



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

INSTITUTO NACIONAL DA CARDIOLOGIA

MARCUS VINICIUS AMARAL DA SILVA SOUZA

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA:
ANÁLISE DOS ÍNDICES NO DOMÍNIO DO TEMPO
EM PORTADORES DE CARDIOPATIA
CHAGÁSICA CRÔNICA, ANTES E APÓS UM
PROGRAMA DE EXERCÍCIOS.**

Rio de Janeiro
2011

DISSERTAÇÃO DP/CDI - IPEC

M.V.A.S.SOUZA

2011

Variabilidade da frequência cardíaca: análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após um programa de exercícios.

MARCUS VINICIUS AMARAL DA SILVA SOUZA

Dissertação apresentada ao corpo docente do IPEC/ FIOCRUZ/ INC, no curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, área de concentração: Cardiologia e Infecção, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Orientadores:

Prof. Dr. Ademir Batista da Cunha

Prof.Dr. Daniel Akarder Kopiler

Rio de Janeiro

2011

MARCUS VINICIUS AMARAL DA SILVA SOUZA

Variabilidade da frequência cardíaca: análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após um programa de exercícios.

Dissertação apresentada ao corpo docente do IPEC/FIOCRUZ/ INC, no curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, área de concentração: Cardiologia e Infecção, como parte dos requisitos necessários à

Orientadores: Prof. Dr. Ademir Batista
Prof. Dr. Daniel Arakawa

Aprovada em: 25/02/2011

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura - Presidente
Doutor em Clínica Médica
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo
Doutor em Ciências Médicas
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dra. Ana Carolina Gurgel Camara
Doutora em Enfermagem
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro
2011

À Thais
(minha esposa)

À Dilcinéa e Luiz Fernando
(meus pais)

Pelo amor incondicional.

“... quem cativa a vitória é aquele que crê plenamente
EU CONSEGUIREI!”

Napoleon Hill

Deus está em mim num momento de luz

Deus está em mim num momento de paz

Deus está em mim num momento de amor,

Fácil percebê-lo nestes momentos...

Mas, Deus também está em mim nas adversidades:

Deus está em mim no momento de angústia

Deus está em mim no momento de dor

Deus está em mim no momento de desespero,

Difícil percebê-lo nestes momentos...

Mas, não impossível, pois após cada diversidade
vem sempre uma vitória que precisa ser entendida:

No momento em que sinto angústia,

preciso ajudar a aliviar a vida de alguém;

Quando sinto dor,

preciso ofertar remédios para o próximo;

Quando me sento desesperado,

preciso ofertar esperança...

Só assim, poderei perceber que por pior que seja o momento

Deus sempre está ao meu lado, pois Ele vive em mim...

AGRADECIMENTOS

- 1) À minha esposa Thais da Silva Souza pelo amor, carinho, apoio e dedicação dados a mim.
- 2) Aos meus pais, Dilcinéa Amaral da Silva Souza e Luiz Fernando do Nascimento Souza, pelo amor incondicional.
- 3) Ao Prof Ademir Batista da Cunha pela orientação, disponibilidade e, principalmente, paciência em todos os momentos.
- 4) Ao Prof Daniel Arkader Kopiler pela orientação e sua ajuda sempre que necessário.
- 5) Ao Prof Braulio dos Santos Júnior pela prontidão em me ajudar quanto à análise estatística deste estudo.
- 6) Ao Prof Roberto M. da Silva Sá (*in memoriam*) por sempre se dispor a ajudar e pela orientação sobre variabilidade da frequência cardíaca e cessão dos equipamentos de Holter.
- 7) Às Dras: Juliana Rega, Claudia Rosa, Paloma Fialho e Carla Soares pela ajuda mútua para a realização deste estudo.
- 8) Ao Prof Vitor Manuel Pereira Azevedo pela amizade e conselhos em momentos decisivos deste estudo.
- 9) À Valéria de Moura Brum pelo esforço em providenciar os laudos de Holter dos pacientes deste estudo.
- 10) À Suzana Seabra Dias pelo esforço em providenciar os agendamentos dos exames de Holter dos pacientes deste estudo.
- 11) Ao Dr Leonardo Cordeiro de Souza pela minha iniciação na pesquisa científica.
- 12) Ao Dr Helson Lino Leite de Souza Costa pela compreensão e colaboração no decorrer deste estudo.
- 13) Aos meus queridos pacientes pela compreensão e carinho.

Souza, M V A S. *Variabilidade da frequência cardíaca: Análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após um programa de exercícios*. Rio de Janeiro, 2011. 82 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Cardiologia e Infecção] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC) é uma infecção causada pelo protista cinetoplástida flagelado *Trypanosoma cruzi*, e transmitida por insetos dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. Dentre os aspectos cardiológicos, destacam-se as lesões inflamatórias e destrutivas, variáveis em intensidade e extensão, das fibras miocárdicas atriais e ventriculares, do tecido formador e condutor do impulso cardíaco e da inervação autonômica intrínseca do órgão. Diversos trabalhos têm demonstrado o resultado benéfico da prática regular de exercícios em portadores de ICC, incluindo seu efeito de redução do tônus simpático e aumento do tônus parassimpático, relacionado à redução dos níveis de epinefrina e noraepinefrina, ambos em repouso e durante níveis de exercício absoluto e submáximo em portadores de (insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A hipótese de que os ergorreceptores são hiperativados na ICC e resultando na excitação simpática, aumenta durante o exercício melhorando o metabolismo periférico do músculo têm sido defendido por estudiosos do assunto. Objetivos: detectar pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) com disautonomia através do Holter 24 horas; descrever a função autonômica após reabilitação e avaliar se há redução dos níveis de SDNN/dia e um aumento dos níveis de pNN50/dia e pNN50/noite bem como de rMSSD/dia e noite. Método: Estudo de intervenção tipo antes e depois que foi realizado a avaliação dos índices de domínios do tempo da variabilidade da frequência cardíaca através do sistema Holter 24 horas antes e ao final do programa de exercícios controlados. Foram estudados 18 pacientes, sendo cinco homens, com CCC e idade média de $57,33 \pm 9,73$ anos, com acompanhamento clínico no ambulatório de DC do INC/ Ministério da Saúde e do IPEC/Fiocruz, localizados no Rio de Janeiro, entre abril de 2009 e novembro de 2010. Para se avaliar a gravidade da CCC foram utilizados os seguintes exames: exame clínico geral; avaliação funcional cardiorrespiratória através do teste de esforço cardiopulmonar; ECG convencional e ecocardiograma com *Doppler*. Os exames foram realizados no início do programa de exercícios e ao final de 6 meses com tolerância de um mês para cada período. Foi realizado um programa de exercícios contendo atividade aeróbica em esteira rolante e exercícios contra resistidos com duração de 60 minutos e frequência de três vezes por semana durante seis meses. Durante o treinamento, o objetivo foi atingir a zona alvo de frequência cardíaca e perceber a sensação subjetiva de esforço avaliada pela escala de Borg modificada Resultados: Os valores de SDNN, pNN50 e rMSSD avaliados mostram-se quase inalterados não obtendo

significância estatística ($p > 0,05$). Limitações: provavelmente pelo grande desvio padrão observado, baixa adesão ao programa pelos pacientes, assim resultando em uma amostra pequena; ou pelo curto espaço de tempo que foi submetido ao programa. Conclusão: Os valores dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em portadores de CCC não se alteraram com significância estatística, antes e após a intervenção com um programa de reabilitação cardíaca de 6 meses de duração.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Reabilitação Cardíaca, Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Souza, M V S. *Heart rate variability: analysis of time-domain indices in patients with chronic Chagas' disease before and after an exercise program*. Rio de Janeiro, 2011. 82 p. Dissertation [Masters in Clinical Research in Infectious Diseases - Cardiology and Infection] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction: chagas disease (CD) is an infection caused by the flagellated protist *Trypanosoma cruzii*, and transmitted by insects of the genera *Triatoma*, *Rhodnius* and *Panstrongylus*.. The heart is committed by inflammatory and destructive lesions of different intensities and extension in the atrial and ventricular myocardial fibers. Several studies have demonstrated benefits of physical exercise in patients with congestive heart failure (CHF), including the reduction of the sympathetic tone and increasing of the parasympathetic tone, related to reduced levels of epinephrine and norepinephrine, both in rest and during exercise and absolute submaximal levels in patients with CHF. This has been hypothesized that the sympathetic arousal, increased during exercise improves the muscle peripheral metabolism. Objectives: to detect patients with chronic Chagas cardiopathy (CCC) with dysautonomia by 24 hours Holter; describe the autonomic function after rehabilitation, and assess whether the reduced levels of SDNN / day and increased levels of pNN50/ day and pNN50/ night well as rMSSD / day and night. Methods: Was performed on the indices of the fields time heart rate variability through the 24 hours Holter before and after the program controlled exercises. We studied 18 patients, five men, with CCC mean age of 57.33 ± 9.73 years, with clinical follow-up clinic in CD of Instituto Nacional e Cardiologia and IPEC / Fiocruz, located in Rio de Janeiro, between April 2009 and November 2010. To assess the severity of the CCC we used the following tests: clinical examination, functional evaluation by cardiopulmonary stress test, eletrocardiogram and conventional Doppler echocardiography. The examinations were performed before and after the exercise program with one month tolerance for each period. We conducted an exercises program containing aerobic activity on a treadmill and exercise against resistance lasting for 60 minutes three times a week for six months. During the training, the goal was to reach the heart rate target zone and perceived subjective feeling of effort assessed by the modified Borg scale. Results: results show that by analyzing statistical values of SDNN, pNN50 and evaluated rMSSD , there was no significant difference ($p>0,05$), probably by the large deviation observed pattern, low adherence to

the program by patients, low social class to which they belonged, thus resulting in a small sample, or by short time that the program was submitted. Conclusion: The values of heart rate variability parameters in patients with CCC have not changed with statistical significance before and after intervention with a cardiac rehabilitation program for 6 months duration.

Keywords: Chagas Disease, Cardiac Rehabilitation, Heart Rate Variability.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1	DOENÇA DE CHAGAS.....	6
2.1.1	Formas de Transmissão.....	7
2.1.2	Fase Aguda.....	8
2.1.3	Fase Crônica.....	9
2.1.4	Fase Indeterminada.....	10
2.2	DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA.....	11
2.2.1	Inervação Autonômica Cardíaca.....	11
2.2.2	Fisiologia do Controle Autonômico do Coração.....	13
2.2.3	Fisiopatologia e Clínica da Disfunção Autonômica Cardíaca.....	14
2.3	AValiação AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR.....	16
2.3.1	Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	16
2.4	EXERCÍCIO FÍSICO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	20
2.4.1	Alterações Centrais.....	20
2.4.2	Alterações Pulmonares.....	21
2.4.3	Alterações Periféricas.....	22
2.4.4	Alterações Neuro-Humorais.....	21
2.4.5	Efeitos do Treinamento Físico.....	23
2.5	EXERCÍCIO FÍSICO E CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.....	24
3.	OBJETIVOS.....	27
3.1	OBJETIVO GERAL.....	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27

4.	METODOLOGIA.....	29
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
4.3	AValiaÇÃO CLÍNICA.....	30
1	Avaliação Sorológica.....	31
2	Eletrocardiograma.....	32
3	Exame Clínico.....	33
4	Ecocardiograma.....	34
5	Teste de Exercício Cardiopulmonar.....	35
6	Eletrocardiograma Ambulatorial Contínua (Holter).....	36
5.	PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA.....	38
6.	RESULTADOS.....	41
6.1	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	41
6.1.1	pNN50.....	41
6.1.2	rMMSD.....	43
6.1.3	SDNN.....	45
7.	DISCUSSÃO.....	47
7.1	REABILITAÇÃO CARDÍACA.....	47
7.2	REABILITAÇÃO CARDÍACA EM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	48
7.3	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	50
7.4	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA DE CHAGAS	51
7.5	A EXPERIÊNCIA DO INC COM DOENÇA DE CHAGAS, REABILITAÇÃO CARDÍACA E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	53
8.	CONCLUSÃO.....	54

APÊNDICES.....	56
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	70

ABREVIATURAS

1 RM = 1 Repetição Máxima

a.C. = antes de Cristo

CCC = Cardiopatia Chagásica Crônica

Classificação de Los Andes = Estágios evolutivos para a cardiopatia chagásica

CM1 = Derivação eletrocardiográfica - um eletrodo positivo colocado sobre a 4^a articulação esterno-costal direita, e um negativo sobre a clavícula esquerda e exatamente ao lado do esterno.

CM5 = Derivação eletrocardiográfica- um eletrodo positivo colocado sobre a 5^a costela e exatamente na linha axilar anterior esquerda, e um negativo sobre a clavícula direita e justamente ao lado do esterno

CO₂ = Dióxido de carbono

DC = Doença de Chagas

DM = Diabetes mellitus

ECG = Eletrocardiograma

EV = Extrassístole ventricular

FC = Frequência cardíaca

FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FR = Frequência respiratória

HA = Hipertensão arterial

HF-Action = Estudo relacionados aos efeitos do treinamento físico sobre o estado de saúde em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

Hz = Hertz

IAM = Infarto agudo do miocárdio

IAM SSST = Infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

ICC = Insuficiência cardíaca congestiva

IDAE = Índice de diâmetro do átrio esquerdo

IDDVE = Índice de diâmetro diastólico do ventrículo

IgG = Imunoglobulina G

IgM = Imunoglobulina M

INC = Instituto Nacional de Cardiologia

IPEC = Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

NYHA = *New York Heart Association*

OMS = Organização Mundial de Saúde

PAD = Pressão arterial diastólica

PAS = Pressão arterial sistólica

PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio

PaCO₂ = Pressão arterial de dióxido de carbono

Relação E/A = relação amplitude onda E do fluxo mitral/amplitude da onda e do doppler tecidual no anel mitral

RNA mensageiro = Ácido ribonucléico mensageiro

SNA = Sistema Nervoso Autônomo

SNC = Sistema Nervoso Central

SNP = Sistema Nervoso Parassimpático

SNS = Sistema Nervoso Simpático

T. cruzi = *Tripanossoma cruzi*

TECP = Teste de esforço cardiopulmonar

TC6M = Teste de caminhada de seis minutos

TVNS = Taquicardia ventricular não sustentada

TVS = Taquicardia ventricular sustentada

VE/VCO₂ = Equivalente ventilatório de dióxido de carbono

VFC = Variabilidade da frequência cardíaca

VO₂ máx. = Consumo máximo de oxigênio

V₂ = Derivação eletrocardiográfica

UDPN/ WORLD BANK/ WHO-TDR = Programa de desenvolvimento das Nações

Unidas/ Banco Mundial/ Organização Mundial de Saúde – Pesquisas de doenças

tropicais

Abreviaturas dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca

Domínio do tempo:

AF = Alta frequência

BF = Baixa frequência

MBF = Componente de muito baixa frequência

UBF = Ultra baixa frequência

1. INTRODUÇÃO:

A doença de Chagas (DC) também chamada tripanosomíase americana, é uma infecção causada pelo protista cinetoplástida flagelado *Trypanosoma cruzi*, e transmitida por insetos, conhecidos no Brasil como barbeiros (da família dos Reduvidos) pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. *Trypanosoma cruzi* é um membro do mesmo gênero do agente infeccioso africano da doença do sono e da mesma ordem que o agente infeccioso da leishmaniose, mas as suas manifestações clínicas, distribuição geográfica, ciclo de vida e de insetos vetores são bastante diferentes ¹. As formas mais importantes de transmissão da DC ainda são as vetoriais (seja via lesão resultante da picada, seja por mucosa ocular ou oral), contudo apresentam também importância epidemiológica a transmissão transfusional e congênita ².

Seus sintomas podem variar durante o curso da infecção. Na fase aguda, os sintomas são geralmente ligeiros, não mais do que edema nos locais de infecção. À medida que a doença progride os sintomas tornam-se crônicos e graves, tais como doença cardíaca e intestinal. Se não tratada, a doença crônica é muitas vezes fatal. Os medicamentos para o tratamento desta doença são pouco satisfatórios, com significativos efeitos colaterais, muitas vezes, ineficazes, em especial na fase crônica da doença.

Na década de 80 do século XX, diversos autores estimavam que a doença atingia cerca de 18-20 milhões de indivíduos nas áreas endêmicas da América Latina. Dados recentes da OMS (2002), divulgados após encontro de especialistas na Argentina em 2002, indicam a existência de 16-18 milhões de infectados pelo *T. cruzi*. Contudo em recente publicação, Dias (2007) estima este número em 12-14 milhões de indivíduos na América Latina, sendo ainda encontrados indivíduos contaminados em países da Europa e América do Norte, na maioria das vezes resultante da migração de indivíduos infectados em busca de melhores condições de vida. Estes dados mostram a inexistência de inquérito epidemiológico recente e indicam, como apontado pela OMS, a necessidade ainda atual de conhecimento da prevalência e incidência da doença. De qualquer modo, os números indicam a importância social da DC 100 anos após sua descoberta ³.

Mais recentemente pesquisadores relatam que a DC afeta um número estimado de 8 milhões de pessoas nas Américas. A migração de latino-americanos para os Estados Unidos, Canadá e Europa alterou a epidemiologia da doença. Os países europeus estão agora enfrentando algumas doenças negligenciadas, que não estão habituados a lidar ⁴.

A epidemiologia da DC tem sofrido modificações importantes nas últimas décadas como consequência do controle de programas realizados em áreas endêmicas, que reduziu a transmissão vetorial, bem como a transmissão transfusional. A natureza crônica da doença e a mudança dos padrões de migrações internas e migrações da América para outros continentes também influenciou esta mudança epidemiológica. A DC não é mais limitada exclusivamente às áreas rurais pobres da América Latina, mas agora afeta áreas urbanas em países endêmicos e não endêmicos.

Havia mais de 1.800.000 imigrantes latino-americanos registradas na Espanha em 2008 (Instituto Nacional de Estatística, 2008). Pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* poderiam, com o tempo, desenvolver doenças cardíacas, problemas gastrintestinais e, em caso de supressão imunológica, distúrbios neurológicos. Apesar da ausência do vetor, seria possível o *T. cruzi* ser difundido em áreas não endêmicas, através de produtos derivados de sangue contaminados e da transmissão de mãe para filho.

A principal forma de controle para a transmissão por vetores é feita com produtos químicos aplicados diretamente nas moradias e anexos, para combate aos insetos. Outra forma de controle, socialmente mais adequada, são os programas de melhoria de moradias rurais em que insetos vetores não consigam colonizar. Estas medidas associadas são apontadas como as mais eficazes desde a década de 1980 ⁵.

Recentemente ocorreram surtos de DC com forma aguda e morte por ingestão de formas tripomastigotas dissolvidas em bebidas, como suco de cana e açaí, em que os insetos vetores, silvestres provavelmente, foram triturados durante o preparo ou suas fezes contaminaram o alimento, conforme divulgado amplamente na imprensa em 2006 ⁶.

A doença afeta muitos outros vertebrados além do homem: cães, gatos, roedores, tatus e gambás podem ser infectados e servir de reservatório do parasita.

