



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia**

**Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller**

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IgG COM AÇÃO  
AGONISTA MUSCARÍNICA EM PACIENTES  
CHAGÁSICOS CRÔNICOS PORTADORES DE DISFUNÇÃO  
DO NÓDULO SINUSAL COM E SEM DISFUNÇÃO  
VENTRICULAR**

Orientadores:  
**Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa  
Prof. Dr. Jacob Atié**

**Rio de Janeiro  
2006**

---

Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IgG COM AÇÃO  
AGONISTA MUSCARÍNICA EM PACIENTES  
CHAGÁSICOS CRÔNICOS PORTADORES DE DISFUNÇÃO  
DO NÓDULO SINUSAL COM E SEM DISFUNÇÃO  
VENTRICULAR**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre.

Orientadores:

**Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa**  
**Prof. Dr. Jacob Atié**

**Rio de Janeiro**  
**2006**

Altschüller, Maria Beatriz Corrêa de Mello

Prevalência de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica em pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal com e sem disfunção ventricular / Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006.

xv, 163 f. : il. ; 31 cm

Orientadores: Roberto Coury Pedrosa e Jacob Atié

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Cardiologia, 2006.

Referências bibliográficas: f. 114-136; 146; 159-163.

1. Doença de Chagas - imunologia. 2. Doença de Chagas - complicações. 3. Doença de Chagas - fisiopatologia. 4. Síndrome do nódulo sinusal - etiologia. 5. Doenças do sistema nervoso autônomo - etiologia. 6. Doenças do sistema nervoso autônomo - parasitologia. 7. Mimetismo molecular - imunologia. 8. Receptores muscarínicos - imunologia. 9. Cardiologia - Tese. I. Pedrosa, Roberto Coury. II. Atié, Jacob. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Cardiologia. IV. Título.

Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IgG COM AÇÃO AGONISTA  
MUSCARÍNICA EM PACIENTES CHAGÁSICOS CRÔNICOS PORTADORES DE  
DISFUNÇÃO DO NÓDULO SINUSAL COM E SEM DISFUNÇÃO  
VENTRICULAR**

Rio de Janeiro, 27 de setembro de 2006.

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves Siqueira-Filho

---

Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

---

Prof. Dr. Luís Augusto Feijó

Rio de Janeiro  
2006

**À minha filha, luz e bem-vindo caos dos meus dias.**  
**Ao meu amado marido, que me deu apoio nesta jornada e sofreu com minha ausência.**  
**À minha mãe, que está sempre lá quando preciso.**  
**Ao meu pai (*in memoriam*), que teria tanto orgulho neste dia.**

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

**Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Pedrosa.  
A quem admiro pela ética, gentileza, humildade, saber e dedicação.  
Foi por seu intermédio que me interessei pela doença de Chagas.  
Muito obrigada pelo carinho, atenção e paciência.**

---

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao Prof. Dr. Jacob Atié.**

**Pela atenção e boa vontade em cooperar na co-orientação desta tese.**

**À amiga Aline Silva de Medeiros.**

**Obrigada pela disponibilidade para me ensinar os primeiros, segundos, terceiros e últimos passos.**

**Ao colega de pós-graduação Wilson Braz Corrêa Filho.**

**Pela ajuda inestimável na avaliação estatística. Este trabalho é um pouco seu.**

**Ao Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira.**

**Pela paciência no ensino da estatística, para alguém tão pouco “matemático”.**

**Ao Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier.**

**Seu conhecimento e entusiasmo pelo que faz são inspiradores, principalmente quando aliados à humildade e simpatia.**

**Foi uma das pessoas mais marcantes da minha residência em cardiologia.**

**Obrigado por participar desta banca, cooperando com suas críticas para enriquecer esta tese.**

**Ao Prof. Dr. Aristarco Gonçalves Siqueira-Filho.**

**Pela boa vontade em participar desta banca de tese e por todo o trabalho na coordenação deste curso de pós-graduação.**

**À Professora Maria de Fátima Pinto.**

**Pela paciência e inestimável ajuda, doando seu tempo livre para realizar a correção do português e formatação da tese.**

**Ao Prof. Dr. Luíz Augusto Feijó, pelo carinho durante toda a residência e por fazer, das manhãs de enfermaria, um momento de alegria.**

**Ao Prof. Dr. Henrique Murad, pela simpatia e boa vontade em ajudar.**

**Aos colegas do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca.**

**Sempre me fizeram sentir "como parte da casa".**

**A todos os profissionais do HUCFF, que tanto contribuíram para o meu aperfeiçoamento profissional, desde a época da graduação até hoje.**

**Aos pacientes, porque são a razão do que fazemos.**

*Mas, sendo a vez, sendo a hora, entende, atende, toma tento, avança, peleja e faz.*

**Guimarães Rosa**



## **RESUMO**

ALTSCHÜLLER, Maria Beatriz Corrêa de Mello. Prevalência de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica em pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal com e sem disfunção ventricular. Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Cardiologia)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

A patogenia da disfunção do nódulo sinusal, na fase crônica da doença de Chagas, permanece motivo de controvérsia. Vários estudos relatam a presença de anticorpos, que reconhecem receptores cardíacos muscarínicos M2 e podem induzir distúrbios na eletrogênese e na condução do estímulo elétrico cardíaco, *in vitro* e em modelos animais. No entanto, é possível que a produção destes anticorpos seja apenas consequência da liberação de antígenos teciduais, secundária à lesão progressiva do tecido cardíaco, e que sua presença seja proporcional ao grau de disfunção ventricular, ao *status* clínico e a idade do paciente.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar, em 65 pacientes chagásicos crônicos, em vários estágios da doença, a relação entre as presenças de: disfunção do nódulo sinusal, pelo teste Holter, disfunção ventricular, pelo ecocardiograma, e anticorpos agonistas muscarínicos no soro.

Entre os pacientes com função ventricular preservada, os anticorpos estavam presentes em 72,7% dos casos, no grupo com disfunção do nódulo sinusal (grupo I), e em 23,3% dos casos, no grupo sem disfunção nodal (grupo II). Já entre aqueles com disfunção ventricular, os anticorpos foram encontrados em 70% dos casos no grupo I e 25% dos casos no grupo II. A análise dos dados pelo modelo log linear, mostrou uma interdependência entre a disfunção nodal e a ventricular ( $p=0,0005$ ;  $\lambda_{\text{DNS:DV}}=1,5$ ) e entre a disfunção nodal e os anticorpos ( $p=0,002$ ;  $\lambda_{\text{AcM2:DNS}}=1,3$ ), mas não houve relação entre os anticorpos e a disfunção ventricular. Sexo e idade não tiveram influência sobre as outras variáveis. Na amostra de chagásicos crônicos avaliada, os pacientes com disfunção do nódulo sinusal tinham maior prevalência de anticorpos agonistas muscarínicos, quando comparados com os pacientes sem disfunção nodal, independentemente da presença de disfunção miocárdica.

Descritores: doença de Chagas, disfunção do nódulo sinusal, disautonomia, mimetismo molecular, receptores muscarínicos.

## **ABSTRACT**

ALTSCHÜLLER, Maria Beatriz Corrêa de Mello. Prevalence of IgG antibodies with muscarinic agonistic action in chronic chagasic patients with sinus node dysfunction with and without ventricular dysfunction. Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Cardiologia)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

The pathogenesis of the sick sinus syndrome during the chronic phase of Chagas' disease is still controversial. Several studies have related the presence of IgG antibodies that recognize cardiac muscarinic M2 receptors and can disturb cardiac electrogenesis and electric conduction *in vitro* and animal models. However, it is also possible that the antibodies production is just a consequence of tissue antigens release, secondary to progressive cardiac tissue lesion and that its presence is proportional to the degree of ventricular dysfunction, clinical status and patient age.

The main goal of this study was to evaluate, in 65 chronic chagasic patients in several disease phases, the relationship among the presence of: sick sinus syndrome, diagnosed by the Holter test, ventricular dysfunction, visualized in echocardiogram, and agonistic muscarinic antibodies in the serum.

Among patients with normal ventricular function, the antibodies were found in 72,7% of the patients with sick sinus syndrome (group I) and in 23,3% of those without it (group II). Referring to patients with ventricular dysfunction, the antibodies were found in 70% of group I and 25% of group II. The log linear model showed an interdependence between sick sinus syndrome and antibodies ( $p=0,0021$ ;  $\lambda_{AcM2:DNS}=1,3$ ) and between sick sinus syndrome and ventricular dysfunction ( $p=0,0005$ ;  $\lambda_{DNS:DV}= 1,5$ ). No relation was found between antibodies and ventricular function, though. Age or sex did not influence any other variables. In this evaluated sample of chronic chagasic patients, those with sick sinus syndrome had higher prevalence of agonistic muscarinic antibodies when compared to patients without nodal dysfunction, independently of the presence of ventricular function.

Descriptors: Chagas' disease, sick sinus syndrome, autonomic dysfunction, molecular mimicry, muscarinic receptors.

---

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

		<b>Página</b>
<b>Figura 1</b>	Esquema da participação dos anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, e das várias hipóteses patogênicas na gênese da disfunção do nódulo sinusal e das lesões teciduais na fase crônica da doença de Chagas.	<b>26</b>
<b>Gráfico 1</b>	Distribuição da idade na amostra da população estudada.	<b>72</b>
<b>Gráfico 2</b>	Distribuição da idade nos grupos I e II.	<b>78</b>
<b>Gráfico 3</b>	Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, nos grupos com e sem disfunção do nódulo sinusal, de acordo com o grau de disfunção ventricular.	<b>84</b>
<b>Figura 2</b>	Representação gráfica das relações entre as variáveis estudadas, analisadas pelo teste Qui-quadrado.	<b>87</b>
<b>Figura 3</b>	Representação do modelo log linear demonstrando as relações de interdependência entre as variáveis estudadas.	<b>89</b>

**LISTA DE TABELAS**

		<b>Página</b>
<b>Tabela 1</b>	Escore clínico de insuficiência cardíaca.	<b>66</b>
<b>Tabela 2</b>	Características clínicas, laboratoriais e radiológicas da amostra da população estudada.	<b>73</b>
<b>Tabela 3</b>	Estado de origem dos pacientes da amostra da população estudada.	<b>74</b>
<b>Tabela 4</b>	Características eletrocardiográficas da amostra da população estudada.	<b>75</b>
<b>Tabela 5</b>	Características ecocardiográficas da amostra da população estudada.	<b>76</b>
<b>Tabela 6</b>	Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, de acordo com a função ventricular, na amostra da população estudada.	<b>77</b>
<b>Tabela 7</b>	Características clínicas e laboratoriais dos grupos I e II.	<b>79</b>
<b>Tabela 8</b>	Estado de origem dos pacientes dos grupos I e II.	<b>80</b>
<b>Tabela 9</b>	Características eletrocardiográficas dos grupos I e II.	<b>81</b>
<b>Tabela 10</b>	Características ecocardiográficas dos grupos I e II.	<b>82</b>
<b>Tabela 11</b>	Alterações sugestivas de disfunção do nódulo sinusal encontradas nos Holter dos pacientes do grupo I.	<b>83</b>
<b>Tabela 12</b>	Prevalência de disfunção do nódulo sinusal, de acordo com a presença de disfunção ventricular esquerda, na amostra da população estudada.	<b>83</b>
<b>Tabela 13</b>	Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, de acordo com a presença de disfunção ventricular esquerda, nos grupos I e II.	<b>84</b>
<b>Tabela 14</b>	Resultados do teste Qui-quadrado para a avaliação das relações entre as variáveis analisadas, na amostra da população estudada.	<b>86</b>
<b>Tabela 15</b>	Resultados do modelo log linear para a avaliação das relações entre as variáveis analisadas, na amostra da população estudada.	<b>89</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- DC-** doença de Chagas  
**WHO-** *World Health Organization* ou Organização Mundial de Saúde  
**CCC-** cardiopatia chagásica crônica  
**MP-** marcapasso  
**DNS-** disfunção do nódulo sinusal  
**IC-** insuficiência cardíaca  
**ECG-** eletrocardiograma  
**ECO-** ecocardiograma  
**UFRJ-** Universidade Federal do Rio de Janeiro  
**HUCFF-** Hospital Universitário Clementino Fraga Filho  
**IBCCF-** Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho  
**CCS-** Centro de Ciências da Saúde  
**NS-** nódulo sinusal  
**IgG-** imunoglobulina G  
**AcM2-** anticorpos IgG com ação agonista de receptores de neurotransmissores muscarínicos M2  
**NAV-** nódulo atrioventricular  
**SNS-** sistema nervoso simpático  
**SNP-** sistema nervoso parassimpático  
**FC-** frequência cardíaca  
**AV-** atrioventricular  
**bpm-** batimentos por minuto  
**BAV-** bloqueio atrioventricular  
**AVE-** acidente vascular encefálico  
**ESA-** extrassístole atrial  
**ESV-** extrassístole ventricular  
**FA-** fibrilação atrial  
**BRD-** bloqueio de ramo direito  
**HBAE-** hemibloqueio anterior esquerdo  
**TV-** taquicardia ventricular  
**BSA-** bloqueio sinoatrial  
**EEF-** estudo eletrofisiológico  
**VE-** ventrículo esquerdo  
**SNC-** sistema nervoso central  
**PCR-** *polimerase chain reaction* ou reação de polimerase de cadeia  
**MHC-** *major histocompatibility complex* ou complexo maior de histocompatibilidade  
**GMPc-** guanosina monofosfato cíclico  
**AMPc-** adenosina monofosfato cíclico  
**BRE-** bloqueio de ramo esquerdo  
**SDM-** Serviço de Documentação Médica  
**SME-** Serviço de Métodos Especiais  
**LDL-** *low density lipoprotein* ou lipoproteína de baixa densidade  
**HDL-** *high density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade

**FE-** fração de ejeção

**NHANES I-** *First National Health and Nutrition Survey* ou Primeiro Inquérito Nacional de Nutrição e Saúde

**CIC-** Comissão de Investigação Científica

**CEP-** Comissão de Ética em Pesquisa

## **SUMÁRIO**

	<b>Páginas</b>
<b>1 <u>INTRODUÇÃO</u></b>	<b>2</b>
<b>2 <u>CONSIDERAÇÕES GERAIS</u></b>	<b>8</b>
2.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA DE CONDUÇÃO	9
2.2 A DOENÇA DE CHAGAS, A CARDIOPATIA CHAGÁSICA E A DISFUNÇÃO DO NÓDULO SINUSAL	12
2.2.1 Ciclo	12
2.2.2 Aspectos clínico-epidemiológicos e história natural da cardiopatia chagásica	13
2.2.3 Aspectos gerais da disfunção do nódulo sinusal	17
2.2.4 Anatomopatologia do nódulo sinusal e do sistema de condução na cardiopatia chagásica	22
2.3 PATOGENIA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	25
2.3.1 Lesão direta pelo <i>T. cruzi</i>	27
2.3.2 Lesão granulocítica	27
2.3.3 Alteração da microvasculatura	27
2.3.4 Alteração da matrix conjuntiva	28
2.3.5 Lesão da estrutura neural	28
2.3.6 Disfunção imunológica	30
<b>3 <u>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u></b>	<b>42</b>
3.1 ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS	43
3.2 EVIDÊNCIAS DA PRESENÇA DE ANTICORPOS CONTRA NEURORRECEPTORES MUSCARÍNICOS NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	47
<b>4 <u>OBJETIVOS</u></b>	<b>53</b>
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	53
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	53
<b>5 <u>CASUÍSTICA E MÉTODOS</u></b>	<b>55</b>
5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	56
5.2 EXAME CLÍNICO	59
5.3 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS	60
5.4 ELETROCARDIOGRAMA	61
5.5 ELETROCARDIOGRAMA DINÂMICO (SISTEMA HOLTER)	61
5.6 ECOCARDIOGRAMA UNI E BIDIMENSIONAL	63

<b>5.7 PESQUISA DA PRESENÇA DE ANTICORPOS (IGG) CIRCULANTES COM AÇÃO AGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS</b>	<b>64</b>
<b>5.8 DEFINIÇÕES</b>	<b>64</b>
5.8.1 Disfunção do nódulo sinusal	64
5.8.2 Disfunção ventricular	65
5.8.3 Clínica de insuficiência cardíaca	65
5.8.4 Presença de anticorpos IgG agonistas muscarínicos	66
5.8.5 Eletrocardiograma alterado	67
<b>5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>68</b>
<b>5.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b>	<b>69</b>
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>72</b>
<b>6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DA POPULAÇÃO ESTUDADA</b>	<b>72</b>
<b>6.2. CARACTERÍSTICAS DAS POPULAÇÕES DOS GRUPOS I E II</b>	<b>77</b>
6.2.1 Relação entre a disfunção do nódulo sinusal e as outras características da amostra da população estudada	83
<b>7 DISCUSSÃO</b>	<b>91</b>
<b>8 APLICAÇÕES CLÍNICAS</b>	<b>103</b>
<b>8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b>	<b>106</b>
<b>9 SUGESTÕES</b>	<b>110</b>
<b>10 CONCLUSÕES</b>	<b>112</b>
<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>114</b>
<b><u>ANEXO A</u> - QUESTIONÁRIO PADRÃO DO AMBULATÓRIO DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA</b>	<b>137</b>
<b><u>ANEXO B</u> - TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE ANTICORPOS AGONISTAS MUSCARÍNICOS NO SORO DOS PACIENTES CHAGÁSICOS</b>	<b>144</b>
<b><u>ANEXO C</u> - PEDIDO JUSTIFICADO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>147</b>
<b><u>ANEXO D</u> - TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E DA INSTITUIÇÃO - RESOLUÇÃO 196/96</b>	<b>148</b>
<b><u>ANEXO E</u> - CLASSIFICAÇÃO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA PELO CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA DE CHAGAS</b>	<b>149</b>
<b><u>ANEXO F</u> - ARTIGO REMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL</b>	<b>150</b>



*Ele tudo viu, previu e descreveu.*

**Almeida Prado**

## 1 INTRODUÇÃO

O protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) foi descoberto em 1907, pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas, o qual aventou a hipótese, grandiosa na época, de que Triatomas hematófagos, parasitados pelo protozoário, seriam responsáveis pela transmissão de uma doença ao homem. Em 1909, Chagas (1909) verificou o primeiro caso humano da enfermidade que levou seu nome. Seu feito foi único na história da medicina, pois um único pesquisador descobriu e descreveu o agente etiológico de uma enfermidade, seu vetor, ciclo doméstico e selvagem, clínica, história natural e considerações prognósticas. A acurácia de seus relatos, realizados numa época em que havia muito menos colaboração tecnológica, é fascinante.

Hoje, a doença de Chagas (DC), ou tripanossomíase americana, é reconhecida como uma parasitose crônica, endêmica em toda a América Latina, onde afeta 17,4 milhões de pessoas e deixa mais de 100 milhões (25% de todos os habitantes da América Latina) sob risco de contaminação, com aproximadamente 300.000 casos novos por ano (WHO, 2002; MONCAYO, 2003). No Brasil, onde a área endêmica corresponde a 42% da superfície territorial do país (DIAS, 1987), encontram-se mais de seis milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*. Em estudos transversais (no interior da Bahia, Minas Gerais, Paraíba, Piauí e Rio Grande do Sul) a prevalência da infecção chagásica variou de 4% a 71%, dependendo da faixa etária e da região avaliada (MAGUIRE et al., 1983; COURA et al., 1984; BARUFFA, ALCÂNTARA FILHO e AQUINO NETO, 1985).

Acredita-se que 10% a 40% dos pacientes soropositivos apresentem alterações eletrocardiográficas compatíveis com a cardiopatia chagásica crônica (CCC) (CASTRO

---

**FILHO e SILVEIRA, 1979; CAMARGO et al., 1984; MARSDEN, 1984; DIAS, 1993; SCHMUÑIS, 2000; WHO, 2002)** e, em algumas áreas, a prevalência dessa cardiopatia dentre os infectados pode chegar a 50% (**LARANJA et al., 1956; PRATA e MACEDO, 1984**). Estima-se que no Brasil existam mais de 191.000 cardiopatas chagásicos, sendo que 19.100 com quadro grave (**SCHMUÑIS, 2000**).

Apesar da incidência da DC ter diminuído nas últimas duas décadas, devido às campanhas de saúde pública para erradicação do vetor, do melhor controle de qualidade das transfusões de sangue e derivados e da melhoria das condições de moradia (**DIAS, 1987; DIAS e SCHOFIELD, 1998; WHO, 2002**), a questão prioritária hoje está voltada para o contingente de pessoas já infectadas, do qual uma parcela irá desenvolver a CCC, maior determinante de gravidade da doença (**LARANJA et al., 1956; MARSDEN, 1984**). Além de ainda existirem surtos isolados e do surgimento recente de novos focos na Amazônia, região de difícil aplicação de medidas de controle da doença (**COURA et al., 2002**), a partir do momento que a transmissão da DC for considerada totalmente erradicada, ainda teríamos, durante mais de 30 anos, milhares de pacientes cardiopatas necessitando de cuidados médicos (**DIAS, 2000a**).

Seus custos para a saúde pública e impacto social são imensos. A DC afeta pacientes jovens, durante a fase mais economicamente produtiva de suas vidas, e, nas zonas endêmicas, é a primeira causa de aposentadoria precoce (**SCHMUÑIS, 1994; WHO, 2002**). A carga econômica e de sofrimento humano representada pela DC é maior do que a da malária, da esquistossomose, da tuberculose e até das doenças comuns da infância (**DIAS, 1987**). Segundo Schmuñis (2000), o custo da implantação de marcapasso (MP), nos pacientes chagásicos portadores de disfunção do nódulo sinusal (DNS) com indicação de terapia elétrica (0,2% dos contaminados), seria de US\$ 19,1 milhões por ano. O prejuízo

---

devido às horas de trabalho perdidas por absenteísmo chegava a US\$ 625 milhões por ano, sem contar os custos do acompanhamento médico e dos benefícios previdenciários (**DIAS, 1987; DIAS e COURA, 1997; SCHMUÑIS, 2000**).

O coração é o órgão mais severa e freqüentemente afetado e a CCC constitui uma das principais causas de insuficiência cardíaca (IC), DNS e morte súbita nas áreas mais afetadas (**ELIZARI e CHIALE, 1993**). No Brasil, entre 1980 e 1990, a doença de Chagas foi responsável por 13,5% dos óbitos registrados por doenças infecciosas e parasitárias (cerca de 6000 óbitos/ ano), valor provavelmente subestimado (**SILVEIRA e REZENDE, 1994**).

O óbito nos pacientes crônicos deve-se primariamente a morte súbita (55% a 65%), a progressão da IC (20% a 25%) ou a complicações tromboembólicas (10% a 15%). Aproximadamente 15% dos óbitos relacionados a arritmias, em portadores de IC compensada ou não, são devido à bradiarritmias severas, secundárias a DNS, e 31% dos óbitos ocorrem em pacientes assintomáticos (**PRATA, LOPES e CHAPADEIRO, 1986**). Relatos sobre a modalidade do óbito variam amplamente, dependendo da população estudada e da duração do acompanhamento clínico (**LARANJA et al., 1956; BENCHIMOL et al., 1977; MOTA, 1990; ELIZARI e CHIALE, 1993; SCHMUÑIS, 2000**). A experiência reportada, recentemente, sobre a história natural da CCC, em populações ambulatoriais, incluindo amostragens urbanas e rurais, é bastante ilustrativa. Um grupo de Goiânia seguiu, por um período médio de  $7,9 \pm 3,2$  anos, 424 pacientes diagnosticados por sorologia positiva e anormalidades no eletrocardiograma (ECG) ou ecocardiografia bidimensional (ECO). A análise de regressão multivariável de Cox permitiu a identificação de seis preditores independentes de mortalidade, dentre eles a DNS, a qual foi classificada como preditor maior dentre outras variáveis (**RASSI**

---

**JUNIOR, RASSI, S. e RASSI, A., 2001).** Anteriormente, Laranja et al. (1956) também relataram esta associação entre DNS e mortalidade.

Apesar de sua prevalência e importância econômica e social, a DC ainda tem pouco elucidados seus mecanismos patogênicos. Isso gerou o interesse de um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), composto por profissionais do Serviço de Cardiologia, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF), e do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), do Centro de Ciências da Saúde (CCS), os quais formaram, em 1990, um núcleo de pesquisas sobre a DC. Esse grupo tem como objetivo estudar: 1) a utilidade dos métodos de exploração das lesões cardíacas na DC e sua eficácia em identificar, precocemente, os danos cardíacos e nervosos; 2) o padrão de evolução destes danos e suas diferenças em relação a outras formas de miocardiopatia; 3) a eficácia do tratamento e quais pacientes se beneficiam de cada modalidade terapêutica e 4) os mecanismos etiopatogênicos envolvidos na fase crônica da cardiopatia chagásica, para auxiliar no desenvolvimento de novos métodos terapêuticos e de avaliação prognóstica.

No contexto deste último objetivo é que se insere o presente trabalho, o qual foi desenhado para tentar identificar uma relação entre os distúrbios da formação e condução do impulso elétrico cardíaco e a presença de alguns anticorpos na fase crônica da doença. O estudo aborda a possibilidade de uma associação entre a disfunção extrínseca (autônoma) do nódulo sinusal (NS) e a presença de anticorpos IgG com ação agonista de receptores de neurotransmissores muscarínicos M2 (AcM2), os quais poderiam deprimir a eletrogênese e a condução do estímulo cardíaco, levando a um quadro de DNS. No entanto, existe a possibilidade de que a produção destes anticorpos seja apenas uma resposta do sistema imune do hospedeiro aos antígenos teciduais, liberados após sua destruição pelo *T. cruzi*.

Neste caso, estes anticorpos seriam apenas marcadores desta lesão (epifenômenos) e apareceriam concomitantemente a DNS, de forma proporcional ao grau de disfunção ventricular, *status* clínico e idade do paciente (LIMAS, 1997). Sendo assim, este estudo tem como objetivo maior avaliar, por meio de exames não-invasivos, se a presença de AcM2 está associada à disfunção nodal na CCC e se esta relação é independente da idade e da presença de disfunção ventricular e de clínica de IC.

Este projeto é inovador ao procurar definir a prevalência, ainda desconhecida nesta população de pacientes chagásicos, da DNS e dos AcM2. Inova ainda ao desenvolver, concomitantemente, modelo experimental em animais, visando entender como a IgG altera a eletrogênese e o distúrbio na condução cardíaca. Com isso, permite um trabalho de cooperação entre equipes de pesquisa biológica e clínica, envolvendo três unidades da UFRJ (IBCCF; Faculdade de Medicina e HUCFF). Na unidade hospitalar (Serviço de Cardiologia) encontram-se os casos índices, na unidade de ensino estão os estudantes de graduação e de pós-graduação envolvidos no projeto e, finalmente, no IBCCF acha-se a infra-estrutura para a realização dos estudos moleculares.

*O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã.*

**Leonardo Da Vinci**

---

## **2 CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Para facilitar a compreensão do papel da autoimunidade e da disautonomia, como peças do quebra-cabeça formado pela patogênese da DNS na DC, primeiro será feito um resumo da anatomofisiologia cardíaca de interesse para este estudo, seguido de uma revisão sobre os pontos principais da DC e da DNS ocorrendo nesta entidade nosológica. Posteriormente então serão descritas as hipóteses atuais sobre a patogenia da CCC, assunto de grande controvérsia e no qual se insere o tema desta dissertação. Esta revisão teve como objetivo principal buscar na literatura evidências científicas envolvendo a autoimunidade e a disautonomia na patogênese da DNS, assim como, pesquisar, em livros textos e em artigos científicos, indícios de similaridades entre a patogênese da DC e da DNS.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no MEDLINE e no LILACS, através da BIREME e do PUBMED, nos últimos 50 anos, utilizando as seguintes palavras chave:

- Em português: doença de Chagas / anticorpos / mimetismo molecular / disfunção ou síndrome do nóculo sinusal / receptores muscarínicos / disautonomia.
- Em inglês (key words): Chagas' disease / antibodies / molecular mimicry / sick sinus syndrome / muscarinic receptors / autonomic dysfunction.

Foram selecionados os artigos escritos em português, espanhol e inglês. Serão apresentados, a seguir, os achados mais significativos dessa revisão.



## 2.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA DE CONDUÇÃO

O NS é uma estrutura músculo-vásculo-nervosa, envolvida por tecido fibroelástico, situada perto da junção entre a veia cava superior e o átrio direito. Seus limites anatômicos são ainda pouco definidos, mas englobam uma zona de, aproximadamente, 7,5 a 10 mm x 1,5 a 4 mm (**FERRER, 1973; BOINEAU et al., 1988**).

O NS compõe-se de um ninho principal de células MP, transicionais (T) e musculares, que envolve uma artéria central, a artéria do NS. As células MP (células P, devido a sua aparência pálida na microscopia eletrônica) têm a propriedade de se despolarizar espontaneamente. Já as células T são responsáveis pela distribuição do estímulo e por barrar a entrada de impulsos ectópicos atriais, de modo que as células P não fazem contato direto com células musculares.

Sua parte muscular é formada por fibras estriadas, estendendo-se para o miocárdio atrial e a veia cava superior. A ligação entre o NS e o nódulo atrioventricular (NAV) é feita pelo próprio miocárdio atrial, mas a condução do estímulo se faz preferencialmente pelos tratos internodais, formados por bandas musculares e células de Purkinje (**JAMES, 1963; LEGATO, 1973; BENCHIMOL et al., 1982**).

Além do ninho principal, parece haver outros, contendo células com frequências de despolarização mais lentas, que servem como segurança, no caso de falha do MP principal (**WOLBRETTE e NACCARELLI, 2000**).

A irrigação sanguínea é variável. Em aproximadamente 65% dos pacientes a artéria do NS se origina da artéria coronária direita. Nos outros 30 a 35% é ramo da artéria circunflexa. Em 4% dos casos as duas artérias dão origem à artéria do NS. (**ANDERSON, K., HO e ANDERSON, R., 1979; BUSQUET et al., 1094; BERDAJS, PATONAY e**

**TURINA, 2003).**

A inervação do NS é intensa, com grande quantidade de troncos nervosos e células ganglionares em torno do nódulo. A inervação provém dos sistemas nervosos simpático (SNS) e parassimpático (SNP), os quais são influenciados por centros reguladores no hipotálamo e córtex cerebral. Os corpos dos neurônios pré-ganglionares de ambos se relacionam quimicamente com os pós-ganglionares por meio do neurotransmissor acetilcolina. O mediador entre os neurônios pós-ganglionares e os efetores, no caso do SNP, continua sendo a acetilcolina, enquanto que no caso do SNS é a epinefrina ou norepinefrina (**GRUPI e ARCÊNIO, 1999**).

Os neurônios pré-ganglionares simpáticos estão localizados no corno lateral da medula espinhal (trato intermédialateral) e seus axônios fazem sinapse com células gangliônicas paravertebrais, que formam o tronco simpático. Deste saem os nervos que dão origem ao plexo cardíaco, responsável pela inervação das células cardíacas musculares e nervosas. Estas fibras influenciam, principalmente, a função miocárdica ventricular (receptores  $\beta_1$ ) e o tônus coronariano (receptores  $\alpha$ ).

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos se originam do tronco cerebral (medula oblongata). Eles chegam ao coração através do nervo vago e fazem sinapse com as células pós-gangliônicas, na base dos ventrículos e próximo ao tecido de condução, para daí inervar os plexos cardíacos profundos do átrio, NS e NAV, a porção inicial do sistema de condução ventricular, as artérias coronárias e alguns miócitos (**IOSA, 1994**).

No coração humano normal existem receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos, receptores  $M_2$ -muscarínicos e, possivelmente, receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pré-juncionais. Os receptores muscarínicos têm três alças internas, três externas e sete domínios transmembrana. Os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos estão distribuídos de forma quase uniforme pelo coração, enquanto os receptores  $M_2$ -muscarínicos estão presentes em maior

---

quantidade nos átrios que nos ventrículos. Por outro lado, pouco se sabe sobre a distribuição e função dos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos no coração.

O estímulo dos receptores  $M_2$ -muscarínicos inibe a atividade da adenilato ciclase e estimula a da fosfolipase. Através da ativação da proteína G inibitória ( $G_i$ ), ele leva à abertura de um tipo específico de canal de potássio, gerando um fluxo de saída destes íons da célula e aumentando a negatividade intracelular. A maior diferença de cargas entre o intra e o extracelular causa uma diminuição da frequência de despolarização espontânea da célula MP, já que ela levará mais tempo para atingir o limiar de despolarização espontânea e deflagrar o potencial de ação.

A estimulação vagal provoca uma redução da frequência de disparo sinusal, lentificação da condução intranodal e sinoatrial e encurtamento do período refratário efetivo, combinação de fatores que leva à diminuição da frequência cardíaca (FC), mas também pode iniciar e perpetuar arritmias. Já a inibição do canal de cálcio tem efeito depressor na contratilidade miocárdica (principalmente atrial, pois a inervação vagal ventricular é pequena) e na condução atrioventricular (AV), onde a acetilcolina reduz a velocidade de condução, além de aumentar o período refratário efetivo, diminuindo assim a resposta ventricular. O efeito inotrópico negativo da acetilcolina se deve também a uma ação inibitória pré-juncional nos terminais simpáticos. Como o estímulo  $\beta$ -adrenérgico tem efeito oposto ao muscarínico, o balanço entre os componentes simpático e parassimpático influencia a velocidade da despolarização espontânea diastólica (fase 4 do potencial de ação) e a refratariedade das células P, podendo mudar o MP principal, além de alterar as propriedades ventriculares e do NAV (STRAUSS, PRYSTOWSKY e SCHEINMAN, 1977; GUYTON e HALL, 1996; LANDSBERG e YOUNG, 1998). Situações patológicas, como IC e uso de fármacos (como  $\beta$ -bloqueadores), alteram a distribuição dos  $\beta$ -receptores, enquanto os receptores muscarínicos são pouco afetados (BRODDE et al.,

2001).

Em indivíduos normais em repouso, descargas eferentes vagais intensas mantêm a FC entre 60 e 70 batimentos por minuto (bpm) e a duração do intervalo RR flutua levemente, de acordo com a variação da atividade vagal, modulada pela frequência e profundidade da respiração e por estímulos externos. No repouso há pouca atividade simpática e a concentração de catecolaminas circulantes é baixa, mas quando o paciente aumenta o esforço físico ou mental, a frequência de disparo do nervo vago diminui e o SNS passa a comandar o ritmo cardíaco. Após o fim do esforço, a recuperação da FC no primeiro minuto é feita, quase que exclusivamente, pela reativação do SNP e só posteriormente ocorre a redução da atividade simpática (ECKBERG, DRABINSKY e BRAUNWALD, 1971; MACIEL, 1986).

## 2.2 A DOENÇA DE CHAGAS, A CARDIOPATIA CHAGÁSICA E A DISFUNÇÃO DO NÓDULO SINUSAL

### 2.2.1 Ciclo

A DC é uma parasitose transmitida pela inoculação do protozoário flagelado *T. cruzi*, contido nas fezes ou urina de insetos hemípteros da família *Reduviidae* (como o triatomíneo *Triatoma infestans*), na circulação do hospedeiro mamífero, dentre eles o homem e animais selvagens ou domésticos. O parasita penetra no organismo através de membranas mucosas ou de pele lesada pela coçadura, provocada pela mordida do inseto, que defeca simultaneamente à mordida para sugar o sangue. A seguir, o *T. cruzi* invade e se

---

multiplica dentro das células do hospedeiro (como macrófagos, fibroblastos e células epiteliais) e, após o rompimento destas, invade células vizinhas ou atinge a circulação sanguínea, espalhando-se pelo organismo. O tropismo preferencial por fibras musculares e nervosas, justifica o freqüente acometimento da musculatura e do sistema de condução cardíacos, responsável pela CCC (CHAGAS, 1909; LARANJA et al., 1956; ROSENBAUM, 1964).

Com a introdução do homem no habitat do triatomíneo, que teve boa adaptação ao tipo de moradia humana encontrada em regiões de baixa renda, a doença tornou-se endêmica, alastrando-se pelos grandes centros, devida à intensa migração em busca de trabalho (WHO, 2002).

Também são conhecidos outros meios de transmissão, como o transplacentário, transfusional, digestivo, acidental e por órgãos transplantados (WHO, 2002).

## **2.2.2 Aspectos clínico-epidemiológicos e história natural da cardiopatia chagásica**

### **2.2.2.1 Fase aguda**

A fase aguda, diagnosticada em apenas 1 a 2 % dos casos, se caracteriza por um quadro clínico normalmente pobre (muitos nem apresentam sintomas) e altos níveis de parasitemia. O ECG está alterado em apenas 50% dos pacientes, quando mostra sinais do acometimento cardíaco, como taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau, baixa voltagem do complexo QRS e alterações primárias da repolarização ventricular. No entanto, 70% a 80% dos casos evoluem com algum aumento da área cardíaca, visível no ECO ou na radiografia de tórax (CHAGAS, 1916; PEDROSA, 1987; DIAS, 1989; TANOWITZ, KIRCHHOFF e SIMON, 1992; RASSI, A., RASSI JUNIOR e RASSI,

G., 2000; WHO, 2002).

No entanto, esta fase costuma ser benigna, com uma letalidade menor que 5%, evoluindo em quatro a oito semanas para a normalização dos parâmetros clínicos e laboratoriais, mesmo sem tratamento, à medida que os parasitos desaparecem do sangue periférico e aumentam os níveis de anticorpos IgG anti-*T. cruzi*, o que marca o início da fase indeterminada (SCHMUNIS, 1994). Acredita-se que os níveis de parasitemia caem como consequência de um equilíbrio entre o parasita e a resposta imunológica do hospedeiro. A fase aguda pode recidivar em caso de imunodepressão, por doença ou medicação, mas não há reativação no caso de reinfestações.

A presença de IC congestiva e alterações eletrocardiográficas, como bloqueios de ramo e extrassistolia polimórfica freqüente, principalmente em pacientes de baixa idade, piora o prognóstico, assim como certas cepas do *T. cruzi* (ROSENBAUM, 1964; DIAS, 1982 e 1987).

#### 2.2.2.2 Fase indeterminada

A fase indeterminada se caracteriza pela ausência de sintomas ou de alterações eletrocardiográficas, radiográficas (do tórax, esôfago e cólon) ou ecocardiográficas (WHO, 2002). No entanto, não existe cura e a infecção permanece ativa. Aproximadamente 50% a 70% dos indivíduos infectados permanecerão assintomáticos o resto de suas vidas e sua mortalidade é a mesma da população geral. Por outro lado, estudos da função autonômica demonstraram alterações, tanto simpáticas quanto parassimpáticas, mesmo neste pacientes (ROSENBAUM, 1964; GALLO JUNIOR et al., 1987; WHO, 2002).

Por outro lado, alguns evoluem para a forma crônica (cardíaca, digestiva ou mista), ao longo de, em média, 10 a 20 anos, com 2% a 5% dos pacientes tornando-se sintomáticos a

cada ano.

