

Estresse Ortostático Ativo e Arritmia Sinusal Respiratória em Chagásicos com Função Sistólica Global do Ventrículo Esquerdo Preservada

Antonio Luiz P. Ribeiro, Lídia Magda Ferreira, Enilce de Oliveira, Paulo C. F. Cruzeiro, Rosália Moraes Torres, Manoel Otávio Costa Rocha
Belo Horizonte, MG

Objetivo

Avaliar a utilização do teste de estresse ortostático ativo na detecção de disfunção vagal em chagásicos com função sistólica global preservada, comparando-o ao teste da arritmia sinusal respiratória.

Método

Foram selecionados 61 chagásicos (Ch) e 38 não-chagásicos (NCh) sem evidências significativas de cardiopatia ou doenças sistêmicas, submetidos ao ecodopplercardiograma e às provas autonômicas. O teste da arritmia sinusal respiratória foi realizado através do registro eletrocardiográfico enquanto o paciente respirava profundamente, a 6 irpm, calculando-se a razão E:I (média das razões entre os maiores intervalos RR expiratórios e os menores RR inspiratórios a cada ciclo). O eletrocardiograma foi registrado enquanto o paciente se levantava e nos 30s seguintes (teste do estresse ortostático ativo), calculando-se a razão RR máx./RR mín (maior e menor intervalo RR logo após a mudança postural). Os índices foram ajustados para covariáveis significativas.

Resultados

A razão RR máx:min (NCh: 1,52 [1,44-1,74] x Ch: 1,43 [1,33-1,51], $p < 0,001$) e a razão E:I (NCh: 1,38±0,02 x Ch: 1,25±0,02, $p < 0,001$) foram menores entre os chagásicos. Houve elevada correlação entre a razão RR máx:min e a razão E:I ajustadas ($r = 0,628$, $p < 0,001$), mas ambas não se correlacionaram significativamente com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Conclusão

Chagásicos com função sistólica global do ventrículo esquerdo preservada apresentam redução significativa de índices vagais obtidos por provas curtas, quando comparados a controles normais. O teste de estresse ortostático ativo apresentou boa correlação com a manobra de arritmia sinusal respiratória, constituindo-se opção válida na avaliação ambulatorial do controle vagal.

Palavras-Chave

doença de Chagas; sistema nervoso autônomo; ortostatismo

Departamento de Clínica Médica, Pós-graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da UFMG, Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas da UFMG
Endereço para Correspondência: Dr. Antonio Luiz P. Ribeiro
R. Campanha, 98/101 - Cep 30310-770 - Belo Horizonte - MG
E-mail: tom@hc.ufmg.br

Recebido para Publicação em 04/12/02

Aceito em 3/11/03

A doença de Chagas persiste como maior problema de saúde pública em nosso meio, acometendo, aproximadamente, quatro milhões de brasileiros¹. A morte súbita é responsável por cerca de 50% dos óbitos causados pela doença, podendo acometer indivíduos jovens e em plena vida produtiva². A disfunção autonômica, uma anormalidade típica da doença, tem sido implicada como importante na gênese da morte arritmica na doença de Chagas³. Em estudos recentes⁴⁻⁸, observamos que a disfunção vagal pode ser observada em pacientes sem disfunção ventricular esquerda, ocorrendo precocemente em alguns pacientes com a doença sendo reconhecida pelo estudo da variabilidade da frequência cardíaca ao Holter de 24h, da arritmia sinusal respiratória e da manobra de Valsalva. Embora tais métodos sejam indicadores estabelecidos da atividade parassimpática, apresentam limitações específicas, como a necessidade de equipamento de Holter e de software de análise ou da colaboração do paciente.