O barbeiro (inseto) se infecta ao sugar o sangue de um organismo infectado. No intestino do vetor, o tripomastigoto se transforma em epimastigoto que então se reproduz. O tripomastigoto não se reproduz. O homem por sua vez, é infectado pelas fezes contaminadas do triatomíneo, pois enquanto suga o sangue, defeca nesse mesmo local⁷.

A doença tem uma fase aguda, de curta duração, que em alguns pacientes progride para uma fase crônica⁷.

A fase aguda é geralmente assintomática, e tem uma incubação de uma semana a um mês após a picada. No local da picada pode-se desenvolver uma lesão volumosa com local eritematoso e edemaciado, o *chagoma*. Se a picada for perto do olho é frequente a conjuntivite com edema da pálpebra, também conhecido por sinal de Romaña. Outros sintomas possíveis são febre, linfadenopatia, anorexia, hepatoesplenomegalia, miocardite branda e mais raramente meningoencefalite, na medida em que os tripanosomas vão desaparecendo da circulação sanguínea, tornando o exame direto do sangue periférico negativo para estes e, que os anticorpos antitripanosoma (IgG) vão se estabelecendo na circulação, podendo considerar que a DC está passando para o período de cronicidade⁷.

O caso crônico permanece assintomático durante dez a vinte anos. No entanto neste período de bem-estar geral, o parasita se reproduz continuamente em baixos números, causando danos irreversíveis em órgãos como o sistema nervoso e o coração. O fígado também é afetado, mas como é capaz de regeneração, os problemas são raros. O resultado é aparente após uma ou duas décadas de progressão, com aparecimento gradual de demência, cardiopatia, ou dilatação do trato digestivo (megaesôfago ou megacólon), devido à destruição da inervação das células musculares destes órgãos, responsáveis pelo seu tônus muscular. No cérebro há frequentemente formação de granulomas. Neste estágio a doença é frequentemente fatal, mesmo com tratamento, geralmente devido à insuficiência cardíaca. No entanto, o tratamento pode aumentar a esperança e a qualidade de vida⁸.

Atualmente, os índices de VFC têm sido utilizados para compreensão de diversas condições, como: doença arterial coronariana⁹⁻¹², miocardiopatia¹³⁻¹⁴, hipertensão arterial¹⁶⁻¹⁸, infarto do miocárdio¹⁹⁻²¹, morte súbita²², doença pulmonar obstrutiva crônica²³⁻²⁴, insuficiência renal²⁵, insuficiência cardíaca²⁶, diabetes²⁷,

acidente vascular cerebral²⁸, doença de Alzheimer²⁹, leucemia³⁰, apnéia obstrutiva do sono³¹, epilepsia³², enxaqueca³³, dentre outras.

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde. Em doenças como hipertensão arterial^{16-18,34}, IAM, insuficiência coronariana¹⁵ e aterosclerose³⁵ os índices de VFC encontram-se reduzidos. Para Menezes Jr *et al.* (2004) a VFC mostrou-se reduzida em hipertensos quando comparados aos normotensos, apontando para uma queda no reflexo baroceptor. Observou-se ainda a presença de um ajuste autonômico funcional após terapia anti-hipertensiva com inibidor de enzima conversora de angiotensina indicando recuperação do tônus parassimpático. Diminuição da VFC pós-IAM também foi encontrada por outros estudiosos¹⁹.

A prática regular de atividade física tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal devido às adaptações fisiológicas ocorridas pelo aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta¹²⁷. Assim, a elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares.

As indicações do treinamento físico são:³⁶⁻³⁸:

- Indivíduos aparentemente saudáveis;
- Portadores de fatores de risco de doença coronária aterosclerótica (tabagismo, hipertensão arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo e outros);
- Indivíduos com teste de esforço anormal ou cinecoronariografia anormal;
- Portadores de doença de artéria coronária (DAC): isquemia miocárdica silenciosa, angina estável, pós-infarto agudo do miocárdio, pós revascularização miocárdica;
- Pós-angioplastia coronária;
- Valvopatias;
- Portadores de cardiopatias congênitas;
- Cardiopatia hipertensiva;
- Cardiomiopatia dilatada;

- Pós-transplante cardíaco;
- Portadores de marcapasso.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA DE CHAGAS

Há milênios a DC já estava presente entre os humanos, sendo evidenciado em múmias sul americanas de nove mil anos a.C. o material genético de *T.cruzi*⁴⁰. Porém, somente no início do século XX, Carlos Chagas descobriu não somente a doença, mas também o agente etiológico e seu mecanismo principal de transmissão: excretas eliminadas por insetos da família *Reduviidae* (subfamília *Triatominae*), contaminadas com o *T. cruzi*, permitem sua inoculação no local da picada do hematófago⁴¹. O parasito invade células de hospedeiros mamíferos, por mecanismos ainda não conhecidos por completo. Entretanto, trabalhos experimentais sugerem que a ativação do receptor do fator de crescimento (transformante beta) seja implicada nesse processo. Assim, não há penetração ou replicação do parasito em células desprovidas de tais receptores. Em contrapartida, a capacidade de invasão do *T. cruzi* é potenciada por administração desse fator de crescimento em modelos experimentais¹¹. Carlos Chagas identificou o protozoário inicialmente, em humanos, no sangue de uma criança de dois anos de idade, chamada Berenice. Teoricamente, qualquer sistema orgânico pode ser acometido. Envolvimento digestivo ocorre, em cerca de 6%, e distúrbios neurológicos, em aproximadamente 3% da população chagásica, porém a cardiopatia constitui a mais séria complicação, atingindo, em algum momento de sua vida, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos.

Costuma-se dividir a história natural da cardiopatia chagásica nas fases de miocardite aguda e crônica, separadas pela forma indeterminada (entre 10 e 30 anos)⁴³⁻⁴⁵. A base científica para esta divisão conceitual é derivada de evidências experimentais, patológica e clínica. Mais recentemente, tem realçado a reagudização, com expressão clínica em chagásicos portadores da forma crônica que muda frequente, exibindo imunodepressão natural ou iatrogenicamente desenvolvida⁴⁶⁻⁴⁹.

2.1.1 Formas de Transmissão

A maior parte dos casos de infecção em humanos ou outros vertebrados é produzida pelo contato da pele ou mucosas com fezes ou urina de insetos hematófagos (triatomíneos) contaminados com *T. cruzi*. Algumas das espécies que tem potencial para serem vetores do parasito e apresentam maior importância epidemiológica são: *Rhodnius prolixus* e *Panstrongylus megistus*⁵⁰.

Outros mamíferos podem ser infectados além do homem, agindo dessa forma como reservatório do parasita. Existem dois ciclos de transmissão do *T. cruzi*, o doméstico e o silvestre, determinados pelo tipo de reservatório e pelo vetor. O parasita circula na natureza entre homens, vetores e reservatórios, sob três formas: amastigota, epimastigota e tripomastigota.

As regiões endêmicas se localizam, normalmente, nas zonas rurais, onde em geral as condições socioeconômicas são precárias. Em razão das dificuldades econômicas, ao longo dos anos as populações rurais vêm migrando para as zonas urbanas, diminuindo a população exposta a vetores infectados. Entretanto, isso aumenta a possibilidade de transmissão da doença por transfusão sanguínea.

A transmissão da doença também pode ocorrer por via congênita, sendo em menor proporção. No Brasil, o risco de infecção por essa via é menor que 1% do total.

Outra possibilidade é a transmissão por transplante de órgãos de indivíduos infectados, principalmente rins, coração, medula óssea e pâncreas, tanto de doadores vivos como em cadáveres⁵⁰.

São observados casos de transmissão oral do *T. cruzi* em estados brasileiros, como Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Amazonas. A ingestão de alimentos contaminados promove o transporte de grande quantidade de parasita para o trato gastrointestinal e podem penetrar a barreira epitelial de forma ativa ou por lesões pequenas. Após pequeno período de incubação (cerca de cinco dias) é observada a miocardite aguda, apresentando altas taxas de mortalidade e sintomas clínicos mais graves em indivíduos mais jovens⁵¹.

2.1.2. Fase aguda

Muito embora resultados de biópsia cardíaca e de estudos necroscópicos evidenciem a presença constante de miocardite na fase aguda, é visto que apenas cerca de 10% dos casos apresentam manifestações clínicas que condizem com o diagnóstico de doença de Chagas^{52,53}, dificultando excessivamente a percepção das alterações que aparecem na transição para a fase crônica. Frequentemente a fase aguda da DC ocorre em crianças residentes em áreas endêmicas, geralmente entre um e cinco anos de idade. Durante a fase aguda, ocorre uma infecção generalizada pelo *T. cruzi*, sendo possível detectá-lo na circulação. As formas amastigotas podem ser encontradas em células de diferentes tecidos, mais raramente no ovário, no testículo e na tireóide, e mais frequentemente na musculatura lisa, estriada esquelética e cardíaca e no sistema nervoso central. A gravidade da miocardite é inversamente proporcional à idade, sendo a IC duas vezes mais intensa em crianças menores de dois anos, comparativamente àquela com idades de dois a cinco anos⁵². Nos pacientes que sobrevivem observa-se o desaparecimento dos sintomas e sinais do acometimento cardíaco, em cerca de 1-3 meses, e normalização do ECG em mais de 90% dos casos após um ano. No entanto, não há qualquer evidência de cura espontânea da infecção⁵⁴.

A fase aguda é geralmente assintomática e dura cerca de seis a oito semanas. Estima-se que esta fase seja diagnosticada em menos de 10% dos indivíduos infectados. A escassez ou ausência de manifestações clínicas ocorre na maioria dos pacientes. No entanto, pode ocorrer inflamação no local de entrada do parasita, em geral próximo aos olhos, causando a lesão denominada sinal de *Romaña*.

Os sintomas mais freqüentes vistos na fase aguda são: febre, taquicardia (não relacionada à febre), linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, vômito, diarreia, anorexia e edema. Nessa fase de infecção, ocorre miocardite aguda em resposta ao parasitismo cardíaco intenso. São freqüentes alterações eletrocardiográficas, podendo acontecer alterações de repolarização ventricular, extra-sístoles ventriculares e fibrilação atrial. A radiografia de tórax mostra diferentes graus de cardiomegalia. Em geral, os sintomas desaparecem quatro a oito semanas após infecção, ou em menos tempo se o diagnóstico for feito e o tratamento iniciado. Na ausência de tratamento, cerca de 10% dos infectados morrem por meningoencefalite ou insuficiência cardíaca

grave, que ocorrem principalmente em crianças no segundo ou no terceiro ano de vida^{55,56}.

2.1.3. Forma Crônica

A cardiomiopatia associada às infecções crônicas pelo *T. cruzi* faz da DC a doença infecciosa endêmica de maior letalidade da América Latina⁵⁷. Os estudos clínicos têm mostrado níveis significativamente elevados de alterações eletrocardiográficas nos pacientes com testes sorológicos positivos para infecção pelo *T. cruzi*, quando comparados com o grupo controle da população não chagásica. As principais manifestações que representam perigo de vida para o chagásico com doença cardíaca são a insuficiência cardíaca, as arritmias e o tromboembolismo. As anormalidades eletrocardiográficas são cumulativas ao longo do tempo e tornam-se mais frequentemente documentadas vinte anos depois da infecção aguda. Extra-sístoles ventriculares, bloqueio de ramo direito do feixe de His, bloqueio combinado de ramo, distúrbio de condução intraventricular e alterações de repolarização ventricular foram mais frequentemente registradas à medida que a idade do paciente aumentava. Em particular, a evolução progressiva dos bloqueios de ramo foi registrada mais frequentemente do que as demais alterações eletrocardiográficas nos pacientes chagásicos⁵⁸.

A ecocardiografia revela hipocinesia da parede dos ventrículos e pode demonstrar trombos intraventriculares. A cardiomegalia em pacientes chagásicos é um sinal indicativo de prognóstico ruim. Pacientes chagásicos que têm aparentemente alterações eletrocardiográficas estáveis podem ter exacerbações repentinas de mecanismos fisiopatológicos subjacentes, levando à falência da função cardíaca. Um aspecto marcante no curso da DC crônica é a variabilidade de suas manifestações clínicas e eletrocardiográficas. Alguns pacientes que mostram, em registros eletrocardiográficos sucessivos, alterações cumulativas podem interromper essa escala evolutiva de arritmias graves e levar uma vida normal⁵⁸.

Manifestações clínicas da doença frequentemente se associam às lesões do sistema nervoso periférico. O envolvimento do sistema nervoso parassimpático com arritmias ventriculares e cardiopatia chagásica dilatada tem sido descrito. Reflexos tendinosos inadequados têm sido detectados nas extremidades inferiores.

Anormalidades sensitivas, parestesias e hipoestésias e perda de sensibilidade a estímulo localizado são registradas. Todas essas alterações e mais aquelas referentes à perda de sensibilidade vibratória e postural são detectadas em pacientes com DC crônica ⁵⁹.

A cardiopatia chagásica acomete cerca de 30% dos infectados pelo *T. cruzi*; um terço destes desenvolve a doença grave, que inclui arritmias malignas, dilatação ventricular e insuficiência cardíaca ⁵⁶.

A forma digestiva acomete 8 a 10% dos pacientes desenvolvem a forma digestiva com escala de gravidade variada. Nestes casos é frequente observar algum grau de acometimento do sistema nervoso autônomo, que em geral antecede as alterações de motilidade, com conseqüente dilatação desses órgãos, evoluindo para megaesôfago e megacólon ⁵⁵.

2.1.4. Forma Indeterminada

Os indivíduos infectados cronicamente permanecem como fonte do parasito ao longo da vida, como um reservatório na fase indeterminada. Aproximadamente um terço de todos os indivíduos portadores do tipo de infecção indeterminada do *T. cruzi* desenvolverá a DC crônica. A fase indeterminada das infecções pelo *T. cruzi* tem sido definida com base nos seguintes critérios: i) teste sorológico positivo com anticorpo IgG-específico, ou demonstração parasitológica do agente da infecção; ii) ausência de sintomas e sinais da DC; iii) ausência de anormalidades eletrocardiográficas; iv) coração de tamanho normal e esôfago e cólon sem alterações no exame de radiografia. A maioria dos pacientes com a forma indeterminada é encontrada nos grupos etários entre 20 e 50 anos de idade, totalizando aproximadamente 12 milhões de pessoas com testes sorológicos positivos para a infecção pelo *T. cruzi*. Habitualmente, essa fase indeterminada nos indivíduos infectados é identificada durante a admissão em emprego ou durante triagem de doadores de sangue ^{60,61}.

2.2. DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA

A permanente influência reguladora exercida pelo SNA (através do SNS e SNP) sobre o funcionamento dos diversos órgãos, sistemas e aparelhos que integram o organismo, é fundamental para que o mesmo tenha assegurado o seu equilíbrio fisiológico interno e adequadamente exerça suas interações com o meio ambiente que o circunda.

O controle neuro-autonômico do aparelho cardiovascular, em particular do coração, constitui importante processo homeostático orgânico, refletindo a extraordinária capacidade de adaptação fisiológica que este aparelho deve ter com vistas ao atendimento das necessidades metabólicas do organismo em diversas circunstâncias funcionais. Esta capacidade de adaptação do aparelho cardiovascular depende de uma interação complexa entre os seus diferentes componentes e o sistema nervoso, a qual tem por base uma complicada estrutura nervosa que envolve um conjunto de vias e centros neurais centrais e periféricos, e grande variedade de neurotransmissores^{62,63}.

Por disautonomia cardíaca, ou disfunção autonômica cardíaca, entende-se um distúrbio funcional, primário ou secundário, resultante de alterações funcionais ou orgânicas localizadas em um ou em ambos os componentes do SNA, em qualquer das suas estruturas - vias aferentes, centros encefálicos e vias eferentes. Este distúrbio representa importante condição fisiopatológica e tem significativa implicação clínica, terapêutica e prognóstica, refletindo-se até mesmo sobre a morbi-mortalidade cardiovascular.

2.2.1. Inervação Autonômica Cardíaca

Os ramos nervosos que formam as subdivisões simpática e parassimpática do SNA originam-se de diferentes estruturas localizadas em todos os níveis do SNC e terminam junto aos diversos componentes do coração, enervando o miocárdio contrátil atrial e ventricular, o sistema excitocondutor representado pelos nós sinusal e átrio-ventricular e pelas vias de condução intraventricular, e os vasos coronarianos, pelo que influenciam o funcionamento dos mesmos no sentido de induzir determinada resposta funcional. Além dos ramos eferentes, o SNA compreende também estruturas aferentes, que têm a função de conduzir informações sobre o funcionamento cardiovascular, a

partir de receptores localizados no coração, no sistema vascular arterial e venoso, nos pulmões, e em todo o organismo, até os centros neurais. São destes centros que nascem as influências reguladoras autonômicas, de natureza estimuladora ou inibidora sobre a atividade funcional de um órgão ou estrutura. Em nível central, as fibras nervosas aferentes estabelecem conexões principalmente junto aos segmentos medulares espinhais, tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo e córtex cerebral.

No coração, a via eferente simpática é constituída por fibras oriundas principalmente dos centros cardioexcitadores do tronco cerebral, que deixam a medula espinhal cervical baixa e torácica alta, como fibras pré-ganglionares adrenérgicas que vão formar sinapses nos gânglios estrelados e em outros gânglios cérvico-torácicos. Destes gânglios saem fibras pós-ganglionares noradrenérgicas que se distribuem de maneira difusa nas diversas estruturas cardíacas.

A via eferente parassimpática é representada por fibras que integram o nervo vago, as quais originam-se principalmente nos centros bulbares, destacando-se o núcleo motor do vago e o núcleo ambíguo. Emergem da região cranial da medula espinhal, como fibras pré-ganglionares longas, as quais formam sinapses em gânglios localizados na intimidade das estruturas efectoras cardíacas. Portanto, os gânglios parassimpáticos e as curtas fibras pós-ganglionares colinérgicas muscarínicas que se originam deles estão aglomeradas pelas estruturas do coração. Esta particularidade anátomo-funcional da inervação parassimpática cardíaca é a razão pela qual determinados processos patológicos que acometem o coração, acabam por lesar também os gânglios e os neurônios parassimpáticos intrínsecos cardíacos, o que não acontece com a inervação simpática. Em decorrência disto, a disfunção autonômica cardíaca manifesta-se de maneira mais comum por predominante depressão funcional parassimpática.

As inerações simpática e parassimpática cardíacas não se distribuem de maneira uniforme, mas variam em predominância e densidade conforme a estrutura inervada. Portanto, por exemplo, os nós sinusal e átrio-ventricular e o miocárdio atrial são equilibradamente influenciados por ambas as divisões autonômicas, enquanto o sistema de condução, o miocárdio ventricular, intraventricular e os vasos coronarianos, são inervados pela divisão simpática predominantemente.

2.2.2. Fisiologia do Controle Autônomo do Coração

O sistema nervoso autônomo exerce uma influência reguladora sobre um órgão ou uma estrutura do organismo e pode ser efetuada a partir de estímulos centrais (forma direta) ou de forma reflexa quando estão envolvidos componentes neurais aferentes, eferentes e centrais.

No coração, a influência autonômica reflexa ou direta é exercida sobre todas as propriedades eletrofisiológicas (automatismo, excitabilidade e condutibilidade) bem como sobre a contratilidade miocárdica. Os componentes autonômicos simpático e parassimpático se interagem de forma complexa, modulando o automatismo dos nós sinusal e átrio-ventricular, o limiar de excitabilidade das fibras atriais e ventriculares, e a contratilidade atrial e ventricular.