### **2.2.2.3 Forma crônica**

Esta fase se caracteriza pela presença de sintomas (digestivos, nervosos ou cardíacos) ou alterações radiográficas ou no ECG e ECO (**WHO, 2002**). O quadro clínico da forma crônica cardíaca pode variar desde casos assintomáticos (com discretas anormalidades eletrocardiográficas) até casos com IC severa, episódios tromboembólicos, arritmias malignas e bloqueios de condução, levando à morte súbita. A DC é a primeira causa de IC e acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico nas zonas endêmicas (**ROSENBAUM, 1964**).

A CCC difere das demais cardiopatias por apresentar um quadro de congestão sistêmica, conseqüente à precoce, freqüente e muitas vezes intensa depressão do desempenho ventricular direito (**ACQUATELLA e SCHILLER, 1988; MARIN-NETO et al., 1988 e 1997, MARIN-NETO e ANDRADE, 1991**). Semiologicamente observa-se, durante a sua evolução, uma elevada prevalência de hipotensão arterial e bradicardia sinusal, nem sempre proporcional à idade, extensão da lesão cardíaca ou *status* clínico-funcional do paciente, sugerindo uma instabilidade autonômica (**AMORIM et al., 1968a; 1968b; PALMERO, CAEIRO E IOSA, 1979, 1980 e 1981; CAEIRO IOSA e PALMERO, 1981; MARIN-NETO et al., 1997; DIAS, 2000b; RIBEIRO et al., 2001; BRAGA et al., 2006**).

O dano miocárdico na DC se instala insidiosamente num coração já portador de distúrbios da formação e condução do impulso, sendo mais grave e rápida a evolução a partir da classe funcional III do New York Heart Association. Um quadro clínico típico da CCC é o de uma cardiopatia arritmogênica, com um coração irritável, que se intoxica

---

facilmente por digitálicos (**AMORIM et al., 1968b; ÁLVARES, 1985; VALENTE, OMAIS e PIMENTA, 1998; SCHMUÑIS, 2000**).

O ECG reflete o dano cardíaco fibrótico, multifocal e difuso, freqüentemente mostrando bloqueios de ramo, aumento do tempo de condução intra-atrial, AV e intraventricular, alterações da onda Q e do segmento ST-T, extrassistolia atrial (ESA) e ventricular (ESV), flutter ou fibrilação atrial (FA). O bloqueio de ramo direito (BRD), sozinho ou acompanhado de hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE), é o defeito de condução mais freqüentemente encontrado e típico da CCC, sendo sua principal causa nas zonas endêmicas. A arritmia mais comum é a ESV, freqüentemente repetitiva e multiforme, isolada ou não. Episódios de taquicardia ventricular (TV), de duração variável, são comuns e sua freqüência aumenta com a atividade física. A TV sustentada, que pode ser polimórfica, não é rara, mesmo em pacientes sem cardiomegalia, podendo degenerar para fibrilação ventricular e levar à morte súbita como primeira manifestação da doença (**ROSENBAUM, 1964; ELIZARI e CHIALE, 1993**). A bradicardia sinusal e os bloqueios sinoatriais (BSA) também são freqüentes. Estudos mostram que a FC do paciente chagásico tende a ser menor que a da população em geral e estes pacientes, freqüentemente, apresentam incompetência cronotrópica (**PALMERO, CAEIRO e IOSA, 1981; BRAGA et al., 2006**). A FA com baixa resposta ventricular é comum em casos mais avançados, assim como o BAV, completo ou não (**ROSENBAUM, 1964**).

Em estudos transversais (**MAGUIRE et al., 1983; COURA et al., 1984; BARUFFA, ALCÂNTARA FILHO e AQUINO NETO, 1985**) as anormalidades eletrocardiográficas eram significativamente mais freqüentes no pacientes soropositivos que nos negativos, chegando a 53% dos infectados e até 9,6 vezes mais freqüente nos soropositivos, sendo que as anormalidades mais comuns eram distúrbios da condução AV, ESV e bloqueios de ramo. Sua freqüência era maior nos homens e aumentava com a idade.



A mortalidade, num estudo onde Porto (1964) acompanhou 503 pacientes atendidos numa clínica por seis anos, foi de 21,6% nos pacientes com alterações eletrocardiográficas compatíveis com a CCC, sendo que o óbito ocorria em torno dos 45 anos, enquanto que a mortalidade nos indivíduos com ECG normal foi de apenas 6,4%. As alterações mais frequentes no grupo com maior mortalidade foi BAV de 2º e 3º graus e arritmias ventriculares complexas. No entanto, não houve ajuste para idade e a população atendida era selecionada. Também se observou que a má qualidade da atenção à saúde, o sexo masculino e idade avançada influenciavam negativamente a sobrevivência de pacientes com CCC (PUGLIESSE e LESSA, 1976; SILVEIRA, 1986; DIAS, 1997). Já nos estudos de Dias (1982), após um acompanhamento de 115 pacientes por 27 anos, a prevalência da CCC foi de 56,5%, ocorrendo geralmente na 2ª década após a infecção, sendo o óbito devido à morte súbita ou IC descompensada, geralmente na 3ª década de vida. A precocidade da infecção parecia aumentar o risco de CCC. Maguire e Hoff (1987), num estudo longitudinal prospectivo, acompanharam 431 pacientes soropositivos e 586 negativos por sete anos. Observaram que a estimativa da taxa de risco (risco relativo) de mortalidade, ajustada para a idade, do grupo soropositivo em relação ao grupo soronegativo, foi de 7,3 ( $p=0,0001$ ) para aqueles com BRD, 7,6 ( $p=0,0002$ ) para aqueles com ESV polimórficas frequentes e 12,7 ( $p<0,0001$ ) para os que apresentavam ambos os tipos de alterações eletrocardiográficas. Os pacientes soropositivos com ECG normal tinham expectativa de vida igual a da população soronegativa.

### **2.2.3 Aspectos gerais da disfunção do nódulo sinusal**

A bradicardia sinusal é normal durante o sono e em indivíduos com predominância do tono vagal, constitucional ou adquirida (como atletas), mas quando a FC falha em

---

aumentar em resposta aos estímulos externos, como esforço, dor, excitação ou medo, está caracterizado um quadro de DNS.

Desde 1909, há relatos de Laslett (1908) de episódios clínicos compatíveis com o diagnóstico de DNS. No entanto, a definição de doença do NS como uma síndrome clínica, só ocorreu quando Short (1954) descreveu casos de síncope secundários a períodos de taquiarritmia alternados com bradicardia, a síndrome bradicardia-taquicardia ou bradi-taqui. Posteriormente, Lown (1967) relatou um defeito na produção e condução do estímulo sinusal ao átrio, criando o termo “sick sinus syndrome”. Outros nomes, como disfunção ou doença sinoatrial também são encontrados.

Por definição, a DNS é uma arritmia com FC insuficiente para manter as necessidades fisiológicas do organismo, para cada situação de demanda metabólica. O mecanismo básico responsável é a falha na formação ou na condução do impulso elétrico sinusal. Embora não exista um limite inferior definido, na prática considera-se uma FC < 50 bpm, em um indivíduo não condicionado, como sugestivo de DNS, principalmente quando a FC não aumenta em resposta a uma maior demanda do organismo, ou seja, se comporta como uma bradicardia inapropriada (PIMENTA e VALENTE, 2003). Se o paciente apresenta sintomas está caracterizada uma doença do NS.

A inadequação da função do NS pode se manifestar por uma ou mais das seguintes evidências eletrocardiográficas:

- bradicardia sinusal espontânea, persistente e inapropriada;
- parada sinusal por curto intervalo, durante o qual nenhum ritmo de escape assume;
- longo período de parada sinusal sem ritmo de escape, resultando em assistolia (quando arritmias ventriculares podem ser deflagradas), ou com escape atrial ou juncional comandando a FC;
- FA paroxística ou crônica, com baixa resposta ventricular, ou alternância entre

- 
- taquiarritmias atriais (rápidas e paroxísticas) e períodos de ritmo atrial ou ventricular lento, o que constitui a síndrome bradicardia- taquicardia ou bradi-taqui;
- incapacidade do coração em reassumir o ritmo sinusal após uma cardioversão elétrica;
  - episódios de bloqueio da condução sinoatrial não relacionado ao uso de drogas
- (FERRER, 1973).**

Podem ocorrer outras anormalidades associadas à DNS, notadamente a alta incidência de distúrbios da condução AV e intraventricular. É evidente que episódios de bradicardia sem um ritmo de escape são resultado de um extenso processo patológico de base, afetando todo o sistema de condução cardíaco.

A presença de alterações da formação e condução do impulso elétrico cardíaco na DC é conhecida desde 1922 (**CHAGAS e VILLELA, 1922**). Posteriormente, Brasil (**1965**) assinalou a importância da bradicardia sinusal inapropriada na CCC e Benchimol et al. (**1977**) observaram a presença de DNS em 52% dos 17 pacientes sintomáticos, com e sem dilatação cardíaca, submetidos ao registro do tempo de recuperação do nódulo sinusal. Pimenta, Miranda e Pereira (**1983**) realizaram estudo eletrofisiológico (EEF) em 44 pacientes chagásicos assintomáticos e encontraram sinais de DNS em 8 (18,1%) pacientes, alteração da condução AV em 17 (41,4%) pacientes e disfunção binodal em 19 (43,1%) casos. Maia et al. (**1983**) encontraram dados eletrofisiológicos de distúrbios da função sinusal (aumento do tempo de recuperação do NS) em 27,5% e perissinusal (aumento do tempo de condução sinoatrial) em 34,6% de 31 chagásicos estudados. Sgammini (**2002**), em revisão recente, chamou a atenção para o fato de que, no grupo de pacientes chagásicos acompanhados por ele, a disfunção do nódulo sinusal é precoce e freqüente. A suspeita de DNS estava presente em 56% dos pacientes com disfunção leve do ventrículo esquerdo (VE) e em 84% daqueles com dilatação cardíaca. O diagnóstico foi comprovado em 46%

dos pacientes dilatados, em 9,2% daqueles com disfunção ventricular leve e em 2% daqueles apenas com sorologia positiva. O componente taquicárdico estava presente em apenas em 15% dos pacientes afetados, enquanto a síndrome bradi-taqui foi encontrada em 5%.

Num estudo utilizando a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua (Holter), em 200 pacientes chagásicos crônicos assintomáticos e oligossintomáticos, com alterações eletrocardiográficas compatíveis com a CCC, observou-se que episódios de bradiarritmias estavam presentes em 12% dos casos, sendo BAV de 2º grau em 7%, DNS em 4,5% e BAV de 3º grau em 0,5% (**RASSI JUNIOR, RASSI, G. e RASSI, A., 1995**). Já em portadores de miocardiopatia chagásica de grau moderado ou severo sintomáticos, Gizzi et al. (1976), avaliando 30 pacientes, diagnosticaram a DNS em oito pacientes, bloqueio intra-atrial em três, disfunção do NAV em 13 e doença binodal em 14 pacientes. Outros trabalhos, utilizando EEF, relataram prevalências de até 68,7% (**BRASIL, 1965; ANDRADE, 1982; BENCHIMOL et al., 1982**). A DNS na CCC pode ser extrínseca, por disfunção autonômica ou ação de drogas, ou intrínseca, devido à lesão do tecido nervoso e muscular cardíaco pela cardite chagásica (**ÁLVARES, 1985; MARIN-NETO, SIMÕES e SARABANDA, 2000; SCHMUÑIS, 2000**). Nas áreas endêmicas, a DC é uma das principais causas de DNS (**PORTO, 1964; DIAS, 1982**).

A apresentação clínica da DNS na CCC pode ser polimórfica e intermitente, variando desde a forma assintomática até casos graves (com síncope e morte súbita), nem sempre proporcionais às alterações eletrocardiográficas. Frequentemente os pacientes têm dificuldade de relatar os sintomas, devido a sua natureza frustra, que são, às vezes, interpretados como conseqüências da idade.

Nos casos com bradicardia discreta, os pacientes são totalmente assintomáticos ou podem apresentar fadiga, dor muscular, fraqueza, tonturas, irritabilidade, vertigem e déficit

de memória, mas quando existem pausas prolongadas, com falha dos marcapassos de escape, aparecem síncope ou pré-síncope, parestias, desorientação, distúrbios do sono, dificuldades da fala, delírio e até crises convulsivas ou edema agudo de pulmão, mais raramente. Os quadros de síncope, pré-síncope, oligúria e alteração gastrointestinal ou do estado mental são mais comuns em idosos, que já apresentam insuficiência vascular pela aterosclerose, dificultando o diagnóstico diferencial com AVE e doenças senis. Os sintomas são secundários a hipoperfusão cerebral e muscular, devido ao baixo débito pela bradicardia, e a má perfusão periférica causa intolerância aos esforços e fadiga. A DNS também pode levar ao surgimento, ou agravamento, da disfunção miocárdica e, mais raramente, à angina de peito e fibrilação ventricular. Já os pacientes com síndrome braditáqui queixam-se de palpitação ou das complicações do tromboembolismo (que ocorre em aproximadamente 16% dos casos), como AVE, relatado em 5% a 10% dos pacientes, e isquemias de membros e outros órgãos (**RUBENSTEIN et al., 1972; FAIRFAX, LAMBERT e LEATHAM, 1976; BENCHIMOL et al., 1982; NIEMINSKI, KAY e RUBIN, 1984; WOLBRETTE e NACCARELLI, 2000; PIMENTA e VALENTE 2003; OLGIN e ZIPES, 2005**).

Os pacientes mais sintomáticos são os que, freqüentemente, têm mais alterações nos testes de função sinusal, invasivos ou não. No entanto, o quadro mais comum é a presença de sintomas não documentados pelo ECG, sendo algumas vezes necessários testes provocativos para estabelecer a correlação clínica. Em pacientes com queixas sugestivas de DNS, como idosos com bradicardia sinusal sem uso de medicação ou com FA com baixa resposta ventricular, o nível de suspeição é alto (**BENCHIMOL et al., 1982; PIMENTA e VALENTE, 2003**).

A DNS é pouco dominada pelos clínicos. Freqüentemente os pacientes são investigados para patologias do sistema nervoso central (SNC) ou rotulados como

---

portadores de sintomas psicogênicos, já que, muitas vezes, não é possível o diagnóstico eletrocardiográfico no setor de pronto-atendimento, principalmente nos casos com manifestações paroxísticas. Seus sintomas são secundários à falha, tanto do MP sinusal quanto dos de escape, em assumir o ritmo cardíaco, sugerindo uma patologia que afeta, de modo variável, todo o sistema de geração e condução do impulso elétrico (**RUBENSTEIN et al., 1972; MANDEL e LAKS, 1974**).

#### **2.2.4 Anatomopatologia do nódulo sinusal e do sistema de condução na cardiopatia chagásica crônica**

Na fase aguda, a miocardite chagásica se caracteriza pela presença maciça de parasitos intracelulares, com uma evidente relação entre o número de células parasitadas e a intensidade das lesões inflamatórias, as quais são inicialmente focais, mas que tendem a evoluir para a confluência. Também há dano e necrose as células não parasitadas, pela inflamação, anóxia ou citotoxicidade. O rompimento das células infectadas gera uma inflamação focal mononuclear com liberação de mediadores inflamatórios quimiotáticos. Dentro de duas a três semanas a composição do infiltrado celular muda, com o aparecimento de leucócitos polimorfonucleares, na maioria neutrófilos e alguns eosinófilos, e a detecção de imunocomplexos e necrose celular. São observados linfócitos e macrófagos em íntimo contato com miócitos, além de agregados de plaquetas e microtrombos nos capilares. A reação inflamatória pode ser atenuada por antiinflamatórios e imunossupressores, o que sugere envolvimento do sistema imune, e tende a desaparecer com a queda da parasitemia (**ANDRADE, 1982 e 1991; ANDRADE et al., 1994**).

Já na fase crônica a cardiopatia chagásica se caracteriza por uma miocardite crônica ativa, fibrosante e multifocal. A intensidade da reação inflamatória não é proporcional à

intensidade da presença do parasito. Além disso, predominam células mononucleares, freqüentemente aderidas aos miócitos, causando miocitólise e fibrose intersticial, intensos e concomitantes, o que sugere um processo em evolução permanente.

As lesões inflamatórias têm a mesma aparência daquelas causadas por hipersensibilidade retardada e o aparecimento de arteriolite necrotizante faz lembrar outras patologias associadas à hipersensibilidade mediada por células, como tireoidite crônica, collagenoses e leishmaniose (ANDRADE, S. e ANDRADE, Z., 1968; ANDRADE, 1983; ANDRADE et al., 1991).

O processo inflamatório afeta tanto o miocárdio quanto o tecido nervoso do coração, o qual é lesado ao nível: dos plexos cervicotorácicos, dos gânglios nervosos intracardíacos e inervação autonômica local, do tecido sinusal e perissinusal e do sistema de condução atrioventricular, gerando alterações na geração e condução do estímulo (AMORIM et al., 1968b; ANDRADE, S. e ANDRADE, Z., 1968; ANDRADE et al., 1978; ANDRADE, 1982; DIAS, 2000b; JAMES, ROSSI e YAMAMOTO, 2005). Estes tecidos apresentam sinais de uma lesão cicatricial, com extrema escassez ou ausência de parasitos intracelulares, infiltração inflamatória de predominância linfocitária e intensa condensação do estroma fibroso, com conseqüente atrofia do nódulo e fragmentação, afinamento e desaparecimento das fibras específicas, além de ectasias vasculares e substituição adiposa. Muitas vezes o NS pode parecer um simples nódulo fibroso. Num estudo de Jorge, Modesto e Carvalhal (1970) o número de neurônios cardíacos estava diminuído em chagásicos crônicos, ao contrário de corações de pacientes normais ou com cardiopatia reumática ou lúpica, numa proporção de 28%. Existe a hipótese de que a intensa circulação de parasitos, na fase aguda, seria a responsável pela alta freqüência de lesões nos segmentos do sistema de condução localizados nas cavidades direitas (NS, NAV e ramo direito do feixe de His), os quais são mais superficiais e, por conseqüência, mais expostos à

---

ação do parasita (SGAMMINI, 2002).

Também são encontrados hipertrofia da média, espessamento fibroso intimal da artéria sinusal e destruição das fibras musculares atriais, as quais são substituídas por tecido fibroso (mais evidente no átrio direito que no esquerdo), com infiltração adiposa focal.

Embora no NS existam poucas evidências de inflamação ativa, o mesmo não ocorre em outras partes do coração, onde se encontram infiltrados celulares, congestão e edema, além de fibrose intersticial. A lesão miocárdica focal leva ao aparecimento de áreas de adelgaçamento, responsáveis pela formação de aneurismas, como é comum na ponta do ventrículo esquerdo. As lesões da musculatura papilar prejudicam sua função, predispondo ao surgimento de insuficiência mitral, agravada pela dilatação das câmaras cardíacas (ANSELMÍ et al., 1966; GUIMARÃES, 1968; MELLO DE OLIVEIRA, OLIVEIRA e JOBERLE, 1972; DEMOULIN e KULBERTUS, 1978; ANDRADE et al., 1978 e 1988; ANDRADE, 1982 e 1991; DÁVILA, ROSSELL e BELLABARBA, 2002).

As zonas fibróticas atriais alteram o período refratário funcional e diminuem a velocidade de propagação do impulso, favorecendo o movimento de círculo da FA e do flutter (ANSELMÍ et al., 1966; MELLO DE OLIVEIRA, OLIVEIRA e JOBERLE, 1972; DEMOULIN e KULBERTUS, 1978; ANDRADE, 1982). As pontes sinoatriais também estão freqüentemente lesadas, facilitando o fenômeno de reentrada, da mesma forma que as cicatrizes, lesões necróticas ou inflamatórias da parede atrial. O MP juncional pode falhar em assumir o comando do ritmo de escape, devido não somente às lesões locais, mas também às lesões dos gânglios intracardíacos (EVANS e SHAW, 1977; THERY et al., 1977; DEMOULIN e KULBERTUS, 1978).



### 2.3 PATOGENIA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Embora na fase aguda a cardiopatia chagásica seja uma miocardite secundária a presença do parasita, a patogenia das lesões da fase crônica, quando quase não se encontram parasitas no sangue e nos tecidos, é um assunto bastante controverso (SCHMUÑIS, 1987; TARLETON e ZHANG, 1999; STERIN-BORDA e BORDA, 2000; KIERSZENBAUM, 2005). Também ainda não foram totalmente elucidados os mecanismos que determinam a evolução da forma indeterminada para a crônica, sua gravidade e a apresentação clínica em cada paciente. De qualquer modo, a doença parece evoluir de forma lenta, mas contínua e cumulativa, sendo o coração lesado desde as fases iniciais, mas com o paciente mantendo-se assintomático até que uma grande quantidade de tecido miocárdico e nervoso tenha sido comprometida (MARIN-NETO, SIMÕES e SARABANDA, 1997). A variabilidade das formas clínicas entre os pacientes e regiões, o longo período latente e a discrepância entre a parasitemia e a severidade da doença representam desafios neste campo de estudo (BRENER, 1994; DIAS, 1997).

Existem seis hipóteses envolvidas na patogenia da CCC, todas elas podendo causar alterações da função sinusal: 1) lesão direta do tecido cardíaco pelo *T.cruzi*; 2) ação granulocítica contínua; 3) lesão da microvasculatura; 4) lesão da matriz extracelular; 5) lesão da estrutural neural cardíaca e 6) disfunção imunológica. Longe de se anularem, elas formam um conjunto de fatores sobrepostos, compondo o perfil histopatológico de cada paciente na fase crônica (figura 1). As quatro primeiras serão relatadas de forma resumida, enquanto que as duas últimas receberão maior atenção, visto que têm íntima relação com o assunto desta dissertação.

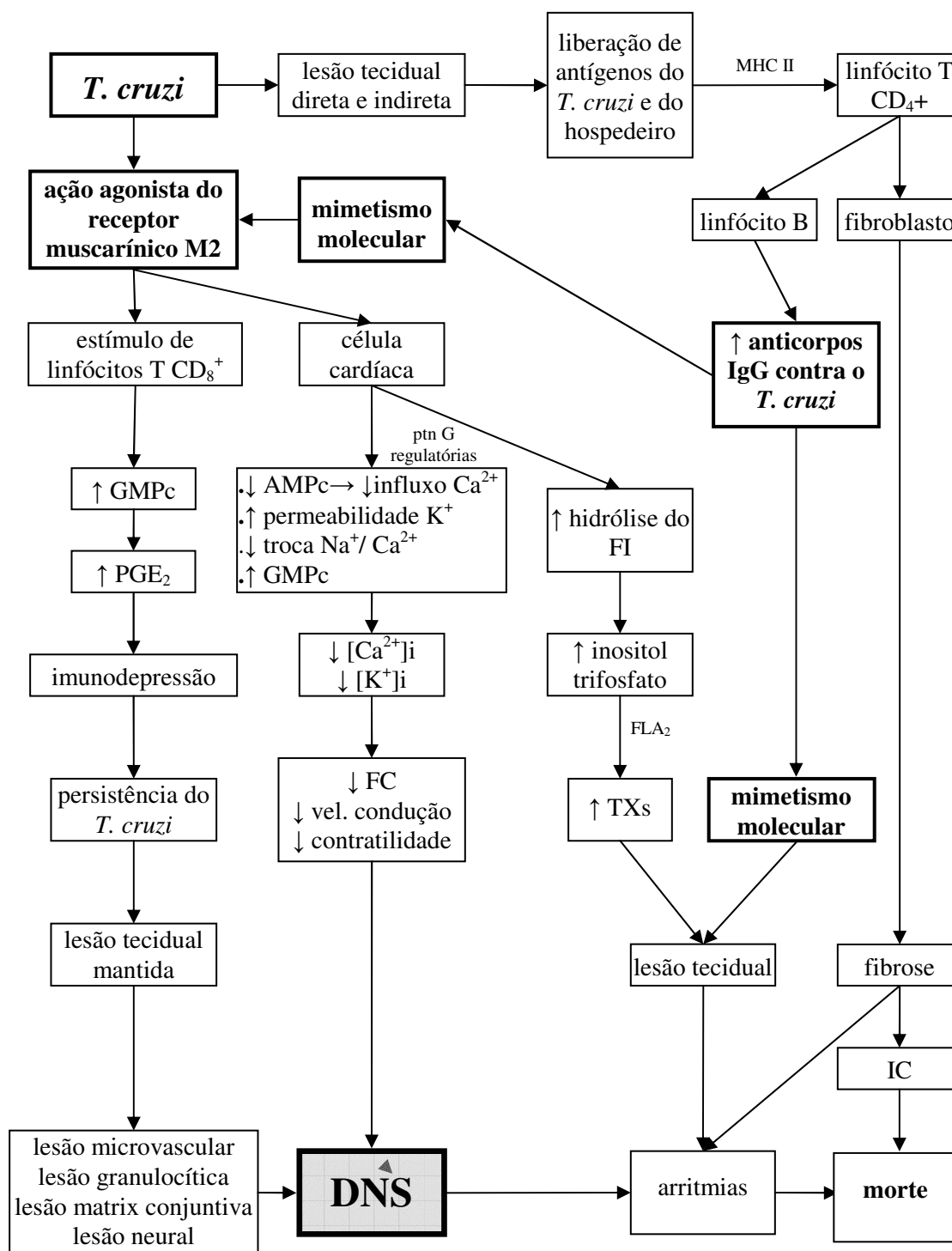


Figura 1: Esquema da participação dos anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, e das várias hipóteses patogênicas na gênese da disfunção do nódulo sinusal e das lesões teciduais na fase crônica da doença de Chagas.

AMPC: adenosina monofosfato cíclico; DNS: disfunção do nódulo sinusal; FC: frequência cardíaca; FI: fosfatidilinositol; FLA<sub>2</sub>: fosfolipase A<sub>2</sub>; Gi: proteína G inibitória; Gk: proteína Gk; GMPC: guanosina monofosfato cíclico; IC: insuficiência cardíaca; MHC II: moléculas do complexo principal de histocompatibilidade tipo II; PGE<sub>2</sub>: prostaciclina E<sub>2</sub>; TXs: tromboxanes.

### **2.3.1 Lesão direta pelo *T. cruzi***

Segundo esta corrente, a destruição das fibras cardíacas, pela invasão contínua pelo parasita e por seus produtos tóxicos, seria um estímulo inicial e mantido para a perpetuação da miocardite. A presença do *T. cruzi* na fase crônica já foi comprovada por estudos *in vivo* e com técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR) e alguns autores relataram melhora clínica e patológica parcial com o tratamento específico contra o parasita (ANDRADE, S. e ANDRADE, Z., 1976; MOSER, KIRCHHOFF e DONELSON, 1989; JONES, COLLEY e TOSTES, 1993; SEGURA, RASPI e BASOMBRIIO, 1994; BELLOTTI et al., 1996; TARLETON e ZHANG, 1999; GARCIA et al., 2005; JAMES, ROSSI e YAMAMOTO, 2005).

### **2.3.2 Lesão granulocítica**

De acordo com esta linha de pesquisa, neutrófilos e eosinófilos recrutados para “limpar” debris celulares, causariam maior dano tecidual e perpetuariam a inflamação, já que estudos mostram que sua presença é proporcional à severidade das lesões e que estas células produzem substâncias tóxicas, quando cultivadas em conjunto com o parasita (MOLINA e KIERSZENBAUM, 1987 e 1989a).

### **2.3.3 Alteração da microvasculatura**

Segundo esta hipótese, a exacerbação da adesividade e da agregação plaquetária, a disfunção endotelial e a da microvasculatura, provocariam espasmo, microaneurismas e oclusão vascular que, por sua vez, causariam hipoperfusão e hipóxia celular, levando à

---

necrose miocitolítica, fibrose cicatricial e hipertrofia das células não isquêmicas, com conseqüente disfunção muscular e nervosa (**FACTOR e CHO, 1985; TANOWITZ, KIRCHHOFF e SIMON, 1992; TANOWITZ et al., 1996**).

#### **2.3.4 Alteração da matrix conjuntiva**

Como a matrix extracelular funciona como um esqueleto de suporte para as células musculares e nervosas, alguns pesquisadores acreditam que substâncias de ação proteolítica e fibrosante, liberadas pelo próprio parasita ou por sua ação sobre as células do hospedeiro, podem alterar a matrix de tecido conjuntivo, modificando a mecânica da contração ventricular e dificultando a passagem do estímulo elétrico cardíaco (**WYLER e LIBBY, 1987; FACTOR et al., 1993**).

#### **2.3.5 Lesão da estrutura neural**

Desde os estudos de Koberle (**1959 e 1968**) existem relatos de destruição das células ganglionares parassimpáticas, proporcional às alterações patológicas cardíacas, levando o coração do chagásico a trabalhar sob uma relativa preponderância simpática (**TAFURI e RASO, 1962; ALCÂNTARA, 1970; OLIVEIRA, 1985; BESTETTI, 1997; CUNHA et al., 2003**). Foi observado, em ratos, que altas doses de catecolaminas induziam uma cardiopatia dilatada com lesões apicais, similares a CCC (**HIGUCHI et al., 2003**).

Por outro lado, outros trabalhos demonstraram a coexistência de lesões simpáticas, embora em menor grau, levando a hipoatividade simpática (**TAFURI e RASO, 1962; ALCÂNTARA, 1970; CAEIRO, PALMERO e IOSA, 1980 e 1981; PALMERO, CAEIRO e IOSA, 1980; GALLO JUNIOR et al., 1987; GUZETTI et al., 1991;**

**CUNHA et al., 2003**). Alcântara (1970), através da contagem dos neurônios dos gânglios cervicotorácicos de pacientes chagásicos crônicos, relatou 36,8% de desnervação simpática. Medeiros (2002) avaliou o comportamento autonômico em diferentes estágios da CCC, através da análise da variabilidade R-R, e observou que parece haver, inicialmente, uma destruição da inervação parassimpática, seguida de disfunção simpática em estágios mais tardios, levando, no final, a uma completa desnervação autonômica. Já Sissons et al. (1987) e Simões et al. (2000), utilizando a cintilografia com I<sup>123</sup>-metaiodobenzilguanidina em pacientes com CCC, em vários níveis de disfunção ventricular, relataram a presença de desnervação simpática, mesmo em pacientes que possuíam somente alterações segmentares da contratilidade miocárdica. Marin-Neto et al. (1980), através da avaliação da FC durante o teste de inclinação, em pacientes chagásicos sem IC e controles normais, observaram alterações tanto dos parâmetros parassimpáticos quanto dos simpáticos. Machado et al. (2000) compararam o coração de pacientes chagásicos com o de portadores de outras cardiopatias e observaram que os primeiros se distinguem pelo maior grau de inflamação e pela precocidade e severidade da desnervação autonômica. Esse processo de disfunção autonômica é relatado em outras cardiopatias (ECKBERG, DRABINSKY e BRAUNWALD, 1971), mas nunca com este grau de desnervação (JAMES, 1983; OLIVEIRA, 1985).

Neste contexto, a intensidade da lesão miocárdica e nervosa (gerada pelo parasita na fase aguda) determinariam a velocidade de progressão da CCC e o prognóstico do paciente. Este desequilíbrio autonômico poderia predispor à morte súbita, devido à alteração direta na eletrogênese cardíaca, mas também pelo aumento: da demanda de oxigênio pelo miocárdio (secundário a liberação de catecolaminas), do tônus coronariano e da adesividade plaquetária (com hipoperfusão e necrose), que indiretamente também predispoem à morte súbita (IOSA, 1994; DÁVILA, ROSSELL e BELLABARBA,

2002).

Embora existam trabalhos afirmando que as lesões nervosas são consequência da lesão miocárdica e dilatação ventricular (**DÁVILA, et al., 1988 e 1991; IOSA et al., 1989; DÁVILA, D., INGLESSIS e DÁVILA, C., 1998**), estudos funcionais em humanos mostraram que os pacientes podem portar redução do número de neurônios cardíacos, ou alterações do controle autonômico, precocemente, antes do aparecimento de fibrose, disfunção contrátil ou de manifestações clínicas cardíacas (**AMORIM, et al., 1968; PALMERO, CAEIRO e IOSA, 1980; LOPES e TAFURI, 1983; GALLO JUNIOR et al., 1987; IOSA et al., 1990; DÁVILA et al., 1991; GUZETTI et al., 1991; IOSA, 1994; RIBEIRO et al., 2001 e 2005; DÁVILA, ROSSELL e BELLABARBA, 2002; CUNHA, 2003; ROCHA et al., 2005 e 2006**).

No entanto, ainda não está esclarecido o mecanismo patogênico, responsável por estas lesões nervosas. Além disso, não foi definitivamente provada a correlação entre o nível de destruição neuronal e o desenvolvimento de formas digestivas ou cardíacas (**BRENER, 1994**). Para esclarecer este ponto são necessários estudos longitudinais prospectivos da função autonômica e miocárdica nestes pacientes.

### **2.3.6 Disfunção imunológica**

Os adeptos desta idéia se baseiam em vários fatores: 1) escassez de parasitas nas lesões cardíacas na CCC, ou sua desproporção com o grau de inflamação tecidual, mesmo utilizando-se técnicas mais sensíveis, como o PCR ou a imunohistoquímica (**PALOMINO, AIELLO e HIGUCHI, 2000**); 2) período latente prolongado, entre o fim da fase aguda até o surgimento das lesões cardíacas; 3) evidências da existência de uma quebra da tolerância imunológica (**IOSA et al., 1990; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 1992**); 4) o fato de que,

embora o *T. cruzi* seja capaz de invadir vários órgãos (como células adrenais, uterinas, da bexiga, esôfago e outras), causando uma infiltração mononuclear focal ou nenhuma reação, no coração ele leva a uma severa e destrutiva miocardite (**BARBOSA JUNIOR e ANDRADE, 1984**); 5) quadro clínico-patológico diferente entre os pacientes; 6) existência de anticorpos circulantes e ligados ao miocárdio e infiltração miocárdica por células linfomononucleares, além de anormalidades nas subpopulações de linfócitos na CCC e 7) associação entre a presença de anticorpos que reconhecem estruturas do hospedeiro, a ocorrência de disfunção autonômica e a pior evolução clínica da CCC (**BORDA e STERIN-BORDA, 1988; GAZZINELLI e BRENER, 1991; MAHLER et al., 1997; PEDROSA, 1998; GOIN et al., 1999; ZAUZA e BORGES-PEREIRA, 2001**). Deste modo, a reação auto-imune é postulada como um dos fatores principais na patogênese da miocardite crônica da DC, permitindo a perpetuação da lesão miocárdica iniciada na fase aguda (**ACOSTA e SANTOS-BUCH, 1985; HUDSON, 1985**).

Que o sistema imune tem algum papel na cardiopatia chagásica foi provado quando Soares (**2001**) mostrou que, em ratos atímicos, a infecção pelo *T. cruzi* causava altos níveis de parasitismo, sem qualquer sinal de inflamação cardíaca. No entanto, a especificidade desta resposta imune e a sua importância no quadro global da doença, ainda são controversas (**RIBEIRO DOS SANTOS et al., 1992; KIERSZENBAUM, 1999; TARLETON e ZHANG, 1999**).

O *T. cruzi* tem como um de seus maiores trunfos, a capacidade de escapar do sistema imunológico do hospedeiro. Isto se dá, em parte, pela interferência no funcionamento do sistema imune, através: da geração de autoimunidade, da imunodepressão e ativação policlonal de linfócitos na fase aguda e do estímulo à secreção de citocinas. Estas últimas podem provocar um aumento da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície celular, além de serem quimiotáticas para

células inflamatórias. Também induzem a produção de imunomoduladores e alterações no funcionamento e maturação de células apresentadoras de antígenos. Estas ações se relacionam com a perpetuação dos distúrbios autoimunes na fase crônica da doença. O parasita também apresenta uma grande variação antigênica, o que também dificulta o seu clearance (**DAMIAN, 1987; ÁVILA, 1994; ZHANG e TARLETON, 1996; SOARES, PONTES DE CARVALHO e RIBEIRO DOS SANTOS, 2001**). A expressão, pelo *T. cruzi*, de grande quantidade de antígenos que mimetizam tecidos cardíacos poderia causar uma quebra da tolerância do sistema imune, permitindo a emergência de clones de linfócitos T e B autorreativos, que iniciariam uma reação autoimune, com dano miocárdico e neuronal. Por outro lado, este mimetismo molecular pode cooperar para a sobrevivência do parasito (**KLINMAN e STEINBERG, 1987; OLDSTONE, 1987; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 1992; ÁVILA, 1994**).

Segundo alguns autores, a característica genética de um hospedeiro pode deixá-lo mais suscetível ao desenvolvimento de algumas afecções autoimunes, ou contribuir para sua maior severidade, como já foi observado na miocardiopatia dilatada e na miocardite autoimune, com pacientes portadores do halotipos de HLA-DR4 e DR-1. A maioria dessas doenças é dependente de linfócitos T, cuja maior função é reconhecer antígenos, ligados a moléculas do MHC, e ativar outras células efetoras do sistema imune. Como as respostas mediadas pelos linfócitos T são restritas ao MHC, estes podem predispor a doenças, por moldar o repertório dos receptores de linfócitos T e selecionar os peptídeos antigênicos que serão expressos nas membranas celulares, definindo, desta forma, que clones de linfócitos T e B autorreativos serão formados e que autoanticorpos e citocinas serão produzidos. De acordo com este pensamento, indivíduos com um repertório de células T e B que permita uma reatividade cruzada, com reconhecimento de antígenos do parasita e do hospedeiro, estariam mais predispostos ao desenvolvimento da CCC (**CUNHA-NETO et al., 1997**;



---

**SOARES, PONTES DE CARVALHO e RIBEIRO DOS SANTOS, 2001; MACEDO et al., 2004).**

A capacidade de cada peptídeo (determinante antigênico) de estimular a proliferação das células T também influencia na intensidade da reação imune, já que, freqüentemente, a lesão miocárdica é mediada por estes linfócitos e seus produtos. (SMITH e ALLEN, 1991; BACH, 1995; LIAO et al., 1995; LIMAS, 1996). Desta forma, a evolução da forma indeterminada para a forma cardíaca, a qual não acontece em todos os pacientes, pode ser devido a fenômenos imunorregulatórios, que funcionam de forma diferente em cada indivíduo, determinando a intensidade das lesões cardíacas e o tempo necessário para o seu aparecimento (GAZZINELLI e BRENER, 1991).

Foi observado que miócitos cardíacos e esqueléticos, de pacientes chagásicos e com miocardite autoimune, e células endoteliais e endocárdicas, de pacientes portadores de miocardiopatia dilatada, expressam, inapropriadamente, moléculas do MHC classe II em suas membranas, talvez por estímulo de citocinas, secretadas pelas células presentes no infiltrado inflamatório, como o interferon- $\gamma$  e o fator de necrose celular. Desse modo, antígenos que normalmente não seriam expostos pelo MHC classe II, o são, tornando-se capazes de ativar células efetoras do sistema imune. Isto poderia explicar a deflagração da autoimunidade, já que esta expressão aberrante é reconhecida como um marcador de doença autoimune (BOTTAZZO et al., 1986; CAFORIO et al., 1990; MECKERT et al., 1991; SMITH e ALLEN, 1992).