O teste do estresse ortostático ativo consiste na avaliação da resposta de frequência cardíaca quando se assume ativamente a posição de pé⁹. Quando o indivíduo se levanta, a partir da posição deitada, entre 300 a 800 ml de sangue são rapidamente transferidos do tórax para os membros inferiores. Poucos segundos após assumir a posição de pé, observa-se taquicardia, ocasionada principalmente por supressão da influência vagal, relacionada à contração voluntária da musculatura e à diminuição transitória da pressão arterial⁹⁻¹¹. A ativação barorreflexa que se segue leva à recuperação da pressão arterial e diminuição vago-mediada da frequência cardíaca, que se completa com 30s de ortostatismo. Aumentos subseqüentes da frequência cardíaca e a manutenção da pressão arterial são devidos principalmente ao controle simpático cardíaco e vasomotor, além de ativação neuroendócrina⁹. Acredita-se que o estresse ortostático ativo é superior ao teste da inclinação passiva para eliciar reflexos mediados pelo vago⁹. Como habitualmente, a maior frequência cardíaca ocorre em torno do 15º batimento após adotar o ortostatismo, seguido pela bradicardia máxima em torno do 30º batimento, Ewing e cols. padronizaram um teste autonômico da divisão parassimpática baseado na razão 30:15 (maior RR em torno do 30 batimento dividido pelo menor RR em torno do 15 batimento)¹². Wieling e cols., considerando que a razão 30:15 subestima a variação máxima de frequência cardíaca ocorrida após o ortostatismo, propuseram a utilização de uma razão entre os intervalos RR máximo sobre o RR mínimo (índice RR máx:min)^{11,13}.

O presente estudo pretende avaliar se o teste do estresse ortostático ativo, obtido através do índice RR max:min, permite a detecção de disfunção vagal em pacientes chagásicos com função sistólica global do ventrículo esquerdo preservada, além de avaliar sua correlação com o teste da arritmia sinusal respiratória, considerado aqui como padrão-ouro para o diagnóstico de disfunção vagal.

Método

Estudo transversal, conduzido no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG, após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição⁴. Os pacientes foram atendidos no período de janeiro/1992 a agosto/1994 e recrutados aqueles, chagásicos ou não, na faixa de 15 a 50 anos, com sorologia definida para doença de Chagas, e cuja avaliação inicial não sugeria a presença de cardiopatia ou outras doenças significativas. Esses pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico, sem conhecimento da sorologia do paciente, conforme protocolo padronizado. Foram realizados eletrocardiograma de 12 derivações e telerradiografia de tórax, em PA e perfil esquerdo, analisados de forma cega e padronizada, além de hemograma completo, dosagem bioquímica de creatinina, uréia, glicemia de jejum, potássio e sódio, dosagem de TSH. Posteriormente, outros exames foram solicitados, conforme a necessidade clínica, como a dosagem do T4 livre e a curva de tolerância à glicose. Foram considerados chagásicos os indivíduos que apresentavam positividade sorológica para *Trypanosoma cruzi* através de duas ou mais técnicas diferentes, incluindo as reações de imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, de fixação de complemento e ELISA e preenchem os critérios de inclusão: idade entre 15 e 50 anos; situação sorológica definida para doença de Chagas; ausência de evidência de cardiopatia à anamnese, ao exame físico, ao eletrocardiograma ou à radiografia de tórax.

Foram considerados critérios de exclusão: 1) impossibilidade ou ausência de disponibilidade para a realização dos exames propostos; 2) hipertensão arterial sistêmica, definida operacionalmente como: pressão arterial medida durante o exame físico 160/95 mmHg, ou entre 140-159/90-94 mmHg, associada a história de hipertensão arterial sistêmica, 4^o bulha ao exame físico, provável sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma pelo critério de Romhilt-Estes ou evidências de dilatação aórtica à radiografia de tórax; 3) história compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese dirigida; 4) episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda; 5) diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose, conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose; 6) disfunção tireoidiana; 7) insuficiência renal; 8) doença pulmonar obstrutiva crônica; 9) distúrbios hidroeletrólíticos; 10) anemia significativa, definida arbitrariamente como hemoglobina <10 g/dl; 11) alcoolismo definido como consumo médio semanal acima de 420g de etanol; 12) qualquer outra doença sistêmica significativa, crônica ou aguda, que poderia interferir nos resultados das provas específicas; 13) gravidez, definida por critérios laboratoriais; 14) utilização de medicamentos com efeito sobre o aparelho cardiovascular ou sobre o sistema nervoso autônomo.