A atividade parassimpática e simpática são exercidas de forma ininterrupta sobre o coração, se fazendo nas formas fásica e tônica. A influência tônica resulta em um balanço vago-simpático basal, relativamente contínuo, ora predominando a atividade parassimpática (vagotonia), ora simpática (simpaticotonia), ou com equilíbrio de ambas (anfotonia). A influência fásica, ou de natureza reflexa, determina modificações transitórias, sinérgicas ou antagônicas, relativas ou absolutas, das atividades parassimpática e simpática, conforme as necessidades de ajustes agudos funcionais.

A atividade simpática é facilitadora ou estimuladora de todas as propriedades do coração, expressando-se por aumento da frequência cardíaca, diminuição do tempo de condução átrio-ventricular, hiperexcitabilidade do tecido excito-condutor e das fibras contráteis miocárdicas, e aumento da contratilidade. Em decorrência destes efeitos pode ser fator de instabilidade eletrofisiológica pró-arritmogênica. De maneira oposta, a atividade parassimpática ou vagal, exerce efeitos inibidores ou depressores, traduzidos por bradicardia decorrente da inibição do nó sinusal, depressão da condução átrio-ventricular, depressão da excitabilidade das fibras condutoras e depressão do inotropismo. Estes efeitos conferem relativa estabilidade eletrofisiológica ao coração e constituem-se em fatores anti-arritmogênicos. Portanto, o adequado equilíbrio vago-simpático é extremamente importante para a estabilidade elétrica do miocárdio e do tecido excito-condutor. Assim sendo, modificações relativas ou absolutas, transitórias ou permanentes, de natureza fisiológica ou patológica, do equilíbrio autonômico, são potencialmente capazes de induzir instabilidade elétrica e arritmias de vários tipos e de

amplo espectro de gravidade, na dependência do grau e do sentido destas modificações em combinação com os substratos funcional ou patológico vigentes no coração, sobre os quais se processam.

As ações de cada divisão autonômica podem ser antagônicas ou sinérgicas. As atividades simpática e parassimpática podem ser ainda reciprocamente exclusivas, no sentido de estimulação ou de inibição de uma ou outra exclusivamente, assim sendo, uma divisão exerce um efeito e a outra não. Se referindo em controle da frequência cardíaca, em qualquer uma destas situações, o efeito final resulta dos níveis basais absoluto e relativo das atividades moduladoras simpática e parassimpática sinusais, combinando com a atividade intrínseca do nó sinusal.

2.2.3. Fisiopatologia e Clínica da Disfunção Autonômica Cardíaca.

A disfunção autonômica do coração apresenta-se por alteração combinada ou isolada, relativa ou absoluta, das atividades parassimpática e simpática, sendo associada com muitos dos distúrbios funcionais e processos patológicos do próprio coração e de outros órgãos, com condições de natureza sistêmica que difusamente comprometem o SNA.

O substrato patológico da disfunção autonômica cardíaca inclui alterações isquêmicas, inflamatórias, tóxicas, degenerativas e metabólicas, crônicas e agudas, da inervação intrínseca do coração, de estruturas aferentes, eferentes e centrais integrantes dos reflexos cardiovasculares, e de estruturas do SNC e periférico ligados ao SNA³²⁻³⁴. Tumores do sistema nervoso central e alterações degenerativas ou metabólicas sistêmicas podem também resultar em disfunção autonômica cardíaca, pelo envolvimento de componentes do SNA.

As disfunções simpática e parassimpática podem ser as causas de diferentes condições clínicas e funcionais ou podem ser consequências secundárias de várias outras condições. Como incluem-se: o botulismo, a intoxicação alcoólica e a intoxicação por diferentes substâncias, tais como, podofilina (resina extraída do podofilo e que tem propriedades drásticas), metais pesados, solventes orgânicos e drogas antineoplásicas³³.

Entre as condições que podem determinar alterações secundárias crônicas da função autonômica cardíaca incluem-se: a DC⁶⁶⁻⁶⁸, o diabetes melitus^{69,70}, a ICC⁷¹, o

infarto do miocárdio, a insuficiência coronariana crônica⁴¹, a hipertensão arterial⁴², a insuficiência renal crônica⁴³, doenças cerebrais e síndromes neurológicas, a amiloidose, a disautonomia familiar (síndrome de *Riley-Day*), a artrite reumatóide, a hanseníase, o alcoolismo, o lúpus eritematoso sistêmico⁶³⁻⁶⁵.

No caso do comprometimento idiopático de estruturas do SNA que pode afetar de forma aguda os mecanismos de controle do coração, incluem-se: a pandisautonomia, a disautonomia colinérgica, a neuropatia autonômica periférica desmielinizante (síndrome de *Guillain-Barré*) e lesões da medula espinhal cérvico-torácica. Entre as condições disautonômicas primárias crônicas de natureza progressiva, estão: a insuficiência autonômica pura (que é causa idiopática de hipotensão ortostática persistente e de outras manifestações autonômicas não associadas com condições neurológicas), a insuficiência autonômica associada com a doença de Parkinson, e a insuficiência autonômica associada com atrofia sistêmica múltipla (síndrome de *Shy-Drager*)⁶⁴.

A disfunção autonômica cardíaca pode intermediar outros distúrbios funcionais ou condições clínicas, que compreendem: desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas circunstâncias funcionais, incapacidade para um adequado desempenho físico, desajustes de processos fisiológicos, disfunção miocárdica contrátil, desajustes regulatórios hormonais, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias⁶²⁻⁶⁵, morte súbita⁷⁶⁻⁷⁸, hipotensão postural, estados sincopais, astenia neurocirculatória, síndromes coronarianas e múltiplos outros distúrbios cardiovasculares^{62,65,71}. É possível ainda, que determinados tipos de comprometimento autonômico central ou periférico sejam primariamente os fatores desencadeantes de algumas condições clínicas ou de determinados aspectos das mesmas, como a hipertensão arterial essencial, a doença de Chagas, o diabetes melitus e as síndromes de insuficiência coronariana.

A disfunção autonômica cardíaca manifesta-se em graus variáveis, geralmente por depressão absoluta da atividade parassimpática com hiperatividade simpática relativa (simpaticotonia relativa), a exemplo do que acontece comumente na doença de Chagas³⁵, no diabetes melitus^{69,70} e na insuficiência renal crônica⁷⁴. A depressão relativa ou absoluta da atividade parassimpática pode ocorrer também em associação com hiperatividade simpática absoluta (simpaticotonia absoluta), como em casos de infarto do miocárdio e da insuficiência coronariana crônica⁷², da ICC⁷⁹ e da hipertensão arterial essencial^{73,75}. Pode-se observar ainda depressão absoluta combinada das

atividades de ambos os componentes autonômicos. Os casos severos exemplificam esta situação de disfunção autonômica na DC ⁶⁶⁻⁶⁸, no DM ^{70,71} e em determinados tipos de insuficiência autonômica primária e secundária ⁶⁴. Grave depressão absoluta da atividade simpática é o distúrbio responsável pela hipotensão ortostática caracterizando as síndromes primárias de insuficiência autonômica pura progressiva⁸¹. Por outro modo, hiperatividade parassimpática absoluta combinada com depressão simpática relativa ou absoluta (vagotonia absoluta), é habitualmente observada em atletas profissionais e em indivíduos acentuadamente vagotônicos portadores de síndromes bradicárdicas ^{82,83}.

2.3. AVALIAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

2.3.1. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A VFC é um método de avaliação do estímulo neural autonômico para o sistema cardiovascular que permite analisar as flutuações da FC que ocorrem durante longos ou curtos períodos ⁸⁴, tendo o proveito de possibilitar uma avaliação seletiva e não invasiva da função autonômica. Estas análises receberam grande estímulo após estudos realizados ^{84,85} comprovando uma forte e independente relação entre mortalidade após IAM e VFC.

As medidas no domínio do tempo são índices obtidos de um registro contínuo de ECG em curtos ou longos períodos, no qual se determina a separação da duração dos intervalos entre complexos QRS normais conforme Tabela 1. São propostos alguns índices para medição da VFC no domínio do tempo. Estes índices são derivados de cálculos geométricos, aritméticos ou estatísticos (histograma RR)⁸⁶.

TABELA 1

Definição dos índices do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca

Índices	Unidade	Definição
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5min
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5min
rMSSD	ms	Raiz Quadrada das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente

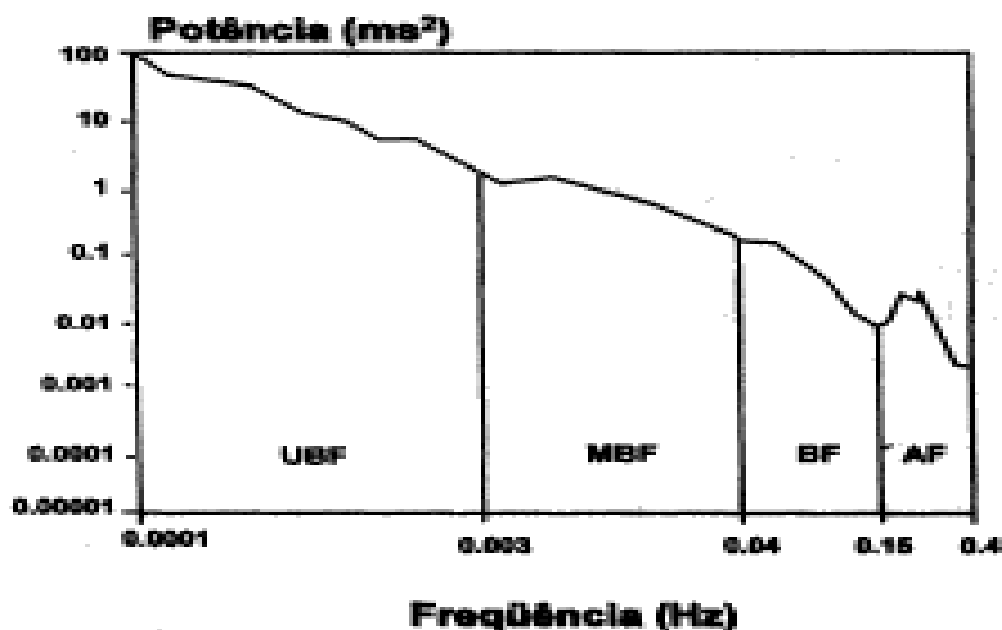
As siglas dos índices referem-se às abreviaturas dos Termos em inglês seguindo padrão internacional (Malik e Camm, 1995).

A VFC é avaliada também através das medidas no domínio de frequência. Estas medidas são derivadas da análise da densidade do espectro de potência que descreve a distribuição da densidade (variância) em função da frequência⁸⁶. Ou seja, a análise espectral decompõe a variabilidade total da FC em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC. O cálculo da densidade espectral pode ser obtido através de algoritmos que utilizam a análise de Fourier ou modelos auto-regressivos. Resultados obtidos por estes métodos demonstram que o espectro de potência da variabilidade fisiológica apresenta normalmente quatro faixas de frequências conforme Gráfico 1: 1) alta frequência (AF: 0,15 a 0,40 Hz), modulada

pelo sistema nervoso parassimpático que recebe influência da respiração⁸⁷; 2) baixa frequência (BF: 0,04 a 0,15 Hz), modulada pelo sistema simpático e parassimpático⁸⁸. Tem sido correlacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador, à atividade periférica vasomotora e ao sistema renina-angiotensina^{84,89}; 3) muito baixa frequência (MBF; 0,01 à 0,04 Hz) ainda não foi bem estabelecido, porém supostamente representa um marcador da atividade simpática⁸⁴; 4) ultra baixa frequência (UBF: 10^{-5} à 10^{-2} Hz) cuja significância fisiológica não foi esclarecida⁸⁴.

GRÁFICO 1

Gráfico representativo das quatro faixas principais que compõem a potência total de uma análise espectral obtida de Holter 24h.



Observar que as faixas UBF e MBF (cujo significado fisiológico ainda não determinado) são proporcionalmente maiores que as de AF e BF (utilizadas usualmente na maioria dos trabalhos). Adaptado (Malik e Camm, 1995).

Os componentes da baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) são medidos em unidades absolutas de potência (milissegundos ao quadrado) ou podem ser representados em valores relativos à potência total menos o componente de muito baixa

frequência (MBF). A relação da potência de BF para a de AF (BF/AF) pode ser considerada uma medida de equilíbrio simpato-vagal^{90,91}.

As faixas de AF e BF são os indicadores de VFC mais frequentemente utilizados, provavelmente pelo maior conhecimento dos componentes autonômicos que os determinam. Porém é importante ressaltar que muito pouco é ainda conhecido sobre os mecanismos fisiológicos dos sinais com frequência < 0,04 Hz (faixas de MBF e UBF), principalmente se considerarmos que eles correspondem à maior parte da densidade espectral (gráfico 1). Bigger *et al.*, (1992) verificaram que os componentes MBF e UBF apresentavam associação mais significativa com morte arritmica e mortalidade total do que os componentes de AF e BF.

Como as medidas de VFC no domínio do tempo e de frequência são apenas métodos diferentes de avaliar o mesmo fenômeno, tem sido possível demonstrar uma correlação entre alguns índices dos dois domínios⁹². Por exemplo, o SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), ao avaliar o desvio padrão de todos os intervalos RR apresenta uma correspondência com a potência total do espectro de frequência, ou seja, variabilidade total. Por outro lado o pNN50 (percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente) e o rMSSD (raiz quadrada das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado), por considerarem diferenças entre intervalos R-R adjacentes, quantificam variações rápidas da FC e conseqüentemente, correlacionam-se com o componente de alta frequência do espectro de potência. É importante ressaltar que a magnitude dos componentes do espectro de potência reflete a modulação autonômica (maior diferença entre ativação e inibição fisiológica) e não o grau de atividade tônica do sistema nervoso autônomo (média da atividade flutuante que existe entre a ativação e inibição)^{85,93}. Por exemplo, uma diminuição da densidade do componente de AF, que ocorre durante a mudança da posição de decúbito para a ortostática⁸⁶, significa diminuição da modulação parassimpática com diminuição concomitante da atividade tônica vagal (gráfico 2). Por outro lado, em situações onde o sistema parassimpático está estimulado intensa e continuamente, como durante aumentos da pressão arterial com fenilefrina, a FC diminui e pode sofrer menor influência do efeito da respiração e da modulação parassimpática da VFC. Nestas condições, o componente de AF, ou seja, a modalidade vagal, diminui em vigência de atividade tônica aumentada⁹³.

2.4. EXERCÍCIO FÍSICO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é uma síndrome clínica de mau prognóstico e alta incidência, caracterizada por dispnéia, fadiga e grande limitação aos esforços físicos, decorrentes de alterações hemodinâmicas e metabólicas, que são provenientes de modificações progressivas no sistema neuro-humoral, tais como: hiperativação simpática, hipoatividade parassimpática e aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona ^{94,95}.

Deficiências na função do músculo esquelético, no fluxo sanguíneo periférico e na sensibilidade aos sinais metabólicos oriundos da musculatura durante o exercício parecem ser os fatores mais prováveis para explicar a dispnéia e a fadiga precoce no paciente com IC. Nos últimos anos, diversos estudos envolvendo atividade física e paciente com IC (classe II e III da NYAH) mostraram que exercício físico regular ao contrário do que se julgava, aumenta a tolerância à atividade e melhora o estado clínico do paciente cardiopata ^{96,97}.

Apesar de os mecanismos responsáveis pela melhora da capacidade funcional induzida pelo treinamento físico serem complexos e variados, não há mais dúvidas de que o exercício físico tornou-se uma opção efetiva de intervenção terapêutica não farmacológica capaz de retardar ou reverter alterações centrais e periféricas decorrentes da evolução da IC. Portanto, a prática regular de exercícios tem sido recomendada como tratamento não farmacológico do paciente com disfunção ventricular.

2.4.1. Alterações Centrais

Na maioria das formas de ICC, a perfusão tecidual inapropriada é manifestada pela intolerância ao exercício físico, com dispnéia e fadiga tanto durante atividades de vida diárias como em esforço intenso.

A avaliação da gravidade desses sintomas em pacientes portadores de ICC é de grande valor para o tratamento adequado e seu prognóstico. Tradicionalmente, a classificação da NYHA ⁹⁸ tem sido utilizada para este fim, embora seus valores sejam orientados por subjetividade e pouca reprodutibilidade, especialmente em pacientes com IC leve. A medida do consumo de oxigênio de pico tem sido considerada excelente

método adjacente à classificação da NYHA, tanto pela sua eficácia na caracterização do nível funcional e da reserva cardíaca deste tipo quanto por sua reprodutibilidade e objetividade^{99, 100}. A tolerância ao exercício físico é determinada pela capacidade dos sistemas cardiopulmonar e metabólico de aumentar o consumo de oxigênio celular. Considerando que o consumo de oxigênio é igual ao produto do débito cardíaco pela diferença artério-venosa de oxigênio, a capacidade máxima de consumir oxigênio (VO_2 máx) poderia ser determinada por limitações na sua oferta aos tecidos, pelas trocas gasosas pulmonares, ou mesmo pela eficiência dos músculos ativos em extrair e metabolizarem o oxigênio.

2.4.2. Alterações pulmonares

Os pacientes portadores de ICC apresentam respostas respiratórias alteradas durante o exercício, caracterizadas por aumento da FR, do espaço morto fisiológico e do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), sendo este utilizado como marcador da gravidade da doença e alterações na relação ventilação/ perfusão. Apesar dessas alterações, a PaO_2 e a PaCO_2 são mantidas em níveis normais durante o exercício, sugerindo que a limitação dos pacientes cardiopatas à atividade não deve ser relacionado diretamente a fatores respiratórios. A pressão capilar pulmonar, apesar de se encontrar elevada em repouso nos pacientes com IC, não parece ter relação com baixa capacidade de exercício nesses pacientes¹⁰¹.

2.4.3. Alterações periféricas

As alterações periféricas observadas em portadores de disfunção ventricular, como: atrofia muscular, anormalidades metabólicas e histológicas e reduzido fluxo sanguíneo, parecem ser de grande valor no decréscimo da capacidade funcional durante o exercício.

A atrofia muscular é um fator comum em pacientes cardiopatas, que, geralmente, leva ao aparecimento de caquexia¹⁰². As causas prováveis parecem estar relacionadas à progressiva inatividade física¹⁰³ e ao aumento dos níveis plasmáticos de citocinas¹⁰⁴. As citocinas pró-inflamatórias promovem diminuição dos antioxidantes

naturais, auxiliando a formação de radicais livres e culminando com o estresse oxidativo na fisiopatologia da cardiopatia¹⁰⁵.

2.4.4. Alterações neuro-humorais

Na fase inicial da disfunção ventricular, a ativação do sistema nervoso simpático, assim como os elevados níveis plasmáticos de renina, noradrenalina, hormônio natriurético, arginina e vasopressina¹⁰³ representam mecanismo importante para manutenção do débito cardíaco¹⁰⁷ e da pressão arterial¹⁰⁵. Por sua vez, a conservação desses mecanismos ocasiona um quadro progressivo de disfunção ventricular.