Durante a fase aguda da infecção, a lesão maciça do tecido cardíaco também poderia colaborar para a quebra da tolerância imunológica, devido à liberação de grande quantidade de antígenos das células lesadas. Além disso, antígenos do próprio *T.cruzi*, liberados após ruptura das células infectadas, poderiam ser agregados às membranas das células miocárdicas não parasitadas (mimetismo molecular adquirido), contribuindo para torná-las

---

alvos do ataque imunológico celular e humoral e aumentando o dano tecidual induzido pela resposta imune contra o parasita. Este também poderia induzir a produção e expressão de seus determinantes antigênicos pela célula infectada. Por fim, a expressão de moléculas MHC classe II na membrana de fibras miocárdicas contribuiria para a deflagração a autoimunidade, por alterar a relação próprio/ não próprio, gerando clones de linfócitos autorreativos. Este painel explicaria porque são encontradas células mononucleares aderidas a miócitos não infectados, com conseqüente citólise. Este modelo implica na participação do sistema imune já na fase aguda da infecção **(RIBEIRO DOS SANTOS e HUDSON, 1980a e 1980b; ÁVILA, 1994)**.

Foi demonstrado que a maioria das células nos infiltrados inflamatórios cardíacos é de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, as quais têm sido implicadas na modulação da produção de anticorpos, na ativação macrófagica e na lesão de células nervosas periféricas, mimetizando a patologia encontrada na fase crônica da DC, quando injetadas em animais não infectados **(LAGUENS et al., 1981; SAID et al., 1985; MINÓPRIO et al., 1986; HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ et al., 1987; LAGUENS, MECKERT e CHAMBÓ, 1988; RUSSO et al., 1988 e 1989; BRENER, 1994; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 2001)**. Rizzo, Cunha-Neto e Teixeira **(1989)** estudaram camundongos com reatividade linfocítica contra a miosina. Esta proteína, liberada durante a lesão celular, poderia ser englobada, processada e rerepresentada, por macrófagos e células dendríticas, às células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, que modulariam a produção de anticorpos e causariam lesão tissular, além de estimular a fibrose direta e indiretamente, através da produção de citocinas com ação sobre fibroblastos e da ativação de macrófagos **(KOVACS, 1991)**. Por outro lado, foi observado que a administração de anticorpos anti-CD<sub>4</sub><sup>+</sup> foi capaz de suprimir a produção policlonal de anticorpos **(MINOPRIO et al., 1987)**.

Mengel e Rossi **(1992)** sugeriram que as células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> seriam ativadas através do

reconhecimento de antígenos miocárdicos ligados a moléculas MHC classe II, expressos por macrófagos teciduais ou células dendríticas, com a conseqüente produção de interleucinas, que iniciariam um processo inflamatório destrutivo do tecido cardíaco, estando o mimetismo molecular, entre antígenos cardíacos e do *T.cruzi*, implicado neste processo de ativação celular. Mitógenos não específicos, liberados pelo parasita, e a depleção de células imunorregulatórias na fase crônica poderiam contribuir para ativação das células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, embora este processo ainda não esteja elucidado (**MINOPRIO et al., 1989**).

Santos-Buch e Teixeira (**1974**) mostraram que linfócitos sensibilizados pelo *T. cruzi*, derivados de coelhos cronicamente infectados e de ratos imunizados contra o parasita, foram capazes de destruir células cardíacas alogênicas, parasitadas ou não, sugerindo que eles reconhecem um antígeno comum entre o parasita e o hospedeiro. A destruição das células parasitadas, ainda durante a fase aguda da doença, e a lise das células do próprio parasita nesta fase, exporia antígenos intracelulares, incluindo as proteínas P ribossomais de ambos, aos linfócitos, iniciando a reação imune contra estes antígenos (**KIERSZENBAUM, 1999**). A transferência de linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> esplênicas, provenientes de chagásicos crônicos, para animais não infectados, causou alterações inflamatórias cardíacas e nos tecidos nervosos, por reação de hipersensibilidade tardia local, específica contra o *T. cruzi*, mimetizando as lesões da CCC. Estas células proliferavam na presença de antígenos do parasita e do hospedeiro (**LAGUENS et al., 1981; SAID et al., 1985; HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ et al., 1987; LAGUENS, MECKERT e CHAMBÓ, 1988; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 2001**). Ribeiro dos Santos et al. (**1992**) demonstraram que camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* eram capazes de rejeitar corações de neonatos singênicos transplantados para suas orelhas, ainda mais rapidamente do que faziam com corações alogênicos, o que não acontecia com

camundongos não infectados, nos quais o transplante sobrevivia por mais de seis meses. A análise histológica destes enxertos rejeitados revelou infiltrados inflamatórios persistentes e intensos, similares aos encontrados nos enxertos alogênicos, indicando a participação de mecanismos celulares. A depleção in vivo de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, antes do transplante, mas não de células T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, ou o tratamento dos camundongos infectados com anticorpo monoclonal anti- CD<sub>4</sub><sup>+</sup> foram capazes de impedir a rejeição. Após a interrupção do uso do anticorpo monoclonal, a população de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> retornou aos níveis normais, mas a rejeição não aconteceu, indicando que o recipiente tornou-se tolerante pela perda da reação inflamatória aguda pós-transplante. No entanto, não foi avaliada a presença de parasitos nos órgãos rejeitados e uma repetição deste experimento, por Tarleton, Zhang e Downs (1997), mostrou que a rejeição era altamente dependente da presença de parasitas viáveis nos órgãos transplantados, de modo que a rejeição poderia ser secundária a resposta contra antígenos teciduais, liberados após a injúria celular pelo parasita.

Sendo assim, existem críticas ao papel de linfócitos T autorreativos na produção de lesões teciduais na CCC. Estas críticas se devem a: dificuldades na reprodutibilidade dos experimentos, dados insuficientes e desacordo quanto à relação do *T. cruzi* com as lesões provocadas e quanto à especificidade indistinta dos clones de células T injetados nos modelos experimentais (KIERSZENBAUM, 1986 e 1999).

Vários trabalhos também já associaram a CCC com uma autoimunidade humoral. Um desarranjo imunológico é esperado quando um grande número de linfócitos é ativado simultaneamente, como acontece na fase aguda da DC. Esta proliferação policlonal é vista em cepas de camundongos geneticamente suscetíveis a autoimunidade, antes da ocorrência do fenômeno autoimune (OLDSTONE, 1987). Algumas destas células podem produzir anticorpos contra proteínas antigênicas do *T. cruzi* e estruturas humanas, como receptores adrenérgicos e colinérgicos. Há relatos de mimetismo molecular com várias estruturas do

---

hospedeiro, como uma proteína de 25-kDa do sarcolema dos músculos cardíacos e esqueléticos ou epítomos presentes no endocárdio, interstício, vasculatura do músculo estriado e células de Schwann dos nervos periféricos (**KHOURY et al., 1979; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 1979; LAGUENS et al., 1981; ACOSTA, SADIGURSKY e SANTOS-BUCH, 1983; LAGUENS, MECKERT e CHAMBÓ, 1988; MCCORMICK e ROWLAND, 1989; ÁVILA, 1994; KAPLAN et al., 1997**).

Também foi demonstrado que os autoanticorpos têm capacidade de ligação a receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos dos linfócitos, transformando células comuns em patológicas, as quais liberam fatores derivados do ácido araquidônico e causam disfunção miocárdica (**GORELIK et al., 1990**). Estudos com imunofluorescência e imunohistoquímica estrutural mostraram depósitos difusos de imunoglobulinas e C3 no sarcolema (**STERIN-BORDA et al., 1976**). Linfócitos B, de ratos infectados com o *T. cruzi*, foram capazes de produzir anticorpos que reconheciam antígenos do hospedeiro. No entanto, não foi estabelecido se estes linfócitos são capazes de causar as lesões teciduais características da CCC (**D'IMPÉRIO LIMA et al., 1985**). Também não foi demonstrada uma correlação entre o nível de anticorpos específicos contra o tecido cardíaco e a extensão do dano histológico miocárdico e neural (**KIERSZENBAUM, 2005**).

Freire de Lima, Peçanha e Dos Reis (**1996**) descreveram a existência de células esplênicas de camundongos cronicamente infectados, capazes de induzir linfócitos singênicos a produzir altos títulos de anticorpos, suportando a idéia da ativação policlonal de linfócitos. No entanto, não há evidências da presença de uma ativação persistente e massiva em humanos, que se estenda até a fase crônica da doença.

A proteína ribossomal P do parasito tem sido descrita como um antígeno principal na resposta imune do paciente chagásico. A reação de anticorpos IgG contra receptores muscarínicos cardíacos  $M_2$  do hospedeiro e contra a proteína ribossomal P

imunodominante do parasito, ou seu peptídeo sintético, sugere a existência de pelo menos uma seqüência homóloga entre as duas proteínas, identificada na segunda alça extracelular do receptor (LEVITUS et al., 1991; SKEIKY et al., 1992; ELIES et al., 1996; GOIN et al., 1997b; LEIROS, STERIN-BORDA E BORDA, 1997; PEDROSA, 1998; CREMASCHI et al., 2004). Este mimetismo molecular também foi descrito, por Ferrari et al. (1995), entre os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos e a proteína P ribossomal. Leiros, Sterin-Borda e Borda (1997), mostraram que imunoglobulinas IgG de pacientes chagásicos conseguem reconhecer e imunoprecipitar receptores muscarínicos M2 humanos purificados e que têm uma ação agonista destes receptores. No entanto, não foi estudado se isto também acontece *in vivo* e em humanos e que conseqüências traria em termos de dano miocárdico, embora Levin et al. (1989) tenham encontrado associação entre o nível de anticorpos anti-proteína P ribossomal e o *status* clínico de pacientes chagásicos.

Os trabalhos de Gorelik et al. (1990) e Sterin-Borda et al. (1997) demonstraram que estes anticorpos podem ligar e ativar o receptor muscarínico em células imunocompetentes do hospedeiro, agindo como neurotransmissores. A ligação do anticorpo a receptores muscarínicos de linfócitos T  $CD_8^+$  supressores, leva ao aumento intracelular de guanidina monofosfato cíclico (GMPc) e ao estímulo de sua proliferação e função, com produção de prostaciclina E2, que, por sua vez, suprime a resposta imune. A ligação dos autoanticorpos agonistas muscarínicos aos linfócitos também induzem a produção de óxido nítrico (através da ativação da enzima óxido nítrico sintetase), o qual é liberado após estimulação imunológica, atuando na primeira defesa do organismo contra patógenos como fungos e parasitos, devido a sua citotoxicidade. No entanto, o óxido nítrico também pode afetar as células do hospedeiro, gerando danos nos órgãos onde é produzido em grande quantidade.

Por outro lado, a ligação do anticorpo ao receptor  $\beta$ -adrenérgico de linfócitos T  $CD_4^+$  helper leva ao aumento dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc)

e à inibição da proliferação e função destas células. O quadro geral é de uma imunossupressão na fase aguda da doença, diminuindo assim a reação imune do hospedeiro contra o parasita e cooperando para a cronicidade da doença (**FELTEN, D., FELTEN, S. e BELLINGER, 1987; GORELIK et al., 1990; STERIN-BORDA et al., 1990 e 1996**).

Além disso, estudos prévios mostraram que anticorpos IgG de pacientes chagásicos, ou sua fração purificada F(ab')<sub>2</sub>, interagem com receptores de neurotransmissores muscarínicos e β-adrenérgicos, modificando o comportamento normal do miocárdio (**BORDA et al., 1984 e 1996; STERIN-BORDA et al., 1988 e 1991; GOIN et al., 1994a, 1994b, 1997a, 1997b e 1999; CREMASCHI et al., 1995 e 2004; STERIN-BORDA e BORDA, 2000**). Utilizando técnicas de imunofluorescência e estudos imunocitoquímicos ultraestruturais, foi observada a presença de depósitos de imunoglobulinas no sarcolema de células miocárdica, simultaneamente às alterações das funções fisiológicas e farmacológicas do miocárdio. A microscopia eletrônica de transmissão mostrou lesão do sarcolema nestes casos (**STERIN-BORDA et al., 1976**). No entanto, existem dúvidas se estes anticorpos participam da patogênese da CCC ou se são apenas conseqüências da expansão linfocitária policlonal dos linfócitos B, na fase aguda, ou da liberação de antígenos teciduais (um epifenômeno da lesão intrínseca do tecido cardíaco muscular e nervoso), sendo sua presença proporcional ao grau de disfunção ventricular (**LIMAS, 1997**). Em recente trabalho, Liu et al. (**2002**) mostraram a presença de anticorpos contra receptores cardíacos em dois modelos distintos de indução de remodelamento ventricular: ligadura de aorta abdominal e o uso de adriamicina. Nos dois modelos, o aparecimento transitório dos anticorpos estava associado à indução de alterações observadas na forma e na função miocárdica. Corroborando esta hipótese, Sgammini (**2002**) relatou que, no grupo acompanhado por ele, a prevalência da DNS aumentava com o grau de comprometimento miocárdio.

---

Para elucidar este ponto, seria necessário realizar um estudo em que seja observado se a transferência passiva destes anticorpos, para recipientes normais, causa mau funcionamento persistente ou lesão tecidual, do tipo encontrado na CCC. Hoje já existem mecanismos para simular esta liberação contínua de anticorpos por um período prolongado, como se espera que ocorra num hospedeiro infectado pelo *T. cruzi* (**MINOPRIO et al., 1986; LAGUENS et al., 1988; KIERSZENBAUM, 1999**).

Ainda assim, vários pontos permanecem sem resposta, como: 1) o papel exato destes autoanticorpos na lesão tecidual da CCC; 2) se os seus efeitos se repetem em tecido humano; 3) o motivo do contraste entre o curto tempo (desde a infecção aguda) até o surgimento dos autoanticorpos e o longo tempo até o aparecimento das lesões patológicas; 4) a explicação para o fato de estes autoanticorpos serem encontrados também em pacientes assintomáticos; 5) o porquê de estes anticorpos serem capazes de produzir efeitos tão deletérios *in vitro*, mas não causar os mesmos danos em muitos dos pacientes, dos quais os foram obtidos e 6) a explicação de por que estes autoanticorpos provocariam o típico infiltrado mononuclear, visto na CCC, ao invés do infiltrado predominantemente granulocítico, que se segue à deposição de imunoglobulinas (**KIERSZENBAUM, 2005**).

Entretanto, se é difícil provar que a autoimunidade, vinculada ao mimetismo antigênico e à reatividade cruzada, é a causa definitiva da patogenia na DC, ainda mais difícil, se não impossível, é provar que ela não está envolvida neste processo. Isso gera controvérsias na literatura até os dias de hoje (**LIMAS, C.J. e LIMAS, C., 1991; ROSSI e BESTETTI, 1995a; LIMAS, 1997; ELIZARI, 1999; TARLETON e ZHANG, 1999**).

Como visto, embora seja alvo de extensa pesquisa, a patogênese da CCC e das lesões do sistema nervoso na DC, ainda não foram totalmente elucidadas, até por constituir um processo multifatorial, multifásico e cumulativo, o que dificulta sobremaneira a realização de estudos clínicos, laboratoriais, patológicos, epidemiológicos e terapêuticos.



*Se vi mais longe, foi porque estava sobre os ombros de gigantes.*

**Sir Isaac Newton**

### **3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

A abordagem molecular no estudo da DC trouxe novas e distintas contribuições ao conhecimento de sua fisiopatologia, indicando a complexidade do envolvimento do sistema nervoso autônomo nesta doença (**GORELIK et al., 1990; LEVITUS et al., 1991; GOIN et al., 1994a, 1994b, 1997b e 1999; CUNHA-NETO et al., 1995; FERRARI et al., 1995; ELIES et al., 1996**).

Boa parte dos trabalhos mecanicistas, referentes à DNS na DC, foi reportada entre os anos 60 e 80 (**MOTT e HAGSTROM, 1965; ANSEMI et al., 1966; MELLO DE OLIVEIRA, OLIVEIRA e JOBERLE, 1972; ANDRADE et al., 1978; CARRASCO et al., 1979**). Carrasco et al. (**1982**) realizaram EEF e farmacológico em 143 pacientes chagásicos crônicos, divididos em estágios evolutivos de comprometimento cardíaco, e encontraram: 1) nenhuma anormalidade na função do NS nos pacientes sem envolvimento cardíaco (grupo IA); 2) nos pacientes com dano miocárdio incipiente e ECG normal (grupo IB), 10% tinham disfunção sinusal extrínseca e 3% tinham doença intrínseca; 3) entre os pacientes com ECG anormal e sem IC (grupo II), 45% tinham disfunção extrínseca do nóculo sinusal, enquanto que a doença intrínseca estava presente em 12%; 4) a disfunção extrínseca nodal estava presente em 22% dos pacientes com ECG anormal e IC (grupo III) e a doença intrínseca em 33%.

### 3.1 ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

Estudos sistematizados da função autonômica na DC começaram a ser desenvolvidos no Brasil a partir da década de 60, apesar do trabalho clássico de Chagas e Villela (1922) já ter chamado atenção para a incapacidade de muitos cardiopatas de aumentar a frequência cardíaca após estímulo com atropina.

O acometimento funcional do SNP na cardiopatia chagásica humana foi avaliado através de diferentes métodos. Todos eles mostram que muitos pacientes chagásicos são privados da ação vagal inibitória tônica sobre o NS, presente em indivíduos normais, além de não apresentarem mecanismo bradicardizante rápido, vago-dependente, responsável pela modulação reflexa, em resposta às elevações transitórias da pressão arterial, que ocorrem em condições fisiológicas e patológicas (MANÇO et al., 1969; CAEIRO, PALMERO E IOSA, 1980; PALMERO, CAEIRO E IOSA, 1980; JUNQUEIRA JUNIOR, 1985, 1990 e 1991; GUZZETTI et al., 1991; RIBEIRO et al., 2001; RIBEIRO et al., 2004). Evidências derivadas de correlações anatomopatológicas e experimentais indicam que, numa fração substancial dos casos, a alteração do controle vagal sobre o coração está relacionada à presença de lesões morfológicas do SNP intracardíaco (KOBBERLE, 1959; MOTT e HAGSTROM, 1965; LOPES, 1966; AMORIM e OLSEN, 1982; OLIVEIRA, 1985).

Palmero, Caeiro e Iosa (1980), estudando 34 pacientes com CCC em vários estágios de gravidade (mas sem lesões estruturais do sistema nervoso autônomo e FC intrínseca normal), observaram que os pacientes sem cardiopatia já apresentavam alterações da resposta simpática, excluindo a possibilidade de que a insuficiência cardíaca *per se*

explicaria a disautonomia. Iosa et al. (1989), medindo, com método radioimunoenzimático, a concentração plasmática da norepinefrina em indivíduos normais e em pacientes chagásicos em diferentes estágios evolutivos da doença, concluíram que, na fase inicial da DC, existia um bloqueio parcial dos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Este bloqueio impedia a elevação da pressão arterial diastólica. Nesta fase, os valores da norepinefrina plasmática encontravam-se normais. Em fase mais avançada (cardiopatia sem cardiomegalia), quando os receptores já apresentavam maior grau de bloqueio, os valores da norepinefrina estavam elevados, coincidindo com o aparecimento de arritmias ventriculares complexas. Em estágio evolutivo mais tardio e mais grave da doença (cardiopatia com cardiomegalia), os pacientes apresentavam IC, mas não tinham níveis elevados de norepinefrina, sugerindo um estado de desnervação parcial em um neurorreceptor previamente bloqueado. Investigações mais recentes em pacientes chagásicos crônicos, utilizando cintilografia por impregnação com  $I^{123}$ -metaiodobenzilguanidina, um radiotraçador captado pelas terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas, demonstraram a ocorrência de áreas significativas de desnervação simpática regional em áreas sem anormalidades contráteis, nas quais também havia distúrbios da perfusão. Além disso, observou-se uma correlação significativa entre a extensão do defeito de inervação e o grau de disfunção global do VE (SISSON et al., 1987; GIORGI et al., 1998; KOMPA et al., 1999; MACHADO et al., 2000; SIMÕES et al., 2000).

Com algumas exceções, pode-se considerar o envolvimento patológico do sistema neurovegetativo cardiovascular na DNS na CCC, fato reconhecido pelo resultado de muitas pesquisas realizadas independentemente (HERNÁNDEZ-PIERETTI et al., 1974; JUNQUEIRA JUNIOR E VEIGA, 1984; IOSA et al., 1990; JUNQUEIRA JUNIOR, 1990 e 1991). Todavia, continua discutível e controverso seu papel fisiopatológico (RIBEIRO et al., 2001).

Por outro lado, alguns autores alegam que o controle parassimpático é normal em pacientes com dano miocárdio localizado ou dilatação ventricular leve. O controle seria preferencialmente anormal nos chagásicos com lesões miocárdicas avançadas e dilatação ventricular moderada a grave. É possível que parte das alterações autonômicas encontradas nesses pacientes seja secundária à dilatação ventricular, já que, mesmo na ausência de IC congestiva, ocorrem alterações funcionais autonômicas em cardiopatias de outras etiologias, como a miocardiopatia dilatada idiopática. Estudos em pacientes com diversas formas evolutivas observaram que os índices autonômicos se alteram gradualmente, na medida em que se agrava a cardiopatia. Assim, as alterações dos parâmetros funcionais autonômicos, encontrados na forma indeterminada ou na ausência de cardiopatia, seriam menos intensas do que as encontradas em pacientes com cardiopatia evidente, sendo mais pronunciadas naqueles com formas cardiodigestivas e IC congestiva (**DÁVILA et al., 1991; DÁVILA, D., INGLESSIS, DÁVILA, C., 1998**).

No entanto, é interessante ressaltar que, num trabalho de Miziara et al. (1980) em pacientes com DC, foi relatada uma nítida dissociação entre a presença de visceromegalias (megaesôfago ou megacólon) e a de IC, a qual foi menos freqüente e mais tardia nos pacientes com megaesôfago ou megacólon, afetando um grupo com faixa etária bem maior. Por outro lado, a DNS foi quatro vezes mais freqüente naqueles pacientes portadores de “megas” do que naqueles com IC, enquanto que a extrassistolia, a FA e o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) predominaram nos casos com disfunção ventricular. Não foi possível definir se essa característica dependeu de fatores do paciente, como raça e sexo, ou se teve relação com particularidades da cepa do *T. cruzi*, cujas características metabólicas e antigênicas poderiam determinar lesões predominantemente miocárdicas (com inflamação e fibrose) ou do sistema nervoso autônomo (com desnervação mioentérica e cardíaca).

O estudo do acometimento autonômico cardíaco na DC poderia ser uma questão

---

meramente acadêmica, caso não fossem importantes suas implicações fisiopatológicas. Postula-se que a disfunção autonômica possa participar de diversos processos importantes na DC, como a morte súbita, as arritmias cardíacas e as alterações da microcirculação coronariana (IOSA et al., 1989 e 1990; JUNQUEIRA JUNIOR e SOARES, 1989; RASSI JUNIOR, RASSI, S. e RASSI, A., 2001). A relação entre a disfunção autonômica e a morte súbita cardíaca tem sido estudada principalmente em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, nos quais se detectam alterações pronunciadas do controle autonômico, que se manifestam geralmente por redução do controle cardíaco parassimpático e predominância simpática (CORR e GILLIS, 1978; COUMEL et al., 1982; KLEIGER et al., 1987; MALIK, 1990). Na DC, Figueiredo et al. (1996) mostraram a ação protetora vagal nos pacientes cardiopatas chagásicos crônicos, com arritmias ventriculares complexas bem toleradas hemodinamicamente.

Segundo alguns autores (MARIN-NETO et al., 1988; ROSSI e MENGEL, 1992; MARIN-NETO, SIMÕES e SARABANDA, 1997; DÁVILA et al., 1998), ainda que não constitua mecanismo lesivo primário e independente, a intensa redução da população neuronal cardíaca nos vários estágios evolutivos da doença poderia contribuir como mecanismo secundário e amplificador da lesão produzida pelo parasita (KÖBERLE, 1959 e 1968; MOTT e HAGSTROM, 1965; ALCÂNTARA, 1970; OLIVEIRA, 1985; SIMÕES et al., 2000).

### 3.2 EVIDÊNCIAS DA PRESENÇA DE ANTICORPOS CONTRA NEURORRECEPTORES MUSCARÍNICOS NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Postula-se que a DNS na CCC seja devido a dois mecanismos: 1) lesão intrínseca pela miocardite, que destrói o tecido cardíaco atrial e ventricular (fibras musculares e nervosas) e 2) lesão extrínseca, por disfunção do sistema nervoso autônomo. Como relatado anteriormente, a disfunção imune pode participar de ambos os mecanismos.

A participação de um mecanismo imunológico na DNS (em várias patologias) foi revisada por Ristic e Maisch, que encontraram uma relação entre a presença de anticorpos contra o NS ou receptores adrenérgicos e muscarínicos, com um risco dez vezes maior de desenvolver um quadro de DNS. Pacientes com miocardite ou febre reumática prévias tiveram incidência de anticorpos três vezes maior. É importante ressaltar que essa incidência não aumentou com a piora da classe funcional ou com o tempo decorrido após o implante do MP, indicando que são mais fatores causais que um fenômeno secundário **(MAISCH et al., 1986; RISTIC e MAISCH, 2000)**.

O distúrbio da imunorregulação, que ocorre desde a fase aguda da DC, poderia levar a uma ativação linfocitária policlonal com perda da tolerância aos antígenos, o que causaria lesão miocárdica e do tecido nervoso, com desnervação cardíaca progressiva (cardiomioneuropatia), além de poder ser responsável por uma alteração funcional dos receptores de neurotransmissores do sistema nervoso autônomo **(AMORIM et al., 1968; AMORIM e OLSEN, 1982; IOSA et al., 1990; ANDRADE, 1991; RIBEIRO DOS SANTOS et al., 1992; BORDA e STERIN-BORDA, 1996; STERIN-BORDA et al., 1997; STERIN-BORDA e BORDA, 2000)**.

As pesquisas desenvolvidas no Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho-CCS da UFRJ, priorizaram, desde seu início, a busca de um modelo mais adequado para a identificação dos mecanismos arritmogênicos presentes na fase crônica da DC. Primeiramente, foram explorados os resultados obtidos com a utilização do soro e fração IgG de coelhos cronicamente infectados com *T. cruzi*, que induziram bloqueios de condução em corações de coelhos normais, perfundidos pela técnica de Langendorff (CAMPOS DE CARVALHO et al., 1994). Os dados sugeriam um provável mecanismo imunitário na patogenia do distúrbio de condução e da eletrogênese cardíaca. Em estudos subseqüentes, foi demonstrado que o soro e a fração IgG de pacientes chagásicos crônicos induziam alterações na eletrogênese de corações isolados de coelhos normais (OLIVEIRA et al., 1995). No trabalho reportado em 1995, mostrou-se um possível envolvimento do anticorpo contra a proteína ribossomal P do *T. cruzi*, no distúrbio de condução cardíaca na CCC (CARVALHO et al., 1995). Subseqüentemente, observou-se que a depressão na automaticidade cardíaca e na condução atrioventricular, causada pela fração IgG de pacientes chagásicos crônicos com arritmias ventriculares complexas, era mediada por receptores muscarínicos (OLIVEIRA et al., 1995) e que a região de cargas negativas destes receptores era importante na interação com a IgG (MASUDA et al., 1998). Foi demonstrado também um mimetismo molecular entre os receptores muscarínicos e a proteína ribossomal P de *T. cruzi* (CARVALHO et al., 1995) e evidenciado que o antígeno responsável pela produção de anticorpos de reação cruzada é de localização intracelular (MASUDA et al., 1998). Posteriormente, em modelo experimental, o mesmo grupo demonstrou que o soro de pacientes chagásicos crônicos, com arritmias cardíacas complexas, induzia alterações da função fisiológica e farmacológica do miocárdio isolado de coelho normal, alterando a eletrogênese e a condução (OLIVEIRA et al., 1997; PEDROSA, 1998). Leite (1999) também observou



que os soros de pacientes chagásicos crônicos, com algum grau de disfunção ventricular, deprimiam, de modo dose-dependente, a amplitude da contração do miocárdio atrial de coelho, além de reduzir a contratilidade (velocidade máxima de contração e de relaxamento) e os parâmetros temporais da contração (duração total, tempo de ativação e de decaimento da contração). Por outro lado, o soro de pacientes sem disfunção miocárdica não alteravam, de modo significativo, quaisquer dos parâmetros medidos. Hernandez et al. (2003) observaram que anticorpos IgG, contra receptores muscarínicos M2 cardíacos ou receptores de adenosina, presentes no soro de pacientes chagásicos crônicos, reduziam a corrente de cálcio, por redução do tempo médio e da probabilidade de abertura do canal de cálcio. Esta ação foi provocada pela ligação não competitiva de anticorpos contra receptores muscarínicos cardíacos, provenientes de 10 pacientes chagásicos cardiopatas crônicos. Por outro lado, anticorpos circulantes contra receptores  $\beta$ -adrenérgicos aumentavam a corrente de cálcio. Este trabalho mostrou concordância com relatos anteriores deste grupo, que relataram a ocorrência de BAV nos corações de ratos perfundidos com estes mesmos soros. Isto ocorreu porque a propagação do potencial de ação no NAV é dependente da corrente de cálcio tipo L (OLIVEIRA et al., 1997). Sendo assim, a presença destes anticorpos explicaria, pelo menos parcialmente, a bradicardia sinusal, pela ativação do canal de potássio ( $I_{kACh}$ ), e os distúrbios da condução atrioventricular, pela inibição dos canais de cálcio, presentes na CCC.

Vários autores relataram que a ligação de anticorpos anti-receptores de neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos desencadeava alterações morfológicas, enzimáticas e moleculares nas células cardíacas (BORDA et al., 1984; IOSA et al., 1990; STERIN-BORDA, GORELIK e BORDA, 1991; STERIN-BORDA e BORDA, 1994 e 2000; BORDA e STERIN-BORDA, 1996; GOIN et al., 1997 e 1999; STERIN-BORDA et al., 1997).

---

Em conjunto, esses resultados sugerem que, possivelmente, o antígeno reconhecido pelo soro de pacientes chagásicos crônicos é uma estrutura intracelular do parasita e que o efeito do anticorpo, na depressão da condução atrioventricular e na eletrogênese cardíaca, é devido ao mimetismo molecular entre receptores muscarínicos do coração isolado de coelho e a proteína ribossomal P de *T. cruzi* (COSTA et al., 1997 e 2000; OLIVEIRA et al., 1997; MASUDA et al., 1998; PEDROSA, 1998).

Mais evidências da participação da agressão auto-imune na DNS apareceram, quando outros grupos mostraram que anticorpos circulantes contra receptores muscarínicos, obtidos de pacientes chagásicos com bradicardia sinusal inapropriada, diminuía a FC, a contratilidade atrial e ventricular e a condução AV. Estes anticorpos aumentavam a produção de GMPc e atenuavam a de AMPc (aumentando também sua degradação), quando adicionados a preparações com corações de ratos e coelhos normais (STERIN-BORDA, GORELIK e BORDA, 1991). Eles regulavam a abertura de canais iônicos, aumentavam a hidrólise de fosfatidil inositol e estimulavam enzimas, como a óxido nítrico sintetase e a fosfolipase (GEORGE, WILKERSON E KADOWITZ, 1973; KAPLAN et al., 1997; LEIROS, STERIN-BORDA E BORDA, 1997; STERIN-BORDA et al., 1997a; GOIN et al., 1999; CHIALE et al., 2001).

Sendo assim, a DNS na CCC poderia ser, pelo menos em parte, secundária a autoimunidade ou à hipersensibilidade aos antígenos do parasito e neoantígenos. A autoimunidade explicaria porque o processo é limitado ao coração (ponto ainda controverso). A reatividade cruzada (mimetismo molecular), como acontece com anticorpos com capacidade de ligação a receptores muscarínicos M2, receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos e a proteína ribossomal P imunodominante do *T. cruzi* ou seu peptídeo sintético, levaria a produção de autoanticorpos, os quais ativariam estes receptores de neurotransmissores (KIERSZENBAUM, 1986; LEVIN et al., 1989; ANDRADE, 1991;

**LEVITUS et al., 1991; GOIN et al., 1994a e 1994b; CARVALHO et al., 1995; BORDA e STERIN-BORDA, 1996; LEIROS, STERIN-BORDA e BORDA, 1997).**

Segundo estes autores, é plausível sugerir, com certa reserva, a possível, e mesmo previsível, participação de anticorpos na patogenia da DNS e das alterações da condução do estímulo na CCC. Esta participação merece ser criticamente considerada além dos limites da aceitação simplista, de que a coexistência de tais anticorpos com a disfunção binodal representa apenas mera casualidade (**STERIN-BORDA et al., 1997 e 2002**).

*Determine que algo possa e deve ser feito; então você achará o caminho para fazê-lo.*

**Abraham Lincoln**

---

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

–Avaliar se, numa amostra dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, a disfunção do nóculo sinusal, na fase crônica da doença de Chagas, está associada à presença de anticorpos com ação agonista de receptores muscarínicos M2, independente da presença de disfunção miocárdica.

### **4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

–Verificar as prevalências de disfunção do nóculo sinusal, disfunção ventricular e anticorpos com ação agonista de receptores muscarínicos M2, nesta amostra da população ambulatorial de pacientes chagásicos crônicos;

–Verificar se, nesta população, há uma relação entre as variáveis: disfunção do nóculo sinusal, anticorpos com ação agonista de receptores muscarínicos M2, disfunção ventricular esquerda, sexo masculino, idade e clínica de insuficiência cardíaca.

*Habilidade só se ganha fazendo.*

**Ralph Waldo Emerson**

## **5 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Este estudo faz parte de um amplo projeto de pesquisa em DC, composto por uma equipe multidisciplinar, que envolve o Serviço de Cardiologia do HUCFF, através do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica, onde são captados os pacientes; e do Setor de Exames Complementares Não-invasivos, onde são realizados os exames de Holter, eletro e ecocardiogramas, e o Laboratório de Eletrofisiologia Celular Cardíaca (IBCCF/CCS), onde os professores Masako Oya Masuda e Antonio Carlos Campos de Carvalho são responsáveis pela análise dos dados, referentes aos receptores muscarínicos, e pela obtenção do coração isolado de coelho e técnica de Langendorff. Este grupo realiza pesquisas com os 280 pacientes do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica desde 1990 e seus objetivos foram relatados nas sessões anteriores desta dissertação. Os dados foram obtidos de forma consecutiva, ao longo de 15 anos (de 1990 a 2005), pela revisão das fitas dos exames, localizados no Serviço de Métodos Especiais (SME) do Serviço de Cardiologia do HUCFF, e dos prontuários, localizados no Serviço de Documentação Médica (SDM) do HUCFF. A análise dos dados foi realizada de forma retrospectiva.

Todos os pacientes admitidos no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica são submetidos a uma avaliação clínica inicial padronizada, composta de:

- anamnese, história epidemiológica e exame físico;
- avaliação sorológica da presença de anticorpos anti-*T. cruzi*;
- avaliação laboratorial: hemograma completo, glicemia, uréia e creatinina, ácido úrico, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridios, sódio e potássio, proteínas totais e frações, provas de função hepática e tireoidiana, exame parasitológico de fezes (para afastar principalmente esquistossomose mansoni) e urinanálise para

elementos anormais e sedimentos;

- eletrocardiograma de repouso com 12 derivações;
- eletrocardiograma dinâmico de 24 horas (sistema Holter);
- teste de esforço;
- telerradiografia de tórax pósterio-anterior e perfil;
- ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler.

Os exames foram analisados de forma independente e cega por dois observadores, sem conhecimento dos dados clínicos ou de outros métodos complementares. No caso de discordância, o bom senso prevalecia. Os dados foram obtidos de forma consecutiva, ao longo de 15 anos, durante a avaliação inicial e o acompanhamento ambulatorial dos pacientes. Todas as informações foram obtidas, na medida do possível, diretamente dos pacientes ou de seus prontuários. O uso de medicamentos (digital, betabloqueador, vasodilatador ou antiarrítmico) foi interrompido 48 horas antes das avaliações clínicas e laboratoriais e todos os pacientes estavam em condições clínicas estáveis por, no mínimo, três meses, antes de sua realização. Os exames Holter e ecocardiograma foram realizados com intervalo de até um mês entre si.

## **5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES**

Os pacientes incluídos neste estudo são acompanhados regularmente no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do HUCFF-UFRJ pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa, orientador deste trabalho de tese. Eles são encaminhados pelo banco de sangue e pelos serviços de:



doenças infecciosas e parasitárias, clínica médica, proctologia e gastroenterologia, além de outros ambulatorios do HUCFF, ou vem por demanda espontânea. Apresentam-se em diversas fases da doença, desde indivíduos assintomáticos, com a forma indeterminada, até pacientes com CCC avançada, IC e taquibradiarritmias.

Durante a primeira semana de acompanhamento clínico (entre 1991 e 1998), após a confirmação do diagnóstico de DC, através de, pelo menos, dois métodos sorológicos, os pacientes eram rotineiramente submetidos a uma avaliação dos dados clínico-epidemiológicos, radiológicos, eletro e ecocardiográficos, como anteriormente relatado. Neste período, os pacientes que concordavam em participar da coorte utilizada para estudos, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, eram submetidos à coleta de sangue para avaliação da presença nos seus soros de AcM2, pela técnica de Langendorff (num total de 69 pacientes entre os 280 acompanhados no ambulatório). Estes soros já foram utilizados em trabalhos anteriormente realizados pela equipe do Laboratório de Eletrofisiologia Celular Cardíaca do IBCCF-UFRJ.

Estes 69 pacientes foram selecionados segundo os seguintes critérios de inclusão:

- homens ou mulheres com idade entre 21 a 75 anos; em acompanhamento ativo e regular no Serviço de Cardiologia do HUCFF, com diagnóstico de DC (sorologia positiva) e afastados da zona endêmica há mais de 20 anos;
- pacientes na fase crônica da DC, que não utilizaram tratamento específico para a doença;

Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem alguma das seguintes características:

- presença de outras afecções patológicas sistêmicas, tais como: infecções, neoplasias, desordens autoimunes, doenças neurodegenerativas, dentre outras;

- 
- exame da fase de seleção demonstrando qualquer achado não compatível com seu diagnóstico cardiovascular;
  - insuficiência cardíaca aguda;
  - pacientes agudamente doentes;
  - doenças hematológicas prévias;
  - dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença renal ou hepática;
  - história prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica (todas as formas);
  - alcoolismo crônico;
  - história de acidente vascular encefálico nos últimos seis meses;
  - participação em outros estudos;
  - utilização prévia do tratamento específico para DC;
  - pressão sistólica mantida abaixo de 90 mmHg;
  - história de infarto agudo do miocárdio nos últimos três meses;
  - pacientes portadores de doenças orovalvares;
  - fatores associados causadores de insuficiência cardíaca: hipo ou hipertireoidismo (incluindo tireotoxicose), anemia, hipertensão arterial de difícil controle, dentre outras;
  - arritmias cardíacas, que pudessem causar instabilidade hemodinâmica, como: taquiarritmias atriais, ou ventriculares, com alta frequência ventricular.
  - níveis de creatinina plasmática > 2 mg/100ml;
  - potássio sérico > 5,5 mEq/L ou < 3,5 mEq/L;
  - hiponatremia (Na < 130 mEq/L);

- 
- anemia (hemoglobina < 10 g% ou hematócrito < 30%);
  - contagem de plaquetas < 120.000/mm<sup>3</sup>;
  - níveis de glicemia de jejum > 110 mg/dl em dois exames consecutivos;
  - níveis sanguíneos de transaminase oxalacética mais que 20% acima de 40U/L;
  - incapacidade de localizar a fita do Holter da época necessária;
  - ausência de avaliação ecocardiográfica com até um mês de diferença da realização do Holter.