De 144 pacientes iniciais, 45 foram excluídos por algum dos critérios citados restando 99 pacientes disponíveis para a realização dos exames específicos, sendo 61 chagásicos e 38 não-chagásicos. O teste da arritmia sinusal respiratória sempre precedeu o estresse ortostático, ambos realizados sempre no mesmo dia, pela manhã, após jejum de pelo menos 8h.

O teste da arritmia sinusal respiratória consistiu, no paciente em posição sentada, conectado ao eletrocardiógrafo Hewlett Packard, modelo 1504, com a colocação de clipe nasal, a fim de se evitar perdas respiratórias nasais. A temperatura ambiente foi monitorizada (média 25± 3°), para possibilitar correções do volume corrente. O paciente foi mantido em repouso assentado por pelo menos 2min antes do início do teste. O registro eletrocardiográfico contínuo a 25mm/s foi iniciado 10s antes da manobra e mantido por pelo menos 1min de respiração profunda controlada por metrônomo, a seis incursões por minuto, com registro simultâneo do volume corrente em papel graduado em espirógrafo Collins, modelo DSII. Cada paciente foi instigado a realizar movimentos respiratórios máximos, lenta e pausadamente, com cada ciclo respiratório durando 10s. Uma marca manual, codificada de modo simples, foi realizada no eletrocardiograma a cada início da inspiração e da expiração em cada ciclo respiratório^{4,12-16}.

A análise do eletrocardiograma foi realizada manualmente, incluindo o período pré-teste e o minuto correspondente as seis incursões respiratórias realizadas, utilizando-se de régua de medição eletrocardiográfica *Del Mar Avionics*.

Foram calculadas as razões entre o maior intervalo RR expiratório e o menor intervalo RR inspiratório (razão E:I) para cada ciclo respiratório e a média dos valores referentes aos seis ciclos. O intervalo cardíaco médio e frequência cardíaca média, imediatamente antes de se iniciar a manobra, foram obtidos dos 10 intervalos RR imediatamente precedentes ao início da manobra computados. Todos os cálculos foram realizados a partir dos intervalos cardíacos máximos e mínimos originais.

O paciente foi mantido em repouso de 5min, em posição deitada, pedindo-se, em seguida, que o paciente se levantasse rapidamente (3 a 5s). O registro eletrocardiográfico foi iniciado 10s antes do início da manobra, mantendo-se, a seguir, por 40s. O traçado foi analisado manualmente, *a posteriori*, mensurando-se os intervalos RR de modo análogo aos testes anteriores, incluindo os períodos pré-teste, o ato de se levantar e os 40s seguintes. Foram computados 10 intervalos RR imediatamente precedentes ao início da manobra, para se obter o intervalo cardíaco médio e frequência cardíaca média basais imediatamente antes de se iniciar a manobra. Foram registrados os menores e os maiores intervalos RR logo após a manobra, calculando-se índice RR max:min^{4,8-16}.

O ecodopplercardiograma foi realizado em ecocardiógrafo marca Siemens, modelo Sonoline CF, utilizando-se os modos unidimensional (modo M), bidimensional em tempo real, Doppler colorido, Doppler pulsátil e Doppler contínuo. Todos os exames foram efetuados pelo mesmo ecocardiografista, de forma padronizada, sem conhecimento da situação sorológica do paciente, e feita a avaliação detalhada da função ventricular esquerda diastólica e sistólica, global e regional. No presente estudo, foram incluídos apenas dados referentes a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Foi realizada a estatística descritiva das variáveis escolhidas, obtendo-se a distribuição de frequência absoluta e relativa das