A patogênese das respostas encontradas na cardiopatia ainda não está esclarecida completamente. A hipossensibilidade dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares¹⁰⁸ seria, parcialmente, responsável pela ativação do sistema nervoso simpático. Essa estimulação simpática persistente na cardiopatia decorrente do excesso de catecolaminas circulantes promove dessensibilização e redução dos β -receptores da membrana celular. Consequente a essa dessensibilização observa-se resposta cronotrópica e inotrópica reduzida ao exercício¹⁰⁹. Nos rins, o sistema nervoso simpático ativa o sistema renina-angiotensina pelas modulações nas células juxtaglomerulares renais. Por sua vez, o sistema renina-angiotensina-aldosterona modula o SNA, fazendo com que a angiotensina II estimule a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas e de adrenalina das supra-renais, ative o sistema nervoso simpático centralmente e acentue a ação da noradrenalina na musculatura lisa dos vasos, resultando em hipoperfusão tecidual e vasoconstrição.

A ativação do sistema nervoso simpático promove a secreção de aldosterona, o que leva a retenção de sódio e água, aumento da volemia e hipocalcemia. A aldosterona ativa o RNA-mensageiro (ácido ribonucléico) de fibroblastos cardíacos, finalizando com o agravamento da disfunção cardíaca¹¹⁰.

O aumento da pressão de distensão atrial provoca a liberação do peptídeo natriurético atrial e este se contrapõe também à fibrose intersticial e à hipertrofia de miócitos. Na IC, a resposta celular atrial para a distensão atrial parece estar atenuada, bem como o efeito do peptídeo natriurético atrial sobre a secreção de renina das células juxtaglomerulares e excreção de água e sódio.

Os níveis circulantes de arginina-vasopressina, geralmente associados com elevadas concentrações de catecolaminas e renina, estão muito elevados na IC. Este acréscimo tem sido explicado pela diminuição na sensibilidade de receptores atriais para estiramento atrial. Essa alteração na sensibilidade atrial faz com que haja maior liberação de vasopressina, acentuando a vasoconstrição e a hiponatremia¹⁰⁹.

A disfunção endotelial presente na cardiopatia caracteriza-se por elevação de endotelina do estresse oxidativo e redução na produção de óxido nítrico¹¹¹. Em conjunto, essas alterações explicam a deficiente vasodilatação periférica e coronariana nestes pacientes. Somando-se a isto, o aumento das endotelinas tem significado expressivo de mau prognóstico na cardiopatia. As endotelinas promovem proliferação de músculo liso, miócitos e fibroblastos, aumentam a retenção de sódio e água e ativam o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiostensina-aldosterona.

2.4.5. Efeitos do treinamento físico

São complexos e variados os mecanismos responsáveis pela melhora da capacidade funcional induzida pelo treinamento físico. Envolve adaptações hemodinâmicas e neuro-humorais que influenciam no sistema cardiovascular.

A alta morbidade e mortalidade assim como a persistente intolerância ao esforço físico que ocorre nos pacientes com IC crônica, apesar da otimização da terapêutica farmacológica, faz crescer a necessidade de pesquisar novas estratégias de tratamento como o treinamento físico regular e contínuo. Atualmente existem evidências de que a redução do nível de atividade física (secundária à progressão dos sintomas da IC) leva ao descondicionamento físico, contribuindo no aumento dos sintomas e da intolerância ao exercício. A limitação de atividade física reduz progressivamente a capacidade funcional produzindo efeitos psicológicos negativos¹¹² e comprometimento da resposta vasodilatadora periférica configurando a disfunção endotelial¹¹³. Estudos randomizados documentaram os benefícios do treinamento físico na capacidade funcional máxima e submáxima, na qualidade de vida, na miopatia esquelética respiratória e de membros, no balanço autonômico, no perfil neurohumoral e na redução de re-hospitalizações¹¹⁴⁻¹²⁰. Estudo multicêntrico (HF-Action) cujos resultados foram apresentados recentemente não demonstrou benefício quanto à mortalidade ou hospitalização na ICC¹²¹. Revisões sistemáticas sugerem que o procedimento é seguro, com efeitos positivos na sobrevida e

raros efeitos adversos relacionados ao exercício ¹²². Não há dados disponíveis sobre os pacientes com sintomas avançados (classe funcional IV da NYHA), pois geralmente são excluídos dos programas de exercício.

Estudos realizados em pacientes portadores de disfunção ventricular mostraram que um programa de treinamento físico provoca modesto acréscimo no volume sistólico e no débito cardíaco. Resultados semelhantes têm sido verificados na fração de ejeção, volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo.

Os efeitos do exercício físico na função ventilatória dos pacientes portadores de cardiopatia têm sido demonstrados pela diminuição da ventilação pulmonar, normalização do VE/ VCO₂ e atenuação da hipersensibilidade ao CO₂.

2.5. EXERCÍCIO FÍSICO E CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Sousa *et al* (2009) estudaram a utilidade do TC6M em portadores de doença de Chagas. A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) se correlacionou negativamente com o aumento dos níveis circulantes de proteína quimiotática de monócitos e peptídeo natriurético tipo B, bem como positivamente com a deterioração da fração de ejeção, indicando que a capacidade funcional submáxima de pacientes chagásicos está relacionada com a gravidade da cardiopatia, concluindo que o TC6M pode constituir uma ferramenta auxiliar na avaliação do estado clínico dos pacientes com doença de Chagas. Oliveira & Pedrosa (2006) analisaram a resposta ventilatória durante o exercício em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, usando a classificação de *Los Andes*. Os resultados indicam que a deterioração progressiva da resposta ventilatória entre pacientes com cardiopatia chagásica crônica durante o exercício é mais evidente quando a capacidade funcional máxima é reduzida, do que quando as mudanças estão relacionadas com a classificação de *Los Andes* (Quadro 1). Montes de Oca *et al* (2004) avaliaram o metabolismo muscular periférico e as características estruturais em pacientes com DC avançada e se eles estavam relacionados com o desempenho no exercício. Os resultados indicaram que os pacientes com DC avançada têm diminuição da capacidade oxidativa e uma mudança para o metabolismo anaeróbico do músculo esquelético. Eles também sugerem que as

anormalidades musculares estão relacionadas ao fornecimento de oxigênio, que é provavelmente reduzido em parte pela microvasculatura muscular anormal. Oliveira *et al* (2000) compararam as trocas gasosas em repouso e durante exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e pacientes saudáveis agrupados de acordo com a classificação de *Los Andes*. Os resultados mostraram que a capacidade funcional dos pacientes na fase inicial da cronificação da DC (acometimento cardíaco) é maior que a de pacientes em fase avançada e mostra uma diminuição que segue a perda no desempenho cardíaco hemodinâmico. Mady *et al* (2000) objetivaram caracterizar a capacidade funcional em pacientes assintomáticos com doença de Chagas e com função ventricular esquerda normal. Os resultados mostraram que pacientes assintomáticos com DC, embora apresentando função ventricular sistólica esquerda normal em repouso, representam um prejuízo significativo da capacidade funcional durante o exercício.

QUADRO 1

Classificação de *Los Andes* - modificada

SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA DE CHAGAS			
ECG NORMAL		ECG ANORMAL	
ECO/ VENT. NORMAL	ECO/ VENT. ANORMAL	ECO/ VENT. ANORMAL	
Subgrupo I-A	Subgrupo I-B	Subgrupo II sem ICC	Subgrupo III com ICC
Nenhum Comprometimento cardíaco	Comprometimento Cardíaco precoce	Comprometimento Cardíaco avançado	Cardiomiopatia congestiva

Histologia miocárdica

IA – celular

IB – segmentar

II – avançado

III – grave

ECG = eletrocardiograma

ECO = ecocardiograma

VENT. = venticulograma

ICC = insuficiência cardíaca congestiva

Já foi demonstrado por Lima *et al* (2010) em um ensaio clínico prospectivo e randomizado que um treinamento físico de 12 semanas pode melhorar a capacidade física e a qualidade de vida em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica em comparação com um grupo 1 (controle) inativo. Embora os autores não medissem o consumo máximo de oxigênio diretamente e terem incluído apenas um número limitado de pacientes sobre um curto prazo de acompanhamento, foi demonstrado um aumento do tempo de exercício e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, acréscimo do consumo de oxigênio calculado e melhora na análise da qualidade de vida em cardiopatas chagásicos crônicos. Se tornando um avanço na investigação do manejo da cardiomiopatia desta doença importante e negligenciada. Lima *et al.* não só demonstram que o treinamento físico é eficaz, mas também que é viável e sem eventos adversos significativos.

Mesmo na imparcialidade dos resultados de mortalidade e qualidade de vida, os pontos fortes neste estudo são atrativos, considerando os mecanismos específicos envolvidos na fisiopatologia de miocardiopatia chagásica crônica.

A partir destas análises surge a questão que, se a prática regular de atividade física, possa também atuar sobre a disautonomia cardíaca presente em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica como uma forma de tratamento não medicamentoso. Questão esta que se torna a proposta deste estudo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL:

- Avaliar a evolução da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes chagásicos submetidos a um programa de 6 meses de exercícios.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever a função autonômica através do sistema *Holter* de 24 horas após um programa de 6 meses de exercício e comparar com os valores de antes do programa de exercícios.
- Avaliar se há redução dos níveis de SDNN/dia e um aumento dos níveis de pNN50/dia e pNN50/noite bem como de rMSSD/dia e noite.

4. MÉTODO

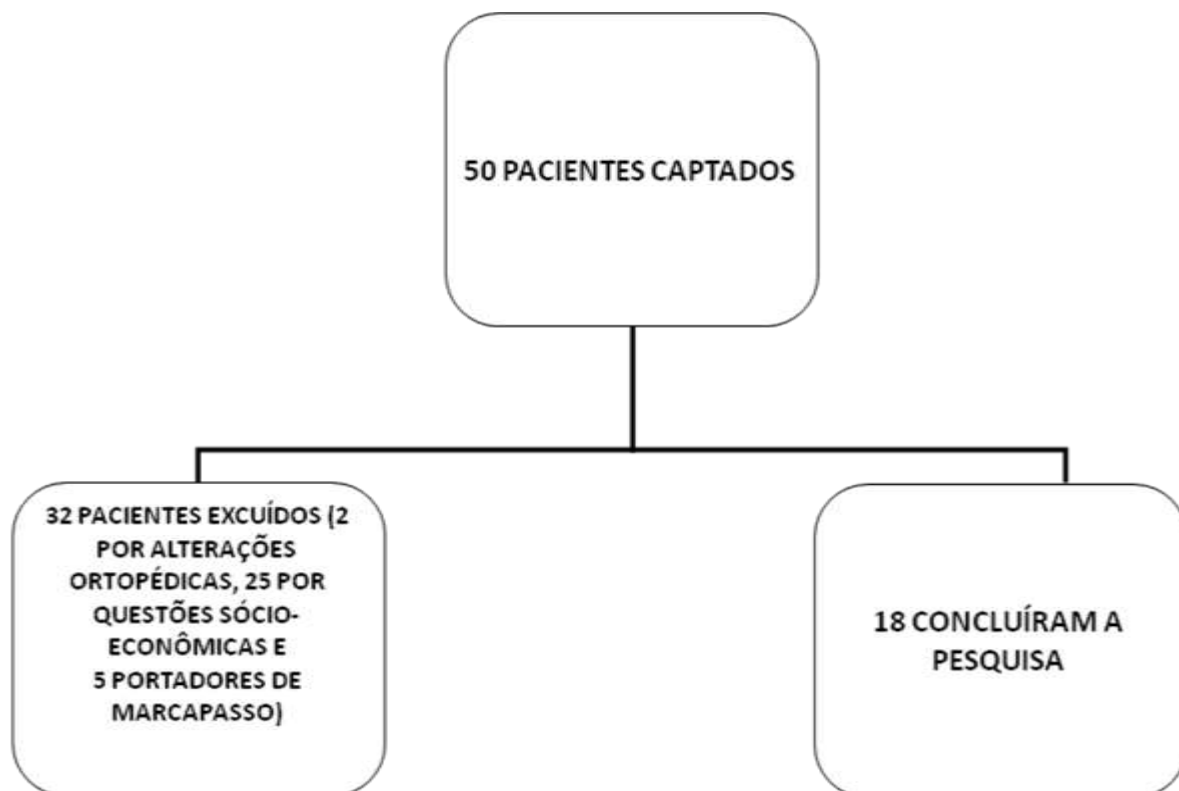
Selecionamos 50 pacientes do ambulatório de Cardio-Chagas do Instituto Nacional de Cardiologia e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Figura 1), que atendem exclusivamente pacientes portadores de DC com pelo menos dois métodos sorológicos positivos para esta enfermidade.

Este é um estudo observacional tipo ensaio clínico antes e depois. Os dados foram descritos como média e desvio-padrão ou porcentagem e foram analisados usando um modelo de efeitos mistos considerando um efeito fixo para fase e período e um efeito aleatório para fase, período e paciente. A análise estatística foi feita através do software *R* versão 2.12.1, desenvolvido pela Core Team (Áustria, Viena). Para inferência foi usado o teste ANOVA Bivariada de efeito misto. Foi considerado uma diferença significativa de 5 e um desvio padrão de 13,8 e, portanto, eram necessários 23 pacientes para garantir confiança de 95% e poder de 60%.

Todos os indivíduos foram esclarecidos quanto aos procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I), que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

FIGURA 1

Distribuição da seleção dos pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica



4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Homens e mulheres com idade entre 21 e 75 anos.
2. Sorologia positiva para DC pelos métodos de ELISA e hemaglutinação indireta.
3. Portadores de DC que não se utilizam de tratamento com Benzonidazol.
4. Condição socioeconômica de deslocamento ao Instituto Nacional de Cardiologia na frequência de três vezes por semana durante seis meses.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Portadores de marcapasso cardíaco.
2. Tratamento com células tronco.
3. Co-morbidades importantes que inviabilizam a realização do programa de exercícios como:
 - a. Hipertensão arterial grave ($PAS \geq 180$ mmHg e $PAD \geq 110$ mmHg) .
 - b. Diabetes melitus descompensado.
 - c. ICC em classe funcional IV (NYHA)
 - d. Insuficiência renal crônica com creatinina sérica $> 2,0$ mg/ dL
 - e. Anemia com hemoglobina $< 10g/ 100$ mL ou hematócrito $< 30\%$.
 - f. Contagem de plaquetas < 120 mil/ mm^3 .
 - g. Incapacidade de fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).
 - h. Impossibilidade de realizar o Holter 24 horas.
 - i. Alteração ortopédica que impossibilitasse a realização de atividade em esteira rolante ou cicloergométrico.

Foram respeitadas no presente trabalho, as recomendações da OMS, da Declaração dos Direitos de Helsinque e Resolução 196/96 CONEP.

O presente estudo foi aprovado pelo o comitê de ética e pesquisa do INC e IPEC, conforme Apêndice B.

4.3.AVALIAÇÃO CLÍNICA

De acordo com os critérios do Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas/ Banco Mundial/ Organização Mundial de Saúde – Pesquisas de Doenças Tropicais (UDNP/ WORLD NAMK/ WHO-TRD-a - 1983, 1986) considerou-se presente a cardiopatia chagásica, baseado em:

1. Avaliação sorológica
2. Eletrocardiografia
3. Exame clínico
4. Ecocardiografia
5. Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)
6. Holter 24 horas

Os seguintes exames foram realizados antes e após o programa controlado de exercícios.

1. Avaliação sorológica:

A avaliação sorológica dos pacientes foi realizada no laboratório do Instituto Nacional de Cardiologia, setor de imunologia. O sangue de cada paciente foi testado independentemente para anticorpos contra o *Trypanossoma cruzi* pela imunofluorescência indireta (ELISA) e hemaglutinação indireta^{131, 132}.

Os pacientes incluídos no estudo tiveram seu sangue coletado por um mesmo profissional, no mesmo dia da semana e no horário de 7 às 9 horas, com o objetivo de diminuir as possibilidades de erros na coleta e de respeitar o ciclo circadiano.

Os testes de imunofluorescência indireta foram realizados conforme procedimento já descritos pela técnica de Camargo (1979) usando-se formalina fixada de cultura de formas tripomastigotas, oriundas de camundongos infectados com a cepa Y de *Trypanossoma cruzi* como antígeno e anti-IgG humana conjugado com fluoresceína.

Os testes de hemaglutinação indireta foram realizados usando eritrócitos de aves estabilizados, sensibilizados com componentes antigênicos do *Trypanossoma cruzi* altamente purificados, conforme a técnica de Camargo. Estes mostram aglutinação quando reagem com anticorpos contra esses antígenos presentes no soro do paciente.

A diluição 1:20 foi testada inicialmente para todas as amostras de sangue, e as amostras positivas dessa diluição foram retestadas em diluições duplas seriadas até 1:640. A diluição do soro maior ou igual a 1:20 foi considerada como reação positiva.

O paciente é considerado soro positivo quando dois dos testes sorológicos para anticorpos *Trypanossoma cruzi*, em pelo menos dois exames sorológicos distintos, tiveram resultados positivos. Havendo divergência entre os resultados, as amostras de soro desses casos foram testadas novamente com o teste de imunofluorescência, e na persistência da divergência, deu-se prioridade aos resultados da imunofluorescência, considerando-se os pacientes soro positivos como portadores da infecção pelo *Trypanossoma cruzi*.

2. Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas foram classificadas conforme os critérios da *New York Heart Association*, utilizando-se o código de Minnesota modificado ¹³⁴ para a cardiopatia chagásica ¹³⁵, a fim de padronizar a interpretação do eletrocardiograma (ECG), classificado como normal, limítrofe e anormal.

O eletrocardiograma foi considerado anormal nas seguintes situações:

- Onda Q patológica ou QS;
- Padrão de hipertrofia ventricular com alterações do segmento ST-T;
- Bloqueio átrio-ventricular;
- Distúrbio da condução intraventricular;
- Arritmias ventriculares complexas;
- Extra-sístoles ventriculares (EV):
 - Isoladas – presentes em 10% ou mais do registro
 - Polimórficas;
 - Bigeminadas.
- Bradicardia sinusal (menos de 50 bpm);
- Bradicardia sinusal associada com extra-sístoles ou alterações na repolarização ventricular.

Alterações no ECG foram classificadas como alterações limítrofes, tais como: extra-sístoles supraventriculares não repetitivas, extra-sístoles ventriculares monofórmicas não repetitivas e raras, baixa voltagem do QRS, onda R aumentada nas derivações precordiais sem alterações de segmento ST-T e ondas T achatadas. Estas foram excluídas da análise, bem como bloqueio átrio-ventricular de 1º grau e distúrbio de condução intraventriculares incompletos¹³⁶.

A análise dos traçados eletrocardiográficos foi realizada por três observadores para identificação de anormalidades; uma segunda leitura foi realizada no caso de não haver concordância entre os três observadores e, assim, um consenso atingido. Excluiu-se os casos em que não houve o consenso

3. Exame clínico

A realização do exame clínico permitiu a verificação de sinais e sintomas cardiovasculares e digestivos referente à doença de Chagas, assim como a interpretação da história patológica de cada indivíduo para um diagnóstico diferencial com outras doenças cardiovasculares. Os sintomas relacionados ao aparelho cardiovascular, como dispnéia, lipotímia, palpitação, síncope, dor precordial, e aqueles relacionados ao aparelho digestivo referentes à doença de Chagas, como constipação, disfagia e regurgitação, foram registrados em um questionário padrão, conforme Apêndice C.