Foram excluídos deste estudo quatro pacientes, pelo fato de não terem sido encontradas as fitas correspondentes aos exames de Holter, de modo que a população final incluiu 65 pacientes.

Os pacientes selecionados foram classificados por: sexo, idade maior ou menor do que 53 anos, presença de disfunção do nóculo sinusal ao Holter, presença de AcM2, presença de disfunção ventricular esquerda no ecocardiograma, clínica de IC e presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis com a CCC.

## **5.2 EXAME CLÍNICO**

A avaliação clínica foi realizada para verificar os sinais e sintomas cardiovasculares e digestivos compatíveis com a DC, e para fazer o diagnóstico diferencial com outras

cardiopatas, ou doenças não cardíacas, que afetassem o sistema cardiovascular. Os dados coletados foram registrados em um questionário padrão (anexo A).

### 5.3 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Realizado em todos os pacientes encaminhados ao ambulatório, mesmo se trouxessem resultados anteriores externos, através da pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi*, utilizando dois métodos. A diluição considerada como reação sorológica positiva foi a estabelecida pelo laboratório centro referência de Manguinhos-FIOCRUZ/Rio de Janeiro. Todos os soros armazenados na soroteca do Laboratório de Eletrofisiologia Celular Cardíaca foram retestados pelos dois métodos:

- imunofluorescência indireta- realizado pela técnica padronizada por Camargo (1966) e relatada por Luquetti e Rassi (2000). Inicialmente a diluição testada foi 1:20 e, quando positiva, foi diluída seriadamente até 1:80. Foi considerada reação sorológica positiva aquela superior ou igual a 1:80;
- reação de hemaglutinação indireta- realizada pela técnica padronizada por Camargo et al. (1971) e relatada por Luquetti e Rassi (2000). A reação foi considerada positiva quando a diluição era igual ou superior a 1:64.

O paciente soropositivo foi aquele com dois testes sorológicos positivos, em duas coletas diferentes. No caso de dúvidas entre os métodos, as amostras de soro foram retestadas com a imunofluorescência e, persistindo-se a discrepância, foi considerado o resultado deste método.

Estes exames foram realizados pelo laboratório de imunologia do HUCFF-UFRJ. O sangue foi coletado sempre pela mesma pessoa, no mesmo dia da semana e no horário de 9 às 10 horas, com o objetivo de respeitar o ciclo circadiano, diminuir o estresse e a possibilidade de erros de coleta.

#### **5.4 ELETROCARDIOGRAMA**

O exame eletrocardiográfico foi realizado com 12 derivações, em repouso, e analisados conforme os critérios da New York Heart Association, utilizando-se o código de Minnesota (**ROSE et al., 1982**) modificado para a cardiopatia de chagásica (**MAGUIRE et al., 1982**), a qual foi definida segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (**WHO, 1983 e 1986**). Os traçados foram reavaliados, durante este estudo, seguindo as diretrizes do Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (**2005**).

#### **5.5 ELETROCARDIOGRAMA DINÂMICO (SISTEMA HOLTER)**

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua por 24 horas, como parte da avaliação clínica rotineira no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica. Os exames utilizaram o sistema de gravação TT1000 da HOLTER SYSTEM-SPACE LABS INC., com registro de duas derivações simultâneas (CM5 e CM1)

em fita cassete.

Para análise da gravação, foi utilizado um módulo de análise de arritmia em microcomputador SPACE LABS, acoplado ao analisador SOFT-WARE PACKAGE para qualificação e impressão de dados, os quais foram interpretados pelo pesquisador. Os resultados foram analisados pelo software da DMS, com a possível interação do médico analisador, caso houvesse discordância dos resultados.

A análise do traçado eletrocardiográfico do Holter foi realizada de maneira prospectiva, com ampla interação com o analisador, que foi solicitado a classificar os batimentos como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a informação (CRAWFORD et al., 1999). A leitura do Holter foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador. A primeira à medida que se realizavam os exames e as informações obtidas foram utilizadas para a condução clínica dos pacientes. A segunda foi realizada durante a coleta de dados para este estudo, quando as fitas foram reavaliadas, para diagnóstico da presença de DNS, segundo as definições de Ferrer (1973).

Após a leitura, os resultados foram analisados para detectar, quantificar e qualificar a presença de:

- alterações do ritmo sinusal;
- extrassistolia supraventricular e ventricular;
- taquicardia supraventricular e ventricular;
- distúrbios da condução intra-atrial, atrioventricular, intraventricular;
- fibrilação ou flutter atrial.

## 5.6 ECOCARDIOGRAMA UNI E BIDIMENSIONAL

Os laudos dos exames ecocardiográficos foram levantados do prontuário dos pacientes. Os exames foram realizados no Setor de Ecocardiografia, do Serviço de Cardiologia do HUCFF-UFRJ, e incluíram a realização de ecocardiograma unidimensional, bidimensional (com os cortes convencionais para-esternal, supra-esternal, apical e subcostal) pela técnica convencional (FEIGENBAUM, 1986). Foram avaliados a contratilidade segmentar (incluindo a procura por aneurismas) e global e os diâmetros das câmaras cardíacas, além da procura de sinais da presença de outras cardiopatias, como doenças orovalvares, cardiopatia hipertensiva, isquêmica, infiltrativa, dentre outras. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva e subjetiva. A primeira foi realizada pelo modo M, através das medidas de seus diâmetros sistólico e diastólico finais, como preconizado pela American Society of Echocardiography (SAHN et al., 1978), e do cálculo da fração de ejeção (FE) utilizando o método de Teicholz et al. (1976). A função foi classificada em: normal ( $FE \geq 55\%$ ), disfunção sistólica leve ( $FE < 55\%$  e  $\geq 45\%$ ), disfunção sistólica moderada ( $FE < 45\%$  e  $\geq 35\%$ ) ou disfunção sistólica grave ( $FE < 35\%$ ) (LANG et al., 2006). A avaliação subjetiva foi feita através do modo bidimensional, utilizando os mesmos graus de disfunção relatados para a avaliação objetiva. No caso de divergência entre as avaliações objetiva e subjetiva foi considerada a subjetiva (AMICO et al., 1989). A avaliação da função diastólica foi avaliada pela relação E/A.

Os exames foram considerados anormais, para fins de classificação da cardiopatia chagásica, se fossem encontradas: alterações da contratilidade segmentar ou global, afinamento das paredes ou aumento dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005).

## **5.7 PESQUISA DA PRESENÇA DE ANTICORPOS CIRCULANTES (IgG) COM AÇÃO AGONISTA MUSCARÍNICA**

Este procedimento foi realizado pelo Laboratório de Eletrofisiologia Celular Cardíaca, do IBCCF- CCS da UFRJ, como parte de estudos anteriores. Após o consentimento dos pacientes era realizada a venopunção para obtenção de amostras de sangue, as quais eram encaminhadas ao laboratório. O protocolo experimental teve o objetivo de identificar os soros que causavam alterações eletrofisiológicas nos corações de coelhos adultos, perfundidos pela técnica de Langendorff e, numa segunda etapa, foi realizado o fracionamento do soro total e os testes foram repetidos, para identificar em qual fração se encontrava o fator arritmogênico e determinar a concentração de proteína nas frações. A técnica utilizada (anexo B) foi relatada em detalhes por Oliveira et al. (1997).

## **5.8 DEFINIÇÕES**

### **5.8.1 Disfunção do nódulo sinusal**

O diagnóstico de disfunção do nódulo sinusal foi dado caso o Holter apresentasse as seguintes alterações, sem a influência de drogas (FERRER, 1973):

- bradicardia sinusal espontânea, persistente e inapropriada;
- pausas sinusais curtas, sem ritmo de escape, ou prolongadas, com ritmo de escape atrial, juncional ou ventricular;



- bloqueio de condução sinoatrial;
- ritmo juncional;
- incapacidade do coração em reassumir o ritmo sinusal, após a interrupção de taquicardias supraventriculares ou ventriculares (síndrome bradi-taqui).

### **5.8.2 Disfunção ventricular**

A presença de disfunção ventricular foi determinada pelo ecocardiograma, caso apresentasse FE do ventrículo esquerdo < 55% (TEICHHOLZ et al., 1976) ou algum grau de disfunção ventricular (leve, moderada ou grave) pela análise subjetiva.

### **5.8.3 Clínica de insuficiência cardíaca**

O diagnóstico de IC foi dado segundo o critério adotado por Schocken et al. (1992), adaptado do Primeiro Inquérito Nacional de Nutrição e Saúde (*First National Health and Nutrition Survey, NHANES-I*). Neste estudo, este diagnóstico foi firmado com base num escore clínico, através de um questionário respondido pelo paciente (tabela 1). O paciente foi considerado portador de clínica de IC caso apresentasse escore maior ou igual a três. Tais critérios foram estabelecidos visando a objetividade do diagnóstico, mas sabe-se que o diagnóstico clínico é superponível ao de escore (REMES et al., 1991).



### **5.8.5 Eletrocardiograma alterado**

O ECG foi analisado, neste estudo, segundo os critérios adotados pelo Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2005), que considera o exame anormal caso apresente as seguintes situações:

- bloqueio completo do ramo direito, ou bloqueio incompleto acompanhado por bloqueio divisional ântero-superior;
- extrassístoles ventriculares monomórficas freqüentes;
- bloqueio atrioventricular do 2º grau;
- alterações primárias da onda T;
- freqüência cardíaca < 40 bpm;
- extrassístoles polimórficas ou repetitivas;
- área eletricamente inativa;
- disfunção do nódulo sinusal;
- taquicardia ventricular não sustentada;
- fibrilação atrial;
- bloqueio atrioventricular total;
- bloqueio de ramo esquerdo.

Os eletrocardiogramas que apresentavam somente: bradicardia sinusal > 40 bpm, baixa voltagem, BRD incompleto isolado, HBAE isolado, BAV de 1º grau ou alterações inespecíficas do ST-T foram considerados limítrofes.

---

Após a coleta de todos os dados, os pacientes foram divididos em grupo I- portadores de disfunção do nódulo sinusal e grupo II- não portadores, sendo estes dois grupos comparados quanto à prevalência de AcM2, idade maior do que 53 anos, sexo masculino, presença de disfunção ventricular e clínica de IC.

## 5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo foi realizado sob a consultoria estatística da Comissão de Investigação Científica (CIC) do HUCFF/UFRJ.

As variáveis obtidas foram armazenadas num banco de dados do programa Microsoft Office Excell 2003, de onde foram coletados dados para a criação de um banco de dados do Sistema R. Na análise univariada, para comparação das médias das variáveis numéricas dos grupos I e II foi utilizado o teste “t” de Student. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste de Fisher, quando necessário.

Devido ao pequeno número de pacientes na amostra, e para definir melhor o padrão de interdependência entre as variáveis estudadas, utilizou-se o modelo log linear geral.

A medida estatística, normalmente utilizada, para avaliar se existe relação entre duas variáveis categóricas, em uma tabela de contingência, é o teste de independência Qui-quadrado e podem ser calculadas medidas de associação, como o *odds ratio* ou o risco relativo. Esta análise, entretanto, não leva em consideração o efeito das demais variáveis, ao contrário do modelo log linear. Além disso, o modelo log linear não estabelece diferenciação das variáveis como dependentes ou explicativas. Todas entram com igual grau de importância e determinam o valor esperado de cada célula da tabela de

---

contingência, analisando as relações entre as variáveis, o peso de cada associação, o quanto de cada uma é verdadeiro e o quanto é devido à influência dos outros fatores. Deste modo, é possível avaliar estas associações, ajustando-as para os efeitos das outras variáveis estudadas e eliminando o problema de confundimento (TURA, 2001).

## 5.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foram observadas as normas éticas adotadas pelas Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (1996) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUCFF, segundo o parecer CEP nº 1004/05.

No início das pesquisas com os pacientes do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica, todos foram esclarecidos verbalmente quanto aos procedimentos a serem adotados e os pacientes assinaram e receberam cópia do consentimento livre e esclarecido. Sendo assim, no estudo atual foi solicitada e permitida a isenção do termo de consentimento (anexo C), sendo realizado apenas o termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição (Resolução 196/96), no anexo D.

Considera-se que os exames realizados não eram invasivos, foram solicitados como procedimento padrão do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do HUCFF-UFRJ e realizados anteriormente à presente pesquisa. Como os exames foram realizados conforme protocolo institucional predeterminado, visando o atendimento mais rápido e eficiente dos pacientes, e levando-se em conta a existência dos dados anteriormente à idealização deste estudo e a garantia da manutenção de sigilo quanto à identidade dos participantes, não implicaram em procedimento, risco ou custo adicional, para o HUCFF-UFRJ ou para os

pacientes. Sendo assim, não foi necessária a definição de critérios para suspensão ou encerramento da pesquisa. O sigilo foi garantido por promessa escrita dos pesquisadores, assegurando a privacidade quanto às informações confidenciais envolvidas na pesquisa, sendo que os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que os não previstos no protocolo.

Este estudo e seus pesquisadores não receberam qualquer ajuda financeira durante a sua realização.

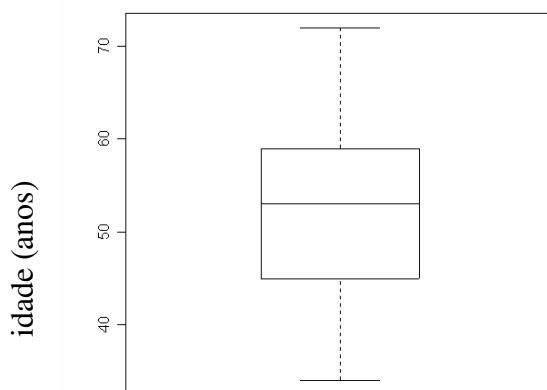
*A teoria sempre acaba, mais cedo ou mais tarde, assassinada pela experiência.*

**Albert Einstein**

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram reunidos 65 pacientes portadores de DC, com idade média de  $52,2 \pm 9,3$  anos (34 a 72 anos). O gráfico 1 mostra a distribuição da idade.



Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)

Gráfico 1: Distribuição de idade na amostra da população estudada

Quanto ao sexo, 37 pacientes (56,9%) eram mulheres. A clínica de IC estava presente em 15 pacientes (23,1%), sendo que 4 (6,2%) apresentavam sintomas refratários ao tratamento clínico, mas 15 pacientes (23,1%) se encontravam na fase indeterminada da DC. Os AcM2 estavam presentes no soro de 30 pacientes (46,2%), sendo que metade destes apresentava algum grau de disfunção miocárdica. A DNS estava presente em 31 pacientes (47,7%), os quais constituíam o grupo I.



A tabela 2 mostra as características clínicas e laboratoriais da amostra população de chagásicos em estudo. As variáveis contínuas foram relatadas pela média  $\pm$  desvio padrão e as categóricas pelo número absoluto, com o valor percentual entre parênteses.

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais da amostra da população estudada.

<b>característica</b>	<b>número (%)</b>
número de pacientes	65
idade média (anos)	52,2 $\pm$ 9,3
sexo feminino	37 (56,9%)
peso (Kg)	66,2 $\pm$ 14,4
altura (m)	1,6 $\pm$ 0,1
presença de DNS	31 (47,7%)
presença de AcM2	30 (46,2%)
fase indeterminada da doença de Chagas	15 (23,1%)
IC compensável	11 (16,9%)
IC refratária	4 (6,2%)
óbito até 2003	17 (26,2%)
perda de seguimento até 2003	1 (1,54%)

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpo IgG com ação agonista muscarínica; DNS: disfunção do nódulo sinusal; IC: clínica de insuficiência cardíaca.

A população estudada era composta de indivíduos oriundos de vários estados, sendo 50,8% dos pacientes natural da Bahia ou de Minas Gerais, como mostra a tabela 3.

Tabela 3: Estado de origem dos pacientes da amostra da população estudada.

<b>característica</b>	<b>número (%)</b>
Alagoas	4 (6,2%)
Bahia	17 (26,2%)
Ceará	4 (6,2%)
Espírito Santo	3 (4,6%)
Goiás	3 (4,6%)
Minas Gerais	16 (24,6%)
Pará	2 (3,1%)
Paraíba	5 (7,7%)
Pernambuco	5 (7,7%)
Rio de Janeiro	2 (3,1%)
Rio Grande do Norte	2 (3,1%)
Rio Grande do Sul	1 (1,5%)
São Paulo	1 (1,5%)

Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)

O ECG, cujos dados estão relatados nas tabelas 4, estava alterado em 46 (70,8%) pacientes. As duas alterações mais encontradas foram: BRD associado ao HBAE, em 24 pacientes (36,9%), seguido de ESV, em 13 pacientes (20%).

Tabela 4: Características eletrocardiográficas da amostra da população estudada.

<b>característica</b>	<b>número (%)</b>
ECG alterado	46 (70,8%)
BRD isolado	8 (12,3%)
HBAE isolado	4 (6,2%)
BRD + HBAE	24 (36,9%)
BRE	7 (10,8%)
área eletricamente inativa	4 (6,2%)
ESV	13 (20%)
bigeminismo	6 (9,2%)
extrassístole supraventricular	5 (7,7%)
alterações do segmento ST-T	5 (7,7%)
BAV 1° e 2° graus	11 (16,9%)
BAVT	4 (6,2%)
TV não sustentada	1 (1,5%)
FA	2 (3,1%)

Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; ESV: extrassístole ventricular; FA: fibrilação atrial; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo; TV: taquicardia ventricular.

O ECO estava alterado em 30 pacientes (46,2%) e a média da fração de ejeção do VE foi de  $57,8 \pm 18,3\%$ . As alterações mais encontradas foram: dilatação do VE em 23 (35,4%) pacientes, disfunção segmentar em 22 pacientes (33,9%) e déficit de relaxamento do VE em 20 (30,8%) pacientes. A função ventricular esquerda estava normal em 41 (63,1%) pacientes, levemente deprimida em 7 (10,8%), moderadamente deprimida em 8 (12,3%) e severamente alterada em 9 (13,9%) pacientes. Estes dados estão relatados na tabela 5.

Tabela 5: Características ecocardiográficas da amostra da população estudada.

<b>característica</b>	<b>número (%)</b>
ECO anormal	30 (46,2%)
função sistólica global do VE normal	41 (63,1%)
disfunção leve do VE	7 (10,8%)
disfunção moderada do VE	8 (12,3%)
disfunção grave do VE	9 (13,9%)
aumento do VE	22 (33,9%)
aumento do AE	9(13,9%)
hipertrofia do VE	4 (6,2%)
déficit de relaxamento do VE	20 (30,8%)
disfunção segmentar do VE	22 (33,9%)
aneurisma do VE	5 (7,7%)
insuficiência mitral	14 (21,5%)
insuficiência tricúspide	5 (7,7%)
média da FEVE (%)	$57,88 \pm 18,3$

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AE: átrio esquerdo; ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE; ventrículo esquerdo.

A tabela 6 mostra a prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista parcial de receptores muscarínicos M2, de acordo com a presença de disfunção miocárdica. Foi observada uma prevalência maior dos anticorpos entre os pacientes com algum grau de disfunção ventricular.

Tabela 6: Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, de acordo com a função ventricular, na amostra da população estudada.

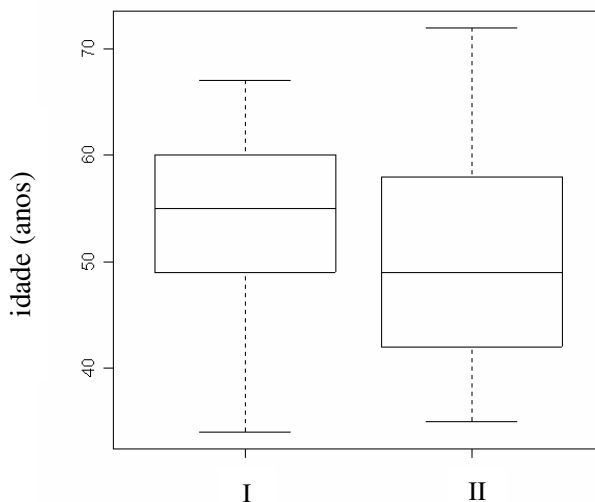
<b>presença de AcM2</b>	<b>função VE normal (n=41)</b>	<b>Disfunção do VE (n=24)</b>
presente	15 (36,6%)	15 (62,5%)
ausente	26 (63,4%)	9 (37,5%)

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia / HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpos IgG com ação agonista de receptores muscarínicos M2; VE: ventrículo esquerdo.

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DAS POPULAÇÕES DOS GRUPOS I e II

A população estudada foi dividida em dois grupos: I- portadores de DNS, composto de 31 pacientes, e grupo II- não portadores, composto de 34 pacientes. No grupo I a idade média foi de  $53,7 \pm 8,5$  anos, enquanto que no grupo II foi de  $50,9 \pm 9,9$  anos, portanto, equivalentes entre si ( $p=0,22$ ). O gráfico 2 mostra a distribuição das idades nos dois grupos.



Fonte: SDM/ HUCFF (2003-20005)

Gráfico 2: Distribuição da idade nos grupos I e II

No grupo I houve um predomínio do sexo feminino (67,7%), ao contrário do grupo II, onde 47,1% dos pacientes eram do sexo feminino. Enquanto no grupo II a maioria dos pacientes não eram portadores da CCC (41,2%), segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (anexo E), ou apresentavam somente alterações eletrocardiográficas (32,4%), no grupo I, 58,1% dos pacientes possuíam algum grau de disfunção ventricular. A IC estava presente em 13 pacientes do grupo I (41,9%), contra somente 2 pacientes do grupo II (5,9%),  $p < 0,001$ , sendo que no primeiro grupo 4 pacientes (12,9%) apresentavam sintomas refratários ao tratamento clínico.

Até o ano de 2003, ocorreram 2 óbitos (5,9%) no grupo II, contra 15 óbitos (50%) e 1 perda de seguimento no grupo I. O maior tempo de seguimento foi de 15 anos e o menor foi de 6 anos. No grupo II os dois pacientes falecidos tinham disfunção moderada ou severa do VE e faleceram de ICC. Já no grupo I, embora 11 dos pacientes falecidos fossem portadores de disfunção moderada ou severa, 3 tinham função ventricular normal e 1 apresentava disfunção leve do VE. Nestes quatro casos, um paciente não teve a *causa*

*mortis* identificada, um faleceu com BAV total, um devido a AVE e outro de carcinoma metastático. Nos pacientes do grupo I com disfunção moderada a grave, os óbitos ocorreram por: 7 casos de ICC, 1 de AVE e 3 de morte súbita.

A tabela 7 resume as características clínicas e laboratoriais de acordo com a presença ou ausência de DNS. A tabela 9 mostra a naturalidade dos pacientes nos dois grupos.

Tabela 7: Características clínicas e laboratoriais dos grupos I e II

<b>características</b>	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>
número de pacientes	31	34
idade média (anos)	53,7 ± 8,5	50,9 ± 9,9
sexo feminino	21 (67,7%)	16 (47,1%)
peso (Kg)	62,8 ± 14,7	69,3 ± 13,6
altura (m)	1,59 ± 0,1	1,63 ± 0,1
presença de AcM2	22 (71%)	8 (24%)
IC compensável	9 (29%)	2 (5,9%)
IC refratária	4 (12,9%)	0
óbitos até 2003	15(50%)	2 (5,9%)
perda de seguimento até 2003	1 (3,2%)	-

Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpo IgG com ação agonista muscarínica; IC: clínica de insuficiência cardíaca.

Tabela 8: Estado de origem dos pacientes dos grupos I e II.

<b>características</b>	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>
Alagoas	3 (9,7%)	1 (2,9%)
Bahia	10 (32,3%)	7 (20,6%)
Ceará	1 (3,2%)	3(8,8%)
Espírito santo	1 (3,2%)	2 (5,9%)
Goiás	1 (3,2%)	2 (5,9%)
Minas gerais	9 (29%)	7 (20,6%)
Pará	0	2 (5,9%)
Paraíba	1 (3,2%)	4 (11,8%)
Pernambuco	3 (9,7%)	2 (5,9%)
Rio de Janeiro	0	2 (5,9%)
Rio Grande do Norte	1 (3,2%)	1 (2,9%)
Rio Grande do Sul	0	1 (2,9%)
São Paulo	1 (3,2%)	0

Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)



Como mostra a tabela 9, o ECG encontrava-se normal em somente em 1 paciente do grupo I (3,2%), ao passo que 18 pacientes do grupo II (52,9%) não apresentavam alterações eletrocardiográficas compatíveis com a CCC ( $p < 0,0001$ ). As alterações mais encontradas nos dois grupos foram: BRD associado ao HBAE, ESV e BAV de 1° e 2° graus.

Tabela 9: Características eletrocardiográficas dos grupos I e II.

<b>características</b>	<b>Grupo I</b>	<b>grupo II</b>
ECG normal/ limítrofe	1 (3,2%)	18 (52,9%)
BRD isolado	4 (12,9%)	4 (11,8%)
HBAE isolado	2 (6,5%)	2 (5,9%)
BRD + HBAE	13 (41,9%)	11 (32,4%)
BRE	4 (12,9%)	3 (8,8%)
área eletricamente inativa	4 (12,9%)	0
ESV	8 (25,8%)	5 (14,7%)
bigeminismo	4 (12,9%)	2 (5,9%)
extrassístole supraventricular	3 (9,7%)	2 (5,9%)
alterações do segmento ST-T	3 (9,7%)	2 (5,9%)
BAV 1° e 2° graus	6 (19,4%)	5 (14,7%)
BAVT	4 (12,9%)	0
TV	1 (3,2%)	0
FA	2 (6,5%)	0

Fonte: SDM/ HUCFF (2003-2005)

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; ESV: extrassístole ventricular; FA: fibrilação atrial; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo; TV: taquicardia ventricular.

O ECO encontrava-se alterado em 23 (74,2%) pacientes do grupo I e 9 (26,5%) pacientes do grupo II ( $p < 0,0001$ ). Somente 35,5% dos pacientes do grupo I tinham função ventricular esquerda normal, contra 88,2% dos pacientes do grupo II ( $p < 0,0001$ ). As médias das FEVE dos dois grupos foram respectivamente,  $49,2 \pm 19,4\%$  e  $65,6 \pm 13,4\%$  ( $p = 0,0002$ ). As alterações ecocardiográficas mais encontradas no grupo I foram: aumento do VE, disfunção segmentar e insuficiência mitral, ao passo que no grupo II as alterações

mais freqüentes foram déficit de relaxamento e aumento das câmaras esquerdas. O grupo I apresentava aumento do VE ( $p < 0,0001$ ) e átrio esquerdo ( $p = 0,0508$ ), alteração da contratilidade segmentar do VE ( $< 0,0001$ ) e insuficiência mitral ( $< 0,0001$ ) e tricúspide com maior freqüência que o grupo II. Embora metade dos pacientes com ECO considerado “normal” apresentasse alguma alteração inespecífica, como déficit de relaxamento ou hipertrofia ventricular esquerda, não houve diferença significativa entre as prevalências destas alterações entres os grupos I e II. Os dados ecocardiográficos estão relacionados na tabela 10.

Tabela 10: Características ecocardiográficas dos grupos I e II

<b>características</b>	<b>grupo I</b>	<b>grupo II</b>
ecocardiograma anormal	23 (74,2%)	9 (26,5%)
função VE global normal	11 (35,5%)	30 (88,2%)
disfunção leve	5 (16,1%)	2 (5,9%)
disfunção moderada	7 (22,6%)	1 (2,9%)
disfunção grave	8 (25,8%)	1 (2,9%)
aumento do VE (DDFVE > 5,5cm)	15 (48,4%)	7 (20,6%)
aumento do AE (AE > 4,0cm)	9 (29,0%)	6 (17,6%)
hipertrofia VE	2 (6,5%)	2 (5,9%)
déficit de relaxamento do VE	10 (32,3%)	10 (29,4%)
disfunção segmentar do VE	17 (54,8%)	5 (14,7%)
aneurisma do VE	2 (6,5%)	3 (8,8%)
insuficiência mitral	11 (35,5%)	3 (8,8%)
insuficiência tricúspide	5 (16,1%)	0
média FEVE (cm)	49,2 ± 19,4	65,6 ± 13,4

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AE: átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de VE; ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE; ventrículo esquerdo.

Quanto ao Holter dos pacientes do grupo I, cujos achados estão descritos na tabela 11, dentre as alterações compatíveis com o diagnóstico de DNS, a bradicardia sinusal inapropriada foi a mais encontrada (41,9%), seguido ritmo juncional (38,7%). Alguns pacientes apresentavam mais de uma anormalidade ao Holter.

Tabela 11: Alterações sugestivas de disfunção do nódulo sinusal encontradas nos exames de Holter dos pacientes do grupo I

<b>característica</b>	<b>número (%)</b>
pausas sinusais	2 (6,5%)
bradicardia sinusal inapropriada	13 (41,9%)
bloqueio sinoatrial	2 (6,5%)
ritmo juncional	12 (38,7%)
síndrome bradicardia-taquicardia	2 (6,5%)
BAVT	3 (9,7%)

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

BAVT: bloqueio atrioventricular total

### **6.2.1 Relação entre a disfunção do nódulo sinusal e as outras variáveis na amostra da população estudada**

A DNS estava mais presente entre os pacientes com algum grau de disfunção ventricular, como mostra a tabela 12.

Tabela 12: Prevalência da disfunção do nódulo sinusal, de acordo com a presença de disfunção ventricular esquerda, na amostra da população estudada.

<b>função miocárdica</b>	<b>DNS presente</b>	<b>DNS ausente</b>
normal ( $n=41$ )	11 (26,8%)	30 (73,2%)
disfunção leve ( $n=7$ )	5 (71,4%)	2 (28,6%)
moderada ( $n=9$ )	8 (88,9%)	1 (11,1%)
grave ( $n=8$ )	7 (87,5%)	1 (12,5%)

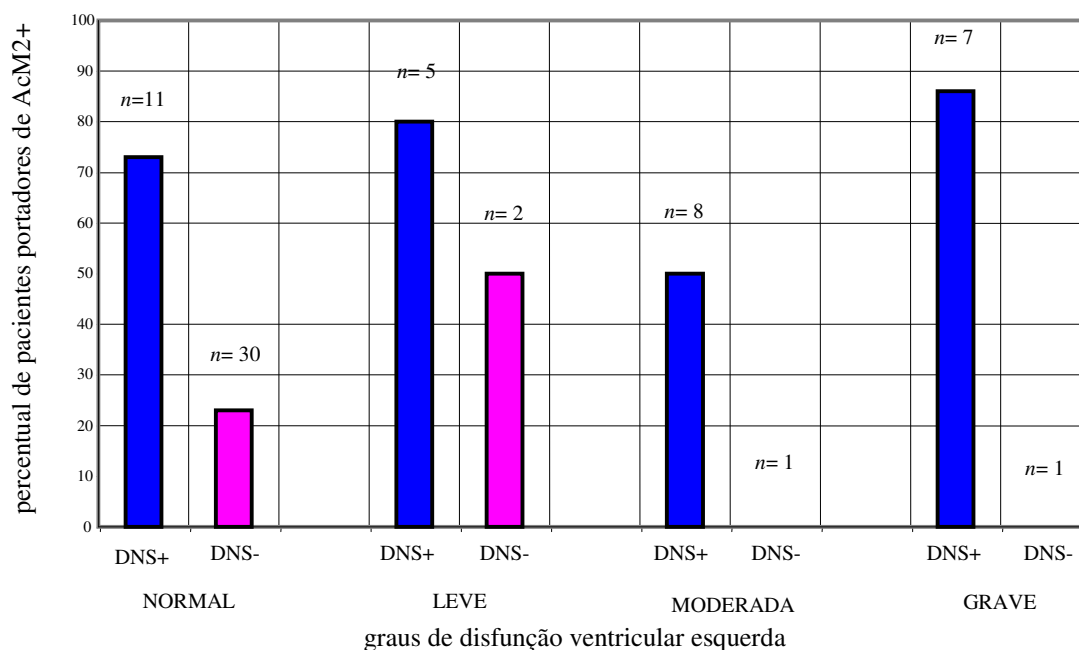
Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

Os AcM2 estavam presentes em 22 (71%) dos pacientes do grupo I, contra 8 (23,5%) pacientes do grupo II, sendo mais prevalente no primeiro grupo em todos os níveis de função ventricular (tabela 13 e gráfico 3).

Tabela 13: Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, de acordo com a presença de disfunção ventricular esquerda, nos grupos I e II.

função miocárdica	grupo I	grupo II
normal	8/11 (72,7%)	7/30 (23,3%)
disfunção	14/20 (70%)	1/4 (25%)

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)



Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

Gráfico 3: Prevalência de anticorpos IgG, com ação agonista muscarínica, nos grupos com e sem disfunção do nódulo sinusal, de acordo com o grau de disfunção ventricular.

AcM2+: anticorpos IgG com ação agonista muscarínica; DNS+: grupo com disfunção do nódulo sinusal (grupo I); DNS-: grupo sem disfunção do nódulo sinusal (grupo II)

Foi realizada a análise da relação entre as variáveis: disfunção do nódulo sinusal, idade maior do que 53 anos, sexo masculino e presença de: eletrocardiograma alterado, anticorpos agonistas muscarínicos M2, disfunção ventricular e clínica de insuficiência cardíaca através do teste qui-quadrado utilizando-se tabelas 2x2. A tabela 14 e a figura 1 mostram as associações encontradas. Neste modelo, houve associação entre: a DNS e os anticorpos ( $p=0,0003$ ), a DNS e a disfunção ventricular ( $p<0,0001$ ), a DNS e a IC ( $p=0,0076$ ), a DNS e o ECG alterado ( $p<0,0001$ ), o ECG e a disfunção ventricular ( $p=0,0005$ ), o ECG e a IC ( $p=0,0245$ ), a disfunção ventricular e a IC ( $p<0,0001$ ) e entre os anticorpos e a idade ( $p=0,0003$ ). Além disso, foram encontradas relações limítrofes entre; o sexo e a DNS ( $p=0,1524$ ), sexo e IC ( $p=0,0579$ ), idade e DNS ( $p=0,1024$ ) entre os anticorpos e a DV ( $p=0,0776$ ). **No entanto, neste método não foi possível avaliar o poder de cada associação, somente sua significância estatística. Além disso, esta análise univariada (tabelas 2x2) não considera o efeito de confundimento de possíveis associações com as outras variáveis estudadas.**

Tabela 14: Resultado do teste Qui-quadrado, para a avaliação das relações entre as variáveis analisadas, na amostra da população estudada.

<b>variáveis</b>	<b>valor de p</b>
sexo x idade	0,5654
sexo x AcM2	0,7719
sexo x DNS	0,1524
sexo x ECG	0,8621
sexo x DV	0,6634
sexo x IC	0,95
idade x AcM2	0,0579
idade x DNS	0,1024
idade x ECG	0,4322
idade x DV	0,6263
idade x IC	0,6639
AcM2 x DNS	0,0003
AcM2 x ECG	0,4875
AcM2 x DV	0,0776
AcM2 x IC	0,7558
DNS x ECG	< 0,0001
DNS x DV	< 0,0001
DNS x IC	0,0076
ECG x DV	0,0005
ECG x IC	0,0245
DV x IC	< 0,0001

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpos com ação agonista de receptores muscarínicos M2; DNS: disfunção do nódulo sinusal; ECG: eletrocardiograma alterado; DV: disfunção ventricular; IC: insuficiência cardíaca.

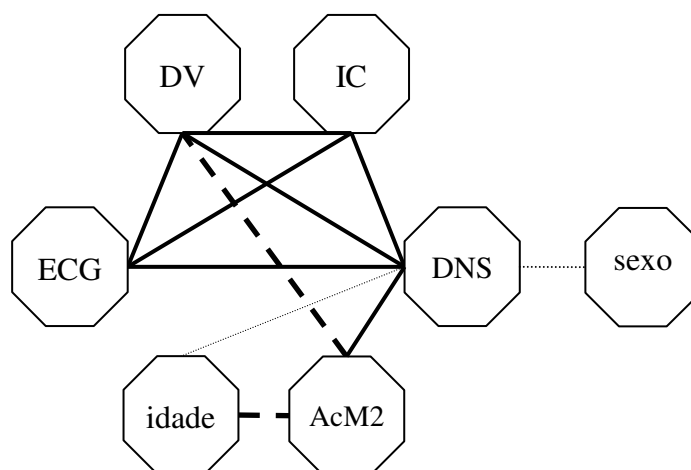


Figura 2: Representação gráfica das relações entre as variáveis estudadas, analisadas pelo teste Qui-quadrado. Linhas cheias representam os valores de  $p < 0,05$ , as tracejadas os valores de  $p \geq 0,05$  e  $\leq 0,10$  e as pontilhadas os valores de  $p > 0,10$  e  $< 0,16$ .

AcM2: anticorpos com ação agonista de receptores muscarínicos M2; DNS: disfunção do nódulo sinusal; ECG: eletrocardiograma alterado; DV: disfunção ventricular; IC: insuficiência cardíaca.