variáveis qualitativas e a média, variância, desvio padrão, mediana, amplitude e dispersão média das variáveis quantitativas contínuas. Em todas as variáveis quantitativas foi realizado o histograma de distribuição, para detecção de desvios da normalidade e de valores extremos, excessivamente distantes das medidas de tendência central (*outliers*). Neste caso, os registros ou traçados eletrocardiográficos originais foram reavaliados, em busca de erros nas medições, no registro ou nas digitações dos dados. Foi construído, ainda, o gráfico de probabilidade normal para cada uma das variáveis contínuas, efetuando-se o teste estatístico de Ryan-Joiner, similar ao de Shapiro-Wilk, para detecção de desvios da normalidade. Para as variáveis contínuas, a homogeneidade das variâncias nos dois grupos foi comparada através de teste de Bartlett, e optou-se por testes não-paramétricos caso a distribuição da variável fosse diferente da normal ou existisse heterogeneidade das variâncias nos dois grupos. As variáveis com distribuição não-normal ou variâncias heterogêneas foram submetidas à transformação logarítmica, utilizando-se do logaritmo natural¹⁷. Foram comparadas as proporções, médias e medianas das variáveis independentes e dependentes dos grupos chagásico e não-chagásico, através de testes estatísticos apropriados, como o qui-quadrado, o teste exato de Fisher, o teste *t* de Student e o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*. Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância (*p*) menor que 0,05 como necessária para rejeição da hipótese nula.

Como os testes autonômicos são influenciados por fatores diversos, como a idade, o volume corrente (no teste da arritmia sinusal respiratória) e, possivelmente, a presença de depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo, foi realizada a análise através de regressão linear múltipla. O modelo de regressão foi definido utilizando-se algoritmo computadorizado que permite a seleção de variáveis mais significativamente relacionadas aos índices autonômicos (*Best-subset selection procedure, software Minitab, versão 9*). Observou-se que o índice RR max:min (obtido durante o estresse ortostático ativo) se relacionava, à análise multivariada, a idade, enquanto a razão E:I (arritmia sinusal respiratória) era influenciada também pela idade e pelo volume corrente alcançado em cada paciente. Através da análise de covariância, as médias dos índices autonômicos nos dois grupos foram corrigidas para as covariáveis significativas e novamente comparadas. A seguir os índices corrigidos derivados das provas autonômicas foram novamente comparados através de correlação produto-momento de Pearson¹⁷.

Resultados

A tabela I apresenta as características clínicas, radiológicas e ecocardiográficas dos pacientes dos grupos chagásico e não chagásico. A média de idade foi discreta mas significativamente menor no grupo controle ($p = 0,002$). Anormalidades leves ao esofagograma com bário ocorreram em alguns pacientes de ambos os grupos, com discreta retenção de contraste após minuto de exame, sem dilatação significativa. A fração de ejeção esteve próxima do normal na quase totalidade dos pacientes, não havendo diferença significativa entre os grupos, também quanto ao índice cardiotorácico e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma. Nenhum paciente dos dois grupos apresentava fração de ejeção abaixo de 50%.

A razão RR max:min obtida ao estresse ortostático ativo foi substancialmente menor no chagásico (mediana: 1,43, intervalo quartil 1 – quartil 3 1,33-1,51) do que no não chagásico (1,52, 1,44-1,74, $p < 0,0001$). Em três pacientes não foi possível calcular a razão RR max:min por perda do traçado (1), artefatos frequentes (1) e a presença de arritmia (1). A razão E:I ao teste da arritmia sinusal respiratória também foi significativamente menor no chagásico (média 1,38, desvio-padrão 0,02) do que nos controles (1,25, 0,02). Um paciente não conseguiu realizar as manobras respiratórias, mesmo após treinamento. Após correção para as covariáveis, as medianas dos valores da razão RR max:min e as médias da razão E:I foram significativamente menores entre o chagásico quando comparados ao não chagásico. Os resultados não foram significativamente diferentes após a exclusão daqueles com alterações radiológicas discretas do esôfago. Houve elevada correlação entre a razão RR max:min e a razão E:I ajustada ($r = 0,628$, $p < 0,001$, fig. 1).