Após avaliação clínico-sorológico, os pacientes foram encaminhados para realização do ecocardiograma, teste de exercício cardiopulmonar e eletrocardiografia dinâmica (Holter – 24 horas).

4. Ecocardiograma

Todos os pacientes realizaram ecocardiograma modo M, bidimensional e Doppler, visando à avaliação da função ventricular, da contratilidade segmentar, ou quaisquer alterações compatíveis com cardiopatia chagásica.

Os exames foram realizados, independentemente, por dois examinadores experientes em ecocardiografia na doença de Chagas, utilizando-se técnica convencional, segundo Feigenbaum (1986). Foi utilizado o ecocardiógrafo modelo Vivid 7 da General Electronics, usando o software Echopac 7.0 e GE Medical System.

Foram obtidas as seguintes variáveis convencionais ao modo M:

- IDDVE (índice diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo);
- IDAE (índice diâmetro do átrio esquerdo).

Consideramos como dados relevantes a presença de aneurisma ventricular e regurgitação mitral ou tricúspide de grau moderado a grave pelo Doppler. Afilamento ou déficit de contratilidade foram expressões usadas para traduzir a contratilidade cardíaca alterada. A relação E/A (relação amplitude onda E do fluxo mitral/amplitude da onda e do doppler tecidual no anel mitral) foi utilizada para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo, e o método de Teicholz e Kreulen (1976), para cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Para os pacientes com ritmo sinusal, as medidas foram obtidas através de uma média de três batimentos; para os pacientes em fibrilação atrial, através de uma média de 5 batimentos. Após a obtenção dos diâmetros das câmaras, utilizamos a superfície corporal de cada paciente para ajuste das medidas. Todos os cálculos foram realizados, independentemente, por dois investigadores, e aqueles casos em que havia diferenças maiores que 10% foram excluídos.

5. Teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado para afastar o diagnóstico de isquemia miocárdica concomitante e para investigar a presença de arritmias cardíacas e sua relação com o esforço físico.

A avaliação da capacidade funcional é realizada através do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) no setor de ergometria do INC, utilizando o protocolo de Bruce¹⁴⁰, aplicado por um único avaliador. Os pacientes devem ser submetidos ao mesmo protocolo de avaliação do TECP, na avaliação pré-participação e ao final do programa. A esteira utilizada é da marca Inbrasport ® acoplada a um computador com *software* Elite® da Micromed®. São utilizados treze eletrodos correspondendo às derivações: DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6, CM5. A temperatura da sala de exame é mantida entre 18 e 22°C. A análise dos gases expirados é feita pelo VO₂₀₀₀® Aerosport® com dados das médias a cada 20 segundos. Os resultados das variáveis ventilatórias são obtidos pelos métodos tradicionais de Wasserman *et al.* (1973).

À interrupção do TECP, verificaram-se os seguintes parâmetros:

- a) Aparecimento de sintomas impeditivos à continuidade do exercício, como precordialgia progressiva, cansaço físico importante ou dispnéia intensa.
- b) Queda da pressão sistólica maior que 10 mmHg em relação à pressão inicial, apesar do aumento da carga, com pressão sempre tomada em duas medidas consecutivas.
- c) Sinais de baixa perfusão (palidez ou cianose).
- d) Elevação do segmento ST (maior ou igual a 1 mm) nas derivações D2, AVF e CM5.
- e) Depressão excessiva do segmento ST (maior ou igual a 2 mmHg de padrão horizontal descendente).
- f) Aparecimento de arritmias graves (extra-sístoles ventriculares polimórficas frequentes) ou distúrbios intraventriculares, ou ainda átrio-ventriculares graves.

6. Eletrocardiografia ambulatorial contínua (*Holter*)

Todos os pacientes realizaram a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua por 24 horas (*Holter*) em períodos consecutivos que variaram de 23 horas e 05 minutos a 25 horas e 45 minutos (média de 24 horas e 15 minutos), períodos em que se mantiveram em suas atividades habituais. Utilizamos para o procedimento o sistema de gravação digital CARDIOFLASH+ da CARDIOS, com registro de 3 derivações simultâneas.

Para análise da gravação, foi utilizado o CARDIOMANAGER 5.0 da CARDIOS para qualificação e impressão de dados, que foram interpretados pelo Serviço de Arritmia do INC.

Consideraram-se para análise os seguintes parâmetros após a leitura dos resultados:

- Número total de extrassístoles ventriculares por hora e média de extrassístole ventricular (EV) por mil batimentos;
- Morfologia das EVS;
- Presença de taquicardia ventricular sustentada (TVS), definida como presença de batimentos ventriculares prematuros consecutivos em um período de duração igual ou maior que 30 segundos e com frequência superior a cem batimentos por minutos e de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), definida como três ou mais batimentos ventriculares prematuros consecutivos em um período de duração menor que 30 segundos, com uma frequência superior a 100 bpm.
- Presença de distúrbio de condução atrioventricular ou intraventricular, fibrilação atrial, bem como de alterações compatíveis com disfunção do nódulo sinusal: bradicardia sinusal persistente e inapropriada, pausas sinusais prolongadas, bloqueio sinoatrial e assistolia após interrupção de taquicardias supraventriculares (síndrome taqui-bradi) ¹⁴¹.

Com a confirmação do diagnóstico de doença de Chagas através do critério sorológico, avaliação clínica (história pregressa e exame físico) e realização dos exames complementares fundamentais para a classificação dos pacientes (ecocardiograma, teste de exercício cardiopulmonar e *Holter* 24 horas), foram selecionados de um universo de 50 pacientes, 20 pacientes considerados chagásicos crônicos puros, sem qualquer outra

cardiopatia concomitante, os quais foram classificados em quatro grupos distintos, conforme o grau de comprometimento cardíaco, através da classificação de *Los Andes* modificada¹³⁷ (Quadro 1).

5. PROGRAMA DE EXERCÍCIOS

O programa de exercícios foi realizado três vezes por semana, durante uma hora compreendendo:

A. Trinta minutos de exercícios aeróbicos em esteiras ergométricas da marca Inbrasport 2000®, divididos em três fases respectivamente:

- Cinco minutos de aquecimento, com aceleração progressiva da velocidade;
- Vinte minutos de esforço buscando o treinamento dentro da zona alvo de frequência cardíaca, associando a sensação subjetiva de esforço pela escala de *Borg* modificada (Tabela 2), mantendo a intensidade do esforço entre moderado e moderado/intenso;
- Cinco minutos de desaceleração, até a parada total do ergômetro.

B. Vinte minutos de exercícios contra-resistência para os principais grupos musculares, com programação realizada de forma empírica, com duas séries de 10 repetições para cada um dos principais grupos musculares (Tabela 3), e a carga a ser aplicada deverá ser equivalente a 70% do valor do teste de 1 Repetição Máxima (RM), teste esse que como objetivo encontrar a carga máxima com que o indivíduo conseguiria realizar apenas uma repetição de determinado exercício.

C. Dez minutos finais envolvendo exercícios de flexibilidade dos principais grupos musculares.

A zona alvo de frequência cardíaca delimita uma intensidade eficaz de treinamento e condicionamento, dentro de uma margem de segurança para a realização do exercício aeróbio⁴⁵. A zona alvo é estabelecida através do TECP, sendo compreendida entre 5% a 15% acima do limiar anaeróbio, também conhecido como limiar de lactato ou 1º limiar ventilatório, até 10% abaixo do ponto de compensação respiratória.

Durante o treinamento, o objetivo é atingir a zona alvo de frequência cardíaca e perceber a sensação subjetiva de esforço avaliada pela escala de *Borg* modificada⁴⁶ demonstrada na Tabela 2. Esta escala permite quantificar o esforço realizado,

respeitando a condição física diária de cada paciente. Caso o paciente alcance apenas critérios submáximos no TECP, utiliza-se somente a escala de *Borg* modificada⁴⁶ para a avaliação da sensação subjetiva do esforço durante o exercício, que deve ser entre moderado e pouco intenso.

TABELA 2

Escala de Borg Modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouca intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

6. RESULTADOS

Reunimos 50 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, dos quais dezoito foram selecionados para ingressarem em um único grupo. Foram excluídos trinta e dois pacientes seguindo os critérios de exclusão descritos na metodologia acima.

Inicialmente, estes 50 pacientes foram convocados para realizarem o exame de holter de 24 h; desses, vinte realizaram o exame conforme as orientações dadas, tornando elegíveis para o estudo; vinte e cinco não compareceram para a realização do exame, mesmo após sucessivas convocações, sendo considerados desistentes; e cinco não puderam participar do estudo por serem portadores de marcapasso. Os outros dois tiveram que ser excluídos do estudo devido à alterações ortopédicas que os impossibilitavam de desenvolver atividade na esteira rolante ou cicloergômetro.

Quanto à cor, observamos presença de seis pacientes (33,3%) de cor negra e 12 (66,7%) de outras cores.

A média de idade dos pacientes foi de $57,33 \pm 9,73$ anos. A tabela 4 mostra as características encontradas neste estudo.

TABELA 4
Características encontradas no estudo

Variáveis	Grupo Reabilitação
Sexo (m/f)	5/ 13
Idade (anos)	$57,3 \pm 9,7$
Altura (cm)	$159,4 \pm 9, 6$
IMC (kg/m²)	$26,7 \pm 4,1$

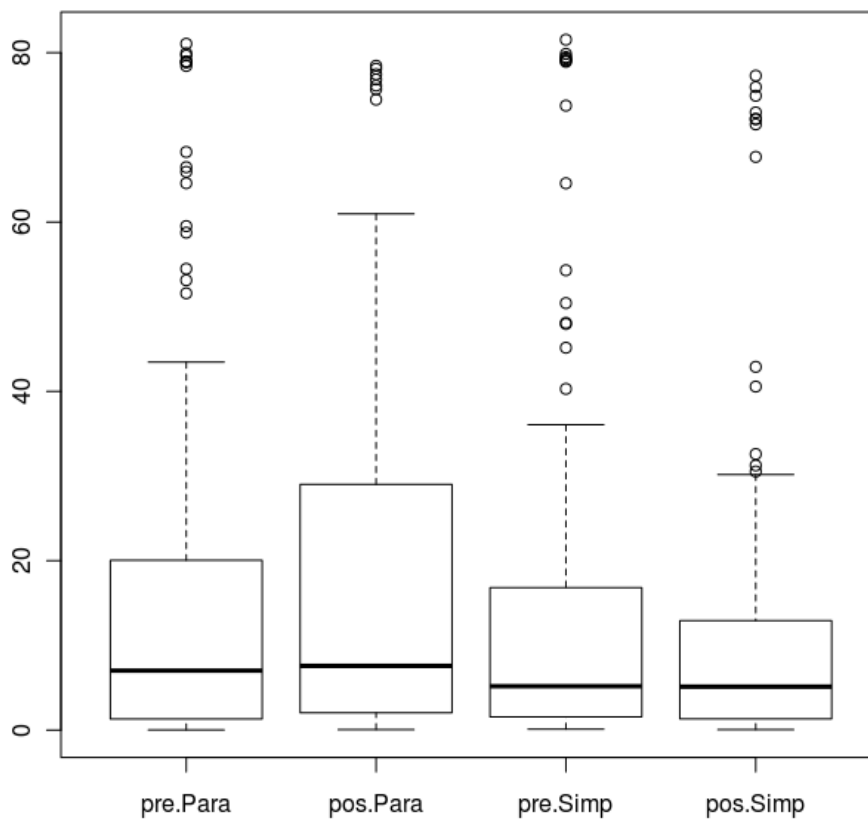
6.1. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

6.1.1. pNN50

No gráfico 3, podemos observar a distribuição dos valores de pNN50. São divididos em fase pré-reabilitação e fase pós-reabilitação; além de serem divididos em fases do dia que há predomínio simpático e predomínio parassimpático. A linha horizontal traçada em negrito representa os valores da mediana.

GRÁFICO 3

Distribuição de pNN50 encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em períodos simpático (Simp.) e parassimpático (Para).



Posteriormente, na Tabela 5, foi demonstrado as análises das medidas de pNN50 obtidas na fase pós-reabilitação

TABELA 5

Análise das medidas de pNN50 pós-reabilitação e na período simpática.

pNN50	Valor Estimado	Erro Padrão	Valor de <i>t</i>	Valor de <i>p</i>
Período pós	-0,3466307	2,234607	-0,1551193	0,876791651
Período Simp.	-2,2131649	2,793623	-0,7922202	0,428618816

Observa-se que a média nas fases pré e pós reabilitação dos valores de pNN50 mostram-se quase inalteradas, não obtendo significância estatística ($p > 0,05$). Abaixo se encontra a tabela com a média e desvio-padrão observados no estudo (Tabela 6).

TABELA 6

Valor de pNN50 e desvio padrão referente às fases pré e pós reabilitação e seus respectivos períodos.

Fase	Período	Média /Desvio Padrão
Pré	Para	16,1 ± 22,4
Pós	Para	17 ± 20,6
Pré	Simp	14,4 ± 21,3
Pós	Simp	11,8 ± 18,3

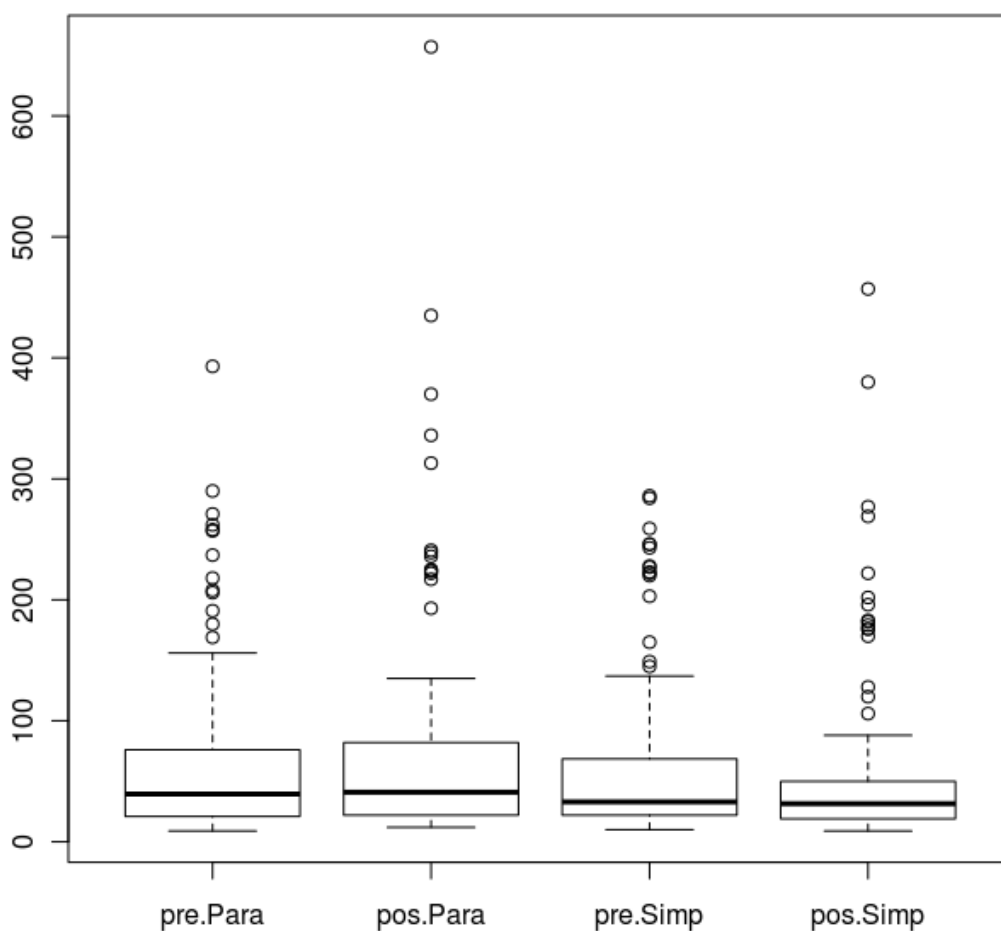
Pré: pré reabilitação; Pós: pós reabilitação; Para: parassimpático; Simp: simpático.

6.1.2. rMMSD

No gráfico 4, podemos observar a distribuição dos valores de rMSSD. Estão divididos em fase pré-reabilitação e fase pós-reabilitação, além de serem divididos em períodos do dia que há predomínio simpático e predomínio parassimpático. A linha horizontal traçada em negrito representa os valores da mediana.

GRÁFICO 4

Distribuição de rMSSD encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático.



Posteriormente, na Tabela 7, foi demonstrado as análises das medidas de rMSSD obtidas na fase pós-reabilitação

TABELA 7

Análise das medidas de rMSSD pós-reabilitação e no período simpática.

rMSSD	Valor Estimado	Erro Padrão	Valor de <i>t</i>	Valor de <i>p</i>
Período pós	3,171733	10,003312	0,3170683	0,07513279
Período Simp.	-9,964565	6,838052	-1,4572228	0,1457007

Observa-se que a média nas fases pré e pós reabilitação dos valores de rMSSD mostram-se quase inalteradas, não obtendo significância estatística ($p > 0,05$), Abaixo se encontra a tabela com a média e desvio-padrão observados no estudo (Tabela 8).

TABELA 8

Valor de rMSSD e desvio padrão referente às fases pré e pós reabilitação e seus respectivos períodos.

Fase	Período	Média /Desvio Padrão
Pré	Para	65,2 ± 69,5
Pós	Para	74,5 ± 92,8
Pré	Simp	60,7 ± 66,5
Pós	Simp	55,1 ± 71

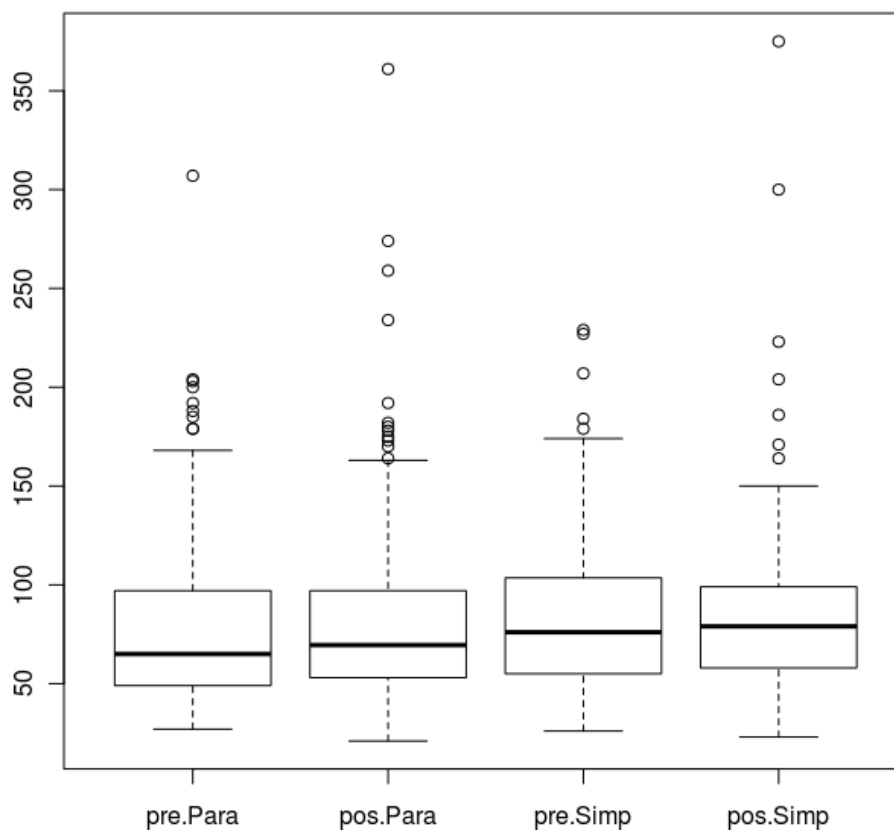
Pré: pré reabilitação; Pós: pós reabilitação; Para: parassimpático; Simp: simpático.

