jiménez J, Moleiro F. Circadian profiles of heart rate and its instantaneous variability in patients with chronic Chagas' disease. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb;57 (2):130-7.

**ANEXOS****ANEXO A – CÁLCULO DO ESCORE DE RASSI**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Pontos</b>
<b>Classe funcional III ou IV (NYHA)</b>	<b>5</b>
<b>Cardiomegalia (raio X de tórax)</b>	<b>5</b>
<b>Anormalidade de contratilidade segmentar ou global do VE (ecocardiograma)</b>	<b>3</b>
<b>TVNS (Holter de 24h)</b>	<b>3</b>
<b>Baixa voltagem do QRS (eletrocardiograma)</b>	<b>2</b>
<b>Sexo masculino</b>	<b>2</b>
<b>Baixo risco</b>	<b>0 – 6</b>
<b>Médio risco</b>	<b>7 – 11</b>
<b>Alto risco</b>	<b>12 – 20</b>

*Fonte:* Adaptado de Rassi A, Rassi A, Little W, Xavier S, Rassi S, Rassi A et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. New England Journal of Medicine. 2006; 355(8): 799-808.

## ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL SANTA IZABEL -  
SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE DISAUTONOMIA PELO METAIODOBENZILGUANIDINA EM PACIENTES CHAGÁSICOS

**Pesquisador:** MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 91351918.7.0000.5520

**Instituição Proponente:** SANTA CASA DE MISERICORDIA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.738.073

HOSPITAL SANTA IZABEL -  
SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DA BAHIA /



Continuação do Parecer: 2.738.073

Ausência	TCLE.doc	10/06/2018 11:09:21	MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	10/06/2018 11:08:59	MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/06/2018 11:05:44	MICHELE ALVES ROCHA DE OLIVEIRA	Aceito

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 26 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Marcos Antônio Almeida Matos**  
(Coordenador)

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG/CPF \_\_\_\_\_ estou sendo convidado a participar da pesquisa “Avaliação de disautonomia pela monitorização do Holter em pacientes com cardiopatia chagásica”, de responsabilidade da pesquisadora Michele Alves Rocha de Oliveira. O **objetivo da pesquisa** é estudar a relação entre disautonomia e risco de morte em pacientes com Doença de Chagas, através de um exame de monitoramento eletrocardiográfico pelo Holter. A disautonomia é uma alteração no funcionamento do sistema nervoso autônomo, o qual é responsável pelo controle de diversos órgãos, inclusive do coração. Trata-se de um fenômeno comum na Doença de Chagas e acredita-se que a sua presença possa estar associada a arritmias cardíacas graves e morte súbita. **Benefícios:** Participando deste estudo, você estará ajudando a entender melhor a relação entre disautonomia e mortalidade, assim como estará contribuindo com informações importantes que poderão melhorar a avaliação desse risco e ter impacto sobre decisões terapêuticas. Se você concordar em participar, realizará exames que já fazem parte da investigação de rotina na Doença de Chagas (radiografia do tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter). O exame do Holter é indolor, não tem riscos ou contraindicações. Os benefícios acima citados referentes à importância desta pesquisa, superam os possíveis **desconfortos** que podem ocorrer, relacionados ao preparo da pele para garantir uma melhor qualidade do traçado eletrocardiográfico (raspar os pelos de alguns pontos do tórax e abdome e friccionar a pele com gaze e álcool para remover a oleosidade natural destas áreas, onde serão colocados eletrodos descartáveis). É possível que algumas medicações precisem ser suspensas por curto período antes da realização deste exame e isso será informado. Você estará realizando o exame do Holter **sem quaisquer custos e sem receber** qualquer tipo de remuneração. **Seu nome não aparecerá** na pesquisa e os resultados dos seus exames **serão mantidos em sigilo**. A conclusão geral da pesquisa (sem nenhuma forma de identificação pessoal) será divulgada: no programa de pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina (aberto a todos os participantes), para o corpo clínico do Hospital Santa Izabel, em revistas científicas e congressos que trabalham com esse tema. Nessas publicações não haverá qualquer informação que traga prejuízo para você ou para os demais participantes. É importante saber que **outros pacientes portadores da doença também poderão receber benefícios indiretos** pela aplicação dos resultados em uma melhor avaliação de risco e cuidado da saúde. No caso dos pesquisadores verificarem algum problema grave nos seus