Como explicado anteriormente, para permitir uma análise estatística mais correta, considerando o pequeno número de pacientes estudados, excluir a possibilidade de confundimento como a presença de disfunção ventricular e avaliar o poder de cada associação, as variáveis foram estudadas através do modelo log linear. Como mostra a tabela 15 e a figura 2, houve uma associação direta significativa (interdependência) entre a DNS e a presença de anticorpos ( $p=0,0021$ ), entre a DNS e a presença de disfunção miocárdica ( $p=0,0005$ ) e entre a DNS e a presença de ECG alterado ( $p=0,0011$ ). No entanto, a presença de AcM2 foi independente da disfunção ventricular e da IC, condicionada a disfunção ventricular (figura 3). A IC só se relacionou com a DNS de forma indireta, através da disfunção ventricular ( $p=0,0001$ ,  $\lambda_{DV:IC}=1,9$ ), isto é, as variáveis IC e a DNS são independentes condicionadas a disfunção ventricular. Já o ECG alterado só se relacionou diretamente com a DNS. Além disso, sexo e idade não tiveram influência sobre as outras variáveis, de modo que não são representados na tabela 15 e na figura 2. O modelo log-linear mais adequado pode ser expresso por:

$$\text{Freq (AcM2, DNS, DV, IC, ECG)} = \text{freq (AcM2)} + \text{freq (DNS)} + \text{freq (DV)} + \text{freq (IC)} + \text{freq (ECG)} + \text{freq (AcM2:DNS)} + \text{freq (DNS:DV)} + \text{freq (DV:ECG)} + \text{freq (DV:IC)}$$



Tabela 15: Resultado do modelo log linear, para a avaliação das relações entre as variáveis analisadas, na amostra da população estudada.

coeficientes	estimador( $\lambda$ )	erro padrão	Valor de z	valor de p
constante	2,44677	0,23886	10,244	< 0,0001
DNS	- 2,32342	0,48394	- 4,801	< 0,0001
AcM2	- 0,75377	0,30317	- 2,486	0,0129
IC	- 1,81238	0,38132	- 4,753	< 0,0001
DV	- 1,74589	0,37436	- 4,664	< 0,0001
ECG	- 0,08004	0,28307	- 0,283	0,7774
DNS:AcM2	1,32176	0,42903	3,081	0,0021
DNS:DV	1,54045	0,44497	3,462	0,0005
IC:DV	1,91246	0,49564	3,859	0,0001
DNS:ECG	1,52040	0,46643	3,260	0,0011

Fonte: SDM/ HUCFF e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpos IgG com ação agonista de receptores muscarínicos M2; DNS: disfunção do nódulo sinusal; DV: disfunção ventricular; ECG: eletrocardiograma alterado; IC: clínica de insuficiência cardíaca

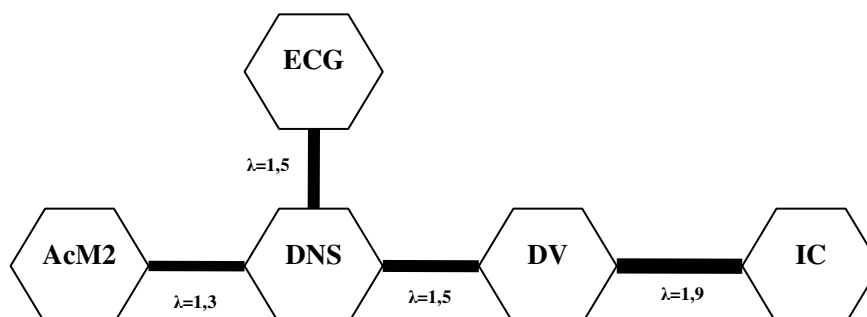


Figura 3: Representação do modelo log linear demonstrando as relações de interdependência entre as variáveis estudadas. Os valores numéricos ( $\lambda$ ) correspondem ao estimador da força da relação entre as variáveis, proporcional à largura das conexões entre as células.

AcM2: anticorpo com ação agonista de receptores muscarínicos M2; DNS: disfunção do nódulo sinusal, DV: disfunção ventricular, ECG: eletrocardiograma alterado, IC: clínica de insuficiência cardíaca.

*A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.*

**Albert Einstein**

## 7 DISCUSSÃO

A presença de alterações da eletrogênese e da condução do impulso elétrico cardíaco é descrita na literatura desde os trabalhos pioneiros de Chagas e Villela (1922). Posteriormente, Brasil (1965) assinalou a importância da bradicardia sinusal inapropriada na CCC. Gizzi et al. (1976), através do registro eletrocardiográfico contínuo (Holter) em pacientes chagásicos assintomáticos ou oligossintomáticos, relatou a presença de DNS relatada em 4,5% dos casos, ao lado de outras bradiarritmias, como o BAV de 2º e 3º grau. Já em pacientes com maior grau de lesão miocárdica, a DNS foi relatada em 36,7% dos casos e a doença binodal (NS e NAV) em 46,7%. Rassi Junior, Rassi, S. e Rassi, A. (1995) encontraram associação de TVNS e bradiarritmias em 12 pacientes, de um grupo de 200 assintomáticos, e em 10 de 45 pacientes com quadro de síncope ou pré-síncope. Outros trabalhos já relataram frequências maiores ou menores, dependendo da metodologia diagnóstica utilizada. Aqueles que utilizaram EEF relataram prevalências de até 68,7% (BENCHIMOL et al., 1982; MAIA et al., 1983; PIMENTA, MIRANDA e PEREIRA, 1983; FERRARI, LEVIN e ELIZARI, 1997; GOIN et al., 1997b; MAHLER et al., 1997; CHIALE et al., 2001; ROCHA et al., 2006).

Neste estudo, utilizando apenas o Holter, a DNS foi bastante frequente, estando presente em 47,7% dos pacientes (26,8% daqueles com função ventricular normal e 83,3% daqueles com disfunção ventricular). Esta prevalência foi maior do que a relatada acima, no estudo de Gizzi et al. (1976), que também utilizou o Holter, e próxima à descrita por Benchimol et al. (1977), que mediu o tempo de recuperação do nódulo sinusal, em pacientes sintomáticos com e sem dilatação cardíaca, encontrando sinais de DNS em 52% dos casos. Esta diferença, na prevalência da DNS, pode ser devido à seleção dos pacientes,

uma vez que, no presente estudo, os pacientes selecionados foram somente àqueles acompanhados num hospital terciário e que tiveram o soro testado para a presença de AcM2. No entanto, a dosagem foi realizada de forma consecutiva e aleatória, sem relação com o *status* clínico dos pacientes. Por outro lado, como não foram avaliados os testes ergométricos dos pacientes, alguns casos de DNS podem não ter sido diagnosticados. Do mesmo modo, como também não foram utilizados os resultados de EEF, não foi possível definir a prevalência da disfunção nodal intrínseca nesta população.

Alguns estudos mostraram que a presença de DNS, BAV de 2º grau tipo II e de 3º grau na CCC estava associada a uma mortalidade que variava de 51% a 67% em cinco anos e de 84% a 91% em 10 anos (**LARANJA et al., 1956; PORTO, 1964; DIAS, 1982**). Rassi Junior., Rassi, S. e Rassi, A. (**2001**), após o acompanhamento de 424 pacientes com CCC e alterações no ECG ou ECO, por um período de aproximadamente 7,9 anos, identificaram a DNS como um dos preditores maiores de mortalidade. No presente estudo, a mortalidade foi muito maior no grupo com DNS (grupo I), embora a maioria dos pacientes que evoluíram para óbito fossem portadores de disfunção ventricular moderada a grave. No entanto, 2 pacientes (o que corresponde a 13% dos óbitos do grupo I) possuíam no máximo uma disfunção leve e faleceram de causas que podem ter relação com a disfunção sinusal (BAV total e AVE). No entanto, a associação da mortalidade com a DNS tem de ser vista com cautela, porque não houve reavaliação da presença de anticorpos, de disfunção ventricular ou de DNS, no período próximo ao óbito em todos os pacientes. Sendo assim, não é possível afastar a hipótese de que alguns pacientes tenham desenvolvido um quadro de DNS ou de insuficiência cardíaca, ou se tornado positivos para a presença dos anticorpos agonistas muscarínicos, neste período. Vale lembrar que, no presente estudo, a variável óbito não foi avaliada pelo modelo log linear, logo, é possível que a mesma esteja associada à DNS somente indiretamente, através da disfunção ventricular.

Quase 100 anos após a descoberta e descrição da DC, a patogênese da DNS na CCC ainda é motivo de discussão entre os pesquisadores da área. Segundo vários autores, este quadro pode ser parcialmente provocado pela síndrome disautônômica, presente desde as fases iniciais assintomáticas da cardiopatia chagásica (**GRUPPI et al., 1976; IOSA, CAEIRO E PALMERO, 1980; JUNQUEIRA e VEIGA, 1984; GALLO JUNIOR et al., 1987; PEDROSA, 1987; IOSA et al., 1989 e 1990; BORDA e STERIN-BORDA, 1996; RIBEIRO et al., 2001; JUNQUEIRA JUNIOR e SOARES, 2002; ROCHA, A.; ROCHA, M. e TEIXEIRA, 2005**). No entanto, outros associam a disautonomia e os distúrbios da geração e da condução estímulo, com graus avançados de disfunção ventricular. Eles também consideram a formação de anticorpos contra o tecido cardíaco e nervoso, uma consequência da liberação de antígenos teciduais, que ocorre devido à cardite provocada pela infecção chagásica. Desse modo, a prevalência da DNS aumentaria com o tempo de infecção e seria proporcional ao grau de disfunção miocárdica e à idade do paciente (**DÁVILA et al., 1988; PEREZ LEIROS et al., 1990; GOIN et al., 1994a e 1994b**).

No presente trabalho, a população estudada era constituída de pacientes chagásicos crônicos em várias fases da doença. Dessa forma, foi possível estudar a prevalência da DNS e dos anticorpos quando a função ventricular ainda era normal, já que 23,1% dos pacientes encontravam-se na fase indeterminada e 44,6% não apresentava disfunção ventricular. O observado foi que a metade dos pacientes portadores de AcM2 tinha função ventricular normal e 77% não apresentavam clínica de IC. Pela análise dos dados, com o modelo log-linear geral, não houve relação entre a presença de anticorpos e a disfunção ventricular. Isso fala contra a hipótese de que a produção destes anticorpos seja apenas uma consequência da lesão miocárdica ou um evento concomitante a ela.

Dentre aqueles com disfunção ventricular moderada ou grave não foi encontrado

nenhum paciente com anticorpo e sem DNS. No grupo com disfunção leve do VE, só um paciente portador do anticorpo não tinha disfunção nodal. A grande maioria dos pacientes portadores de anticorpos e sem disfunção nodal tinha função ventricular normal. Isso poderia ser explicado pelo fato destes pacientes se encontrarem em fases menos avançadas da doença, quando os vários mecanismos patogênicos ainda não tiveram tempo de interagir e levar ao aparecimento da DNS. Levando-se em conta a multifatoriedade da patogenia da DC e a variabilidade de sua apresentação clínica, provavelmente um único mecanismo não poderá responder por todo o quadro da disfunção nodal. Seu comportamento também parece diferir de acordo com a localidade geográfica e a cepa estudada, além das características genéticas e nutricionais de cada grupo populacional e de cada paciente separadamente, o que dificulta a comparação entre os resultados dos estudos (**ANDRADE, S. e ANDRADE, Z., 1968; DIAS e COURA, 1997; BUSTAMANTE, RIVAROLA e FERNANDEZ, 2003; BUSTAMANTE, RIVAROLA e FRETES, 2005**).

A relação da idade com a presença de disfunção ventricular e sinusal era até esperada, já que, se considerando a DC uma doença evolutiva, no geral, os pacientes mais idosos deveriam apresentar um pior *status* clínico-funcional. Isso já foi relatado por outros pesquisadores (**PUGLIESSE e LESSA, 1976; BARUFFA, ALCÂNTARA FILHO e AQUINO NETO, 1985; DIAS e COURA, 1997; SGAMMINI, 2002; VIOTTI et al., 2005**). No entanto, esta associação não foi observada neste estudo. Entre os pacientes com 53 anos ou mais, 67,7% possuíam função ventricular normal e, embora a DNS afetasse 58,1% dos pacientes nesta faixa etária, a análise pelo modelo log linear não mostrou associação entre as duas variáveis. O fato de estes pacientes terem se afastado da zona endêmica há mais de duas décadas (até o início de seu acompanhamento no HUCFF), evitando assim contínuas reinfestações, pode, talvez, ter contribuído para esta melhor evolução, já que as reinfestações parecem piorar a evolução da CCC. (**DIAS e COURA,**

---

**1997; BUSTAMENTE, RIVAROLA e FERNANDEZ, 2003; ANDRADE, S. et al., 2006).**

Também não houve relação entre o sexo e as presenças de disfunção ventricular, de insuficiência cardíaca ou de anticorpos. Foi observado, em estudos realizados em zonas rurais, que os homens teriam um maior acometimento cardíaco e pior prognóstico (**KOBERLE, 1958; PUGLIESSE e LESSA, 1976; BARUFFA, ALCÂNTARA FILHO e AQUINO NETO, 1985; SILVEIRA, 1986; DIAS e COURA, 1997**). No entanto, Koberle (1958) sugeriu que isto não teria relação com o gênero, mas com o fato de que, nestas áreas, eles praticam, mais freqüentemente que as mulheres, atividades laborativas com maior demanda de esforço físico, já que trabalham na lavoura ou em outra atividade braçal. Desta forma, os homens estariam submetidos a uma maior sobrecarga do sistema cardiovascular. Como o presente estudo foi realizado em zona urbana, muitos dos homens podem estar trabalhando em atividades mais leves, ou as mulheres podem estar assumindo empregos que exijam maior esforço físico, o que não foi levantado.

A análise comparativa dos grupos com e sem DNS (grupo I e II, respectivamente) mostrou que o primeiro incluía pacientes com uma prevalência bem maior de disfunção ventricular e cardiomegalia. Isto já era esperado, pois neste grupo estão incluídos pacientes tanto com disfunção sinusal extrínseca quanto intrínseca. Nestes últimos, a disfunção nodal provavelmente está relacionada à lesão miocárdica, secundária à miocardite chagásica crônica, logo, aqueles com uma cardiopatia mais avançada estão mais sujeitos a apresentarem destruição do tecido sinusal.

Dentre a ampla gama de teorias etiopatogênicas, a presença de uma disfunção imune na DC tem vários adeptos e críticos (**KHOURY e FIELDS, 1980; ANDRADE, 1982 e 1991; SCHMUÑIS, 1987; RIZZO, CUNHA-NETO e TEIXEIRA, 1989; STERIN-**

**BORDA, GORELIK e BORDA, 1991; BONFÁ, VIANA e BARRETO, 1993; CUNHA-NETO et al., 1995 e 1997; MAHLER et al., 1997; KIERSZENBAUM, 1999 e 2005; TARLETON, ZHANG, 1999).** A autoimunidade é reconhecida como um dos mecanismos etiopatogênicos em outras cardiopatias, como a miocardiopatia dilatada (**MAGNUSSON et al., 1990; FU et al., 1993**), a cardite reumática (**MAISCH et al., 1986; LIAO et al., 1995; TONTSCH, PANKUWEIT e MAISCH, 2000**), a miocardite autoimune experimental (**PEREZ LEIROS et al., 1994**) e o BAV congênito (**BACMAN et al., 1994**). Foi observado que cerca de 30% dos pacientes com miocardiopatia dilatada possuem anticorpos que reconhecem epítomos presentes nos receptores muscarínicos M2 e  $\beta$ 1-adrenérgicos humanos, que sua interação é funcionalmente ativa (são agonistas parciais) e que o alvo dos anticorpos é um segmento da segunda alça extracelular de ambos os anticorpos (**MAGNUSSON et al., 1990; FU et al., 1993**). Alguns trabalhos demonstraram a presença de diferentes populações de anticorpos, específicos contra receptores de neurotransmissores cardíacos, no soro de ratos e humanos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* (**BORDA et al., 1984; STERIN-BORDA et al., 1988; STERIN-BORDA e BORDA, 1994; GOIN et al., 1997 e 1999**). Mahler et al. (1997) mostraram uma forte ligação entre a DNS e a presença de anticorpos agonistas colinérgicos, estudando sete pacientes chagásicos crônicos e cinco pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática. Esta associação também foi observada por Fu et al. (1993).

De acordo com esta linha de pensamento, a quebra da tolerância imunológica, aos componentes do tecido contrátil e de condução cardíacos, seria um dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da CCC. Como já relatado, a autoimunidade poderia ser secundária a um mimetismo molecular entre os epítomos do *T. cruzi* e do hospedeiro humano. Antígenos do *T. cruzi*, os quais teriam seqüências homólogas com antígenos do hospedeiro, seriam expressos por moléculas do MHC classe II de linfócitos B, os quais



seriam reconhecidos por linfócitos T CD4+ (T helper). Estas células estimulariam os linfócitos B a produzir anticorpos contra o determinante antigênico do parasito, mas, devido ao mimetismo molecular com os epítomos do hospedeiro, ocorreria uma reatividade cruzada e as imunoglobulinas geradas teriam o comportamento de um autoanticorpo, lesando tecidos do hospedeiro (SCHMUNIS, 1987; BONFÁ, VIANA e BARRETO, 1993; ÁVILA, 1994). Para que isto ocorra é necessário que o determinante antigênico do patógeno seja imunodominante e que o seu “semelhante” no hospedeiro seja abundante e esteja exposto ao reconhecimento imunológico. Isto acontece com a proteína P ribossomal do parasita e a seqüência homóloga na segunda alça extracelular dos receptores de neurotransmissores muscarínicos M2 em mamíferos.

Num estudo de Pedrosa (1998), foram coletados soros de seis pacientes chagásicos crônicos com arritmias ventriculares complexas e CCC em fase dilatada. Observou-se que estes soros eram capazes de reduzir a FC e induzir bloqueios na condução AV em corações de coelho, ao contrário do soro de pacientes chagásicos sem arritmias ou dilatação ventricular e de pacientes sem cardiopatia chagásica. A alteração na geração e condução do impulso cardíaco era mediada pela interação dos anticorpos IgG com os receptores muscarínicos, já que era bloqueada pela atropina. Como o soro destes pacientes apresentava altos níveis de anticorpos contra a proteína ribossomal P do *T. cruzi*, ou seu peptídeo sintético PO-14, foi avaliada a capacidade desta proteína de inibir o efeito do soro, ou da fração IgG, na depressão da eletrogênese cardíaca. Observou-se que a pré-incubação do soro, ou fração IgG, com a proteína PO-14 inibia a sua capacidade de deprimir a eletrogênese.

Elies et al. (1996) e Goin et al. (1997a) demonstraram que a segunda alça extracelular dos receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos e M2 muscarínicos parece ser uma das principais regiões imunogênicas na DC. Este mimetismo molecular, entre a proteína ribossomal do parasita e

seu correspondente no hospedeiro humano, também foi observado em vários estudos, que demonstraram que os anticorpos de pacientes chagásicos crônicos reconheciam seqüências de aminoácidos homólogas, presentes nas porções C-terminais da proteína ribossomal P do parasito e na segunda alça extracelular de receptores adrenérgicos muscarínicos M2 ou  $\beta$ -adrenérgicos humanos. A interação era funcional, já que o soro, ou a fração IgG, alterava a frequência de contração ou a condução AV, em miócitos de ratos ou corações de coelhos normais (BONFÁ, VIANA e BARRETO, 1993; CAMPOS DE CARVALHO et al., 1994; FERRARI et al., 1995; ELIES et al., 1996; GOIN et al., 1997; KAPLAN et al., 1997; PEDROSA, 1998).

No entanto, não há qualquer evidência de que estes anticorpos sejam responsáveis pelas lesões teciduais, encontradas no sistema de condução na CCC. Estes estudos permitem apenas gerar uma hipótese, segundo a qual, em alguns indivíduos com susceptibilidade para o desenvolvimento de autoimunidade, linfócitos T CD4+ reconhecem o epítipo de reação cruzada da proteína ribossomal P do parasito, são sensibilizados na periferia e levam linfócitos B e a produzir os autoanticorpos. Estes se ligam ao receptor de neurotransmissor muscarínico M2 e iniciam uma cascata de transdução de sinais intracelulares, culminando com a depressão na eletrogênese cardíaca (LEVIN et al., 1989; BONFÁ, VIANA e BARRETO, 1993; CARVALHO et al., 1995; FERRARI et al., 1995; PEDROSA, 1998). Desse modo, anticorpos, direcionados contra a proteína ribossomal P do *T. cruzi* e contra receptores de neurotransmissores, teriam um papel fundamental na patogênese da disautonomia, presente na CCC. A DC seria, em parte, uma forma de cardioneuropatia, na qual ambos os componentes do sistema nervoso autônomo são lesados, de forma intrínseca pela miocardite chagásica e de forma extrínseca pela disfunção provocada pelos autoanticorpos. (IOSA et al., 1990; GOIN et al., 1994a; 1994b e 1996; STERIN BORDA e BORDA, 1994 e 2000; BORDA e STERIN BORDA, 1996;

**STERIN-BORDA et al., 1997).**

Não obstante, se não há argumentos que provem, definitivamente, a efetiva participação dos AcM2 na patogenia da DNS e da CCC (embora infiram mecanismos semelhantes), tampouco os há os que justifiquem sua exclusão. O que é inegável é a existência, nos pacientes chagásicos crônicos, de anticorpos circulantes capazes de interagir com a célula cardíaca. Neste contexto, vários trabalhos têm mostrado, na CCC, a interação de anticorpos de pacientes (e de modelos experimentais) com receptores de neurotransmissores ( $\beta$ , M2 e  $\alpha 1$ ), que modulam o desempenho cardíaco, produzindo mudanças elétricas e mecânicas. A ativação dos receptores muscarínicos diminui a frequência cardíaca, bloqueia a condução atrioventricular e pode mesmo prolongar o tempo de repolarização ventricular (**STERIN-BORDA et al., 1990; CAMPOS DE CARVALHO et al., 1994; OLIVEIRA et al., 1997; PEDROSA, 1998; COSTA et al., 2000; STERIN-BORDA e BORDA, 2000**). O fato de que 11,3% da população normal apresenta títulos baixos de anticorpos contra os receptores muscarínicos M2, e que esta prevalência aumenta com a idade, contribui para tornar a presença destes anticorpos, no soro dos pacientes cardiopatas, menos significativa do ponto de vista da contribuição destes à patogênese da DNS (**LIU et al., 1999**). Todavia esta prevalência cai para apenas 1%, quando avaliada a capacidade de interação com o receptor em sua conformação nativa (**JAHNS et al., 1999**).

O dado mais expressivo deste estudo é que pacientes chagásicos crônicos com DNS tem maior prevalência de anticorpos IgG agonistas muscarínicos, que pacientes sem DNS (71% versus 23,5%) e que essa diferença se mantém, independentemente da presença de disfunção miocárdica (figura 4). A análise dos dados pelo modelo log linear, mostrou uma forte relação entre a disfunção ventricular e a DNS, o que como relatado anteriormente já

era esperado. No entanto, também foi observada uma interdependência entre a DNS e a presença dos AcM2. Sterin-Borda e Borda (1994) relataram associação semelhante, quando descreveram a presença de atividade autonômica ( $\beta$ -adrenérgica e muscarínica) mais freqüente no soro de pacientes chagásicos assintomáticos com disautonomia (83%), quando comparados com pacientes sem disautonomia (36%) ou pacientes soronegativos (0%). Os AcM2 foram independentes da presença de disfunção ventricular ou da clínica de IC, condicionada a disfunção ventricular. Esta falta de relação entre a presença dos AcM2 e a disfunção ventricular não foi vista no relato de Pedrosa (1998) e Retondaro et al. (1999), no quais os pacientes portadores dos anticorpos tinham maior grau de comprometimento cardíaco que os não portadores.

Sendo assim, ao contrário de serem antagônicas, podemos imaginar um cenário em que as várias hipóteses etiopatogênicas, formuladas para explicar a CCC, trabalham de forma sinérgica para a produção de um mesmo quadro clínico, a DNS. Neste contexto, existiriam pacientes com uma CCC grave, com lesão miocárdica avançada e destruição do tecido sinusal, secundárias a miocardite chagásica (seja autoimune ou devido à inflamação pela presença do parasita e seus metabólitos). Associada a isto haveria uma alteração funcional dos neurorreceptores muscarínicos M2, secundária a presença de autoanticorpos com ação agonista muscarínica. O desenvolvimento de uma miocardite crônica fibrosante, embora relacionada à necrose celular focal, à presença de infiltrados inflamatórios linfomononucleares e à fibrose reativa e reparativa, com hipertrofia miocárdica circunjacente, seria um processo iniciado ou perpetuado por alterações microcirculatórias e autoimunes (MENGEL e ROSSI, 1992; ROSSI e BESTETTI, 1995a e 1995b).

No entanto, não podemos excluir a hipótese de que estes anticorpos sejam apenas marcadores da presença da lesão sinusal e do SNP. São necessários estudos prospectivos para comprovar a hipótese de que, anticorpos contra neurorreceptores cardíacos, em

pacientes chagásicos crônicos, podem servir como marcadores precoces de alto risco para o desenvolvimento da disfunção autonômica cardíaca ou que são responsáveis pelo seu surgimento.

*Nada no mundo é insignificante.*

**Friedrich Von Schiller**

## 8 APLICAÇÕES CLÍNICAS

A morbimortalidade e os custos do implante de MP, nos pacientes com DNS, são imensos. Sendo assim, a elucidação do processo patogênico envolvido na gênese da DNS é imprescindível. Só assim, será possível definir quais os pacientes estão sob maior risco para ao seu desenvolvimento e tentar produzir novos métodos preventivos e terapêuticos. Mesmo os esforços para pesquisas sobre o desenvolvimento de vacinas contra o *T. cruzi* são dificultados pela falta de compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que influem no equilíbrio parasita-hospedeiro.

Estudos anteriores demonstraram que o efeito biológico dos anticorpos agonistas muscarínicos pode ser neutralizado, *in vitro*, pelo peptídeo correspondente a seqüência de aminoácidos do seu epítipo funcional no receptor muscarínico (GOIN et al., 1996 e 1997b; PEDROSA, 1998; STERIN-BORDA et al., 2002). Sterin-Borda et al. (2002) estudaram ratos infectados com o *T. cruzi* e observaram que os animais apresentavam disfunção dos receptores muscarínicos M2, menor resposta a agonistas exógenos (carbacol) e redução dos sítios de ligação no receptor, gerando arritmias e alterações da contratilidade, similar ao reportado em ratos com miocardite autoimune (PEREZ LEIROS et al., 1990 e 1994). Foi relatado que o uso de um peptídeo, correspondente à segunda alça extracelular do receptor muscarínico M2, reverteu estes efeitos, via inibição da interação crônica do anticorpo com o receptor muscarínico. Os anticorpos foram retirados da circulação, talvez por mecanismos mediados pelo complemento. Também foi relatado que o tratamento com o peptídeo reduziu o número de focos inflamatórios e de ninhos do parasita, ligando estes autoanticorpos com a patogenia da miocardite chagásica (STERIN-BORDA et al., 2002).

Se estes peptídeos também forem capazes de bloquear a ação estimuladora, que estes

anticorpos têm sobre os receptores muscarínicos dos linfócitos TCD8<sup>+</sup>, e supressora, sobre os receptores  $\beta$ -adrenérgicos dos linfócitos TCD4<sup>+</sup> (**BORDA e STERIN-BORDA, 1988; GORELIK et al., 1990; STERIN-BORDA et al., 1990 e 1996**), pode-se tentar utilizá-los para impedir a imunodepressão provocada por eles na fase aguda. A melhora da imunidade, nesta fase, ajudaria o hospedeiro a realizar o clearance do parasita do organismo, controlando seu crescimento e multiplicação e, conseqüentemente, o nível da atividade inflamatória, que, por sua vez, teria papel positivo na melhora da contratilidade. A terapia gênica trouxe novas possibilidades neste campo (**BUTTRICK, 1997; CHO et al., 1997; MEDIN e BUTTRICK, 2000**).

Em estudos de Dörffel et al. (**1997 e 2004**), em pacientes com miocardiopatia dilatada, foi relatada melhora clínica e hemodinâmica após um curso de imunoabsorção, que levou ao declínio do nível de imunoglobulinas, que reconheciam receptores de neurotransmissores. Em conjunto, estes resultados suportam o papel dos autoanticorpos na patogênese destas doenças, embora ainda existam muitas lacunas a serem preenchidas (**LIMAS, 1997**).

Por outro lado, a indução de tolerância aos antígenos cardíacos também poderia contribuir para a melhora da progressão da CCC, já que foi observado, em estudos experimentais, que a indução desta tolerância imunológica diminuiu a intensidade da miocardite (**PONTES DE CARVALHO et al., 2002**).

Além disso, de acordo com o relato de Garcia et al. (**2005**), camundongos tratados com benzonidazol, na fase crônica da doença de chagas, mostraram menor prevalência de distúrbios de condução e menor nível de AcM2 no soro, além de menor intensidade de parasitismo e inflamação cardíaca. Sendo assim, o tratamento específico nesta fase poderia reduzir o estímulo antigênico, diminuindo a formação destes autoanticorpos, com conseqüente melhora na progressão da DNS e da miocardite chagásica.



*Ninguém comete erro maior do que não fazer nada porque só pode fazer um pouco.*

**Edmund Burke**

## **9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Uma das principais limitações deste estudo é o número reduzido de pacientes estudados. Deste modo, não foi possível classificar os pacientes em diferentes níveis de disfunção ventricular. Os pacientes selecionados tinham que ser submetidos à avaliação da presença de anticorpos agonistas muscarínicos nos seus soros e este exame só pôde ser realizado em 69 voluntários, por limitações técnicas do laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca e dificuldades de adesão dos pacientes ao estudo. No entanto, utilizando o modelo log linear, foi possível avaliar a associação entre as variáveis estudadas, mesmo com um número pequeno de pacientes.

Outra dificuldade encontrada foi o pequeno número de pacientes com disfunção ventricular, mas sem DNS. No entanto, à medida que a cardiopatia chagásica avança, é lógico que um maior grau de lesão do tecido cardíaco inclua a lesão do tecido sinusal e do sistema de condução, levando à lesão intrínseca do nóculo. Neste mesmo estudo, foi observada uma relação de interdependência entre a DNS e a disfunção ventricular, logo é esperado ser pouco freqüente um paciente ser portador de um quadro avançado de CCC e disfunção ventricular e não apresentar qualquer alteração da função nodal. No grupo de pacientes acompanhados por Sgammini (2002), a DNS foi encontrada em 46% dos casos com dilatação ventricular esquerda. Por outro lado, naqueles com disfunção leve, o diagnóstico foi comprovado em somente 9,2% dos casos. Já no grupo sem acometimento cardíaco (somente sorologia positiva para doença de Chagas), a DNS estava presente em 2% dos casos. Seria interessante repetir este experimento incluindo um maior número de paciente com disfunção ventricular moderada a grave, principalmente se tivessem a função nodal intrínseca normal. No entanto, como relatado anteriormente, isto não é freqüente na

CCC.

Como era necessário avaliar o estado da função ventricular na época em que foi realizado o Holter e a coleta de sangue (para a pesquisa da presença de anticorpos com ação agonista muscarínica), foi preciso utilizar, como fonte de dados, ecocardiogramas realizados no HUCFF, cujos laudos se encontravam nos prontuários dos pacientes. Desse modo, estes exames não foram realizados por uma mesma pessoa, nem padronizados para o estudo, podendo sofrer pequenas variações de técnica.

Além disso, não foram realizados EEF ou avaliação da frequência cardíaca intrínseca nestes pacientes, já que estes são métodos mais invasivos ou com maior risco, só sendo possíveis naqueles pacientes com indicação clínica para o exame. Logo, não foi possível separar aqueles com DNS intrínseca daqueles que apresentavam somente lesão nodal extrínseca. Isto pode explicar o maior número de pacientes com DNS nos subgrupos com disfunção ventricular e sem autoanticorpos, já que nestes a disfunção sinusal poderia estar relacionada à lesão miocárdica e não à presença do anticorpo. Por outro lado, por não ter sido feito teste ergométrico, é possível que alguns casos de DNS não tenham sido diagnosticados, embora a sensibilidade do Holter seja maior que a do EEF e do teste ergométrico para o diagnóstico de DNS (**BOUDOULAS et al., 1979; SZATMÁRY et al., 1982 e 1983**).

Como se tratou de um estudo transversal, não foi possível o estabelecimento de uma relação de causa e efeito entre a presença de anticorpos agonistas muscarínicos e o desenvolvimento da DNS. Desse modo, também não foi possível definir se os AcM2 têm um papel etiológico no desenvolvimento da disfunção sinusal extrínseca, se funcionam como marcadores prognósticos, apontando para o risco do aparecimento da DNS ou se aparecem como um fator concomitante (epifenômenos) ou secundário à lesão nodal e miocárdica. A repetição do Holter e da análise da presença de anticorpos nestes pacientes

permitiria uma análise temporal desta relação.

Outra limitação deste estudo refere-se ao fato de não haver um grupo controle com pacientes cardiopatas não chagásicos, pareados por sexo e idade, o que poderia auxiliar na pesquisa do papel da DC na produção dos AcM2 e na evolução da disfunção nodal.

Por fim, existem as dificuldades inerentes à tentativa de inferir mecanismos fisiopatológicos a partir de um modelo *in vitro* (a testagem do efeito dos anticorpos em animais) na ausência de um dado que o ligue diretamente ao modelo *in vivo*. Em função dessas dificuldades, a confirmação definitiva do papel dos AcM2 na patogenia da DNS, na CCC, e de sua relevância no estabelecimento e progressão do quadro clínico dos pacientes, ainda carece de estudos complementares.

*A vida está cheia de desafios que, se aproveitados de forma criativa, transformam-se em oportunidades.*

**Maxwell Maltz**

## 10 SUGESTÕES

Como relatado anteriormente, não foi possível estabelecer uma relação causal entre os AcM2 e a disfunção nodal, já que este é um estudo transversal. Logo, seria interessante observar, através do acompanhamento daqueles pacientes portadores de anticorpos, mas ainda não portadores de DNS, se ao longo do tempo, estes pacientes a desenvolverão com mais frequência do que os não portadores de anticorpos. Se assim fosse, o anticorpo poderia funcionar como um marcador prognóstico.

Além disso, a repetição do Holter, ecocardiograma e avaliação da pesquisa de anticorpos nos mesmos pacientes permitiria uma melhor avaliação do padrão de evolução clínica e laboratorial dos pacientes, determinando se aqueles com disfunção ventricular ou sinusal que antes não eram portadores de anticorpos passaram apresentá-los em seus soros, o que definiria os anticorpos como secundários a lesão cardíaca.

A repetição deste estudo num número maior de pacientes também poderia expor relações não diagnosticadas, devido ao pequeno tamanho da amostra estudada, permitindo a divisão dos pacientes em graus de disfunção ventricular.

Para ampliar o entendimento da autoimunidade na DNS na DC, e seu papel na patogênese do quadro clínico da doença, são necessários estudos que correlacionem a função das células produtoras de anticorpos com o status clínico e evolução dos pacientes.

*Aprender é, de longe, a maior recompensa.*

**William Hazlitt**

## 11 CONCLUSÕES

Numa amostra de 65 pacientes chagásicos crônicos, do universo de 280 acompanhados no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, submetidos à análise da presença de anticorpos com ação agonista muscarínica no soro, foi observado que:

1. A disfunção do nódulo sinusal estava presente em quase metade dos pacientes e foi freqüente mesmo entre aqueles sem disfunção ventricular.
2. O anticorpo IgG com ação agonista muscarínica foi encontrado em aproximadamente 45% dos pacientes, e sua presença não foi relacionada ao grau de disfunção ventricular.
3. Os anticorpos agonistas muscarínicos foram mais prevalentes entre os pacientes com disfunção do nódulo sinusal, em todos os níveis de disfunção miocárdica, quando comparados com os pacientes sem disfunção do nódulo sinusal. Foi observada uma relação de interdependência entre a disfunção do nodal e os anticorpos. No entanto, esses dados não permitiram estabelecer uma relação causal entre estas variáveis, isto é, se os anticorpos são causadores da disautonomia ou conseqüência da lesão sinusal.
4. Na mesma análise foi observada uma relação direta entre a disfunção sinusal e a disfunção ventricular, também independente das outras variáveis. A insuficiência cardíaca só se relacionou com a disfunção do nódulo sinusal de forma indireta, através da disfunção ventricular.



5. Sexo e idade não tiveram influência sobre as outras variáveis estudadas.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ACOSTA, A.M.; SADIGURSKY, M.; SANTOS-BUCH, C.A. **Anti-striated muscle antibody activity produced by *Trypanosoma cruzi***. Proc Soc Exp Biol Med, v. 172, n. 3, p. 364-369, 1983.
2. ACOSTA, A.M.; SANTOS-BUCH, C.A. **Autoimmune myocarditis induced by *Trypanosoma cruzi***. Circulation, v. 71, n. 6, p.1255-1261, 1985.
3. ACQUATELLA, H.; SCHILLER, N.B. **Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis**. J Am Soc Echocardiogr, v. 1, n. 1, p. 60-68, 1988.
4. ALCÂNTARA, F.G. **Desnervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervicotorácicos na moléstia de Chagas**. Rev Goiana Med, v. 16, n. 3-4, p. 159-177, 1970.
5. ÁLVARES, J.M. **Bradiarritmias**. In: Cançado, J.M.; Chuster, M. (Ed.). *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985. p.266-273.
6. AMICO, A.F. et al. **Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction**. Am Heart J, v. 118, n. 6, p.1259-1265, 1989.
7. AMORIM, D.S. et al. **Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease**. Circulation, v. 38, n. 2, p. 289-294, 1968.
8. AMORIM, D.S. et al. **Doença de Chagas. Enfermidade do sistema nervoso?** Arq Bras Cardiol, v. 21, n. 3, p. 203-214, 1968.
9. AMORIM, D.S.; OLSEN, E.G.J. **Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy**. Br Heart J, v. 47, n. 1, p. 11-18, 1982.
10. ANDERSON, K.R.; HO, S.Y.; ANDERSON, R.H. **Location and vascular supply of sinus node in human heart**. Brit Heart J, v. 41, n. 1, p. 28-32, 1979.
11. ANDRADE, S.G.; ANDRADE, Z.A. **Patologia da doença de Chagas experimental de longa duração**. Rev Inst Med Trop São Paulo, v. 10, n. 3, p. 180-187, 1968.
12. ANDRADE, S.G.; ANDRADE, Z.A. **Aspectos anátomo-patológicos e resposta terapêutica na infecção chagásica experimental**. Rev Inst Med Trop São Paulo, v. 18, n. 4, p. 268-275, 1976.
13. ANDRADE, S.G. et al. **Reinfections with strains of *Trypanosoma cruzi*, of different biotemes as a factor of aggravation of myocarditis and myositis in mice**. Rev Soc Bras Med Trop, v. 39, n. 1, p. 1-8, 2006.