6.1.3. SDNN

No gráfico 5, podemos observar a distribuição dos valores de SDNN. São divididos em fase pré-reabilitação e fase pós-reabilitação; além de serem divididos em fases do dia que há predomínio simpático e predomínio parassimpático. A linha horizontal traçada em negrito representa os valores da mediana.

GRÁFICO 5

Distribuição de SDNN encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático.



Posteriormente, na Tabela 9, foram demonstradas as análises das medidas de SDNN obtidas na fase pós-reabilitação

TABELA 9

Análise das medidas de SDNN pós-reabilitação e no período simpático.

SDNN	Valor Estimado	Erro Padrão	Valor de <i>t</i>	Valor de <i>p</i>
Período pós	2,782242	6,505607	0,4276683	0, 6690821
Período Simp.	3,717601	4,049713	0,9179912	0, 3590788

Observa-se que a média nas fases pré e pós reabilitação dos valores de rMSSD mostram-se quase inalterados, não obtendo significância estatística ($p > 0,05$), Abaixo se encontra a tabela com a média e desvio-padrão observados no estudo (Tabela 10).

TABELA 10

Valor de SDNN e desvio padrão referente às fases pré e pós reabilitação e seus respectivos períodos.

Fase	Período	Média/ Desvio Padrão
Pré	Para	81,4 ±46,5
Pós	Para	84,8 ± 51,6
Pré	Simp	85,5 ± 42,2
Pós	Simp	85,2 ± 48,1

Pré: pré reabilitação; Pós: pós reabilitação; Para: parassimpático; Simp: simpático.

Dessa forma, apresentamos os resultados de nosso estudo, os quais expressam a primeira experiência em reabilitação cardíaca associada ao estudo da variabilidade da frequência cardíaca aplicada especificamente em pacientes portadores de doença de Chagas no Instituto Nacional de Cardiologia.

7. DISCUSSÃO

A Doença de Chagas, responsável pelo grande número de mortes súbitas na América Latina, representa quase um modelo da desnervação cardíaca intrínseca. Sob este aspecto, a doença pode ser considerada um verdadeiro modelo experimental para a avaliação do controle autonômico no homem ¹⁵⁵.

7.1. REABILITAÇÃO CARDÍACA

Para comprovação da eficácia da reabilitação cardíaca como tratamento não medicamentoso da doença cardiovascular, mostram-se os trabalhos a seguir.

Steinacker & Liu (2011) compararam os efeitos a longo prazo da reabilitação cardíaca em pacientes internados versus tratamento ambulatorial em relação à morbidade e mortalidade, assim como a mudanças no desempenho físico e atividade física. Todos os pacientes tinham doença coronariana que levou a um evento coronariano, como elevação do segmento ST, infarto agudo do miocárdio (IAM), infarto agudo do miocárdio sem supra do segmento ST (IAM SSST) ou angina instável. Nesse estudo o paciente tinha a preferência de escolha da forma de tratamento: ambulatorial ou hospitalar. O programa de reabilitação cardíaca foi de seis horas por dia, durante quatro semanas e constou de treinamento, educação, apoio psicológico e aconselhamento nutricional e ocupacional. Embora influenciada pela preferência do paciente, a participação em qualquer escolha de reabilitação (ambulatorial ou hospitalar) levou a resultados comparáveis em termos de todas as causas ou sobrevida global cardíaca, uma sobrevida livre de eventos cardíacos e outras medidas de desfecho secundárias como a morbidade cardíaca, desempenho físico e aumento da atividade física.

Em trabalhos realizados relacionando atividade física com portadores de miocardiopatia, podemos evidenciar os benefícios adquiridos com prática regular de exercícios. Muitos benefícios da atividade física para pacientes com ICC foram documentados, tais como: Keteyian *et al* (1996) evidenciaram melhorias na capacidade física (aumento de 10 a 30% da capacidade física máxima); Belardinelli *et al* (1999)

evidenciaram como resultado melhorias na qualidade de vida nos pacientes abordados; Horning *et al* (1996) viram melhoras na disfunção endotelial, Hambrecht *et al* (2000) evidenciaram os níveis séricos de catecolaminas, e Piepoli *et al* (2004) observaram diminuição na morbidade e re-internação. Os exemplos clássicos são as reduções em todas as causas de mortalidade e melhorias na função cardíaca de repouso.

7.2. REABILITAÇÃO CARDÍACA EM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A proposta deste estudo foi avaliar a evolução da variabilidade da frequência cardíaca em portadores de cardiopatia chagásica crônica ao longo de seis meses, estando estes submetidos à um programa de reabilitação cardíaca. Programa este que pode atuar de forma coadjuvante à terapia medicamentosa.

Em nossa casuística, a idade média foi de 57,3 anos e teve maior predomínio de mulheres. Assim, nossa amostra foi representada por indivíduos de uma faixa etária maior, portanto, com um perfil de maior risco. O predomínio feminino na amostra estudada não impactou a interpretação dos resultados.

Sousa *et al* (2008) tiveram como objetivo em seu estudo investigar a associação entre parâmetros da VFC (SDNN, rMSSD e pNN50) e o nível de atividade física em pacientes com DC e um grupo controle. Além disso, foi investigada a associação entre atividade física habitual e VFC em indivíduos hígidos e em população chagásica usando o IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física), instrumento que avalia o nível de atividade física independente do contexto em que foi realizada, sendo computadas atividades ocupacionais, de lazer e de vida diária. Os resultados obtidos concluíram que o nível de atividade física habitual correlacionou-se significativamente com os índices de VFC em indivíduos saudáveis. Por outro lado, nenhuma relação entre tais variáveis foi observada em população chagásica, sugerindo que a disautonomia presente nesses indivíduos poderia interferir na correlação entre nível de atividade física e índices de VFC. Resultado semelhante foi observado no nosso, onde também não foi evidenciado resultado significativo nos parâmetros dos índices temporais de VFC ao longo do programa de exercícios.

Oliveira & Pedrosa (2006) analisaram a resposta ventilatória durante o exercício em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica, usando a classificação de Los

Andes. Os resultados indicam que a deterioração progressiva da resposta ventilatória entre pacientes com cardiopatia chagásica crônica durante o exercício é mais evidente quando a capacidade funcional máxima (VO₂) é reduzida, do que quando as mudanças estão relacionadas com a classificação de *Los Andes*. Montes de Oca *et al* (2004) avaliaram o metabolismo muscular periférico e características estruturais em pacientes com doença de Chagas avançada e se estavam relacionados com o desempenho do exercício. Os resultados indicaram que os pacientes com DC avançada têm diminuição da capacidade oxidativa e uma mudança para o metabolismo anaeróbico do músculo esquelético. Eles também sugerem que as anormalidades musculares estão relacionadas ao fornecimento de oxigênio, que é provavelmente reduzido em parte pela microvasculatura muscular anormal. Oliveira *et al* (2000) compararam as trocas gasosas em repouso e durante exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e pacientes saudáveis agrupados de acordo com a classificação de Los Andes. Os resultados mostraram que a capacidade funcional dos pacientes na fase inicial da cronificação da DC (acometimento cardíaco) é maior que a de pacientes em fase avançada e mostra uma diminuição que segue a perda no desempenho cardíaco hemodinâmico. Mady *et al* (2000) objetivaram caracterizar a capacidade funcional em pacientes assintomáticos com doença de Chagas e com função ventricular esquerda normal. Os resultados mostraram que pacientes assintomáticos com doença de Chagas, embora apresentando função ventricular sistólica esquerda normal em repouso, apresentam um prejuízo significativo da capacidade funcional durante o exercício.

Já foi demonstrado por Lima *et al.* (2010) em um ensaio clínico prospectivo e randomizado que um treinamento físico de 12 semanas pode melhorar a capacidade física e é relacionada com a qualidade de vida em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica em comparação com um grupo 1 (controle) inativo e também chagásico. Embora os autores não medissem o consumo máximo de oxigênio diretamente e incluíssem apenas um número limitado de pacientes sobre um curto prazo de acompanhamento, foi demonstrado um aumento do tempo de exercício e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, acréscimo do consumo de oxigênio calculado e melhora na análise da qualidade de vida em cardiopatas chagásicos crônicos. Se tornando um avanço na investigação do manejo da cardiomiopatia desta doença importante e negligenciada. Lima *et al.* não só demonstram que o treinamento físico é eficaz, mas também que é viável e sem eventos adversos significativos. Mesmo no contexto imparcial de resultados de mortalidade e resultados positivos para avaliação

da qualidade de vida no estudo HF-ACTION, os pontos fortes deste são atrativos, considerando os mecanismos específicos envolvidos na fisiopatologia da miocardiopatia chagásica crônicos.

No nosso estudo foi realizada a avaliação dos índices de domínio de tempo da VFC através do holter 24 horas antes e após o programa controlado de exercícios. Os resultados obtidos neste estudo mostram que, através da análise estatística, os valores de SDNN, pNN50 e rMSSD avaliados mostram-se quase inalterados não obtendo significância estatística ($p > 0,05$), provavelmente pelo grande desvio padrão observado; baixa adesão ao programa pelos pacientes, assim resultando em uma amostra pequena; ou pelo curto espaço de tempo que foi submetido o programa.

7.3. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Na cardiomiopatia hipertrófica, supõe-se que a captação neuronal de norepinefrina esteja comprometida em função de uma diminuição da densidade de receptores beta¹³.

A avaliação da VFC também tem sido bastante utilizada com objetivo de diagnosticar tanto desordens fisiológicas como psicológicas¹⁴⁹. Um grupo de pesquisadores estudaram se a relação entre auto-avaliações de ansiedade ou estresse emocional e componentes da variabilidade da frequência cardíaca que avaliam o sistema nervoso parassimpático são independentes da personalidade e aptidão cardiorrespiratória³⁵. Houve uma relação inversa entre a percepção do estresse emocional durante a semana de treinamento e a normalização do componente HF da VFC ($p = 0,038$). Essa relação foi independente da idade, sexo, ansiedade e aptidão cardiorrespiratória. Foi concluído que a modulação vagal no período pareceu ser sensível à experiência recente de estresse emocional persistente, independente do nível de aptidão física de uma pessoa e disposição para experimentar a ansiedade. Em medicina do esporte, por exemplo, é geralmente utilizada para avaliar as adaptações relacionadas com treinamento de resistência¹⁵⁰ e exercício^{15,27}.

A diferença na VFC entre indivíduos treinados e não treinados tem sido amplamente investigada. Tanto as variáveis no domínio do tempo como no domínio da

frequência estão mais altas em indivíduos treinados comparados a sedentários, indicando que a VFC é mais alta nesses indivíduos.

Avaliando os índices RMSSD, VLF, LF, HF, um grupo de pesquisadores não encontrou diferenças significantes durante o repouso entre homens saudáveis sedentários e pacientes com HA e IAM ativos, sugerindo efeito da atividade física sobre a modulação autonômica desses doentes ¹⁴. Tal efeito também foi proposto por outros pesquisadores, ao analisarem o índice RMSSD em repouso de coronariopatas ativos e indivíduos saudáveis, em que diferenças significantes também não foram encontradas ⁹.

Além disso, esses índices também permitem verificar a influência de fatores como idade¹⁵¹, sexo¹⁵² e exercício¹⁵ sobre o controle autonômico.

7.4. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA DE CHAGAS

A aplicabilidade da VFC em pacientes portadores de doença de Chagas é exemplificada nos estudos a seguir:

Um estudo brasileiro tinha como objetivo a avaliação de pacientes com DC usando as variáveis de domínio de tempo e de frequência. Foram comparados um grupo de 81 pacientes com DC (47 na fase indeterminada, 8 do sexo masculino, idade média de $55,07 \pm 10,75$ anos, e 34 na crônica, 8 do sexo masculino, idade média de $57,46 \pm 11,59$ anos) e um grupo controle de 24 pacientes (7 do sexo masculino, idade média de $48,50 \pm 13,93$ anos) ¹⁶.

Obtidas as variáveis de todos os indivíduos através do Holter 24 horas (SDNN, SDNN índice e SDANN, rMSSD, pNN50, LF e HF), utilizou-se a análise de variância como teste estatístico. Para o SDNN, o índice de SDANN e o HF não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,05$). Uma diferença estatística foi encontrada entre o grupo controle e o grupo de pacientes chagásicos (indeterminado e crônico) com relação ao SDANN e o LF ($p=0,01$). Em relação ao grupo controle, os chagásicos apresentaram as variáveis rMSSD e pNN50 com valores estatisticamente maiores. Usando a análise espectral, foi observada uma redução na capacidade da resposta simpática, bem como uma diminuição global da função autonômica observada pela redução do SDANN em ambos os grupos de pacientes chagásicos.

Outro grupo brasileiro avaliou a função autonômica cardíaca em pacientes chagásicos residentes em área endêmica, por meio da análise computadorizada da variabilidade da frequência cardíaca, 28 pacientes idosos chagásicos na forma indeterminada, 28 pacientes idosos não-chagásicos e 28 adultos jovens. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto às dimensões sistólica e diastólica e função sistólica do ventrículo esquerdo. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, quanto à duração média do intervalo RR. Quanto à variância, desvio padrão, coeficiente de variação, e ao pNN50, houve diferença estatisticamente significante entre o grupo jovem e os idosos, mas não entre os grupos idosos. Concluíram que, no estado basal, os grupos idosos chagásicos e não-chagásicos não diferiram quanto à modulação autonômica cardíaca no domínio do tempo ¹⁵³.

Outro estudo avaliou o envolvimento do SNA na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Analisaram 75 pacientes distribuídos através da classificação de *Los Andes* em quatro grupos (IA, IB, II e III). Realizou dosagem de norepinefrina na urina de 24 horas coletada de 52 pacientes com cardiopatia chagásica (69%), 12 pacientes cardiopatas de outras etiologias (classe IV NYHA), sendo este o grupo controle, e dez indivíduos normais. Também realizou Holter 24 horas em 56 pacientes (74,6%) para análise da VFC, sendo os parâmetros distribuídos de acordo com a classificação de *Los Andes* e classificação de Lown. Os níveis de norepinefrina foram significativamente maiores ($p=0,0001$) no grupo controle (cardiopatas não chagásicos) do que no grupo III (CCC). Observou-se diminuição da VFC nos pacientes chagásicos, porém sem relação com a classe funcional. Concluiu-se que os níveis de norepinefrina dos pacientes chagásicos em fase avançada de comprometimento cardíaco (grupo III) não se elevam como na cardiopatia de outras etiologias com semelhante grau de comprometimento cardíaco, refletindo um provável acometimento nervoso simpático. A VFC apresentou-se diminuída, porém um dos índices que refletem o parassimpático (rMSSD dia e noite) mostrou-se elevado no grupo de pacientes portadores de arritmias complexas ¹⁵⁴.

7.5. A EXPERIÊNCIA DO INC COM DOENÇA DE CHAGAS, REABILITAÇÃO CARDÍACA E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.

Embora não tenha sido encontrada diferença estatística significativa entre os parâmetros de VFC em cardiopatas chagásicos crônicos antes e após o programa de reabilitação cardíaca, acreditamos que esta intervenção possa modificar o comportamento do sistema nervoso autônomo desses pacientes estimulando o parassimpático e reduzindo o simpático conforme se espera do ponto de vista racional, e por essa razão o programa vai prosseguir visando atingir um número maior de pacientes e buscar novos métodos disponíveis de avaliação dos parâmetros simpático e parassimpático.

8. CONCLUSÃO

Os valores dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca (SDNN, rMSSD e pNN50) em pacientes portadores de Cardiopatia Chagásica Crônica neste estudo não se alteraram com significância estatística, antes e após a intervenção com um programa de Reabilitação Cardíaca de 6 meses de duração.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Instituições: Instituto Nacional de Cardiologia
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Prezado paciente,

Você está sendo convidado a participar do estudo “*Variabilidade Da Frequência Cardíaca: Análise Dos Índices No Domínio Do Tempo Em Portadores De Cardiopatia Chagásica Crônica, Antes E Após Um Programa De Exercícios*” que abrange outras linhas de pesquisa.

Este estudo tem como objetivo evidenciar os benefícios da prática de atividade física em vários parâmetros clínicos. Os resultados obtidos poderão ajudar no seu tratamento. Os principais benefícios são: melhora da função respiratória, melhora do desempenho muscular, ajuda na doença vascular, melhora a capacidade aeróbica e a qualidade de vida.

Você será uma das diversas pessoas que poderá participar deste estudo, o qual será realizado no Instituto Nacional de Cardiologia em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz. O tempo de duração está previsto para seis meses.

Durante a prática de exercício há possibilidade de ter algumas complicações, como: dor no peito, sensação de fraqueza e arritmias que podem evoluir para parada cardíaca.

Como parte deste estudo você será submetido a alguns exames. Estes são: exame de sangue, radiografia de tórax, eletrocardiograma convencional, teste de esforço respiratório e ecocardiograma (ultra-som do coração) e holter de 24 horas. Esses exames implicam em baixo risco ou desconforto à sua saúde como, por exemplo, um pequeno hematoma no local da coleta de sangue. Você será sempre orientado pelos investigadores do estudo e nada lhe será cobrado. Os resultados serão encaminhados ao seu médico para que sejam informados posteriormente a você. Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa e seu nome não será divulgado. Não haverá recompensa financeira pela participação no estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar bem como desistir do mesmo a qualquer momento, antes ou durante o período do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento. Também poderá dar continuidade ao programa de exercícios no setor ao final do projeto.

Eu recebi uma cópia deste acordo de consentimento livre e esclarecido, li e compreendi este documento, no qual foram informados a mim todos os dados importantes sobre a conduta deste estudo. Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas e ficando estabelecido que minhas dúvidas serão esclarecidas sempre que forem solicitadas, concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Telefones para contato: (021) 2285-3344 ramal 2358.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Paciente – RG

Testemunhas (nome e RG):

APÊNDICE B – Pareceres dos comitês de ética e pesquisa (INC e IPEC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CARTA DE APROVAÇÃO

Prezados Senhores:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia reuniu-se em 25 de agosto de 2009 e aprovou por unanimidade o Projeto “Avaliação do peptídeo natriurético do tipo B das interleucinas- 1 e 6 e da proteína C-reativa da variabilidade da frequência cardíaca, da pressão arterial e da qualidade de vida em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após programa oficial de reabilitação cardíaca”, sob a responsabilidade dos Investigadores Carla Cristiane Santos Soares, Claudia Rosa de Oliveira, Juliana Rega de Oliveira, Marcus Vinícius Amaral da Silva Souza, Paloma Hargreaves Fialho e Ademir Batista, sendo registrado neste CEP sob o n.º 0237/26.05.2009.