exames, você será **informado** e receberá **orientação de retornar para reavaliação com seu cardiologista no ambulatório**. Também na situação de algum dano ou complicação, causados em decorrência direta ou indireta da pesquisa, será garantido uma **assistência integral sem ônus de qualquer espécie**. Você poderá **deixar de participar** da pesquisa a qualquer momento, sem que haja constrangimento ou qualquer tipo de penalização. Por fim, o seu acompanhamento no ambulatório de cardiologia do hospital continuará normalmente após término da pesquisa. Caso você tenha qualquer dúvida, poderá entrar em **contato** com a pesquisadora (Michele Rocha) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Izabel.

Após ter sido informado e esclarecido minhas dúvidas, CONCORDO em participar desta pesquisa e, por isso, assino o referido termo de consentimento abaixo em duas cópias.

---

Assinatura do participante ou representante legal      Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Testemunha imparcial      Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Pesquisadora Responsável: Michele Alves Rocha de Oliveira

Contato: [michellearocha@gmail.com](mailto:michellearocha@gmail.com) / (71) 98787-8865

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PROF. DR. CELSO FIGUEIRÔA - HOSPITAL SANTA IZABEL**

Nº de aprovação no comitê de pesquisa HSI: 2.738.073 / CAAE: 91351918.7.0000.5520

Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 - Nazaré, Salvador - BA, 40050-410

Telefone: (71) 2203-8362

## APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA DE COLETA DE DADOS

<b>N° paciente</b>	<b>Identificação</b>
<b>Idade</b>	<b>Médico Assistente</b>
<b>Sexo: Masc ( ) Fem ( )</b>	<b>Contato telefônico</b>
<b>Endereço:</b>	

<b>DIAGNÓSTICO CARDIOPATIA</b>	
<b>ECG</b>	<b>ECO TT</b>

<b>SINTOMAS</b>
<b>Síncope ( ) Palpitações ( ) Dor torácica ( )</b>

<b>RAIO X TÓRAX</b>
<b>Cardiomegalia ( ) Congestão ( )</b>

<b>MEDICAÇÕES</b>
<b>Betabloqueador ( ) IECA/BRA ( )</b>
<b>Espironolactona ( ) Diurético ( )</b>
<b>Amiodarona ( ) Digoxina ( )</b>
<b>Outros antiarrítmicos ( )</b>

<b>ECOCARDIOGRAMA</b>	
<b>DDVE</b>	<b>FEVE</b>
<b>Trombo Mural ( ) Aneurisma Apical ( )</b>	
<b>Alt Segmentar ( ) Alt global ( )</b>	

<b>ECG</b>
<b>BRD ( ) BDASE ( ) BRD + BDASE ( ) BRE ( ) ESV ( )</b>
<b>Ondas Q ( ) Baixa voltagem ( ) Alt de ST ( ) BAV 1° e 2° ( )</b>



<b>HOLTER</b>			
<b>Nº ESV</b>			
<b>TVNS</b>			
<b>SDNN</b>			
<b>pNN50</b>			
<b>rMSSD</b>			
	<b>Rep</b>	<b>Resp P</b>	<b>Vals</b>
<b>LF</b>			
<b>HF</b>			
<b>LF/HF</b>			

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
<b>Sexo masculino (1)</b>		
<b>CF III ou IV (NYHA) (5)</b>		
<b>Baixa voltagem QRS (1)</b>		
<b>Cardiomegalia (5)</b>		
<b>Anormalidades motilidade segmentar ou global (3)</b>		
<b>TVNS (Holter ou TE) (3)</b>		
<b>SCORE DE RASSI</b>		
<b>RISCO</b>	<b>BAIXO ( )</b>	<b>MÉDIO ( )</b>
	<b>ALTO ( )</b>	