Na tabela II encontra-se a matriz de correlação para os índices autonômicos e variáveis ecocardiográficas nos pacientes controles e chagásicos. Tanto a razão E:I como o índice RR max/min não se correlacionaram significativamente as variáveis ecocardiográficas avaliadas, como a fração de ejeção e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

Discussão

A resposta cardiovascular ao ortostatismo na doença de Chagas já foi estudada anteriormente, utilizando-se tanto do estresse ortostático passivo, cuja modificação postural do indivíduo é feita

Tabela I - Características clínicas, radiológicas e ecocardiográficas dos pacientes dos grupos Chagásico e Controle

	Controles (n=38)	Doença de Chagas (n=61)	P
Idade (anos)	33 ± 8	38 ± 8	0,00
Sexo (homem/mulher)	33/5	46/15	0,17
Peso (kg)	71,1 ± 11,4	67,1 ± 9,8	0,06
Frequência cardíaca (bpm)	69 ± 10	69 ± 7	0,86
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118 ± 11	122 ± 12	0,10
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 ± 10	78 ± 9	0,12
Índice Cardiotorácico	0,42 ± 0,04	0,43 ± 0,03	0,67
Retenção de bário ao esofagograma (%)	19	11	0,41
Fração de ejeção (%)	68 ± 6	68,0 ± 7	0,99
Diâmetro diastólico final VE (cm)	5,17 ± 0,07	5,07 ± 0,04	0,39

VE = ventrículo esquerdo, Dados expressos em média e desvio padrão ou proporções

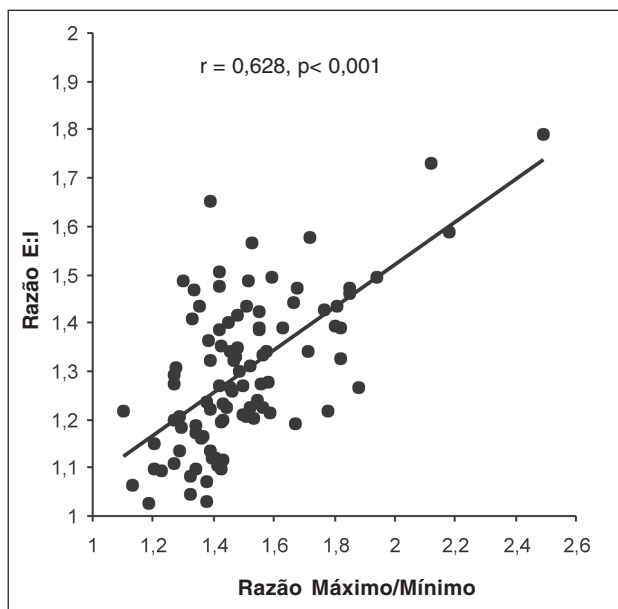


Fig. 1 - Correlação entre a razão RR max:min no estresse ortostático ativo e a razão E:I a manobra da arritmia sinusal respiratória em 99 pacientes chagásicos e não-chagásicos sem cardiopatia aparente.

Tabela II - Coeficientes de correlação entre os índices autonômicos e variáveis selecionadas em 99 pacientes chagásicos e não-chagásicos sem cardiopatia aparente

	Razão RR max:min		Razão E:I	
	r	p	r	p
Fração de ejeção	0,056	0,860	-0,121	0,239
Diâmetro diastólico final VE	-0,066	0,71	-0,012	0,904

VE = ventrículo esquerdo

através da inclinação da mesa no qual o paciente encontra-se deitado^{18,20}, como através da modificação ativa da postura, o estresse ortostático ativo²¹⁻²³, de forma semelhante ao presente estudo. Desconhecemos, entretanto, a utilização da razão RR max:min na detecção ambulatorial da disfunção vagal na doença de Chagas. De fácil realização, sensível, específico e reprodutível, o teste do estresse ortostático ativo é considerado superior ao teste da inclinação passiva (*head-up tilt*) como metodologia de avaliação do controle vagal do ortostatismo⁹.

Os resultados da realização do teste de estresse ortostático ativo em pacientes chagásicos sem cardiopatia, comparados a controles normais, confirmam achados prévios do nosso grupo, obtidos no mesmo grupo de pacientes^{4,6}, e em outra amostra estudada posteriormente^{7,8}, e também por outros autores²⁴⁻²⁷. Os diferentes métodos utilizados, como a variabilidade da frequência cardíaca (avaliada por diferentes técnicas)^{5,7,8,22}, a manobra de Valsalva^{6,23,24,26} e a arritmia sinusal respiratória^{5,26} mostraram que a disfunção autonômica está presente em pacientes sem evidências de cardiopatia e com função ventricular esquerda preservada. O conjunto desses resultados responde de forma definitiva uma questão que permeou a literatura durante as duas últimas décadas: se a disfunção autonômica precede ou não à disfunção ventricular esquerda na doença de Chagas²⁶⁻³⁰. Embora nenhuma inferência causal possa ser retirada desses resultados, não resta dúvida que existe disfunção autonômica precoce na doença de Chagas.