Rio de Janeiro, 25 de Agosto de 2009.


Ivan Luiz Cordovil de Oliveira
Coordenador do CEP



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – P 063/2010

Protocolo 0040.0.009.185-10

1. Identificação

Título do Projeto: "Variabilidade da frequência cardíaca: Análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica, antes e após um programa de exercícios".

Pesquisador Responsável: Ademir Batista da Cunha.

Mestrando: Marcus Vinicius Amaral da Silva.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 24/08/2010.

2. Sumário:

Visa a avaliar a evolução da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes chagásicos submetidos a um programa de 6 meses de exercícios. Tem como objetivos específicos: 1) Detectar paciente com cardiopatia chagásica crônica que apresentam disautonomia através do sistema não invasivo *Holter* de 24 horas para avaliação da variação R-R; 2) Descrever a função autônoma através do sistema *Holter* de 24 horas após um programa de 6 meses de exercício. Serão estudados pacientes com CCC acompanhados no Ambulatório de Doença de Chagas do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) Serão estudados pacientes com CCC acompanhados no Ambulatório de Doença de Chagas do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), entre abril de 2009 e outubro de 2010 em uma parceria inter-institucional. Para se avaliar a gravidade da cardiopatia chagásica crônica serão utilizados os seguintes exames: exame clínico geral; avaliação funcional cardiorrespiratória através do teste de esforço cardiopulmonar (TECP); eletrocardiograma convencional e ecocardiograma com *Doppler*. Os exames serão realizados antes e após o programa de exercícios com tolerância de um mês para cada período. A participação do paciente será encerrada ao término do tempo proposto, ou seja, 6 meses ou caso ele apresente algum dos itens dos critérios de exclusão. O programa de exercícios será realizado três vezes por semana, durante uma hora compreendendo: A. Trinta minutos de exercícios aeróbicos em esteiras ergométricas da marca Inbrasport2000®, divididos em três fases respectivamente: Cinco minutos de aquecimento, com aceleração progressiva da velocidade; Vinte minutos de esforço buscando o treinamento dentro da zona alvo de frequência cardíaca, associando a sensação subjetiva de esforço pela escala de *Borg* modificada, mantendo a intensidade do esforço entre moderado e moderado/intenso; Cinco minutos de desaceleração, até a parada total do ergômero. B. Vinte minutos de exercícios contra-resistência para os principais grupos musculares, com programação realizada de forma empírica, com duas séries de 10 repetições para cada um dos principais grupos musculares, e a carga a ser aplicada deverá ser equivalente a 70% do valor do teste 1 Repetição Máxima (RM), teste esse que tem como objetivo encontrar a carga máxima com que o indivíduo conseguiria realizar apenas uma repetição de determinado exercício. C. Dez minutos finais envolvendo exercícios de flexibilidade dos principais grupos musculares.

"Variabilidade da frequência cardíaca: Análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica, antes e após um programa de exercícios".

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Não haverá necessidade de recursos financeiros para o desenvolvimento deste estudo.

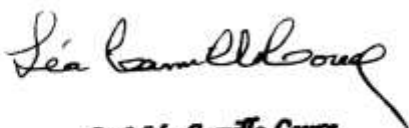
4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 22 de dezembro de 2010.

Assinatura do Coordenador:



Dr.ª Lía Castillo-Couza
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPBC / FIOCRUZ

APÊNDICE C – Questionário Programa Cardio-Chagas

IDENTIFICAÇÃO

01 - NOME:

02- NÚMERO PRONTUÁRIO:

03- DATA DE NASCIMENTO: ___/___/_____

04- RAÇA ()

(1) NEGRA

(2) OUTRA

05- SEXO ()

(1) MASCULINO

(2) FEMININO

06- NATURALIDADE

07- DATA DA AVALIAÇÃO INICIAL: ___/___/_____

08- AFASTADO DA ZONA ENDÊMICA HÁ: _____ ANOS

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

09- DIAG DE INSUF CARDÍACA ESQUERDA (Escore clínico maior ou igual a 3)

()

(1) SIM (2) NÃO

Dispnéia/ dificuldade de respirar

 caminhando depressa no plano ou em aclave leve

()

 em passo usual no plano

()

 obrigado a parar por falta de ar, caminhando no plano, passo normal

()

 obrigado a parar por falta de ar, ao caminhar 100m no plano

()

Dificuldade de respirar/ falta de ar

()

Frequência cardíaca 91 a 110 bpm

()

 mais de 111 bpm

()

Estertores nas bases pulmonares

()

Estertores nas bases e ápices pulmonares

()

Pressão venosa jugular aumentada, isolada

()

Pressão venosa jugular aumentada, associada a edema

()

Pressão venosa jugular aumentada associada a hepatomegalia

()

Distensão dos vasos dos lobos superiores no Rx de tórax

()

Edema intersticial pulmonar

()

Edema intersticial pulmonar + derrame pleural

()

10- DIAG DE INSUF CARD DIREITA (PVC elevada + 2 e/ou 3)

(1) SIM (2) NÃO

Pressão venosa jugular aumentada isolada

()

Pressão venosa jugular aumentada associada a edema ou ascite

()

Pressão venosa jugular aumentada associada a hepatomegalia

()

11- DIAG DE IC BIVENTRICULAR (fadiga + PVC ↑e/ou 1 e/ou 2 e/ou 3) ()
 (1) SIM (2) NÃO

Presença de fadigabilidade e aumento da pressão venosa jugular associada a:

Edema e/ ou ascite ()

Hepatomegalia ()

Dispnéia e/ou estertores crepitantes ()

12- DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA BIVENTRICULAR PREDOMÍNIO À DIREITA ()
 (1) SIM (2) NÃO

13- DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA BIVENTRICULAR PREDOMÍNIO À ESQUERDA ()
 (1) SIM (2) NÃO

14- ARRITMIAS CARDÍACAS (presença de uma ou mais resposta positiva) ()
 (1) SIM (2) NÃO

Palpitação

Você sente ocasionalmente batereira no coração, mesmo sem estar cansado? ()

Pré-síncope

Você já teve algum desmaio súbito e momentâneo sem perda da consciência e do tônus postural seguido de recuperação espontânea sem sequela neurológica? ()

Síncope

Você já teve alguma perda súbita e momentânea sem perda da consciência e do tônus postural seguido de recuperação espontânea sem sequela neurológica? ()

Morte súbita ressuscitada

Você já teve alguma perda súbita e momentânea sem perda da consciência e do tônus postural que necessitou de manobras de ressuscitação? ()

15- DIAGNÓSTICO DE SÍNCOPE (presença de uma ou mais resposta positiva) ()
 (1) SIM (2) NÃO

Portadores de disfunção do nódulo sinusal (qualquer um destes)

Bradycardia sinusal persistente e inapropriada

Pausas sinusais prolongadas

Bloqueio sinoatrial

Ritmo sinoatrial

Ritmo juncional de escape e assistolia após interrupção de taquicardias supraventriculares (síndrome taqui-bradi)

Portadores de taquicardias supraventriculares

Portadores de bloqueio atrioventriculares

Portadores de taquicardia ventricular

16- MORTE SÚBITA RESSUSCITADA (presença de uma ou mais resposta positiva) ()
 (1) SIM (2) NÃO

Morte súbita como primeira manifestação de cardiopatia
 Portadores de taquicardia ventricular sustentada recorrente
 Portadores de ICC que têm a morte súbita como evento final

17- DIAGNÓSTICO DE EMBOLIA SISTÊMICA OU PULMONAR ()

(1) SIM (2) NÃO

18 - DIAGNÓSTICO DE AVC ()

Presença de inconsciência fugaz associada a sinais neurológicos focais mesmo que transitórios e de curta duração (afasias, paralisias ou parestesias etc)

(1) SIM (2) NÃO

19- DOR TORÁCICA ()

Angina típica: todas as respostas positivas

Angina atípica: 2 das 3 respostas positivas

Dor não anginosa: 1 resposta só positiva

desconforto torácico é sub-esternal?

sintomas são previsíveis?

sintomas aliviam dentro de 30 minutos após repouso ou nitrato sublingual?

20- COMPROMETIMENTO DIGESTIVO (presença de uma ou mais resposta positiva) ()

(1) SIM (2) NÃO

Odinofagia/ Disfagia

Você sente dor ou dificuldade para engolir alimentos?

Você costuma trazer de volta para a boca o alimento depois de engolido?

Regurgitação

Você costuma trazer de volta para a boca o alimento depois de engolido?

Constipação

Como é o funcionamento do seu intestino: diariamente, um a cada 2 dias ou mais de 2 dias sem?

Fecaloma

Você já precisou alguma vez de ir ao hospital para fazer lavagem?

HÁBITOS

21 - DIAGNÓSTICO DE TABAGISMO ()

(1) SIM (2) NÃO

Nunca fumou

Fulmante (1 ou mais maço/dia)

Ex- fumante (não fuma nos últimos 6 meses)

Eventualmente

22- ALCOOLISMO CRÔNICO (presença de duas ou mais respostas positivas) ()

(1) SIM (2) NÃO

Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar

de beber?

As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber?

Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber?

Você costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

23- VOCÊ ATUALMENTE PRATICA ALGUMA ATIVIDADE FÍSICA REGULAR DE DURAÇÃO DE 20 MIN POR 3 VEZES NA SEMANA? ()

(1) SIM (2) NÃO

24- VOCÊ ESTÁ TRABALHANDO ATUALMENTE? ()

(1) Sim (2) Dona de casa (3) Estudante (4) Aposentado
(5) incapacitado (6) Afastado (em benefício) (7) Desempregado

25- SEU GRAU DE ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO É? ()

(1) Leve (2) Moderado (3) Pesado (4) Não se aplica

26- QUAL O PRINCIPAL MEIO DE TRANSPORTE QUE VOCÊ UTILIZA PARA TRABALHAR? ()

(1) Andar (2) Automóvel próprio (3) Ônibus (4) Trem
(5) Alternado (6) Mais de um tipo (7) Bicicleta (8) Outro

27- VOCÊ ESTÁ FAZENDO ALGUM TIPO DE DIETA? ()

(1) Sim, com restrição ao sal (2) Sim, para emagrecer
(3) Sim, 1+2 (4) Vegetariana (5) Sim, de outro tipo
(6) Não, mas já fez dieta (7) Nunca fez dieta

HISTÓRIA DE RESIDÊNCIA

28- NÚMERO DE LOCAIS DE RESIDÊNCIA:

PERGUNTE SOBER OS LOCAIS DE RESIDÊNCIA DESDE O NASCIMENTO

(1) U/R = urbano (2) Rural
Local: (3) rio (4) Estado RJ (5) Outra capital

(6) Outro estado - interior

Casa: (7) Tijolo (8) Barro (9) Folha palmeira

U/R Local Casa

29 () () ()

30 () () ()

31 () () ()

32 () () ()

33 () () ()

34- VOCÊ JÁ MOROU EM CASA COM: TELHADO DE PALHA OU PALMEIRA, CHÃO DE TERRA BATIDA E PAREDES DE BARRO (OU SIMILAR)? ()

(1) Sim no Rio (2) Sim em outro estado (3) Se 1 + 2 (4) Não

ESCOLARIDADE

35- QUE NÍVEL DE ESCOLARIDADE VOCÊ CHEGOU A COMPLETAR? ()

- 1 - Analfabeto
- 2- Nunca foi à escola mas sabe ler e escrever
- 3- Primeiro grau incompleto
- 4- Primeiro grau completo
- 5- Segundo grau incompleto
- 6- Segundo grau completo
- 7- Superior completo

HISTÓRIA FAMILIAR

36- FAMILIARES QUE VOCÊ TEM OU TEVE COM: ()

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|---------------|
| (1) Doença do coração | (2) Pressão alta | (3) AVC |
| (4) Dilatação do esôfago/ intestino | (5) Alcoolismo | (6) Se 1+2 |
| (7) Se 1+3 | (8) Se 1+4 | (9) Se 1+5 |
| (10) Se 2+3 | (11) Se 2+4 | (12) Se 2+5 |
| (13) Se 3+4 | (14) Se 3+5 | (15) Se 4+5 |
| (16) Se 1+2+3 | (17) Se 1+2+4 | (18) Se 1+2+5 |
| (19) Outra _____ | | |

37- NA SUA FAMÍLIA ALGUÉM MORREU DE: ()

- | | | |
|-------------------------|---|-------------|
| (1) Doença do coração | (2) Morte súbita | (3) Derrame |
| (4) Doença mal definida | (5) Tem alguém com marcapasso na sua família? | |

38- QUANTAS VEZES VOCÊ RECEBEU TRANSFUSÃO DE SANGUE? ()

- (1) Nunca (2) <que 5 (3) >que 5

39- VOCÊ SE LEMBRA DE JÁ TER TIDO ALGUMA DOENÇA DEPOIS DE UMA TRANSFUSÃO DE SANGUE? ()

- | | | | |
|-------------------|--------------|--------------|----------------------|
| (1) Não se aplica | (2) Não teve | (3) Hepatite | (4) Doença de Chagas |
| (5) HIV | (6) Sífilis | (7) Outra | |

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

40- PESO _____ Kg 41- ALTURA _____ cm

42- ÍNDICE DE MASSA CORPORAL _____ ()

- (1) Normal (2) Sobrepeso (3) Obeso

43- RELAÇÃO CINTURA/ QUADRIL _____

44- PRESSÃO ARTERIAL

sistólica	1a _____	_____ mmHg
diastólica	1a _____	_____ mmHg
sistólica	2a _____	_____ mmHg

diastólica 2a _____ mmHg

EXAME FÍSICO

45- RITMO CARDÍACO (ausculta durante 1 min) ()

- (1) regular (2) extrasist < 10/min (3) extrasist > 10/min
 (4) irregular (5) presença de amplo desdobramento B2

46- SOPROS REGURGITANTE MITRAL E/OU TRICUSPÍDE ()

- (1) SIM (2) NÃO

47- CARDIOMEGALIA: PRESENÇA DOS PARÂMETROS 1+2 OU SOMENTE 3 OU 4 ()

- (1) SIM (2) NÃO

- 1- Índice cardio-torácico = 0,5
 2- Volume cardíaco no homem = 550 e na mulher = 500
 3- Índice do diâmetro diastólico final de VE = 34 mm
 4- Índice do diâmetro do átrio esquerdo = 25 mm

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA (primeiro RX)

- (1) SIM (2) NÃO

48- NORMAL ()

49- COMPATÍVEL COM ICC ()

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA EVOLUTIVA

- (1) SIM (2) NÃO

50- NORMAL ()

51 - COMPATÍVEL COM ICC ()

ALTERAÇÕES NO ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL (primeiro)

- (1) SIM (2) NÃO

51- NORMAL ()

52- BAV 1º GRAU + ALT DE ST-T ()

53- BRE ()

54- ÁREA ELETRICAMENTE INATIVA ()

55- BRD ()

56- HBAE ()

57- DISTÚRPIO CONDUÇÃO AV (2º e/ou 3º grau) ()

58- BRADICARDIA SINUSAL ()

59- DISFUNÇÃO NÓ SINUSAL ()

- 60- EXTRASSÍSTOLES VENTRICULARES ()
 61- EXTRA VENT POLIMÓRFICAS FREQUENTES ()
 62- TAQUI VENT MONO NÃO SUSTENTADA ()
 63- FIBRILAÇÃO ATRIAL ()
 64- SOBRECARGA VENTRICULAR ESQUERDA ()
 65- ALTERAÇÕES REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR ()
 66- DUAS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS NO MESMO TRAÇADO ()
 67- 3 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS NO MESMO TRAÇADO ()

ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL EVOLUTIVOS

(1) SIM (2) NÃO

- 68- HOVE AUMENTO DO NÚMERO DE ALTERAÇÃO NO ECG ()
 69- APARECIMENTO DE DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO ()
 70- APARECIMENTO DE ARRITMIAS VENTRICULARES COMPLEXAS ()
 71- APARECIMENTO DE ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS TRANSITÓRIAS ()
 72- APARECIMENTO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL ()

MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DO ECG DURANTE EXERCÍCIO

(1) Surgiu (2) Ausente (3) Aumentou (4) Diminuiu (5) Mantida ()

- 73- EXT VENT POLIMÓRFICA ()
 74- EXT VENT PAREADA ()
 75- TAQUI VENT MONOMÓRFICA NÃO SUSTENTADA ()
 76- BIGEMINISMO VENTRICULAR ()

ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER)

- 77- NÚMERO TOTAL DE EXT VENT _____
 78- NÚMERO DE EXT VENT POR 100 BPM _____
 79- NÚMERO DE EXT VENT POR HORA _____
 80- FREQUÊNCIA CARDÍACA MÁXIMA _____

ARRITMIAS VENTRICULARES COMPLEXAS

(1) SIM (2) NÃO

- 81- NORMAL ()
 82- EXT VENT POLI PAR = 2 EPISÓDIOS/ 24H ()
 83- TAQ VENT NÃO SUST > 2 EPI/24H ()
 84- TAQ VENT SUST MONOMÓRFICA ()

ECOCARDIOGRAMA BI-DOPPLER

(1) SIM (2) NÃO

- 85- NORMAL ()
 86- DÉFICIT SEGMENTAR ()

- 87-HIPOCONTRATILIDADE DIFUSA ()
 88-REGURGITAÇÃO MITRAL ()
 89-REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE ()
 90-ANEURISMA APICAL ()
 91-HIPERTROFIA CONCÊNTRICA ()
 92-CARDIOMEGALIA ()

- 93-DISFUNÇÃO DIASTÓLICA ()
 (1) Ausente (2) Padrão de Déficit de relaxamento (3) Padrão restritivo
 (4) Padrão Pseudo-normalização

- 94- FRAÇÃO DE EJEÇÃO NO ECO ()
 (1) <40% (2) > 40%

ECOCARDIOGRAMA BI-DOPPLER EVOLUTIVO

- (1) SIM (2) NÃO

- 95-APARECERAM ALTERAÇÕES NO ECO PREVIAMENTE NORMAL ()
 96- HOUE AUMENTO DO NÚMERO DE ALTERAÇÕES NO ECO ()
 97- HOUE ALTERAÇÃO EVOLUTIVA NA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA ()
 98-HOUE DETERIORAÇÃO NA FRAÇÃO DE EJEÇÃO ()
 99- HOUE AUMENTO DO DIÂMETRO INTRACAVITÁRIO ()

- 100- LIMIAR ANAERÓBIO (ml O₂/kg/min) ()
 (1) <10 (2) entre 10 e 14 (3) entre 14 e 20 (4) >20

- 101- VO₂ max DE PICO (ml O₂/kg/ min) ()
 (1) <10 (2) entre 10 e 14 (3) entre 14 e 20 (4) >20