14. ANDRADE, Z.A. et al. **Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis.** Am Heart J, v. 95, n. 3, p. 316-324, 1978.
15. ANDRADE, Z.A. **Patogenia da doença de Chagas. Novos aspectos.** Arq Bras Cardiol, v. 38, n. 4, p. 255-260, 1982.
16. ANDRADE, Z.A. **Mechanisms of myocardial damage in *Trypanosoma cruzi* infection.** Ciba Found Symp, v. 99, p.214-233, 1983.
17. ANDRADE, Z.A. et al. **Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas.** Arq Bras Cardiol, v. 50, n. 3, p. 153-158, 1988.
18. ANDRADE, Z.A. **Pathogenesis of Chagas' disease.** Res Immunol, v. 142, n. 2, p. 126-129, 1991.
19. ANDRADE, Z.A. et al. **Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy.** Am J Pathol, v. 144, n. 6, p. 1403-1411, 1994.
20. ANSELMI, A. et al. **Miocardopathy in Chagas' disease.** Am Heart J, v. 72, n. 4, p. 469-481, 1966.
21. ARNHOLD, A.C.V. et al. **Analysis and partial epitope mapping of human T cell responses to *Trypanosoma cruzi* cysteinyl proteinase.** J Immunol, v. 151, n. 6, p. 3171-3179, 1993.
22. ÁVILA, J.L. **Molecular mimicry between *Trypanosoma cruzi* and host nervous system.** In: Pan American Health Organization. Chagas' disease and the nervous system. Scientific Publication, n. 547. Washington, DC: PAHO, 1994. p.250-272.
23. BACH, J.F. **Organ-specific autoimmunity.** Immun Today, v. 16, n. 7, p. 353-355, 1995.
24. BACMAN, S. et al. **Circulating antibodies against neurotransmitter receptor activities in children with congenital heart block and their mothers.** FASEB J, v. 8, n. 14, p. 1170-1176, 1994.
25. BARBOSA JUNIOR, A.A.; ANDRADE, Z.A. **Identificação do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extra-cardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 17, n. 3, p. 123-126, 1984.
26. BARUFFA, G.; ALCÂNTARA FILHO, A.; AQUINO NETO, J.O. **Estudo pareado da cardiopatia chagásica no Rio Grande do Sul. Brasil.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 80, n. 4, p. 457-463, 1985.
27. BELLOTTI, G. et al. **In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease.** Am Heart J, v. 131, n. 2, p. 301-307, 1996.
28. BENCHIMOL, C.B. et al. **A disfunção do nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica.** Arq Bras Cardiol, v. 30, n. 5, p. 337-344, 1977.

29. BENCHIMOL, C.B. et al. **Disfunção do nódulo sinusal**. Arq Bras Cardiol, v. 38, n. 5, p. 399-414, 1982.
30. BERDAJS, D.; PATONAY, L.; TURINA, M.I. **The clinical anatomy of the sinus node artery**. Ann Thorac Surg, v. 76, n. 3, p. 732-736, 2003.
31. BESTETTI, R.B. **Disfunção autonômica na cardiopatia chagásica crônica: fator importante na patogênese e na história natural da moléstia**. In: Dias, J.C.P.; Coura, J.R. (Org.). Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. p. 267-279.
32. BOINEAU, J.P. et al. **Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in human heart**. Circulation, v. 77, n. 6, p. 1221-1237, 1988.
33. BONFA, E.; VIANA, V.S.; BARRETO, A.C. **Autoantibodies in Chagas' disease. An antibody cross-reactive with human and Trypanosoma cruzi ribosomal proteins**. J Immunol, v. 150, n. 9, p. 3917-3923, 1993.
34. BORDA, E.S. et al. **A circulating IgG in Chagas' disease which binds to beta adrenoceptor of myocardium and modulates its activity**. Clin Exp Immunol, v. 57, n. 3, p. 679-686, 1984.
35. BORDA, E.S.; STERIN-BORDA, L. **Immunosuppressor response triggers by the interaction of lymphocytes with chagasic IgG**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 83, suppl. I, p. 280-283, 1988.
36. BORDA, E.S.; STERIN-BORDA, L. **Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy**. Intern J Cardiol, v. 54, p. 149-156, 1996.
37. BOTTAZZO, G.F. et al. **Organ-specific autoimmunity: a 1986 overview**. Immunol Rev, v. 94, p. 137-169, 1986.
38. BOUDOULAS, H. et al. **Superiority of 24-hour outpatient monitoring over multi-stage exercise testing for the evaluation of syncope**. J Electrocardiol, v. 12, n. 1, p. 103-108, 1979.
39. BRAGA, J.C.V. et al. **Aspectos clínicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca por doença de Chagas**. Arq Bras Cardiol, v. 86, n. 4, p. 297-302, 2006.
40. BRASIL, A. **Evolução e prognóstico da doença de Chagas**. Arq Bras Cardiol, v. 18, n. 5, p. 365-380, 1965.
41. BRENER, Z.A. **The pathogenesis of Chagas' disease: an overview of current theories**. In: Pan American Health Organization. Chagas' disease and the nervous system. Scientific Publication, n. 547. Washington, DC: PAHO, 1994. p. 30-46.
42. BRODDE, O.E. et al. **Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart**. Basic Res Cardiol, v. 96, n. 6, p. 528-538, 2001.
43. BUSQUET, J. et al. **The surgical significance of the atrial branches of the coronary**

- arteries. *Int J Cardiol*, v. 6, n. 2, p. 223-226, 1984.
44. BUSTAMANTE, J.M.; RIVAROLA, H.W.; FERNANDEZ A.R. **Indeterminate Chagas' disease: *Trypanosoma cruzi* and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy.** *Clin Sci*, v. 104, n. 4, p. 415-420, 2003.
45. BUSTAMANTE, J.M.; RIVAROLA, H.W.; FRETES, R. **Weekly electrocardiographic pattern in mice infected with two different *Trypanosoma cruzi* strains.** *Int J Cardiol*, v. 102, n. 2, p. 211-217, 2005.
46. BUTTRICK, P.M. **Gene therapy in the cardiovascular system: current strategies and practical limitations.** *ACC Cur J Review*, v. 6, n. 3, p. 17-21, 1997.
47. CAEIRO, T.F.; PALMERO, H.A.; IOSA, D. **Baroreceptor reflex in Chagas' disease.** *Medicina (B Aires)*, v. 40, suppl. I, p. 27-32, 1980.
48. CAEIRO, T.; IOSA, D.; PALMERO, H. **Chagas' disease and arterial pressure.** *Medicina (B Aires)*, v. 41, n. 4, p. 505-506, 1981.
49. CAFORIO, A.L. et al. **Inappropriate major histocompatibility complex expression on cardiac tissue in dilated cardiomyopathy. Relevance for autoimmunity?** *J Autoimmun*, v. 3, n. 2, p. 187-200, 1990.
50. CAMARGO, M.E. **Fluorescent antibody test for the diagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test.** *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 8, n. 5, p. 227-234, 1966.
51. CAMARGO, M.E. et al. **Haemagglutination test for Chagas' disease with chromium chloride, formalin-treated erythrocytes, sensitized with *Trypanosoma cruzi* extracts.** *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 13, n. 1, p. 45-50, 1971.
52. CAMARGO, M.E. et al. **Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975/ 1980.** *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 26, n. 4, p. 192-204, 1984.
53. CAMPOS DE CARVALHO, A.C. et al. **Conduction defects and arrhythmias in Chagas Disease: Possible role of gap junctions and humoral mechanisms.** *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 5, n. 8, p. 686-698, 1994.
54. CARRASCO GUERRA, H.A. et al. **Evaluation of automatism, conduction and innervation of the sinus node in patients with sinus node syndrome.** *Rev Esp Cardiol*, v. 32, n. 6, p. 521-530, 1979.
55. CARRASCO GUERRA, H.A. et al. **Estudio de la función del nodo sinusal y de la conducción atrioventricular en pacientes con enfermedad de Chagas.** *Arch Inst Cardiol Méx*, v. 52, n. 3, p. 245-251, 1982.
56. CARVALHO, A.C.C. et al. **Possible involvement of anti-ribosomal *T.cruzi* P protein in the cardiac disturbances of chronic Chagas' disease.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 90, suppl. I, p. 151, 1995.

- 
57. CASTRO FILHO, J.; SILVEIRA, A.C. **Distribuição da doença de Chagas no Brasil.** Rev Bras Malariol Doenças Trop, v. 31, p. 85-98, 1979.
58. CHAGAS, C. **Nova Tripanosomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schistotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 1, n. 1-2, p. 1159-236, 1909.
59. CHAGAS, C. **Tripanosomiase humana. Forma aguda da moléstia.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 8, n. 1, p. 37-60, 1916.
60. CHAGAS, C.; VILLELA, E. **Forma cardíaca de Tripanosomíase Americana.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 14, n. 1, p. 5-61, 1922.
61. CHIALE, P.A. et al. **Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction.** Circulation, v. 103, n. 13, p. 1765-1771, 2001.
62. CHO, M.C. et al. **Gene therapy for chronic heart failure.** ACC Cur J Review, v. 6, n. 2, p. 56- 58, 1997.
63. **CONSENSO Brasileiro de Doença de Chagas.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 38, suppl. III, p. 1-29, 2005.
64. CORR, P.B.; GILLIS, R.A. **Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction.** Circ Res, v. 43, n. 1, p. 1-9, 1978.
65. COSTA, P.C.S. et al. **Chronic Chagasic patients antibodies display multiple mechanisms of action in isolated rabbit hearts.** Mem do Inst Oswaldo Cruz, v. 92, suppl. I, p. 242, 1997.
66. COSTA, P.C.S. et al. **Sera from chronic chagasic patients depress cardiac electrogenesis and conduction.** Brazilian J Med Biol Res, v. 33, n. 4, p. 439-446, 2000.
67. COUMEL, P. et al. **Role of sympathetic nervous system in non-ischaemic ventricular arrhythmias.** Br Heart J, v. 47, n. 2, p. 137-147, 1982.
68. COURA, J.R. et al. **Morbidade da doença de Chagas. II Estudos seccionais em quatro áreas de campo no Brasil.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 79, n. 1, p. 101-124, 1984.
69. COURA, J.R. et al. **Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil.** Trends Parasitol, v. 18, n. 4, p. 171-176, 2002.
70. CRAWFORD, M.H. et al. **ACC/ AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology.** J Am Coll Cardiol, v. 34, n. 3, p. 912-948, 1999.

71. CREMASCHI, G. et al. **Modulation of cardiac physiology by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody after interaction with myocardium.** FASEB J, v. 9, n. 14, p. 1482-1488, 1995.
72. CREMASCHI, G. et al. **Modulatory effects on myocardial physiology induced by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody involve recognition of major antigenic epitopes from beta1-adrenergic and M2-muscarinic cholinergic receptors without requiring receptor cross-linking.** J Neuroimmunol, v. 153, n. 1-2, p. 99-107, 2004.
73. CUNHA, A.B. et al. **Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy.** Rev Port Cardiol, v. 22, n. 1, p. 29-52, 2003.
74. CUNHA-NETO, E. et al. **Estudo da doença de Chagas: abordagem molecular.** Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, v. 5, n. 2, p. 217-229, 1995.
75. CUNHA-NETO, E. et al. **Autoimmunity in Chagas' disease cardiomyopathy: cytokines production and antigen recognition by T cells.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 92, suppl. I, p. 206-272, 1997.
76. DAMIAN, R.T. **Molecular mimicry revisited.** Parasitol Today, v. 3, n. 9, p. 263-266, 1987.
77. DÁVILA, D.F. et al. **Response of heart rate to atropine and left ventricular function in Chagas' heart disease.** Int J Cardiol, v. 21, n. 2, p. 143-156, 1988.
78. DÁVILA, D.F. et al. **Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease.** Med Hypotheses, v. 35, n. 2, p. 80-84, 1991.
79. DÁVILA, D.F.; INGLESSIS, G.; DÁVILA; C.A.M. **Chagas' heart disease and the autonomic nervous system.** Int J Cardiol, v. 66, n. 2, p. 123-127, 1998.
80. DÁVILA, D.F.; ROSSELL, O.; BELLABARBA, G.A. **Pathogenesis of chronic Chagas' disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodeling and neurohormonal activation.** Int J Parasitol, v. 32, n. 1, p. 107-109, 2002.
81. DÁVILA, D.F.; SANTIAGO, J.J.; ODREMAN, W.A. **Vagal dysfunction and the pathogenesis of chronic Chagas' disease.** Int J Cardiol, v. 103, n. 2, p. 227-229, 2005.
82. DEMOULIN, J.C., KULBERTUS, H.E. **Histopathological correlates of sinoatrial disease.** Brit Heart J, v. 40, n. 12, p. 1384-1389, 1978.
83. DIAS, J.C.P. **Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982.** 1982. 375f. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1982.
84. DIAS, J.C.P. **Control of Chagas' disease in Brazil.** Parasitol Today, v. 3, n. 11, p. 336-341, 1987.

85. DIAS, J.C.P. **The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 22, n. 3, p. 147-156, 1989.
86. DIAS, J.C.P. **A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades.** Cad Saúde Publica, v. 9, n. 2, p. 201-209, 1993.
87. DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. **Epidemiologia.** In: Dias, J.C.P.; Coura, J.R. (Org.). Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. p. 33-65.
88. DIAS, J.C.P.; SCHOFIELD, C.J. **Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas na Iniciativa do Cone Sul.** Rev Soc Bras Med Trop, v.31, n. 4, p. 373-383, 1998.
89. DIAS, J.C.P. **Doença de Chagas no novo milênio.** Rev Patol Trop, v. 29, suppl., p. 229-239, 2000.
90. DIAS, J.C.P. **Epidemiologia.** In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Netto, M. (Ed.). *Trypanosoma cruzi* e a Doença de Chagas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p. 48-74.
91. D'IMPERIO LIMA, M.R. et al. **Very large and isotypically atypical polyclonal plaque-forming cell responses in mice infected with Trypanosoma cruzi.** Eur J Immunol, v. 15, n. 2, p. 201-203, 1985.
92. **DIRETRIZES éticas internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos (CIOMS/OMS).** Bioética, v. 3, n. 2, p. 95-134, 1995.
93. DORFFEL, W.V. et al. **Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy.** Circulation, v. 95, n. 8, p. 1994-1997, 1997.
94. DORFFEL, W.V. et al. **Immunoadsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up.** Int J Cardiol, v. 97, n. 3, p. 529-534, 2004.
95. ECKBERG, D.L.; DRABISNKY, M.; BRAUNWALD, E. **Defective parasympathetic control in patients with heart disease.** N Engl J Med, v. 285, n. 16, p. 877-883, 1971.
96. ELIES, R. et al. **Structural and functional analysis of the B cell epitopes recognized by anti-receptor autoantibodies in patients with Chagas' disease.** J Immunol, v. 157, n. 9, p. 4203-4211, 1996.
97. ELIZARI, M.V.; CHIALE, P.A. **Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease.** J Cardiovasc Electrophysiol, v. 4, n. 5, p. 596-608, 1993.
98. ELIZARI, M.V. **Chagasic myocardopathy: historical perspective.** Medicina (B Aires), v. 59, suppl. II, p. 25-40, 1999.
99. EVANS, R.; SHAW, D.B. **Pathological studies in sinoatrial disorder (sick sinus syndrome).** Brit Heart J, v. 39, n. 7, p. 778-786, 1977.



100. FACTOR, S.M.; CHO, S. **Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease.** Am J Trop Med Hyg, v. 34, n. 2, p. 246-53, 1985.
101. FACTOR, S.M. et al. **Interstitial connective tissue matrix alterations in acute murine Chagas' disease.** Clin Immunol Immunopathol, v. 68, n. 2, p. 147-52, 1993.
102. FAIRFAX, A.J.; LAMBERT, C.D.; LEATHAM, A. **Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder.** N Engl J Med, v. 295, n. 4, p. 190-192, 1976.
103. FEIGENBAUM, H. **Echocardiography.** 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 695p.
104. FELTEN, D.L.; FELTEN, S.Y.; BELLINGER, D.L. **Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function.** Immunol Rev, v. 100, p. 225-260, 1987.
105. FERRARI, I. et al. **Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human  $\beta_1$ -adrenergic receptor.** J Exp Med, v. 182, n. 1, p. 59-65, 1995.
106. FERRARI, I.; LEVIN, M.J.; ELIZARI, M.V. **Cholinergic autoantibodies in sinus node dysfunction.** Lancet, v. 350, n. 9073, p. 262-263, 1997.
107. FERRER, M.I. **The sick sinus syndrome.** Circulation, v. 47, n. 3, p. 635-641, 1973.
108. FIGUEIREDO, E. et al. **Variabilidade da frequência cardíaca como preditor de taquicardia ventricular sustentada e morte súbita na cardiopatia chagásica crônica- parte I.** Arq Bras Cardiol, v. 66, n. 5, p. 317, 1996.
109. FLEMING, J.W.; WISLER, P.L.; WATANABE, A.M. **Signal transduction by G proteins in cardiac tissues.** Circulation, v. 85, n. 2, p. 420-433, 1992.
110. FREIRE-de-LIMA, C.; PEÇANHA, L.M.T.; REIS, G.A. **Chronic experimental Chagas' disease: functional syngeneic T-B-cell cooperation in vitro in the absence of an exogenous stimulus.** Infection and Immunity, v. 64, n. 7, p. 2861-2866.
111. FREITAS, H.F. et al. **Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease.** Int J Cardiol, v. 102, n. 2, p. 239-247, 2005.
112. FU, L.X. et al. **Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.** J Clin Invest, v. 91, n. 5, p. 1964-1968, 1993.
113. GALLO JUNIOR, L. et al. **Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise.** Cardiovasc Research, v. 21, n. 12, p. 922-927, 1987.
114. GARCIA, S. et al. **Treatment with benzonidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations.** Antimicrob Agents Chemother, v. 49, n. 4, p. 1521-1528, 2005.

115. GAZZINELLI, G.; BRENER, Z. **Immunological aspects of the morbidity of human Chagas' disease.** Res Immunol, v. 142, n. 2, p. 167-169, 1991.
116. GEORGE, W.J.; WILKERSON, R.D.; KADOWITZ, P.J. **Influence of acetylcholine on contractile force and cyclic nucleotide levels in the isolated perfused rat heart.** J Pharmacol Exp Ther v. 184, n. 1, p. 228-235, 1973.
117. GIORGI, M.C.P. et al. **Scintilographic in vivo assessment of cardiac sympathetic innervation and perfusion in chagasic patients with normal and abnormal left ventricular function.** J Am Coll Cardiol, v. 31, suppl. C, p. 337C, 1998.
118. GIZZI, J.C. et al. **O sistema de condução na doença de Chagas.** Arq Bras Cardiol, v. 29, suppl. I, p. 234-235, 1976.
119. GOIN, J.C. et al. **Modification of cholinergic-mediated cellular transmembrane signals by the interaction of human chagasic IgG with cardiac muscarinic receptors.** Neuroimmunomodulation, v. 1, n. 5, p. 284-291, 1994.
120. GOIN, J.C. et al. **Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications.** J Auton Nerv Syst, v. 47, n. 1-2, p. 45-52, 1994.
121. GOIN, J.C. et al. **Interaccion de autoanticuerpos chagásicos com el tercer dominio extracelular del receptor muscarinico cardíaco humano.** Medicina (B Aires), v. 56, n. 6, p. 699-704, 1996.
122. GOIN, J.C. et al. **Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications.** FASEB J, v. 11, n. 1, p. 77-83, 1997.
123. GOIN, J.C. et al. **Circulating antibodies against nicotinic acetylcholine receptors in chagasic patients.** Clin Exp Immunol, v. 110, n. 2, p. 219-225, 1997.
124. GOIN, J.C. et al. **Cardiac M2 muscarinic cholinceptor activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia.** Heart, v. 82, n. 3, p. 273-278, 1999.
125. GORELIK, G. et al. **Antibodies bind and activate beta adrenergic and cholinergic receptor lymphocyte in Chagas' disease.** Clin Immunol Immunopathol, v. 55, n. 2, p. 221-236, 1990.
126. GRUPI, C.J. et al. **Eletrograma do feixe de His- Estudo da condução atrioventricular com estimulação atrial em pacientes sem cardiopatia com Machado Guerreiro positivo.** Arq Bras Cardiol, v. 29, suppl. I, p. 234, 1976.
127. GRUPI, C.J.; ARCÊNIO, S.R. **Aplicações clínicas do eletrocardiograma nas disautonomias.** Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, v. 9, n. 3, p. 429-440, 1999.
128. GUERRERO, L. et al. **Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-**

- up. Arq Bras Cardiol, v. 56, n. 6, p. 465-469, 1991.
129. GUIMARÃES, A.C. **Insuficiência mitral na miocardite chagásica. Alguns aspectos do seu mecanismo.** Arq Bras Cardiol, v. 21, n. 6, p. 375-382, 1968.
130. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Rhythmical excitation of the heart.** In: \_\_\_\_\_. Textbook of medical physiology. 9. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p. 121-127.
131. GUZZETTI, S. et al. **Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease.** Am Heart J, v. 121, n. 6Pt1, p. 1727-1734, 1991.
132. HERNANDEZ, C.C. et al. **Human chagasic IgGs bind to cardiac muscarinic receptors and impair L-type Ca<sup>2+</sup> currents.** Cardiovasc Res, v. 58, n. 1, p. 55-65, 2003.
133. HERNANDEZ-PIERETTI, O.; LOZANO WILSON JUNIOR, J.B.; URBINA QUINTANA, A. **Sick sinus syndrome in chronic Chagas heart disease.** Am J Cardiol, v. 33, n. 1, p. 144, 1974.
134. HIGUCHI, M.L. et al. **Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments.** Cardiovasc Res, v. 60, n. 1, p. 96-107, 2003.
135. HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. et al. **L3T4+ T cells able to mediate parasite-specific delayed-type hypersensitivity play a role in the pathology of experimental Chagas' disease.** Eur J Immunol, v. 17, n. 7, p. 1027-1033, 1987.
136. HUDSON, L. **Autoimmune phenomena in the chronic chagasic cardiopathy.** Parasitol Today, v. 1, n. 1, p. 6-9, 1985.
137. IOSA, D.J.; CAEIRO, T.; PALMERO, H. **Abnormal hyperventilation test in chronic Chagas' disease.** J Auton Nerv Syst, v. 2, n. 1, p. 87-92, 1980.
138. IOSA, D.J. et al. **Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia.** Am Heart J, v. 117, n. 4, p. 882-887, 1989.
139. IOSA, D.J. et al. **Pathogenesis of cardiac neuro-myopathy in Chagas' disease and the role of the autonomic nervous system.** J Auton Nerv Syst, v. 30, suppl., p. S83-S88, 1990.
140. IOSA, D.J. **Chronic chagasic cardioneuropathy: pathogenesis and treatment.** In: Pan American Health Organization. Chagas' disease and the nervous system. Scientific Publication, n. 547. Washington, DC: PAHO, 1994. p. 99-148.
141. JAHNS, R. et al. **Autoantibodies activating human  $\beta_1$ -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure.** Circulation, v. 99, n. 5, p. 649-654, 1999.
142. JAMES, T.N. **The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart.** Am Heart J, v. 66, n. 4, p. 498-508, 1963.

143. JAMES, T.N.; ROSSI, M.A.; YAMAMOTO, S. **Postmortem studies of the intertruncal plexus and cardiac conduction system from patients with Chagas disease who died suddenly.** *Prog Cardiovasc Dis*, v. 47, n. 4, p. 258-275, 2005.
144. JONES, E.M.; COLLEY, D.G.; TOSTES, S. **Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy.** *Am J Trop Med Hyg*, v. 48, n. 3, p. 348-357, 1993.
145. JORGE, P.A.R.; MODESTO, N.P.; CARVALHAL, S. **Sobre os neurônios do coração e a coronariografia “post-mortem” na cardiopatia chagásica crônica.** *Arq Bras Cardiol*, v. 23, n. 2, p. 101-108, 1970.
146. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F.; VEIGA, J.P.R. **Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas.** *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 17, suppl., p. 19, 1984.
147. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F. et al. **Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas’ disease detected by baroreflex sensitivity testing.** *Braz J Med Biol Res*, v. 18, n. 2, p. 171-178, 1985.
148. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F.; SOARES, J.D. **Disfunção autonômica cardíaca e efeitos arritmogênicos na doença de Chagas.** *Arq Bras Cardiol*, v. 43, suppl. I, p. 64, 1989.
149. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F. **Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas’ heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver.** *Brazilian J Med Biol Res*, v. 23, n. 11, p. 1091-1102, 1990.
150. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F. **Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada à doença de Chagas.** *Arq Bras Cardiol*, v. 56, n. 6, p. 429-434, 1991.
151. JUNQUEIRA JUNIOR, L.F.; SOARES, J.D. **Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas’ disease without overt manifestation.** *Auton Neurosci*, v. 97, n. 1, p. 59-67, 2002.
152. KAPLAN, D. et al. **Antibodies to ribosomal P proteins of *Trypanosoma cruzi* in Chagas’ disease possess functional autoreactivity with heart tissue and differ from anti-P autoantibodies in lupus.** *Proc Natl Acad Sci*, v. 94, n. 19, p. 10301-10306, 1997.
153. KHOURY, E.L. et al. **Circulating antibodies to peripheral nerve in american trypanosomiasis (Chagas’ disease).** *Clin Exp Immunol*, v. 36, n. 1, p. 8-15, 1979.
154. KHOURY, E.L.; FIELDS, K.L. **Chagas’ disease and autoimmunity.** *Lancet*, v. 1, n. 8177, p. 1088, 1980.
155. KIERSZENBAUM, F. **Autoimmunity in Chagas’ disease.** *J Parasitol*, v. 72, n. 2, p. 201-211, 1986.

- 
156. KIERSZENBAUM, F. **Chagas' disease and the Autoimmunity hypothesis.** Clin Microbiol Ver, v. 12, n. 2, p. 210-223, 1999.
157. KIERSZENBAUM, F. **Where do we stand on the autoimmunity hypotheses of Chagas' disease?** Trends in Parasitol, v. 21, n. 11, p. 513-516, 2005.
158. KLEIGER, R.E. et al. **Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.** Am J Cardiol, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.
159. KLINMAN, D.M.; STEINBERG, A.D. **Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation.** J Exp Med, v. 165, n. 6, p. 1755-1760, 1987.
160. KÖBERLE, F. **Cardiopatía chagásica.** O Hospital, v. 53, n. 3, p. 311-346, 1958.
161. KÖBERLE, F. **Cardiopathia parasymphaticopriva.** Münchn Med Wochenschr, v. 101, n. 31, p. 1308-1310, 1959.
162. KÖBERLE, F. **Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis.** Adv Parasitol, v. 6, p. 63-116, 1968.
163. KOMPA, A.R. et al. **Desensitization of cardiac  $\beta$ -adrenoceptor signaling with heart failure produced by myocardial infarction in the rat. Evidence for the role of Gi but not Gs or phosphorilating proteins.** J Mol Cell Cardiol, v. 31, n. 6, p. 1185-1201, 1999.
164. KOVACS, E.J. **Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue.** Immunol Today, v. 12, n. 1, p. 17-23, 1991.
165. LAGUENS, R.P. et al. **Chronic Chagas' disease in the mouse. II. Transfer of heart disease by means of immunocompetent cells.** Medicina (Buenos Aires), v. 41, n. 1, p. 40-43, 1981.
166. LAGUENS, R.P.; MECKERT, P.C.; CHAMBÓ, J.G. **Antiheart antibody-dependent citotoxicity in the sera of mice chronically infected with *Trypanosoma*.** Infect Immun, v. 56, n. 4, p. 993-997, 1988.
167. LANDSBERG, L.; YOUNG, J.B. **Physiology and pharmacology of the autonomic nervous system.** In: Isselbacher, K.J. et al (Ed.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13. ed. New York: McGraw-Hill, 1994. p. 412-425.
168. LANG, R.M. et al. **Recommendations for chamber quantification.** Eur J Echocardiography, v. 7, n. 2, p. 79-108, 2006.
169. LARANJA, F.S. et al. **Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study.** Circulation, v. 14, n. 6, p. 1035-1060, 1956.
170. LASLETT, E.E. **Syncopal attacks with prolonged arrest of the whole heart.** QJM, v. 2, p. 347-355, 1908-1909.
171. LEGATO, M.J. **Ultrastructure of the atrial, ventricular, and Purkinje cell, with**

- special reference to the genesis of arrhythmias.** *Circulation*, v. 47, n. 1, p. 178-189, 1973.
172. LEIROS, C.; STERIN-BORDA, L.; BORDA, E.S. **Desensitization and sequestration of human m2 muscarinic acetylcholine receptors by autoantibodies from patients with Chagas' disease.** *J Biol Chem*, v. 272, n. 20, p. 12989-12993, 1997.
173. LEITE, C.M. **Estudo de aspectos cardíacos da doença de Chagas em modelos experimentais para a fase aguda e a fase crônica.** 1999. 129p. Dissertação (Doutorado em Ciências Biológicas)- Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1999.
174. LEVIN, M.J. et al. **Identification of major *Trypanosoma cruzi* antigenic determinants in chronic Chagas' heart disease.** *Am J Trop Med Hyg*, v. 41, n. 5, p. 530-538, 1989.
175. LEVITUS, G. et al. **Humoral autoimmune response to ribosomal P proteins in chronic Chagas' heart disease.** *Clin Exp Immunol*, v. 85, n. 3, p. 413-417, 1991.
176. LIAO, L. et al. **Antibody-mediated autoimmune myocarditis depends on genetically determined target organ sensitivity.** *J Exp Med*, v. 181, n. 3, p. 1123-1131, 1995.
177. LIMAS, C.J.; LIMAS, C. **Beta-adrenoceptor antibodies and genetics in dilated cardiomyopathy- an overview and review.** *Eur Heart J*, v. 12, suppl. D, p. 175-177, 1991.
178. LIMAS, C.J. **Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and the major histocompatibility complex.** *Int J Cardiol*, v. 54, n. 2, p. 113-116, 1996.
179. LIMAS, C.J. **Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy.** *Circulation*, v. 95, n. 8, p. 1979-1980, 1997.
180. LIU, H.R. et al. **Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages.** *Autoimmunity*, v. 29, n. 1, p. 43-51, 1999.
181. LIU, H.R. et al. **Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats.** *J Am Coll Cardiol*, v. 39, n. 11, p. 1866-1873, 2002.
182. LOPES, E.R. **Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos.** *O Hospital*, v. 70, n. 5, p. 1421-1433, 1966.
183. LOPES, E.R.; TAFURI, W.L. **Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease.** *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 16, n. 4, p. 206-212, 1983.
184. LOWN, B. **Electrical reversion of cardiac arrhythmias.** *Brit Heart J*, v. 29, n. 4, p. 469-489, 1967.

- 
185. LUQUETTI, A.O.; RASSI, A. **Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi***. In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Netto, M. (Org.). *Trypanosoma cruzi e a Doença de Chagas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p- 344-378.
186. MACEDO, A.M. et al. ***Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of Chagas disease**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 99, n. 1, p. 1-12, 2004.
187. MACHADO, C.R. et al. **Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy**. Hum Pathol, v. 31, n. 1, p. 3-10, 2000.
188. MACIEL, B.C. **Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man**. Clin Sci and Mol Med, v. 71, n. 4, p. 457-460, 1986.
189. MAGNUSSON, Y. et al. **Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy**. J Clin Invest, v. 86, n. 5, p. 1658-1663, 1990.
190. MAGUIRE, J.H. et al. **Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease**. Bull Pan Am Health Organ, v. 16, n. 1, p. 47-58, 1982.
191. MAGUIRE, J.H. et al. **Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* with in a rural community in northwest Brazil**. Am Heart J, v. 105, n. 2, p. 287-294, 1983.
192. MAGUIRE, J.H.; HOFF, R. **Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community**. Circulation, v. 75, n. 6, p. 1140-1145, 1987.
193. MAHLER, E. et al. **Antibodies with cholinergic effect in Chagasic and idiopathic sinus node dysfunction**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 92, suppl. 1, p. 206-272, 1997.
194. MAIA, I.G. et al. **O nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica**. Arq Bras Cardiol, v. 40, n. 2, p. 91-96, 1983.
195. MAISCH, B. et al. **Antibodies to human sinus node in sick sinus syndrome**. Pacin Clin Electrophysiol, v. 9, n. 6Pt2, p. 1101-1109, 1986.
196. MALIK, M.; CAMM, A.J. **Heart rate variability**. Clin Cardiol, v. 13, n. 8, p. 570-576, 1990.
197. MANÇO, J.C. et al. **Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies**. Circulation, v. XL, p. 879-885, 1969.
198. MANDEL, W.J.; LAKS, M.M. **Overview of the sick sinus syndrome**. Chest, v. 66, n. 3, p. 223-224, 1974.
199. MARIN-NETO, J.A. et al. **Mechanisms of tachycardia on standing: studies in**

- normal individuals and in chronic Chagas' heart patients.** *Cardiovasc Res*, v. 14, n. 9, p. 541-550, 1980.
200. MARIN-NETO, J.A. et al. **Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas disease.** *Can J Cardiol*, v. 4, n. 5, p. 231-236, 1988.
201. MARIN-NETO, J.A.; ANDRADE, Z.A. **Porque é usualmente predominante a insuficiência cardíaca direita na doença de Chagas?** *Arq Bras Cardiol*, v. 57, n. 3, p. 181-183, 1991.
202. MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; SARABANDA, A.V.L. **Doença cardíaca no indivíduo assintomático com moléstia de Chagas.** *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, v. 7, n. 6, p. 726-734, 1997.
203. MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; SARABANDA, A.V.L. **Forma crônica cardíaca.** In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Neto, M. (Ed.). *Trypanosoma cruzi e a doença de Chagas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 266-296.
204. MARSDEN, P.D. **Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XVI Chagas disease.** *Rev Infect Dis*, v. 6, n. 6, p. 855-865, 1984.
205. MASUDA, M.O. et al. **Functionally active cardiac antibodies in chronic Chagas' disease are specifically blocked by *Trypanosoma cruzi* antigens.** *FASEB J*, v. 12, n. 14, p. 1551-1558, 1998.
206. MCCORMICK, T.S.; ROWLAND, E.C. ***Trypanosoma cruzi*: cross-reactive anti-heart autoantibodies produced during infection in mice.** *Exp Parasitol*, v. 69, n. 4, p. 393-401, 1989.
207. MECKERT, P.C. et al. ***Trypanosoma cruzi*: aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules in skeletal and heart muscle cells of chronically infected mice.** *Exp Parasitol*, v. 72, n. 1, p. 8-14, 1991.
208. MEDEIROS, A.S. **Eletrocardiografia de alta resolução e variabilidade da frequência cardíaca em diferentes estágios evolutivos da cardiopatia chagásica crônica.** 2002. 103f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica)- Coordenação dos Programas de pós-graduação em Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.
209. MEDIN, J.A.; BUTTRICK, P.M. **Gene transfer in the cardiovascular system: update 2000.** *Heart Dis*, v. 2, n. 6, p. 409-421, 2000.
210. MELLO DE OLIVEIRA, J.A.; OLIVEIRA, J.S.M.; JOBERLE, F. **Pathologic anatomy of the His-Tawara system and electrocardiographic abnormalities in chronic Chagas' disease.** *Arq Bras Cardiol*, v. 25, n. 1, p. 17-25, 1972.
211. MENGEL, J.O.; ROSSI, M.A. **Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors.** *Am Heart J*, v. 124, n. 4,



- p. 1052-1057, 1992.
212. MINOPRIO, P. et al. **Polyclonal lymphocyte responses to murine *T. cruzi* infection- I. Quantification of both T and B responses.** Scand J Immunol, v. 24, n. 6, p. 661-668, 1986.
213. MINOPRIO, P. et al. **Suppression of polyclonal antibody production in *Trypanosoma cruzi*-infected mice by treatment with anti-L3T4 antibodies.** J Immunol, v. 139, n. 2, p. 545-550, 1987.
214. MINOPRIO, P. et al. **Immunobiology of murine *T. cruzi* infection: the predominance of parasite-nonspecific responses and the activation of TCRI T cells.** Immunol Rev, v. 112, p. 183-207, 1989.
215. MIZIARA, L.J. et al. **Alterações cardíacas em pacientes chagásicos crônicos com e sem “megas”.** Arq Bras Cardiol, v. 35, n. 3, p. 197-199, 1980.
216. MOLINA, H.A.; KIERSZENBAUM, F. **A study of human myocardial tissue in Chagas' disease: distribution and frequency of inflammatory cell types.** Int J Parasitol, v. 17, n. 7, p. 1297-1305, 1987.
217. MOLINA, H.A.; KIERSZENBAUM, F. **Interaction of human eosinophils or neutrophils with *Trypanosoma cruzi* in vitro causes bystander cardiac cell damage.** Immunology, v. 66, n. 2, p. 289-295, 1989.
218. MONCAYO, A. **Chagas' disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 98, n. 5, p. 577-591, 2003.
219. MOSER, D.R.; KIRCHOFF, L.V.; DONELSON, J.E. **Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction.** J Clin Microbiol, v. 27, n. 7, p. 1477-1482, 1989.
220. MOTA, E.A. et al. **A nine year prospective study of Chagas' disease in defined rural population in northeast Brazil.** Am J Trop Med Hyg, v. 42, n. 5, p. 429-440, 1990.
221. MOTT, K.E.; HAGSTROM, J.W.C. **The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis.** Circulation, v. 31, p. 273-286, 1965.
222. NIEMINSKI, K.E.; KAY, R.H.; RUBIN, D.A. **Current concepts and management of the sick sinus syndrome.** Heart Lung, v. 13, n. 6, p. 675-681, 1984.
223. OLDSTONE, M.B. **Molecular mimicry and autoimmune disease.** Cell, v. 50, n. 6, p. 819-820, 1987.
224. OLGIN, J.E.; ZIPES, D.P. **Specific arrhythmias: diagnosis and treatment.** In: Braunwald, E.; Zipes, D.Z.; Libby, P. (Ed.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005. p- 815-889.