A influência do acometimento digestivo na gênese da disfunção autonômica, ressaltado em outros estudos²⁶, não foi objeto de avaliação em nosso trabalho. Deve-se destacar, porém, que os pacientes estudados não apresentavam manifestações clínicas ou radiológicas de doença digestiva significativa, indicando que esta não foi a determinante principal das anormalidades encontradas nas provas autonômicas.

Foram utilizadas, no presente, duas provas clássicas de avaliação do controle vagal cardíaco. Os índices obtidos, a razão E:I ajustada ao teste da ASR e a razão max:min ao estresse ortostático, estão fortemente correlacionados ($r = 0,632$), mas não mostram resultados idênticos. Gautschi e cols.³¹, estudando 120 indivíduos normais, encontraram coeficiente de correlação idêntico entre esses dois índices: $r = 0,63$. A discordância entre os resultados de diferentes provas autonômicas é relatada por outros autores na literatura, geralmente como indicativo da necessidade de se utilizar mais de um teste de função autonômica para a detecção da disfunção autonômica e merece ser discutida¹³⁻¹⁶. Tal variabilidade da resposta aos testes autonômicos depende não apenas do controle neural, mas também de diferentes aspectos hemodinâmicos e metodológicos. Embora predominantemente relacionada ao vago, a resposta cardioaceleradora imediata que se segue ao início da manobra de se levantar também está ligada a modificações hemodinâmicas sujeitas a ajustes reflexos e influenciada também pela estimulação simpática^{9,11}. O aumento inicial da frequência cardíaca (3s após o início da manobra) é relacionado à retirada da influência vagal pela contração voluntária da musculatura abdominal, enquanto um segundo pico de aumento da frequência cardíaca (em torno dos 12s) é mediado tanto pela inibição vagal como pela estimulação simpática, eliciados pela diminuição da ativação barorreflexa arterial, provocado pela queda da pressão arterial associada à diminuição do retorno venoso¹¹. A resposta hemodinâmica e autonômica é influenciada pelo tempo de repouso que precede o exame, assim como pela velocidade e o esforço realizado no ato de se levantar³², fatores que podem variar de paciente para paciente, sendo de difícil padronização. Embora a ASR também se relacione a mecanismos complexos, o estímulo respiratório é sujeito à padronização e controle. As alterações hemodinâmicas são menos pronunciadas e a influência simpática tem importância mínima. Assim, presume-se que a arritmia sinusal respiratória forneça um indicativo mais preciso do controle vagal do coração^{33,34}.

Embora em condições de laboratório, com controle espirométrico do volume corrente e manutenção da frequência respiratória fixa, o teste da arritmia sinusal respiratória tenha nítida vantagem sobre o teste do estresse ortostático ativo, a situação é diferente no contexto ambulatorial. O controle do volume corrente não é possível dentro do consultório médico de atenção primária e a realização do teste com respiração máxima e regular a seis ciclos por minuto exige treinamento e colaboração do paciente. Por outro lado, o cálculo da variabilidade da frequência cardíaca ao Holter de 24h, importante marcador de disfunção autonômica, requer que o paciente realize a monitorização de 24h, demandando equipamento e habilidades específicas do médico assistente. O teste do estresse ortostático ativo torna-se, assim, alternativa atraente para a avaliação ambulatorial do controle autonômico cardíaco, seja isoladamente, como em associação com outras provas autonômicas de curta duração.