- 102- NOREPINEFRINA PLASMÁTICA (ng/L) _____

- 103- FUNÇÃO AUTONÔMICA ()
 (1) Normal (2) Anormal

- 104- CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA ()
 (1) Normal (2) Anormal

- 105- BIÓPSIA DE VD ()
 (1) Normal (2) Anormal

MEDICAMENTOS

- (1) SIM (2) NÃO

- 106- DIURÉTICO ()

- 108- VASODILATADOR ()

- 109- ESPIROLONACTONA ()
 110- ANTICOAGULANTE ORAL ()
 111- ANTIARRÍTMICO ()
 112- BETABLOQUEADOR ()
 113- REABILITAÇÃO CARDÍACA ()

DOENÇAS ASSOCIADAS CARDÍACAS

(1) SIM (2) NÃO

- 114- CARDIOPATIA ISQUÊMICA ()
 115- CARDIOPATIA HIPERTENSIVA ()
 116- MARCAPASSO ()
 117- CARDIODESFIBRILADOR ()
 118- VALVOPATIA ()
 119- CARDIOPATIA DILATADA NÃO CHAGAS ()
 120- CARDIOPATIA CONGÊNICA ()

DOENÇAS ASSOCIADAS NÃO CARDÍACAS

(1) SIM (2) NÃO

- 121- DIABETES ()
 122- DISFUNÇÃO TIREOIDIANA ()
 123- DISFUNÇÃO RESPIRATÓRIA ()
 124- HEPATOPATIA ()
 125- NEFROPATIA ()
 126- ALCOOLISMO ()
 127- NEOPLASIA ()

EXAMES LABORATORIAS

- 128- HEMATÓCRITO (%) ()
 129- SÓDIO (mEq/L) ()
 130- GLICOSE (mEq/L) ()
 131- CREATININA (mEq/ L) ()
 132- COLESTEROL TOTAL (mEq/L) ()
 133- HDL COLESTEROL ()
 134- LDL COLESTEROL ()
 135- TRIGLICÉRIDES ()
 136- ALBUMINAS ()
 137- GLOBULINAS ()

- 138- VIA DE INFECÇÃO ()

(1) Natural (2) Transusão (3) Congênita (4) Laboratório (5) Outros

- 139- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ()

(1) Imunofluorescência (2) Hemaglutinação (3) Machado Guerreiro

(4) Elisa (5) se 1+2 (6) se 1+4 (7) se 2+4

IMPRESSÃO FINAL

(1) SIM (2) NÃO

- 140 - CARDIOPATIA CHAGÁSICA DILATADA ()
- 141- CARDIOPATIA CHAGÁSICA NÃO-DILATADA ()
- 142- MEGASÔFAGO ()
- 143- MEGACÓLON ()
- 144- FORMA CLÍNICA ()
- 1- Crônica indeterminada
 - 2- Cardiopatia crônica sem ICC (disfunção de VE)
 - 3- Cardiopatia crônica com ICC
- 145- CLASSIFICAÇÃO DE LOS ANDES (ESTÁGIO EVOLUTIVO) ()
- 1- Grupo IA
 - 2- Grupo IB
 - 3- Grupo II

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lent, H.; Wygodzinsky, P. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bull Am Mus Nat Hist* 1979; 163: 123-520.
2. Silveira AC, Rezende DF. Epidemiologia e Controle da Transmissão Vetorial da Doença de Chagas no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27, sup III: 11-22, 1994.
3. Pinto, JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Caderno Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23 Sup 1:S13-S22, 2007.
4. Arantes AA, Gutierrez JM, Vergés MV, Domenech CC, Vinyetia MP, Brustenga JG. Prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population in a primary health centre in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 2009; 112: 228-230.
5. Dias J. C. P. Doença de Chagas transfusional. *Rev. Soc. Bras. Med Trop. Brasília*. 1986. v.19, n.2, p. 101-102.
6. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
7. Barret, M.P. et al. The Trypanosomiasis. *Lancet* 2003; 362 (9394): 1469-1480.
8. Cardoni, R. Respuesta imune efectora. In: Storino, R.; Milei, J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Doyma Argentina, 1994.
9. Takahashi ACM, Novais LD, Silva E, Sakabe DI, Oliveira L, Milan LA, et al. Avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis e coronariopatas. *Rev Bras Fisioter*. 2005;9(2):157-64.
10. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population

sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J.* 2002;143(5):808-13.

11. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):48-56.
12. Bittencourt MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):388-96.
13. Limongelli G, Miele T, Pacileo G, Di Salvo G, Calabro P, Ancona R, et al. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2007;93(1):117-8.
14. Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.
15. Karas M, Larochelle P, LeBlanc RA, Dubé B, Nadeau R, Champlain J. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(2):97-104.
16. Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):165-8.
17. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs.* 2004;22(3):78-82.
18. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, Infusino F, Niccoli G, Lamendola P, et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9(1):76-80.

19. Pecyna MB. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 4):283-7.
20. Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romeu Filho LJM, Nóbrega ACL. Disfunção parassimpática, variabilidade de frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):193-7.
21. Kudaiberdieva G, Görennek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7(suppl 1):68-70.
22. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borgui-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2007;11(1):35-41.
23. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability patients with advanced COPD. *Chest*. 2007;131(1):156-63.
24. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*. 2008;21(1):45-52.
25. Silva VJD, Januário EM. Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):21-6.
26. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81

27. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg.* 2005;105(1):39-42.
28. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2135-9.
29. Nevruz O, Yokusoglu M, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Baysan O, et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211(2):121-6.
30. Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci.* 2008;23(2):226-31.
31. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(6):377-84.
32. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache.* 1999;39(2):108-17.
33. Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.
34. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J.* 2002;143(5):808-13.

35. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, train anxiety, and perceived stress among physically fit men and woman. *Int J Psychophysiol.* 2000;37(2):121-33.
36. Kropf, S.P. et al. Doença de Chagas: A construção de um tato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. *Ciências e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro: v:5, n.2, 347-365, 2000.
37. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML - AHA Medical/Scientific Statement. Exercise Standards. *Circulation* 1995; 91: 580-615.
38. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J et al - Statement on exercise: benefits and recommendation for physical activity programs for all Americans. *Circulation* 1992; 86: 340-4.
39. Steinacker JM, Liu Y, Muche R, Koenig W, Hahmann H, Imhof A, Kropf C, Brandstetter S, Schweikert B, Leidl R, Schiefer DH. Long term effects of comprehensive cardiac rehabilitation in an inpatient and outpatient setting. *Swiss Med Wkly.* 2011; 6;140:w13141.
40. Kropf, S.P. et al. Doença de Chagas: A construção de um tato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. *Ciências e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro: v:5, n.2, 347-365, 2000.
41. Chagas C - The discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1922; 15: 1.
42. Ming M, Ewen ME, Pereira ME, et al - Trypanosome invasion of mammalian cells requires activation of the TGF beta signaling pathway. *Cell* 1995; 82: 287-9.
43. Marin-Neto JA, Simões MV, Maciel BC - Specific diseases: cardiomyopathies and pericardial diseases. Other cardiomyopathies. In: Yusuf S, Cairns J, Camm J, Fallen E, Gersh BJ, eds. - Evidence Based Cardiology. London, GB: BMJ Books, Brit Med Association, 1998: 744-61.

44. Ianni BM, Mady C - The indeterminate form of Chagas' disease. Myths vs facts. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 147-8.
45. Ribeiro AL, Rocha MO - Indeterminate form of Chagas' disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 301-14.
46. Simões MV, Soares FA, Marin-Neto JA - Severe myocarditis and esophagitis, during reversible long standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. *Int J Cardiol* 1995; 49: 271-3.
47. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH - Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 177-9.
48. Ferreira MS, Nishioka S de A, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araujo FR, Rocha A - Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1397-400.
49. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, et al - Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 784-6.
50. Dias, JCP. Globalizacao, iniquidade e doença de Chagas. *Cad. Saúde Pública*, v.23, supl.1, p. S13-22, 2007.
51. Barbosa, PRB. The oral transmission of Chagas' disease: an acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int. J. Cardiol.*, v112, p.b132-133, 2006.
52. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I - Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60: 49-54.

53. Dias JCP - Cardiopatia chagásica: História Natural. In: Cançado JR, Chuster M, eds. *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte, MG: Fundação Carlos Chagas de Pesquisa Médica, 1985: 99-113.
54. Rassi, A; Rassi A, Jr; Rassi, S.G. Fase aguda in: *Trypanossoma cruzi* e Doença de Chagas. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. P. 231-245.
55. Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. *Lancet Infect. Dis.*, v.1, p. 92-100, 2001.
56. Punekollu, G; Gowda, R. M.; Khan, I. A. et al. Clinical aspects of the Chagas heart disease. *Int. J. Cardiol.*, v.115, p. 495-501, 2003.
57. Cubillos-Garzon, L.A.; Casas, J.P.; Morillo, C.A.; Baustita, L.E. Congestive Heart failure in Latin America: the next epidemic. *American Heart Journal*, 147, p. 412-417, 2004.
58. Lauria-Pires, L.; Braga, M.S.; Vexenat, A.C.; Nitz, N.; Simões-Barbosa, A.; Tinoco, D.L.; Teixeira, A.R. Progressive chronic Chagas heart ten years after treatment with anti-*Trypanossoma cruzi* nitroderivatives. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63, p.111-118, 2000.
59. Ferreira, R.C.; Ianni, B.M.; Abel, L.C.; Buck, P.; Mady, C.; Kalil, J.; Cunha-Neto, E. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98, p. 407-411, 2003.
60. Rassi, A; Rassi A, Jr; Rassi, S.G. Sudden death in Chagas disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76, p.75-96, 2001.
61. Macedo, V. Indeterminate form of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94 supl., 1, p. 311-316, 1999.
62. Henrich WL: Autonomic insufficiency. *Arch. Int. Med.* 1982, 142: 339-344.
63. Natelson BH: Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s. *Arch. Neurol.* 1985, 42: 178-184.

64. McLeod JG, Tuck RR: Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann. Neurol.* 1987, 21: 419-430.
65. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ: Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989, 14:1139-1148.
66. Amorim DS, Manço JC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA: Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin. Proc.* 1982, 57 (suppl): 48-60.
67. Gallo Jr L, Maciel BC, Manço JC, Marin-Neto JA: Limitations of facial immersion as a test of parasympathetic activity in man. *J. Physiol. (London)* 1988, 396: 1-10.
68. Junqueira Jr LF: Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1990, 23: 1091-1102.
69. Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR: Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1978, 27: 1167- 1174.
70. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985, 8: 491-498.
71. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *New Engl. J. Med.* 1971, 285: 877-883.
72. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A: Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987, 60: 1239-1245.
73. Trimarco B, Volpe M, Ricciardelli B, Vigorito C, De Luca N, Sacca V, Condorelli M: Valsalva maneuver in the assessment of baroreflex responsiveness in borderline hypertensives. *Cardiology* 1983, 70: 6-14.

74. Akselrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim, Ravid M: Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45: 202-206.
75. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991, 84: 482-492.
76. Junqueira Jr LF: Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada a doença de Chagas. *Arq. Bras. Cardiol.* 1991, 56: 429-434.
77. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE: Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 1994, 127: 1376-1381.
78. Barron HV, Lesh MD: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996, 27: 1053-1060.
79. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am. J. Cardiol.* 1988, 61: 1292-1299.
80. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1988, 23: 143-153.
81. Henrich WL: Autonomic insufficiency. *Arch. Int. Med.* 1982, 142: 339-344.
82. Sapire DW, Casta A: Vagotonia in infants, children, adolescents and young adults. *Int. J. Cardiol.* 1985, 9: 211-222.
83. Dixon EM, Kamath MV, McCartney N, Fallen EL: Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc. Res.* 1992, 26: 713-719.

84. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group - Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.

85. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN - Frequency domain measure of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.

86. Malik M, Camm AJ - Heart Rate Variability. 1st ed. Armonk: Futura, 1995: 543.

87. Moraes RSF, Ferlin EL - Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 77-80.

88. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ et al - Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.

89. Mortara A, La Rovere MT, Pantaleo P et al - Relationship between baroreceptor sensitivity and sympathetic oscillations of heart rate variability in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl): 442.

90. Saul JP - Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990; 5: 32-7.

91. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S - Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
92. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
93. Phyllis KS, Matthew SB, Robert EK, Brooke MC - Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-81.
94. Floras, J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22 (A): 72-84, 1993.
95. Francis, G.S. et al. Plasma norepinephrine, plasma rennin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFTII. *Circulation* 87: 140-8, 1993.
96. Coats, AJS et al. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet*, 335:63-66, 1990.
97. Baranowski, R; Piotrowska, M; Piotrowicz, R. Variable Effects of Physical Training of Heart Rate Variability, Heart Rate Recovery, and Heart Rate Turbulence in Chronic Heart Failure. *Pacing and clinical electrophysiology*, 32 (s1):S113 , 2009.
98. The Criteria Committee of New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of Heart and Great Vessels. 9 ed. Boston, Mass Little, Brown & Co., 1994: 253-256.

99. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 64: 1227 - 1234, 1981.
100. Smith WM. Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 55: 3-8, 1995.
101. Myers, J & Fröelicher, V. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 115 (5): 337-386, 1991.
102. Harrington, D & Coats, AJS. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 18: 1865-1875, 1997.
103. Afzal, A et al. Exercise training in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 41: 175-190, 1998.
104. Levine et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 323: 236-241, 1990.
105. Mann DM, D.L. & Young, J.B. Basic mechanisms of congestive heart failure. Role of cytokines. *Chest*, 105: 897, 1994.
106. Gaffney, T.E. & Braunwald, E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Ann J Med* 34: 320-324, 1987.
107. Ferguson, D.W. et al. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* 69 (3): 451-460, 1984.
108. Mohanty, P.K. et al. Neurohumoral and hemodynamic effects of lower body negative pressure in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 118: 78-85, 1989.
109. Scheier, R.W. & Abraham, W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341: 577-587, 1999.
110. Weber, K. et al. Collagen remodeling in heart failure. *Circ Res* 62: 757, 1988.

111. Sharma, R. & Davidoff, M.N. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure. *Congest Heart Fail* 8 (3): 165-172, 2002.
112. North TC, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:379-415.
113. Sinoway LI. Effect of conditioning and deconditioning stimuli on metabolically determined blood flow in humans and implications for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:45E--8E.
114. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, Hashimoto K, Chiba M, Hiramori K. Attenuated endothelium dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*, 128:1164–9,1994.
115. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the ExerciseRehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144:23–30.
116. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle training. *J Am Coll Cardiol* 2006;46:747-63.
117. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173–82.
118. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709– 15.
119. Ferraz AS, Bocchi EA, Guimarães GV, Meneghelo RS, Umeda II, Sousa JE. Low intensity is better than high intensity exercise training in chronic heart failure patients concerning pulmonary ventilation, brain natriuretic peptide, and quality of life evaluation: A prospective randomized ,study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:182A.

120. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693–706.
121. Silva MS, Bocchi EA, Guimaraes GV, Padovani CR, Silva MH, Pereira SF, ET al. Benefits of exercise training in the treatment of heart failure: study with a control group. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:351-62.
122. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart Failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-Action): design and rationale. *Am Heart J* 2007 153:201-11.
123. Sousa L, Botoni F,A; Britto R,R; Rocha M,O; Teixeira A,L Jr; Teixeira M,M; Reis A,M; Oliveira B,M; Ribeiro A,L. Six-minute walk test in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.*, 2008;125(1):139-41.
124. Oliveira, FP; Pedrosa, RC. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(5):280-4.
125. Montes de Oca M; Torres S,H; Loyo JG; Vazquez F; Hernández N; Anchustegui B; Puigbó J,J. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest.* 2004 (4):1306-14.
126. Oliveira F,P; Pedrosa R,C; Giannella-Neto, A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75(6):481-98.

127. Mady, C; Ianni, B,M; Arteaga, E; Salemi, V,M; de Carvalho, F,C. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000; 6(3):220-4.
128. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, Britto RR, Ribeiro AL. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(8): 866-73.
129. UDNP/ WORLD BANK/ WHO-TDR. Report of the meeting on longitudinal epidemiological studies on Chagas Disease (DOC-TDR/ EPICHALES/ 83.1). 1983.
130. UDNP/ WORLD BANK/ WHO-TDR. Special program for research and training in tropical disease. Work plan for Chagas Disease Workplan for social economic research. 1986.
131. Frasch ACC, Cazzulo JJ, Aslund L, Petterson U. Comparasion of genes incoding *Trypanossoma cruzi* antigens. *Parasitology Today.* 1991; 7: 148-151.
132. Moncayo A, Luquetti AO. Multicentre Double blind study for evaluation of *Trypanossoma cruzi* defined antigens as diagnostic reagents. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 1990; 85: 489-495.
133. Camargo ME, Takeda GKF. Diagnóstico de laboratório. In: Brener & Andrade (Orgs). *Trypanossoma cruzi e Doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. p. 173.

134. Rose G, Blackburn H, Gillium RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. World Health Organization, Monograph series, 56. 1982.
135. Maguire JH, Molt KE, Souza JAA, Almeida EC, Ramos NB, Guimarães AC. Eletrocardiographic classification and abbreviated lead system for population based studies of Chagas Disease. Bulletin Pan American Health Organization. 1982, 16: 47-58.
136. Carrasco GHA. Diagnóstico de dano miocárdico em la Enfermedad de Chagas. Mérida: Cosenjo de Publicaciones de la Universidad de Los Andes. 1983.
137. Feigenbaum H, Ryan T, Armstrong WF. Prospective evaluation of the left main coronary artery using digital two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1986; 7 (4): 807-12.
138. Teicholz Le, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic – angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. The American Journal of Cardiology, 1976; 37: 7-11.
139. Costa RVC, Carreira MAMQ. Ergometria: ergoespirometria, cintilografia e ecocardiografia de esforço. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

140. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL - Anaerobic threshold and resespiratory gas exchange during exercise. *J Physiol* 1973; 35: 236.

141. Scanavacca M, Sosa E, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22 (1 Pt 1):128-30.

142. Parmley WW - President's page position report on cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 451-3.

143. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR *et al.* Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 15;124(12):1051-7.

144. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999; 9; 99(9):1173-82.

145. Horning B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1996; 93: 210-214.

146. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 2000; 21;283(23):3095-101.

147. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004; 24;328(7433):189. Epub 2004 Jan 16.

148. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Steinmeyer B, Rich MW, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):463-7.
149. Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade de frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10(4):413-9.
150. Lopes FL, Pereira FM, Reboredo M, Castro TM, Vianna JM, Novo Júnior JM, et al. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter.* 2007;11(2):113-9.
151. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(4):491-9.
152. Menezes Jr S, Queiroz CFM, F. P. Carzola, Dourado J C, Carvalho WL. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas. *Reblampa* 2000 13(3): 139-142.
153. Resende LAPR, Carneiro ACF, Ferreira BDC, Silva RAG, Silva VJD, Correia APD. 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.
154. Cunha AB., Cunha DM. , Pedrosa RC. , Flammini F , Silva AJR. , Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and Heart rate variability: A marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2003; 22 (1): 29-52.
155. Ribeiro AL, Campos MS, Baptista LM, de Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. *Clin Auton Res.* 2010 Apr;20(2):79-83.