225. OLIVEIRA, J.S.M. **A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy.** Am Heart J, v. 110, n. 5, p. 1092-1098, 1985.
226. OLIVEIRA, S.F. et al. **Depression of cardiac automaticity and A-V conduction by IgG fraction of chronic chagasic patients with arrhythmia is mediated by muscarinic receptors.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 90, suppl. I, p. 151, 1995.
227. OLIVEIRA, S.F. et al. **Sera from chronic Chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts.** Circulation, v. 96, n. 6, p. 2031-2037, 1997.
228. PALMERO, H.A.; CAEIRO, T.F.; IOSA, D.J. **Effect of Chagas' disease on arterial blood pressure.** Am Heart J, v. 97, n. 1, p. 38-42, 1979.
229. PALMERO, H.A.; CAEIRO, T.F.; IOSA, D.J. **Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease.** Klin Wochenschr, v. 58, n. 23, p. 1307-1311, 1980.
230. PALMERO, H.A.; CAEIRO, T.F.; IOSA, D. **Prevalence of slow heart rate in chronic Chagas' disease.** Am J Trop Med Hyg, v. 30, n. 6, p. 1179-1182, 1981.
231. PALOMINO, S.A.; AIELLO, V.D.; HIGUCHI, M.L. **Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens.** Ann Trop Med Parasitol, v. 94, n. 6, p. 571-579, 2000.
232. PEDROSA, R.C. **Evolução eletrocardiográfica desde a fase aguda (6 a 20 anos) da doença de Chagas.** 1987. 103f. Dissertação (Mestrado em Cardiologia)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1987.
233. PEDROSA, R.C. **Contribuição ao estudo da etiopatogenia do distúrbio de condução e da eletrogênese na cardiopatia chagásica crônica: efeitos de anticorpos IgG de pacientes chagásicos crônicos na eletrogênese e no sistema de condução do coração isolado de mamíferos.** 1998. 164f. Dissertação (Doutorado em Cardiologia)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.
234. PEREZ LEIROS, C. et al. **Muscarinic cholinergic antibody in experimental autoimmune myocarditis regulates cardiac function.** Proc Soc Exp Biol Med, v. 195, n. 3, p. 356-363, 1990.
235. PEREZ LEIROS, C. et al. **Alterations in cardiac muscarinic acetylcholine receptors in mice with autoimmune myocarditis and association with circulating muscarinic receptor-related autoantibodies.** Clin Auton Res, v. 4, n. 5, p. 249-255, 1994.
236. PIMENTA, J.; MIRANDA, M.; PEREIRA, C.B. **Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals.** Am Heart J, v. 106, n. 2, p. 374-380, 1983.
237. PIMENTA, J.; VALENTE, N. **Sinus nodal dysfunction: from diagnosis to the**

- pacemaker implant.** Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, v. 13, n. 5, p. 627-642, 2003.
238. PONTES-DE-CARVALHO, L. et al. **Experimental chronic Chagas' disease myocarditis is an autoimmune disease preventable by induction of immunological tolerance to myocardial antigens.** J Autoimmun, v. 18, n. 2, p. 131-138, 2002.
239. PORTO, C.C. **O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas.** Arq Bras Cardiol, v. 17, p. 313-346, 1964.
240. PRATA, A.; MACEDO, V.O. **Morbidity of Chagas' heart disease.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 79, suppl., p. 93-96, 1984.
241. PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. **Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas.** Rev Soc Bras Med, v. 19, n. 1, p. 9-12, 1986.
242. PUGLIESE, C.; LESSA, I. **Estudo da sobrevida na miocardite crônica de Chagas descompensada.** Rev Inst Med Trop São Paulo, v. 18, n. 3, p. 191-201, 1976.
243. RASSI, A.; RASSI JUNIOR, A.; RASSI, G.A. **Fase aguda.** In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Neto, M. (Ed.). *Trypanosoma cruzi e a doença de Chagas*, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 231-245.
244. RASSI JUNIOR, A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. **Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas.** Arq Bras Cardiol, v. 65, n. 4, p. 377-387, 1995.
245. RASSI JUNIOR, A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. **Morte súbita na doença de Chagas.** Arq Bras Cardiol, v. 76, n. 1, p. 86-96, 2001.
246. REMES, J. et al. **Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care.** Eur Heart J, v. 12, n. 3, p. 315-321, 1991.
247. RETONDARO, F.C. et al. **Presence of antibodies against the third intracellular loop of the m2 muscarinic receptor in the sera of chronic chagasic patients.** FASEB Journal, v. 13, n. 14, p. 2015-2020, 1999.
248. RIBEIRO, A.L.P. et al. **Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease.** Am Heart J, v. 141, n. 2, p. 260-265, 2001.
249. RIBEIRO, A.L.P. et al. **Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmias in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function.** Arq Bras Cardiol, v. 83, n. 1, p. 40-44, 2004.
250. RIBEIRO, A.L.P. et al. **Vagal dysfunction in Chagas disease.** Int J Cardiol, v. 103, p. 225-226, 2005.
251. RIBEIRO DOS SANTOS, R. et al. **Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease.** Tropenmed Parasitol, v. 30, n. 1, p. 19-23, 1979.

252. RIBEIRO DOS SANTOS, R.; HUDSON, L. ***Trypanosoma cruzi*: binding of parasite antigen to mammalian cells.** Parasite Immunol, v. 2, n. 1, p. 1-10, 1980.
253. RIBEIRO DOS SANTOS, R.; HUDSON, L. ***Trypanosoma cruzi*: immunological consequences of parasite modification of host cells.** Clin Exp Immunol, v. 40, n. 1, p. 36-41, 1980.
254. RIBEIRO DOS SANTOS, R. et al. **A heart-specific CD4<sup>+</sup> T-cell line obtained from a chronic chagasic mouse induces carditis in heart-immunized mice and rejection of normal heart transplants in the absence of *Trypanosoma cruzi*.** Parasite Immunol, v. 23, n. 2, p. 93-101, 2001.
255. RISTIC, A.D.; MAISCH, B. **Cardiac rhythm and conduction disturbances: what is the role of autoimmune mechanisms?** Herz, v. 25, n. 3, p. 181-188, 2000.
256. RIZZO, L.V.; CUNHA NETO, E.; TEIXEIRA, A. **Autoimmunity in Chagas' disease: specific inhibition of reactivity of CD4<sup>+</sup> T cells against myosin mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*.** Infect and Immun, v. 57, n. 9, p. 2640-2644, 1989.
257. ROCHA, A.L.L.; ROCHA, M.O.C.; TEIXEIRA, B.O.S. **Índice cronotrópico-metabólico na doença de Chagas.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 38, n. 5, p. 373-376, 2005.
258. ROCHA, A.L.L. et al. **Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas' disease patients.** Ann Noninvasive Electrocardiol, v. 11, n. 1, p. 3-11, 2006.
259. ROSE, G. et al. **Cardiovascular survey methods.** Monogr Ser World Health Organ, v. 56, p. 1-188, 1982.
260. ROSENBAUM, M.B. **Chagasic cardiomyopathy.** Prog Cardiovasc Dis, v. 7, n. 3, p. 199-224, 1964.
261. ROSSI, M.A.; BESTETTI, R.B. **Hipótese unificada sobre a patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Implicações terapêuticas.** Arq Bras Cardiol, v. 64, n. 3, p. 255-260, 1995.
262. ROSSI, M.A.; BESTETTI, R.B. **The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes and therapeutic implications.** Cardiology, v. 86, n. 1, p. 1-7, 1995.
263. RUBENSTEIN, J.J. et al. **Clinical spectrum of the sick sinus syndrome.** Circulation, v. 46, n. 1, p. 5-13, 1972.
264. RUSSO, M. et al. **Parasitic load increases and myocardial inflammation decreases in *Trypanosoma cruzi*-infected mice after inactivation of helper T cells.** Ann Inst Pasteur Immunol, v. 139, n. 3, p. 225-236, 1988.
265. RUSSO, M. et al. **Susceptible mice present higher macrophage activation than**

- resistant mice during infections with myotropic strains of *Trypanosoma cruzi*.** Parasite Immunol, v. 11, n. 4, p. 385-395, 1989.
266. SAHN, D.J. et al. **Recommendations regarding quantitation in m-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements.** Circulation, v. 58, n. 6, p. 1072-1083, 1978.
267. SAID, G. et al. **Neuropathy associated with experimental Chagas' disease.** Ann Neurol, v. 18, n. 6, p. 676-683, 1985.
268. SANTOS, R.R. et al. **Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn heart grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*.** J Exp Med, v. 175, n. 1, p. 29-39, 1992.
269. SANTOS-BUCH, C.A.; TEIXEIRA, A.R. **The immunology of experimental Chagas' disease. 3. Rejection of allogeneic heart cells in vitro.** J Exp Med, v. 140, n. 1, p. 38-53, 1974.
270. SCHMUÑIS, G.A. **Autoimmunity in Chagas' disease.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 82, suppl., p. 287-310, 1987.
271. SCHMUÑIS, G.A. **American trypanosomiasis as a public health problem** In: Pan American Health Organization. Chagas' disease and the nervous system. Scientific Publication, n. 547. Washington, DC: PAHO, 1994. P. 3-29.
272. SCHMUÑIS, G.A. **A tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas.** In: Brener, Z.; Andrade, Z.A.; Barral-Netto, M. (Ed.). *Trypanosoma cruzi* e a Doença de Chagas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p- 1-15.
273. SCHOCKEN, D.D. et al. **Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States.** J Am Coll Cardiol, v. 20, n. 2, p. 301-306, 1992.
274. SEGURA, M.A.; RASPI, E.M.; BASOMBRI, M.A. **Reversibility of muscle and heart lesions in chronic *Trypanosoma cruzi* infected mice after late trypanosomidal treatment.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 89, n. 2, p. 213-216, 1994.
275. SGAMMINI, H. **Estado actual del tratamiento antiarrítmico en el paciente con enfermedad de Chagas.** In: SIMPOSIO VIRTUAL DE ENFERMEDAD DE CHAGAS, 2., 2002. Mesa de debate n° 5: Avances em Tratamiento de complicaciones- Farmacologia clínica. Disponível em: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md5/md507/sgam.htm> >. Acesso em: 9 ago.2006.
276. SHORT, D.S. **The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia.** Brit Heart J, v. 16, n. 2, p. 208-214, 1954.
277. SILVEIRA, A.C. **Mortalidade por doença de Chagas no Brasil.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 81, suppl., p. 70, 1986.
278. SILVEIRA, A.C.; REZENDE, D.F. **Epidemiologia e controle da transmissão vetorial da doença de Chagas.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 27, suppl. III, p. 11-22,

- 1994.
279. SIMÕES, M.V. et al. **Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy.** Am J Cardiol, v. 86, n. 9, p. 975-981, 2000.
280. SISSON, J.C. et al. **Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function.** J Nucl Med, v. 28, n. 10, p. 1620-1624, 1987.
281. SKEIKY, Y.A. et al. **Cloning and expression response to ribosomal protein PO and epitope analysis of anti-PO autoantibodies in Chagas' disease patients.** J Exp Med, v. 176, n. 1, p. 201-212, 1992.
282. SMITH, S.C.; ALLEN, P.M. **Myosin-induced myocarditis is a T-cell mediated disease.** J Immunol, v. 147, n. 7, p. 2141-2147, 1991.
283. SMITH, S.C.; ALLEN, P.M. **Expression of myosin-class II major histocompatibility complexes in the normal myocardium occurs before induction of autoimmune myocarditis.** Proc Natl Acad Sci, v. 89, n. 19, p. 9131-9135, 1992.
284. SOARES, M.B.; PONTES-DE-CARVALHO, L.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. **The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet.** An Acad Bras Cienc, v. 73, n. 4, p. 547-559, 2001.
285. STERIN-BORDA, L. et al. **Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects.** Cardiovasc Res, v. 10, n. 6, p. 613-622, 1976.
286. STERIN-BORDA, L. et al. **Antibodies to  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenoceptors in Chagas' disease.** Clin Exp Immunol, v. 74, n. 3, p. 349-354, 1988.
287. STERIN-BORDA, L. et al. **Human chagasic IgG interacting with lymphocyte neurotransmitter receptors triggers intracellular signal transduction.** FASEB J, v. 4, n. 6, p. 1661-1667, 1990.
288. STERIN-BORDA, L.; GORELIK, G.; BORDA, E.S. **Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals.** Clin Immunol Immunopathol, v. 61, n. 3, p. 387-397, 1991.
289. STERIN-BORDA, L.J.; BORDA, E.S. **Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas' Disease.** Acta Physiol Pharmacol Latinoam, v. 44, n. 4, p. 109-123, 1994.
290. STERIN-BORDA, L. et al. **Lymphocyte muscarinic cholinergic activity and PGE<sub>2</sub> involvement in experimental *Trypanosoma cruzi* infection.** Clin Immunol Immunopathol, v. 81, n. 2, p. 122-128, 1996.
291. STERIN-BORDA, L. et al. **Participation of Nitric Oxide signaling system in the cardiac muscarinic cholinergic effect of human chagasic IgG.** J Moll Cell Cardiol, v. 29, n. 7, p. 1851-1865, 1997.

292. STERIN-BORDA, L.; BORDA, E. **Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral disautonomia.** *Ann N Y Acad Sci*, v. 917, p. 273-280, 2000.
293. STERIN-BORDA, L. et al. **Therapeutic use of muscarinic acetylcholine receptor peptide to prevent mice chagasic dysfunction.** *J Mol Cell Cardiol*, v. 34, n. 12, p. 1645-1654, 2002.
294. STRAUSS, H.C.; PRYSTOWSKY, E.N.; SCHEINMAN, M.M. **Sino-atrial and atrial electrogenesis.** *Prog Cardiovasc Dis*, v. 19, n. 5, p. 385-404, 1977.
295. SZATMÁRY, L. et al. **Holter monitoring in the complex analysis of sinus node dysfunction.** *Acta Cardiol*, v. 37, n. 6, p. 427-440, 1982.
296. SZÁTMARY, L. et al. **Comparative study of electrophysiological and Holter monitoring data in estimating sinoatrial function.** *Cardiology*, v. 70, n. 4, p. 184-193, 1983.
297. TAFURI, W.L.; RASO, P. **Lesions of the autonomic nervous system in albino mice with trypanosomiasis.** *Hospital (Rio J)*, v. 62, n. 6, p. 1325-1342, 1962.
298. TANOWITZ, H.B.; KIRCHHOFF, L.V.; SIMON, D. **Chagas' disease.** *Clin Microbiol Rev*, v. 5, n. 4, p. 400-419, 1992.
299. TANOWITZ, H.B. et al. **Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection.** *J Parasitol*, v. 82, n. 1, p. 124-130, 1996.
300. TARLETON, R.L.; ZHANG, L.; DOWNS, M.O. **"Autoimmune rejection" of neonatal heart transplants in experimental Chagas disease is a parasite-specific response to infected host tissue.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 94, n. 8, p. 3932-3937, 1997.
301. TARLETON, R.L.; ZHANG, L. **Chagas' disease etiology: Autoimmunity or parasite persistence?.** *Parasitol Today*, v. 15, n. 3, p. 94-99, 1999.
302. TEICHHOLZ, L.E. et al. **Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy.** *Am J Cardiol*, v. 37, n. 1, p. 7-11, 1976.
303. TEIXEIRA, A.R.L.; TEIXEIRA, M.L.; SANTOS-BUCH, C.A. **The immunology of experimental Chagas' disease IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man.** *Am J Pathol*, v. 80, n. 1, p. 163-171, 1975.
304. THERY, C. et al. **Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients.** *Am Heart J*, v. 93, n. 6, p. 735-740, 1977.
305. TONTSCH, D.; PANKUWEIT, S.; MAISCH, B. **Autoantibodies in the sera of patients with rheumatic heart disease: characterization of myocardial antigens by two-dimensional immunoblotting and N-terminal sequence analysis.** *Clin Exp*

- Immunol, v. 121, n. 2, p. 270-274, 2000.
306. TURA, B.R. **Aplicação do “Data Mining” em medicina**. 2001. 79f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)- Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.
307. VALENTE, N; OMAIS, A.K.; PIMENTA, J. **Bradiarritmias sinusais**. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, v. 8, n. 1, p. 1-12, 1998.
308. VIOTTI, R. et al. **Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression**. Rev Esp Cardiol, v. 58, n. 9, p. 1037-1044, 2005.
309. WOLBRETTE, D.L.; NACCARELLI, G.V. **Bradycardias: Sinus nodal dysfunction and atrioventricular conduction disturbances**. In: Topol, E.J. (Ed.). Textbook of Cardiovascular Medicine. 2. ed. Cleveland: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. CD-ROM.
310. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the meeting on longitudinal epidemiological studies on Chagas’ disease**. (DOC.TDR/EPICHA-LES/83.1) UDNP/WORLD BANK/WHO-TDR, 1983.
311. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the meeting on feasibility of analytical epidemiological studies on Chagas’ disease: guidelines for a standard protocol**. (DOC.TDR/CHA/EPD/PROTO/86.1) UDNP/WORLD BANK/WHO-TDR, 1986.
312. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of Chagas disease: second report of the WHO expert committee**. WHO Tech Rep Ser, n. 905. Genebra, 2002. 109p.
313. WYLER, D.G.; LIBBY, P. **Elaboration by mammalian mesenchymal cells infected with *Trypanosoma cruzi* of a fibroblast-stimulating factor that may contribute to chagasic cardiomyopathy**. Infect and Immun, v. 55, n. 12, p. 3188-3191, 1987.
314. ZAUZA, P.L.; BORGES-PEREIRA, J. **Níveis séricos de IgG anti-*Trypanosoma cruzi* na evolução da cardiopatia chagásica crônica, no período de 10 anos**. Rev Soc Bras Med Trop, v. 34, n. 5, p. 399-405, 2001.
315. ZHANG, L.; TARLETON, R.L. **Persistent production of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and associated MHC and adhesion molecule expression at the site of infection and disease in experimental *Trypanosoma cruzi* infections**. Exp Parasitol, v. 84, n. 2, p. 203-213, 1996.



## **ANEXO A – QUESTIONÁRIO PADRÃO DO AMBULATÓRIO DE CARDIOPATIA CHAGÁSICA**

### **FICHA DO PROGRAMA CARDIO/CHAGAS /HU-UFRJ**

#### **# IDENTIFICAÇÃO**

- 01**-Nome.....
- 02**- N° Prontuário |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
- 03**- Data de Nascimento |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
- 04**-Etnia |\_\_|  
( 1 ) Negra ( 2 ) Branca ( 3 ) Mulata ( 4 ) Outra
- 05**- Sexo |\_\_|  
( 1 ) Masculino ( 2 )Feminino
- 06**-Naturalidade .....
- 07**-Data da Avaliação Inicial|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|
- 08**-Afastado da zona endêmica há.....anos

#### **# HISTORIA CLÍNICA RELEVANTE**

- 09**-Diag de Insuf Cardíaca Esquerda (escore clínico maior ou igual a 3) |\_\_|  
(1) Sim (2) Não (3) Ignora

\*Dispnéia / dificuldade de respirar:

- caminhando depressa no plano ou em aclave leve **1**
- em passo usual no plano **1**
- obrigado a parar por falta de ar, caminhando no plano, passo normal **2**
- obrigado a parar por falta de ar, ao caminhar 100m no plano **2**

\*Frequência cardíaca:

- 91 a 110 bpm **1**
- mais de 111 bpm **2**

\*Estertores:

- nas bases pulmonares **1**
- nas bases e ápices pulmonares **2**

\*Pressão venosa jugular aumentada:

- isolada **1**
- associada a edema **2**
- associada a hepatomegalia **2**

\*Rx de Tórax:

- distensão dos vasos dos lobos superiores no **1**
- edema intersticial pulmonar **2**
- edema intersticial pulmonar + derrame pleural **2**

**10**-Classe Funcional da NYHA |\_\_|

- (1) Classe I (2) Classe II (3) Classe III (4) Classe IV

- 11-Internação prévia devido a Insuficiência Cardíaca|\_\_|  
12-Desfibrilador Cardíaco Intracavitário|\_\_|  
13-Taquicardia Ventricular Sustentada|\_\_|  
14-Diag de Disautonomia (necessário presença dos 3 itens)|\_\_|  
*a-ausência de ansiedade*  
*b-ausência de transpiração*  
*c-bradicardia e/ou hipotensão*

- 15-Morte Súbita Ressuscitada|\_\_|  
Você já teve alguma perda súbita e momentânea da consciência e do tônus postural que necessitou de manobras de ressuscitação?  
*a-Taquicardia Ventricular Sustentada*  
*b-Fibrilação Ventricular*  
*c-Assistolia*  
*d-Atividade elétrica sem pulso-a-BAV 3º grau*  
*e-outra bradiarritmia*  
*f-outro ritmo*

- 16-Diagnóstico de Embolia Pulmonar|\_\_|  
17-Diagnóstico de Embolia Sistêmica|\_\_|  
18-Diagnóstico de AVC / TIA|\_\_|  
19-Sincope|\_\_|  
20-Marca-passo|\_\_|  
21-Fibrilação Atrial|\_\_|

## # DOENÇAS ASSOCIADAS NÃO CARDÍACAS

- 22-Diabetes|\_\_|  
23-Doença vascular periférica|\_\_|  
24-Disfunção Respiratória|\_\_|  
25-Doença coronariana|\_\_|  
26-Insuficiência Renal Crônica|\_\_|  
27-Doença vascular cerebral|\_\_|  
28-Dislipidemia|\_\_|  
29-Câncer|\_\_|  
30-Hipertensão|\_\_|  
31-Outros|\_\_|

## #HABITOS

- 32-Diagnóstico de Tabagismo|\_\_|  
*a-Nunca Fumou*  
*b-Fumante (1 ou mais maço/dia)*  
*c-Ex-fumante (não fuma nos últimos 6 meses)*  
*d-Eventualmente*

**33-Alcoolismo Crônico** (presença de duas ou mais respostas positivas)|\_\_|

(1)Sim (2)Não

- *Se alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber*

- *Se as pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber*

- *Se se sente culpado pela maneira com que costuma beber*

- *Se costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca*

## # ESCOLARIDADE

**34-Que nível de escolaridade você chegou a completar?** |\_\_|

a- Analfabeto|

b- Nunca foi à escola, mas sabe ler e escrever

c- Primeiro grau incompleto

d- Primeiro grau completo

e- Segundo grau incompleto

f- Segundo grau completo

g- Terceiro grau (curso universitário) completo

## # MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso |\_\_|\_\_|\_\_| kg

Altura |\_\_|\_\_|\_\_| cm

**35-Relação cintura** |\_\_|\_\_|\_\_| cm

**36-Pressão arterial: sistólica** |\_\_|\_\_|\_\_| mmHg

diastólica |\_\_|\_\_|\_\_| mmHg

## # AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA: (1) Sim (2) Não

**37-Normal** |\_\_|

**38- Índice cardio-torácico**  $\geq 0,50$  |\_\_|

**39-Sinais de congestão pulmonar** |\_\_|

## # ALTERAÇÕES NO ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL: (1)Sim 2)Não

**40-Normal** |\_\_|

**41-Bradycardia sinusal**  $< 50$ bpm ou pausa sinusal  $> 3,0$  seg|\_\_|

**42-BAV 1º grau** |\_\_|

**43-Distúrbio condução AV** ( 2 e/ou 3 grau )|\_\_|

**44-Alterações primárias de ST-T**|\_\_|

**45-Baixa voltagem** ( $<0,5$  mV em todas as derivações frontais)|\_\_|

**46-Fibrilação Atrial** |\_\_|

**47-Extra-Sístoles Ventriculares** |\_\_|

**48-BRE** |\_\_|

- 49-Área Eletricamente Inativa ( $Q > 40\text{ms}$  em 2 derivações contínuas)|\_\_|  
(a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) ântero-lateral  
50-BRD |\_\_|  
51-HBAE |\_\_|  
52-Marcapasso |\_\_|

### # MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DO ECG DURANTE EXERCÍCIO

(1)-Surgiu (2)-Ausente (3)-Aumentou (4)-Diminuiu (5)-Mantida  
(considerar o maior n° de arritmias durante 30 segundos qualquer de registro)

- 53-Extrassístole Ventricular |\_\_|  
54-Taquicardia Ventricular Monomórfica Não Sustentada|\_\_|  
55-Distúrbio de condução atrioventricular|\_\_|  
56-Distúrbio de condução intraventricular|\_\_|

### # ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER): (1) Sim (2) Não

- 57-Taquicardia com QRS estreito  $\geq 150\text{ bpm}$   $> 30\text{ segundos}$ |\_\_|  
58-Taquicardia com QRS estreito  $\geq 150\text{ bpm}$   $< 30\text{ segundos}$ |\_\_|  
59-Taquicardia com QRS estreito  $< 150\text{ bpm}$   $> 30\text{ segundos}$ |\_\_|  
60- Taquicardia com QRS estreito  $< 150\text{ bpm}$   $< 30\text{ segundos}$ |\_\_|  
61-Taquicardia com QRS alargado  $\geq 150\text{ bpm}$  duração  $\geq 4\text{ bat}$ |\_\_|  
62-Taquicardia com QRS alargado  $< 150\text{ bpm}$  duração  $\geq 4\text{ bat}$ |\_\_|  
63-Bradycardia sustentada  $< 35\text{ bpm}$ |\_\_|  
64-Bloqueio sinoatrial |\_\_|  
65-Pausa sinusal  $\geq 3\text{ segundos}$ |\_\_|  
66-Ritmo escape juncional |\_\_|  
67-Bradycardia sinusal inapropriada|\_\_|  
68-Taqui-bradicardia |\_\_|  
69-Bradiarritmia pós-parada cardíaca |\_\_|  
70-Bloqueio AV 2° grau Mobitz Tipo 1 |\_\_|  
71-Bloqueio AV 2° grau Mobitz Tipo 2 |\_\_|  
72-Bloqueio AV 3° grau |\_\_|  
73-Fibrilação e/ou Flutter atrial |\_\_|  
74-Distúrbio de condução intraventricular|\_\_|  
75-Falha de marcapasso |\_\_|  
76-Desfibrilador - qualquer documentada descarga|\_\_|  
77-Sincope - qualquer relato |\_\_|  
78-Arritmia ventriculares complexa multiforme  $> 10/\text{hora}$ |\_\_|

**# ECOCARDIOGRAMA Bi-Doppler: (1)-Sim (2)-Não**

79-Normal |\_\_|

80-Evidência de anormalidade contrátil segmentar |\_\_|

(a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) apical

81-Alteração de contratilidade difusa |\_\_|

82-Disfunção sistólica de VE leve |\_\_|

83-Disfunção sistólica de VE moderada |\_\_|

84-Disfunção sistólica de VE grave |\_\_|

85-Trombo em VE |\_\_|

86-Aneurisma |\_\_|

(a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) apical

87-Diâmetro diastólico de VE mm |\_\_|

88-Diâmetro sistólico de VE mm |\_\_|

89-FEVE % |\_\_|

90-Disfunção Diastólica |\_\_|

(a)-Ausente (b)-Padrão de Déficit de Relaxamento (c)-Padrão Restritivo  
(d)-Padrão Pseudonormalização**# MEDICAMENTOS: (1)-Sim (2)-Não**

91-Diurético de alça |\_\_|

92-Diuréticos outros |\_\_|

93-Digital |\_\_|

94-IECA |\_\_|

95-ARBs |\_\_|

96-Espironolactona |\_\_|

97-Anticoagulante Oral |\_\_|

98-Amiodarona |\_\_|

99-Outros antiarrítmico |\_\_|

100-Aspirina |\_\_|

101-Beta bloqueador |\_\_|

**# IMPRESSÃO FINAL**

102-Forma Clínica Cardíaca (estágios evolutivos) |\_\_|

1-Cardiopatia Chagásica Crônica leve (grupo I)

2-Cardiopatia Chagásica Crônica moderada (grupo II)

3-Cardiopatia Chagásica Crônica grave sem ICC (grupo III)

4-Cardiopatia Chagásica Crônica grave com ICC (grupo IV)

(1) Sim (2) Não

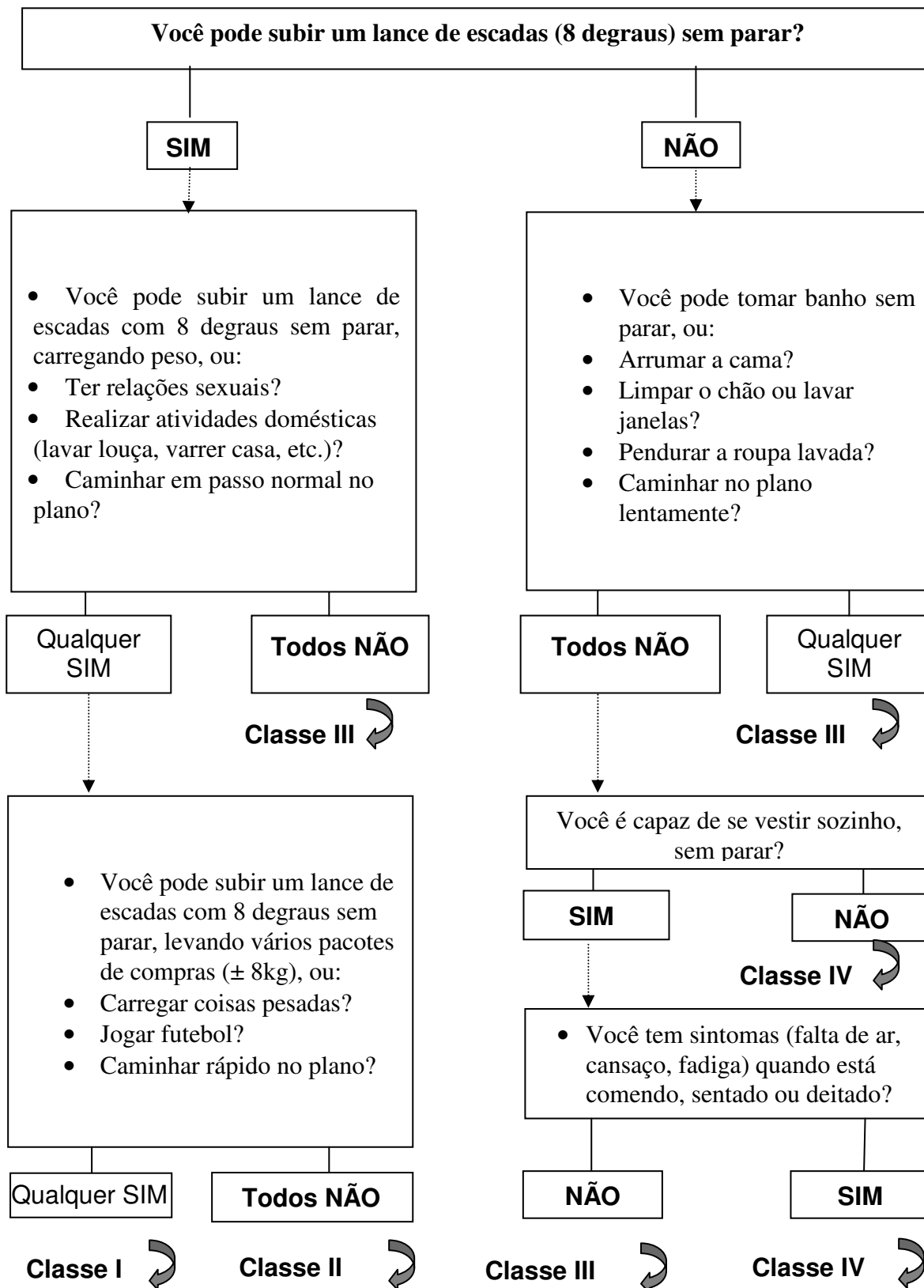
103-Esofagopatia |\_\_|

104-Colopatia |\_\_|

**Comentários:**

## Escala de atividades específicas Avaliação da NYHA

(Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. *Circulation*. 1981;64:1227-1234.)



## **ANEXO B - TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE ANTICORPOS AGONISTAS MUSCARÍNICOS NO SORO DOS PACIENTES CHAGÁSICOS**

### **1- Avaliação do efeito dos soros dos pacientes em coração isolado do coelho**

Coelhos jovens, pesando 1,5 a 2,0 kg, foram sacrificados por deslocamento cervical e seus corações rapidamente removidos. A aorta foi canulada, permitindo a perfusão da circulação coronariana com solução de Tyrode (NaCl= 127 mmol/L; KCl= 2,7 mmol/L; NaHCO<sub>3</sub>= 12 mmol/L; MgCl<sub>2</sub>= 0,5 mmol/L; glicose= 10 mmol/L e CaCl<sub>2</sub>= 2,7 mmol/L, pH= 7,2) a 36°C ± 0,2. O coração foi mantido na posição vertical, átrios para cima, e imerso em solução de Tyrode aquecida, contida em um frasco de vidro. Três eletrodos de vidro, cheios com solução a 1mol/L de NaCl, foram posicionados no interior do frasco de vidro, para obter o registro eletrocardiográfico. Dois dos eletrodos foram conectados a um amplificador diferencial de alto ganho (3A9, TEKTRONIX Inc, Beaverton, OR) e o terceiro foi conectado a terra (eletrodo de referência).

O protocolo experimental consistiu de um registro controle de 30 minutos na solução de Tyrode, pelo menos 30 minutos em perfusão na solução contendo Tyrode e soro humano total (diluído 1:100) ou fração IgG+ (0,02 a 0,06 mg proteína/ml) ou fração IgG- (0,2 a 0,6 mg proteína/ml) e, finalmente, lavagem por 30 minutos com a solução de Tyrode. Os efeitos das frações IgG+ e IgG-, obtidas do mesmo paciente, foram testados na mesma preparação de coração, com uma lavagem de 30 minutos entre a aplicação de cada uma das frações.

O ECG foi continuamente monitorado em um osciloscópio (561 TEKTRONIX, Inc, Beaverton, OR) e registrado em um polígrafo (2200, GOULD Inc, Glen Burnie, MD). Os registros foram feitos a cada cinco minutos, ou quando se observou alteração no ritmo ou



na frequência cardíaca. Os experimentos foram feitos somente se nenhuma alteração significativa no ECG basal foi observada por 30 minutos durante o controle.

A análise do ECG incluiu a frequência da onda P (frequência sinusal), a presença de bloqueio na condução atrial e atrioventricular e outras arritmias. O método de registro do ECG do coração isolado de coelho foi previamente descrito em detalhes por Perez et al. (1984).

## **2- Fracionamento do soro**

Uma vez identificados os soros de pacientes chagásicos que induziam alterações eletrofisiológicas em corações isolados de coelhos adultos, perfundidos pela técnica de Langendorff, foi realizado um fracionamento do soro total e os testes foram repetidos, permitindo identificar em que fração se encontrava o fator arritmogênico.

O fracionamento do soro foi feito através da precipitação do mesmo pelo sulfato de amônio, seguido pela cromatografia de troca iônica em coluna de sefarose-DEAE-SL6B. A precipitação dos anticorpos no soro foi feita com solução de sulfato de amônio a 50%, seguido de diálise durante toda a noite (12 horas), com solução de tampão fosfato (pH 8,0). A seguir, a separação da IgG foi realizada através da cromatografia de troca iônica em coluna de sefarose-DEAE. A solução dialisada foi passada através da coluna matrix-DEAE e frações de 1,5 ml são coletadas, durante adição contínua de tampão fosfato à coluna. A fração IgG estava usualmente presente nas frações coletadas entre a quarta e a décima quinta amostragem, detectadas por espectrofotometria a 280nm. Após toda IgG ser coletada, a proteína restante foi eluída da coluna, por solução de 500mM de NaCl, obtendo assim a fração depletada de IgG (IgG<sup>-</sup>). Ambas as frações IgG<sup>+</sup> e IgG<sup>-</sup> foram dialisadas durante toda a noite (12 horas) na solução de tampão fosfato. Após a diálise, a

concentração de proteína nas frações foi determinada pelo método de Bradford (1976).

O grau de purificação do método, usado no fracionamento do soro, foi avaliado pela imunodifusão das frações de IgG+ e IgG- contra anticorpos anti-Imunoglobulina humana total e anti-Imunoglobulina G humana.

O efeito muscarínico, na resposta à fração IgG do paciente chagásico crônico, foi testado pela adição de atropina ao perfusato na preparação do sangue.

A técnica utilizada é descrita em detalhes por Oliveira et al. (1997).

#### Referências:

1. BRADFORD, M.M. **A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.** Anal Biochem, v. 72, p. 248-254, 1976.
2. OLIVEIRA, S.F. et al. **Sera from chronic Chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts.** Circulation, v. 96, n. 6, p. 2031-2037, 1997.
3. PEREZ, M.A. et al. **Effect of salicylate on normal and digoxin-intoxicated isolated rabbit heart.** Braz J Med Biol Res, v. 17, n. 2, p. 189-196, 1984.

---

## **ANEXO C - PEDIDO JUSTIFICADO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

### **Prevalência de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica em pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal com e sem disfunção ventricular**

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, com abrangência de 12 anos, torna-se inviável a obtenção de autorização por escrito de cada paciente para a utilização dos dados laboratoriais e resultados de testes não invasivos.

Considera-se que o Holter, além de ser um exame não invasivo, já foi realizado anteriormente à presente pesquisa em boa parte dos pacientes, como procedimento padrão do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ, na rotina assistencial para os pacientes chagásicos neste ambulatório, conforme protocolo institucional predeterminado, não implicando procedimento ou custo adicional para o HUCFF-UFRJ ou para o paciente. Tal conduta justifica-se para definição do caso, visando-se sempre o atendimento mais rápido e eficiente dos pacientes. Quanto à pesquisa da presença de anticorpos agonistas muscarínicos, foi realizada como parte de estudos anteriores, durante os quais foi solicitado aos pacientes a assinatura do termo de compromisso. Deste modo, a pesquisa proposta em nada prejudicará ou lesará os referidos pacientes, levando-se em conta a já existência de tais dados anteriormente à idealização do referente estudo e a manutenção do sigilo quanto à identidade dos mesmos.

Expõe-se ainda que os benefícios, trazidos pela pesquisa idealizada, estão em um universo muito mais abrangente que a simples melhoria da saúde do indivíduo participante da pesquisa, mas sim da população chagásica atendida no HUCFF-UFRJ como um todo.

Desde já, me comprometo a garantir o sigilo, que assegure a privacidade dos sujeitos, quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, e que os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que os não previstos no protocolo.

Rio de Janeiro, 19 de setembro de 2005.

---

Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschuller  
Pesquisadora responsável pelo presente projeto

---

**ANEXO D - TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL  
E DA INSTITUIÇÃO - RESOLUÇÃO 196/96**

Prevalência de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica em pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal com e sem disfunção ventricular.

**Eu, Dra. Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller, CRM 52.62369-5, pesquisadora responsável pelo presente Projeto de Pesquisa, a ser conduzido no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / UFRJ - RJ, comprometo-me a cumprir todos os Termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - Resolução 196/96, 251/97, 292/99 e complementares do Conselho Nacional de Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, incluindo tornar público os resultados desta pesquisa quer sejam eles favoráveis ou não.**

---

**Dra. Maria Beatriz Corrêa de Mello  
Altschüller**  
Pesquisador Responsável pelo Estudo

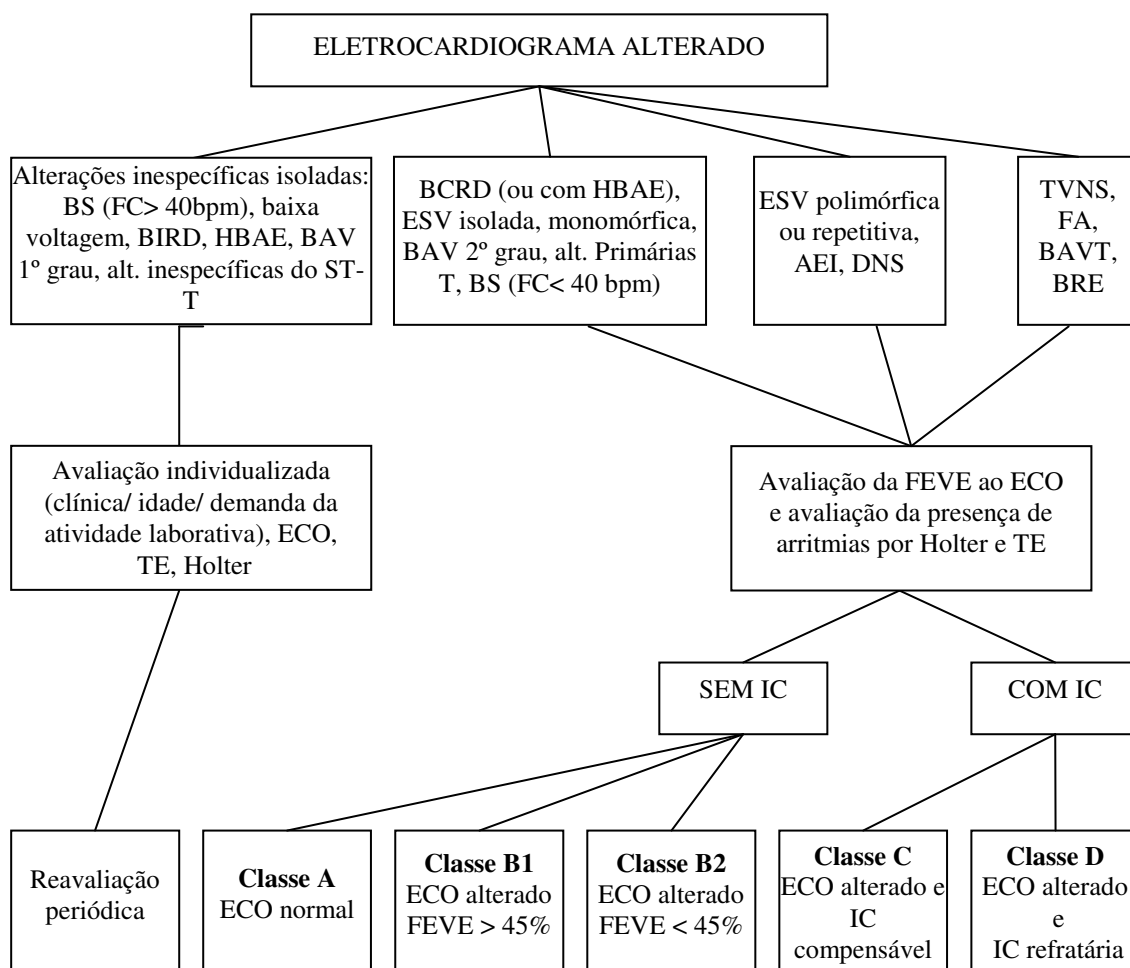
---

**Dr. Jacob Atié**  
Chefe de Serviço de Cardiologia

Data:

Data:

## **ANEXO E - CLASSIFICAÇÃO DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA PELO CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA DE CHAGAS**



Fonte: CONSENSO...Rev Soc Bras Med Trop, 2005.