Entre as limitações do presente estudo está a inexistência de informações acerca da reprodutibilidade do teste em pacientes chagásicos. Entretanto, estudos realizados em outros grupos populacionais sugerem que a reprodutibilidade do método é excelente. Adicionalmente, não dispomos das informações evolutivas desses pacientes, de forma que não podemos inferir se houve deterioração adicional da função autonômica ou, mais importante, se pacientes com provas anormais tiveram evolução desfavorável, quando comparados aos com função preservada.

Chagásicos com função sistólica global do ventrículo esquerdo preservada apresentam redução significativa de índices vagais obtidos por provas curtas, quando comparados a controles normais. A utilização de tais procedimentos de avaliação clínica da função autonômica na prática clínica, porém, tem sua indicação pendente em decorrência do desconhecimento do significado clínico e prognóstico da disfunção autonômica na doença de Chagas. Enquanto

em pacientes diabéticos e após o infarto a disfunção autonômica, avaliada tanto por métodos rápidos^{35,36} como através da variabilidade da frequência cardíaca³⁷, é indicadora forte e independente do risco aumentado de morte, as implicações na doença de Chagas ainda não são conhecidas. Caso se comprove que, também na doença de Chagas, o reconhecimento da disfunção autonômica permitirá uma melhor estratificação do risco de morte dos pacientes ambulatoriais, o teste do estresse ortostático ativo deve ser uma opção de avaliação ambulatorial do controle vagal.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Ensino Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Pro-Reitoria de Pesquisa da UFMG.

Referências

- Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas' cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003; 8: E44-54.
- Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 75-96.
- Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 247-80.
- Ribeiro AL. Disfunção autonômica e arritmia ventricular em chagásicos sem cardiopatia aparente (thesis). Belo Horizonte, MG: Universidade Federal de Minas Gerais, 1996.
- Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease. *Am Heart J* 2001; 141: 260-5.
- Oliveira E, Ribeiro AL, Assis Silva F, Torres RM, Rocha MO. The Valsalva maneuver in Chagas' disease patients without cardiopathy. *Int J Cardiol* 2002; 82: 49-54.
- Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 414-8.
- Ribeiro AL, Schmidt G, Sousa MR, et al. Heart rate turbulence in Chagas' disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2003; 26: 406-10.
- Wieling W, van Lieshout JJ. Maintenance of postural normotension in humans. In: Low PA. *Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management*. Boston: Little Brown, 1993: 69-77.
- Marin-Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart disease patients. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 541-50.
- Wieling W, Borst C, van Brederode JFM, et al. Testing for autonomic neuropathy: heart rate response of active and passive changes after orthostatic maneuvers and static muscle contractions. *Clin Sci* 1983; 64: 581-6.
- Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1978; 1: 145-6.
- Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 163-6.
- Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 75-86.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10-year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
- O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986; 55: 348-54.
- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3 ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1994.
- Marin-Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas' heart disease. *Cardiology* 1975; 60: 343-57.
- Marin-Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart disease patients. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 541-50.
- Palmero HA, Caiero TF, Josa DJ. Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 1307-11.
- Guzzetti S, Josa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Effects of sympathetic activation on heart rate variability in Chagas' patients. *J Auton Nerv Syst*, 1990; 30(Suppl): S79-81.
- Guzzetti S, Josa DJ, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1727-34.
- Puigbó JJ, Giordano H, Josa DJ. La disfunción del sistema nervoso autónomo en la enfermedad de Chagas en Venezuela. *Revista de la Facultad de Medicina* 1984; 17: 76-83.
- Junqueira LF Jr, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation. *Auton Neurosci* 2002; 97: 59-67.
- Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF, et al. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 1035-9.
- Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998; 65: 261-9.
- Amorim DD, Marin Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113: 772-84.
- Davila DF, Donis JH, Torres A, Gottberg CF, Rossell O. Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease. *Med Hypotheses* 1991; 35: 80-4.
- Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: 129-31.
- Davila DF, Inglessis G, Mazzei de Davila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol* 1998; 66: 123-7.
- Gautschy B, Weidmann P, Gnadinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 499-505.
- Ten Harkel AD, van Lieshout JJ, van Lieshout EJ, Wieling W. Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiol* 1990; 68: 147-53.
- Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol Lond* 1985; 365: 181-96.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 1993; 30: 183-96.
- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79: 494-502.
- Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 32-8.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.