Fluxograma para classificação da cardiopatia chagásica crônica, segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. Os pacientes com eletrocardiograma normal ou com alterações eletrocardiográficas consideradas inespecíficas não são incluídos na classificação.

AEI- área eletricamente inativa; BAV- bloqueio atrioventricular; BAVT- bloqueio atrioventricular total; BCRD- bloqueio completo de ramo direito; BIRD; BRE- ; BS- bradicardia sinusal; DNS- disfunção do nódulo sinusal; ECO- ecocardiograma; ESV- extrassístole ventricular; FA- fibrilação atrial; FC- frequência cardíaca; FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HBAE- hemibloqueio anterior esquerdo; I- indeterminada; IC- insuficiência cardíaca; TE- teste ergométrico; TVNS- taquicardia ventricular não sustentada

**ANEXO F – ARTIGO REMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DA  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (texto em processo de  
avaliação pelo corpo editorial da revista)**

**Prevalência de anticorpos IgG com ação agonista muscarínica em pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nódulo sinusal com e sem disfunção ventricular**

**Prevalence of IgG antibodies with muscarinic agonistic action in chronic chagasic patients with sinus node dysfunction with and without ventricular dysfunction**

**Autores:** Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller<sup>1</sup>, Roberto Coury Pedrosa<sup>1</sup>, Basílio de Bragança Pereira<sup>2</sup>, Wilson Braz Corrêa Filho<sup>1</sup>, Aline Silva de Medeiros<sup>3</sup>, Patrícia Cristina Santos Costa<sup>4</sup>, Antonio Carlos Campos de Carvalho<sup>4</sup>.

**Resumo:** Estudos mostram que anticorpos IgG agonistas muscarínicos, de pacientes chagásicos, alteram a atividade elétrica de células cardíacas *in vitro*. Outros consideram sua presença, e a da síndrome do nódulo sinusal, conseqüências da lesão cardíaca progressiva. Objetivou-se avaliar as prevalências das disfunções nodal e ventricular e desses anticorpos, e a relação entre elas, em 69 pacientes chagásicos crônicos. A síndrome do nódulo sinusal, pelo Holter, estava presente em 31 pacientes, e os anticorpos e a disfunção ventricular em 30 pacientes. A análise dos dados, pelo modelo log linear, mostrou uma interdependência entre a disfunção do nódulo sinusal e os anticorpos ( $p=0,0021$ ) e entre a disfunção nodal e a ventricular ( $p=0,0005$ ), mas não houve relação entre esta última e os anticorpos. Idade e sexo não tiveram influência sobre as outras variáveis. Chagásicos crônicos com a síndrome do nódulo sinusal têm maior prevalência de anticorpos agonistas muscarínicos, independentemente da presença de disfunção miocárdica.

**Palavras-chave:** doença de Chagas, mimetismo molecular, síndrome do nódulo sinusal, receptores muscarínicos, disautonomia.

**Abstract:** Studies have shown that agonistic muscarinic IgG antibodies from chagasic patients alter electrical activity of cardiac cells *in vitro*. Others consider their presence, and also the sick sinus syndrome as consequences of progressive cardiac lesions. The goal of this study was evaluating the prevalence of: muscarinic antibodies, sick sinus syndrome and ventricular dysfunction, and the relationship among them, in 69 chronic chagasic patients. The sick sinus syndrome was diagnosed in 31 patients with Holter. Muscarinic antibodies were found in 30 patients and 30 had ventricular dysfunction. The log linear model exposed an interdependence between sick sinus dysfunction and antibodies ( $p=0,0021$ ) and between nodal and ventricular dysfunction ( $p=0,0005$ ). However, no relation was found between antibodies and ventricular function. Age and sex did not influence any other variables. Chronic chagasic patients with sick sinus syndrome have higher prevalence of agonistic muscarinic antibodies independently of the presence of myocardial dysfunction.

**Key-words:** Chagas' disease, molecular mimicry, sick sinus syndrome, muscarinic receptors, autonomic dysfunction.

**Filiação:** 1. Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-HUCFF/ Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ, Rio de Janeiro; 2. Faculdade de Medicina/ HUCFF e Coordenação dos Programas de Pesquisa em Engenharia-COPPE/ UFRJ; 3: COPPE/ UFRJ; 4: Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho-IBCCF/ UFRJ.

**Endereço para correspondência:** Dra. Maria Beatriz Corrêa de Mello Altschüller, Serviço de Cardiologia, HUCFF/ UFRJ, Av. Brigadeiro Trompowsky s/nº/8º andar, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 21941-680, telefone/fax- (21) 2562-2618, e-mail: mba@hucff.ufrj.br.

**Introdução:** A doença de Chagas é uma das principais causas de disfunção do nódulo sinusal (DNS), também conhecida como síndrome do nódulo sinusal, no Brasil e afeta a função nodal de forma intrínseca, devido à miocardite crônica, e extrínseca, pela disfunção autonômica<sup>1 37</sup>. Esta disautonomia, nem sempre proporcional à idade, à extensão da lesão cardíaca e ao *status* clínico-funcional, está associada ao maior risco de morte<sup>27 33</sup>.

A patogenia da DNS na doença de Chagas é, provavelmente, a mesma da cardiopatia chagásica crônica (CCC) e ainda permanece motivo de controvérsia, principalmente no que se refere à participação de um mecanismo autoimune em sua gênese<sup>20 34 36 41 44</sup>. Alguns estudos relatam a presença de anticorpos IgG com ação agonista de receptores cardíacos muscarínicos M2 (AcM2), e mostram que eles podem induzir distúrbios na eletrogênese e na condução do estímulo elétrico *in vitro* e em modelos animais. Campos de Carvalho e cols<sup>7</sup> induziram bloqueios de condução em corações de coelhos normais, perfundindo-os com soro e fração IgG+ de coelhos cronicamente infectados com o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), pela técnica de Langendorff. O mesmo grupo observou que estes AcM2 exercem sua ação através da ligação a um epítipo na segunda alça extracelular dos receptores muscarínicos M2 cardíacos, os quais tem uma seqüência de aminoácidos homóloga a porção C-terminal da proteína P ribossomal do parasita (mimetismo molecular)<sup>8 13 29</sup>. Em estudos subseqüentes, foi demonstrado que o soro e a fração IgG+ de pacientes chagásicos crônicos induzem alterações na eletrogênese de corações isolados de coelhos e reduzem, de modo dose-dependente, as amplitudes da contração do miocárdio e da corrente de cálcio, o que justifica seu efeito na contratilidade miocárdica e na condução atrioventricular<sup>10 14 18 29</sup>.

No entanto, também é possível que a produção destes anticorpos seja apenas conseqüência da liberação de antígenos teciduais, secundária à lesão do tecido cardíaco, e sua presença seja proporcional à idade, ao grau de disfunção ventricular e ao *status* clínico do paciente. Liu e cols<sup>24</sup> relataram a presença de anticorpos ativos, contra receptores cardíacos, em dois modelos distintos de indução de remodelamento ventricular: ligadura de aorta abdominal e o uso de adriamicina. Nos dois modelos, o aparecimento transitório dos anticorpos estava associado, temporalmente, à indução de alterações na forma e função miocárdica. Corroborando esta hipótese, Sgammini<sup>39</sup> relatou que, no grupo acompanhado por ele, a prevalência da síndrome do nódulo sinusal aumentava com o grau de comprometimento miocárdio. Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar se a disfunção, ou síndrome, do nódulo sinusal esta associada à presença de AcM2, na fase crônica da doença de Chagas, independente da presença de disfunção miocárdica, da clínica de insuficiência cardíaca (IC), do sexo e da idade.

**Pacientes e métodos:** Este estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Os dados foram obtidos de forma consecutiva, ao longo de 16 anos (de 1990 a 2006), e armazenados no Serviço de Documentação Médica (SDM) do HUCFF. A análise foi realizada de forma retrospectiva, pela revisão das fitas dos exames e dos prontuários dos pacientes.

Dentre os 280 pacientes acompanhados, ativamente e regularmente, 69 (amostra estudada) tiveram o sangue coletado para a pesquisa da presença de AcM2 em seus soros. Estes pacientes apresentavam idade entre 34 a 72 anos (média  $52,2 \pm 9,3$  anos), diagnóstico sorológico positivo para doença de Chagas (hemaglutinação e imunofluorescência indireta) e estavam afastados da zona endêmica há mais de 20 anos. Eram excluídos os pacientes portadores de outras co-morbidades, como tireoidopatias, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatias de outras etiologias, alcoolismo, doença imunológica, hematológica ou do sistema nervoso ou qualquer outra doença sistêmica conhecida. Durante a primeira semana de acompanhamento, após a confirmação sorológica e a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido, todos eram submetidos a uma rotina admissional padronizada, composta de anamnese, exame físico e laboratorial, avaliação radiológica e eletrocardiografia convencional de repouso (ECG), além da coleta de sangue para pesquisa da presença dos AcM2. O ecocardiograma bidimensional, com Doppler intracavitário, e o Holter de 24 horas eram realizados com intervalo entre si de até 30 dias, e obtidos após três meses de estabilidade clínica dos pacientes.

As dimensões sistólicas e diastólicas de ventrículo esquerdo eram medidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>35</sup>. A função sistólica global do ventrículo esquerdo era avaliada objetivamente, pelo cálculo da fração de ejeção (FEVE) no modo-M<sup>45</sup>, e subjetivamente, pelo modo bidimensional, sendo classificada como normal, leve, moderada ou gravemente comprometida. Os pacientes eram considerados como portadores de disfunção ventricular caso apresentassem FEVE < 55% ou qualquer grau de disfunção pela avaliação subjetiva. No caso de discrepância entre as duas análises, preferia-se a segunda<sup>2</sup>. O diagnóstico clínico de IC era o mesmo utilizado por Schocken e cols<sup>38</sup>, adaptado do *First National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES-I*.

Os ECG dos pacientes foram reavaliados de acordo com as diretrizes da New York Heart Association<sup>34</sup>, utilizando-se o código de Minnesota, modificado para a cardiopatia chagásica<sup>25</sup>, e os critérios do Consenso Brasileiro de Doença de Chagas<sup>9</sup>. Os exames foram considerados anormais se apresentassem as seguintes alterações: bloqueio completo do ramo direito, ou incompleto se associado ao hemibloqueio anterior esquerdo; bloqueio do ramo esquerdo; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau; batimentos ventriculares ectópicos prematuros; taquicardia ventricular não sustentada; bradicardia sinusal < 40 bpm ou pausas sinusais; alterações primárias de segmento ST-T; ondas Q anormais (área eletricamente inativa) ou fibrilação atrial. Os pacientes foram considerados portadores de DNS se apresentassem, ao Holter de 24 horas, os seguintes achados: bradicardia sinusal persistente e inapropriada, pausas sinusais >3 segundos, bloqueio sinoatrial, assistolia após a interrupção de taquicardias supraventriculares ou ventriculares (síndrome bradi-taqui) ou ritmo juncional<sup>15</sup>. A análise do Holter foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador. A primeira à medida que se realizavam os exames e a segunda quando da coleta de dados para este estudo. Definiu-se a presença de AcM2, quando ocorria no experimento *in vitro* uma diminuição de 10% na frequência cardíaca sinusal, em relação



ao controle, ou algum grau de bloqueio intra-atrial ou atrioventricular, revertidos após a lavagem do soro. O uso de fármacos dromo ou cronotrópicos negativos ou hipotensores (como digital, betabloqueador, vasodilatador ou antiarrítmico) era interrompido 48 horas antes das avaliações clínicas e laboratoriais. Todos os exames foram analisados de forma independente e cega, por dois observadores, sem conhecimento dos dados clínicos ou de outros métodos complementares. Os dados obtidos no estudo foram utilizados para a criação de um banco de dados do Sistema R.

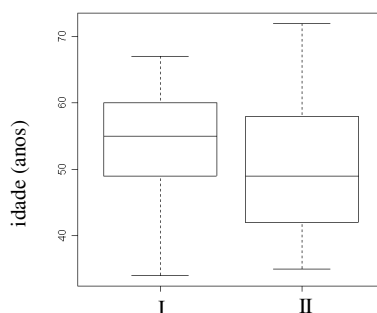
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF-UFRJ (parecer CEP nº. 1004/05), atendendo às Diretrizes Éticas Nacionais e Internacionais para Pesquisa Biomédicas Envolvendo Seres Humanos<sup>12</sup>.

A pesquisa da presença de AcM2 no soro dos pacientes foi realizada no Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca do Centro de Ciências da Saúde (CCS-UFRJ), através do registro de seu efeito em corações isolados de coelhos adultos, pela técnica descrita em detalhes por Farias de Oliveira e cols<sup>14</sup>. O protocolo experimental, na primeira etapa, tinha o objetivo de identificar os soros que causavam alterações eletrofisiológicas nos corações perfundidos pela técnica de Langendorff, e consistia de um registro controle de 30 minutos na solução de Tyrode, seguido de, pelo menos, 30 minutos em perfusão na solução contendo Tyrode e soro humano total (diluído 1:100) e, finalmente, lavagem por 30 minutos com a solução de Tyrode. O ECG era continuamente monitorado e os registros foram feitos a cada cinco minutos, ou quando se observava alteração no ritmo ou na frequência cardíaca. Os experimentos eram feitos somente se nenhuma alteração significativa no ECG basal era observada por 30 minutos durante o controle. A análise do ECG incluía o registro da frequência da onda P (frequência sinusal), da presença de bloqueio na condução intra-atrial, atrioventricular e de outras arritmias. Numa segunda etapa, era realizado o fracionamento do soro total, os testes eram repetidos, para identificar em qual fração se encontrava o fator arritmogênico, e as concentrações de proteína nas frações eram determinadas<sup>5</sup>. Os efeitos das frações que continham ou não as imunoglobulinas G (IgG+ e IgG-, respectivamente), obtidas do mesmo paciente, eram testados na mesma preparação de coração, com uma lavagem de 30 minutos entre a aplicação de cada uma das frações. O grau de purificação do método, usado no fracionamento do soro, era avaliado pela imunodifusão das frações de IgG+ e IgG- contra anticorpos anti-Imunoglobulina humana total e anti-Imunoglobulina G humana. O efeito agonista muscarínico, na resposta a fração IgG+ dos pacientes chagásicos crônicos, era testado pela adição de atropina ao perfusato na preparação do sangue.

Os pacientes foram divididos em grupo I - portadores de DNS e grupo II - não portadores, sendo estes dois grupos comparados quanto à prevalência de AcM2, idade maior do que 53 anos, sexo masculino, presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis com a CCC<sup>9</sup>, disfunção ventricular e clínica de IC. Este estudo foi realizado sob a consultoria estatística da Comissão de Investigação Científica (CIC) do HUCFF/ UFRJ. As variáveis contínuas foram relatadas pela média  $\pm$  desvio padrão e as categóricas pelo número absoluto, com o valor percentual entre parênteses. Na análise univariada, para comparação das médias das variáveis numéricas dos grupos

I e II foi utilizado o teste “t” de Student. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste de Fisher, quando necessário. A análise dos dados, para detectar o padrão de dependência entre as variáveis estudadas e o quanto de cada associação era devido à influência dos outros fatores, eliminando o confundimento de efeitos, foi realizada pelo modelo log linear geral<sup>46</sup>.

**Resultados:** A amostra da população de chagásicos crônicos estudada foi constituída por 65 pacientes, já que dos 69 inicialmente selecionados, quatro foram excluídos do estudo pela impossibilidade de localizar a fita do Holter, realizado na mesma época do exame ecocardiográfico. Este grupo foi dividido entre portadores de DNS (grupo I- 31 pacientes, 47,7%) e não portadores (grupo II- 34 pacientes, 52,3%).



Fonte: SDM/ HUCFF (2002-2003)

**Figura 1:** Distribuição da idade nos grupos I e II

A idade (figura 1 e tabela 1) mostrou-se equivalente nos dois grupos ( $p=0,22$ ), mas no grupo I houve um predomínio do sexo feminino ( $p=0,03$ ). Entre os pacientes com 53 anos ou mais, 67,7% possuíam função ventricular normal e a DNS afetava 58,1% dos pacientes nesta faixa etária. No entanto, na avaliação dos dados pelo modelo log linear, a idade e o sexo não tiveram qualquer relação com as outras variáveis estudadas. A disfunção ventricular (leve, moderada ou grave) foi muito mais freqüente no grupo I (20 pacientes, 64,5%) que no grupo II (4 pacientes, 11,8%). A clínica de IC estava presente em 13 pacientes do grupo I (41,9%), contra somente dois pacientes do grupo II (5,9%). A DNS estava presente em 83,8% dos pacientes com algum grau de disfunção ventricular, contra somente 26,8% daqueles com função normal.

Quanto ao Holter dos pacientes do grupo I, dentre as alterações compatíveis com o diagnóstico de DNS, a bradicardia sinusal inapropriada foi a mais encontrada (13 pacientes, 41,9%), seguida do ritmo juncional (12 pacientes, 38,7%), bloqueio atrioventricular total (3 pacientes, 9,7%), bloqueio sinoatrial (2 pacientes, 6,5%), pausa sinusal (2 pacientes, 6,5%) e síndrome bradicardia-taquicardia (2 pacientes, 6,5%), sendo que alguns pacientes apresentavam mais de uma anormalidade.

**Tabela 1:** Características clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas dos grupos I e II

características	grupo I (n=31)	grupo II (n= 34)
idade média (anos)	53,7 ± 8,5	50,9 ± 9,9
sexo feminino	21 (67,7%)	16 (47,1%)
peso (Kg)	62,8 ± 14,7	69,3 ± 13,6
altura (m)	1,59 ± 0,1	1,63 ± 0,1
clínica de IC	13 (41,9%)	2 (5,9%)
ecocardiograma alterado	23 (74,2%)	7 (20,6%)
– aumento do DDFVE (>5,5cm)	15 (48,4%)	7 (20,6%)
– disfunção sistólica global do VE	20 (64,5%)	4 (11,8%)
– disfunção sistólica segmentar do VE	17 (54,8%)	5 (14,7%)
– média da FEVE (%)	49,2±19,4	65,6±13,4
ECG normal	1	18
– bradicardia sinusal	4 (12,9%)	2 (5,9%)
– BRD completo isolado	4 (12,9%)	4 (11,8%)
– HBAE isolado	2 (6,5%)	2 (5,9%)
– BRD + HBAE	13 (41,9%)	11 (32,4%)
– ESV	8 (25,8%)	5 (14,7%)
– BRE	4 (12,9%)	3 (8,8%)
– alterações do segmento ST-T	3 (9,7%)	2 (5,9%)
– BAV 2º grau	1 (3,2%)	2 (5,9%)
– BAV 3º grau	4 (12,9%)	0
– área eletricamente inativa (onda q patológica)	4 (12,9%)	0
– fibrilação atrial	2 (6,5%)	0
– taquicardia ventricular	1 (3,2%)	0

Fonte: SDM-HUCFF/UFRJ e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AE - átrio esquerdo, BAV- bloqueio atrioventricular, BAVT- bloqueio atrioventricular total, BRD- bloqueio de ramo direito, BRE- bloqueio de ramo esquerdo, DDFVE - diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo, DSFVE - diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo, ECG - eletrocardiograma, ESV- extrassístole ventricular, FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo, HBAE- hemibloqueio anterior esquerdo, IC - insuficiência cardíaca.

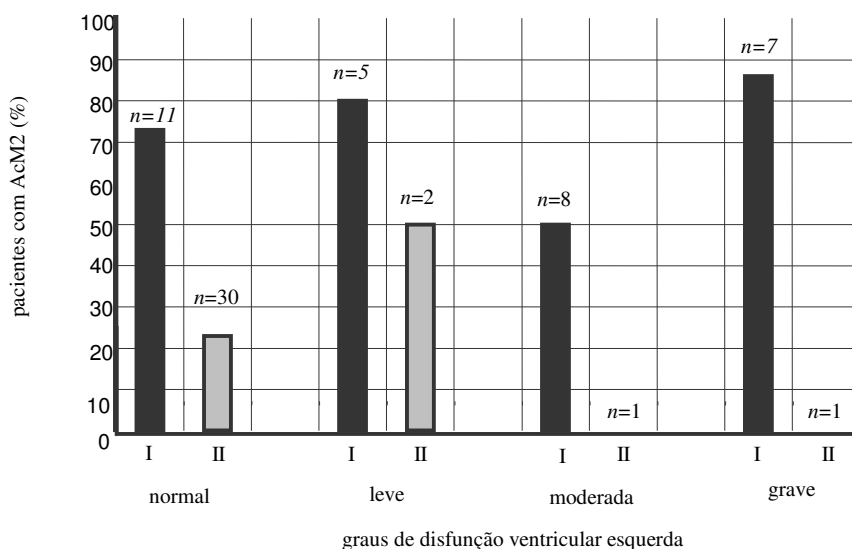
Os AcM2 estavam presentes em 22 (71%) pacientes do grupo I, contra 8 (23,5%) pacientes do grupo II, sendo mais prevalente no primeiro em todos os níveis de função ventricular (figura 2). Embora a primeira vista, os AcM2 fossem mais frequentes entre os pacientes com disfunção ventricular, que entre os com função normal (62,5% versus 36,6%), a análise dos dados pelo modelo log linear não mostrou relação direta entre os AcM2 e a disfunção ventricular, somente indireta, através da DNS (tabela 2 e figura 3).

**Tabela 2:** Resultados do modelo log linear para a avaliação da relação entre as variáveis estudadas

variáveis	estimador ( $\lambda$ )	erro padrão	valor de z	valor de p
constante	2,44677	0,23886	10,244	<0,0001
DNS	- 2,32342	0,48394	- 4,801	<0,0001
AcM2	- 0,75377	0,30317	- 2,486	0,0129
IC	- 1,81238	0,38132	- 4,753	<0,0001
DV	- 1,74589	0,37436	- 4,664	<0,0001
ECG	- 0,08004	0,28307	- 0,283	0,7774
DNS:AcM2	1,32176	0,42903	3,081	0,0021
DNS:DV	1,54045	0,44497	3,462	0,0005
IC:DV	1,91246	0,49564	3,859	0,0001
DNS:ECG	1,52040	0,46643	3,260	0,0011

Fonte: SDM-HUCFF/UFRJ e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

AcM2: anticorpo com ação muscarínica M2, DNS: disfunção do nóculo sinusal, DV: disfunção ventricular, ECG: eletrocardiograma alterado, IC: clínica de insuficiência cardíaca.

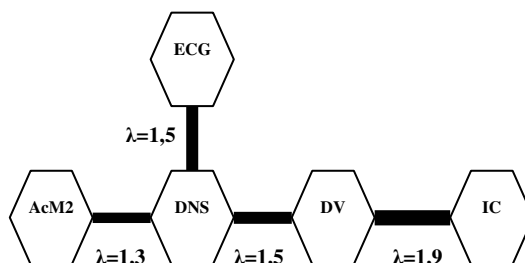


Fonte: SDM-HUCFF/UFRJ e SME do Serviço de Cardiologia/ HUCFF (2003-2005)

**Figura 2:** Prevalência de anticorpos com ação agonista muscarínica nos grupos com e sem DNS (grupos I e II) de acordo com o grau de disfunção ventricular.

AcM2: anticorpo com ação agonista muscarínica, I: grupo com disfunção do nóculo sinusal, II: grupo sem disfunção do nóculo sinusal, n: número total de pacientes em cada grupo

Observou-se uma associação direta significativa (interdependência) entre a DNS e a presença de AcM2 ( $p=0,0021$ ,  $\lambda_{AcM2:DNS}=1,3$ ), entre a DNS e a disfunção miocárdica ( $p=0,0005$ ,  $\lambda_{DNS:DV}=1,5$ ) e entre a DNS e a presença de ECG alterado ( $p=0,0011$ ,  $\lambda_{DNS:ECG}=1,5$ ). No entanto, a presença de AcM2 foi independente da disfunção ventricular e da clínica de IC, condicionada a disfunção



Fonte: SDM-HUCFF/UFRJ e SME da Cardiologia / HUCFF (2003-2005)

**Figura 3:** Representação do modelo log linear demonstrando as relações de interdependência entre as variáveis estudadas. Os valores numéricos ( $\lambda$ ) correspondem ao estimador da força da relação entre as variáveis.

AcM2: anticorpo com ação agonista muscarínica. DNS: disfunção do nódulo sinusal, DV: disfunção ventricular, ECG: eletrocardiograma alterado, IC: clínica de insuficiência cardíaca.

ventricular (figura 3). A IC só se relacionou com a DNS de forma indireta, através da disfunção ventricular ( $p=0,0001$ ,  $\lambda_{DV:IC}=1,9$ ), isto é, as variáveis IC e a DNS são independentes condicionadas a disfunção ventricular. Já o ECG alterado só se relacionou diretamente com a DNS.

**Discussão:** O dado mais expressivo deste estudo é que pacientes chagásicos crônicos com DNS têm maior prevalência de AcM2, quando comparados aos não portadores de DNS, em qualquer grau de disfunção miocárdica, independente da idade e do sexo. No entanto, como este foi um estudo transversal, não foi possível estabelecer uma relação causal entre os AcM2 e a disfunção nodal e, segundo a literatura, não há provas definitivas de que estes anticorpos sejam responsáveis pelas lesões do sistema de condução, encontradas na CCC<sup>20 44</sup>. Só foi possível comprovar que existe, no grupo avaliado, uma relação de interdependência entre a DNS e a presença de AcM2, e que esta relação foi independente da presença de disfunção ventricular.

A idade avançada e o sexo masculino não influenciaram as outras variáveis, ao contrário de relatos anteriores<sup>3 21 30</sup>. O fato dos pacientes estarem afastados da área endêmica há muitos anos, prevenindo reinfestações (o que parece piorar a evolução da CCC<sup>6</sup>), e o estudo ter sido realizado em zona urbana, onde talvez os homens tenham atividades laborativas com menor demanda de esforço físico<sup>21</sup>, pode, talvez, responder por esta diferença.

Ao contrário dos relatos de Pedrosa<sup>29</sup> e Retondaro e cols<sup>32</sup>, no quais os pacientes portadores de AcM2 tinham maior grau de comprometimento miocárdico (graus de dilatação ventricular), no presente estudo, a prevalência dos AcM2 não foi relacionada à disfunção ventricular, a qual só teve uma relação indireta com os anticorpos, através da DNS. Este dado fala contra a hipótese de

que os anticorpos sejam conseqüências da lesão miocárdica. Não obstante, se não há argumentos que confirmem, definitivamente, a efetiva participação dos AcM2 na patogenia da DNS e da CCC (embora infiram mecanismos semelhantes) tampouco há os que justifiquem sua exclusão. O que é inegável é a existência, nos pacientes chagásicos crônicos, de anticorpos circulantes capazes de interagir com a célula cardíaca. Neste contexto, vários trabalhos<sup>7 10 14 29 40 41</sup> têm demonstrado, na CCC, a interação de anticorpos de pacientes (e de modelos experimentais) com receptores de neurotransmissores ( $\beta$ , M2 e  $\alpha 1$ ), que modulam o desempenho cardíaco, produzindo mudanças elétricas e mecânicas. A ativação dos receptores muscarínicos diminui a frequência cardíaca, bloqueia a condução atrioventricular e pode mesmo prolongar o tempo de repolarização ventricular. O fato de que 11,3% da população normal apresenta títulos baixos de anticorpos contra os receptores muscarínicos M2, contribui para tornar a presença destes anticorpos no soro dos pacientes cardiopatas, menos significativa do ponto de vista da contribuição destes a patogênese da DNS<sup>23</sup>. Todavia, esta prevalência cai para apenas 1%, quando avaliada a capacidade de interação com o receptor em sua conformação nativa<sup>19</sup>.

Os resultados deste estudo permitem a geração de uma hipótese, segundo a qual, em alguns indivíduos com susceptibilidade para o desenvolvimento de autoimunidade, linfócitos T CD4+ reconhecem um epítipo da proteína ribossomal P do *T. cruzi*, são sensibilizados na periferia e induzem linfócitos B a produzir anticorpos. Devido ao mimetismo molecular, estes também se ligam aos receptores de neurotransmissores muscarínicos M2 e iniciam uma cascata de transdução de sinais intracelulares, culminando com a depressão na eletrogênese cardíaca<sup>8 29 36</sup>. Seria interessante observar se, ao longo do tempo, aqueles pacientes portadores desses AcM2, mas ainda sem DNS, a desenvolverão com mais frequência do que os não portadores. Se assim fosse, o anticorpo poderia funcionar como um marcador prognóstico.

A DNS esteve presente em 47,7% na presente casuística (26,8% dos pacientes com função ventricular normal e 83,3% daqueles com disfunção ventricular), prevalência bem maior do que a relatada em outro estudo que utilizou o Holter, no qual a DNS foi diagnosticada em 4,5% dos pacientes oligossintomáticos, e em 36,7% daqueles com maior grau de lesão miocárdica<sup>16</sup>. Estes dados demonstram que pacientes chagásicos com a forma cardíaca têm alta probabilidade de desenvolvimento de alterações na eletrogênese cardíaca. Levando-se em conta que alguns estudos apontam a DNS como preditor de risco de morte e pior evolução clínica<sup>22 31</sup>, estes pacientes devem ser acompanhados mais atentamente. Isto também reforça a necessidade de estudos que contribuam para a compreensão da patogenia da disfunção nodal na CCC, auxiliando no desenvolvimento de novos métodos terapêuticos e preventivos que melhorem a prognóstico da doença.

**Implicações clínicas:** Estudos prévios mostraram que o efeito biológico dos AcM2 pode ser neutralizado, *in vitro*, pelo peptídeo correspondente a seqüência de aminoácidos do seu epítipo funcional no receptor muscarínico, via inibição da interação crônica do anticorpo com o receptor. O uso do peptídeo também retirou os anticorpos da circulação e reduziu o número de focos

inflamatórios e ninhos do parasita, ligando estes anticorpos com a patogenia da miocardite chagásica<sup>17 29 42</sup>. Se estes peptídeos também forem capazes de bloquear a ação estimuladora<sup>40</sup>, que estes anticorpos têm sobre os receptores muscarínicos dos linfócitos TCD8+, e supressora, sobre os receptores beta-adrenérgicos dos linfócitos TCD4+, eles poderiam ser utilizados para prevenir ou atenuar a imunodepressão da fase aguda. A melhora da imunidade ajudaria o hospedeiro a realizar o *clearance* do parasita, controlando seu crescimento e multiplicação e, conseqüentemente, o nível da atividade inflamatória, que, por sua vez, teria papel positivo na melhora da contratilidade miocárdica. A terapia gênica trouxe novas possibilidades de estudo neste campo<sup>26</sup>. No entanto, não podemos excluir a hipótese de que estes AcM2 sejam apenas marcadores da presença da lesão sinusal e do sistema nervoso parassimpático. São necessários estudos prospectivos para comprovar a hipótese de que, anticorpos agonistas de neuroreceptores muscarínicos cardíacos, em pacientes chagásicos crônicos, podem servir como marcadores precoces de alto risco para o desenvolvimento da DNS extrínseca ou que são responsáveis pelo seu surgimento.

**Limitações:** Por razões técnicas, o tamanho da amostra da população estudada foi pequeno. No entanto, apesar do número reduzido, a análise dos dados pelo modelo log linear permitiu a avaliação das relações entre as variáveis. Além disso, o número de casos de DNS pode ter sido subdiagnosticado, uma vez que, não foi realizado teste ergométrico, estudo eletrofisiológico ou avaliação da frequência cardíaca intrínseca nos pacientes, embora a sensibilidade do Holter seja maior do que a destes exames para o diagnóstico de DNS<sup>4 43</sup>. Desse modo, também, não foi possível separar aqueles com DNS intrínseca daqueles com disfunção extrínseca, o que pode explicar o maior número de pacientes com DNS nos subgrupos com disfunção ventricular e cardiomegalia. A associação entre a disfunção sinusal e a ventricular já foi relatada por outros<sup>11 28 39</sup> e era esperada, pois no grupo I estão incluídos pacientes tanto com disfunção sinusal extrínseca quanto intrínseca. Nestes últimos, a DNS provavelmente está relacionada à lesão miocárdica (secundária à miocardite chagásica crônica), logo, aqueles com uma cardiopatia mais avançada estão mais propensos à destruição simultânea do tecido sinusal.

Como era necessário avaliar o estado da função ventricular na época em que foi realizado o Holter e a pesquisa da presença dos AcM2, foi preciso utilizar, como fonte de dados, ecocardiogramas cujos laudos se encontravam nos prontuários dos pacientes. Desse modo, estes exames não foram realizados por uma mesma pessoa, nem padronizados para o estudo, podendo sofrer pequenas variações de técnica.

#### **Referências bibliográficas:**

1. Álvares JM. Bradirritmias. In: Caçado JR, Chuster M (ed). Cardiopatia Chagásica. Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, p.266-273, 1985.
2. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner AS, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. American Heart Journal 118:1259-1265, 1989.

3. Baruffa G, Alcântara Filho A, Aquino Neto JO. Estudo pareado da cardiopatia chagásica no Rio Grande do Sul. Brasil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 80:457-463, 1985.
4. Boudoulas H, Schaal SF, Lewis RP, Robinson JL. Superiority of 24-hour outpatient monitoring over multi-stage exercise testing for the evaluation of syncope. Journal of Electrocardiology 12:103-108, 1979.
5. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochemistry 72:248-254, 1976.
6. Bustamente JM, Rivarola HW, Fernandez AR. Indeterminate Chagas' disease: *Trypanosoma cruzi* and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy. Clinical Science 104:415-420, 2003.
7. Campos-de-Carvalho A de, Masuda MO, Tanowitz HB, Wittner M, Goldenberg RC, Spray DC. Conduction defects and arrhythmias in Chagas Disease: Possible role of gap junctions and humoral mechanisms. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 5:686-698, 1994.
8. Campos-de-Carvalho AC de, Levin M, Farias de Oliveira S, Nascimento JHM, Pedrosa RC, López Bergami P, Ferrari I, Masuda MO. Possible involvement of anti-ribosomal *T.cruzi* P protein in the cardiac disturbances of chronic Chagas' disease. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 90 (suppl. I): 151, 1995.
9. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38 (suppl. III): 1-29, 2005.
10. Costa PC, Fortes FS, Machado AB, Almeida NA, Olivares EL, Cabral PR, Pedrosa RC, Goldenberg RC, Campos-De-Carvalho AC, Masuda MO. Sera from chronic chagasic patients depress cardiac electrogenesis and conduction. Brazilian Journal of Medical Biology Research 33:439-46, 2000.
11. Dávila DF, Donis, JH, Navas M, Feunmayor AJ, Torres A, Gottberg C. Response of heart rate to atropine and left ventricular function in Chagas' heart disease. International Journal of Cardiology 21:143-156, 1988.
12. Diretrizes éticas internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos (CIOMS/OMS). Bioética 3: 95-134, 1995.
13. Farias-de-Oliveira S, Pedrosa RC; Nascimento JHMS, Campos de Carvalho AC, Masuda MO. Depression of cardiac automaticity and A-V conduction by IgG fraction of chronic chagasic patients with arrhythmia is mediated by muscarinic receptors. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 90 (suppl. I): 151, 1995.
14. Farias-de-Oliveira S, Pedrosa RC; Nascimento JHM, Campos de Carvalho AC, Masuda MO. Sera from chronic Chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. Circulation 96:2031-2037, 1997.
15. Ferrer MI. The sick sinus syndrome. Circulation 47:635-641, 1973.



16. Gizzi JC, Vergara G, Kormann DS, Jatene AD, Sousa JEMR. O sistema de condução na doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 29 (suppl. I):234-235, 1976.
17. Goin JC, Perez Leiros C, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB Journal* 10:77-83, 1997.
18. Hernandez CC, Barcellos LC, Gimenez LE, Cabarcas RA, Garcia S, Pedrosa RC, Nascimento JH, Kurtenbach E, Masuda MO, Campos de Carvalho AC. Human chagasic IgGs bind to cardiac muscarinic receptors and impair L-type Ca<sup>2+</sup> currents. *Cardiovascular Research* 58:55-65, 2003.
19. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human  $\beta_1$ -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 99: 649-654, 1999.
20. Kierszenbaum F. Where do we stand on the autoimmunity hypotheses of Chagas' disease? *Trends in Parasitology* 21:513-516, 2005.
21. Köberle F. Cardiopatía chagásica. *O Hospital* 53:311-346, 1958.
22. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 14: 1035-1060, 1956.
23. Liu HR, Zhao RR, Zhi JM, Wu BW, Fu ML. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages. *Autoimmunity* 29: 43-51, 1999.
24. Liu HR, Zha RR, Jiao X, Wang Y, Fu M. Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats. *Journal of the American College of Cardiology* 39:1866-1873, 2002.
25. Maguire JH, Mott KE, Souza JA, Almeida EC, Ramos NB, Guimarães AC. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. *Bulletin of Pan American Health Organization* 16:47-58, 1982.
26. Medin JA, Buttrick PM. Gene transfer in the cardiovascular system: update 2000. *Heart Disease* 2: 409-421, 2000.
27. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Effect of Chagas' disease on arterial blood pressure. *American Heart Journal* 97:38-42, 1979.
28. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Prevalence of slow heart rate in chronic Chagas' disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 30: 1179-1182, 1981.
29. Pedrosa RC. Contribuição ao estudo da etiopatogenia do distúrbio de condução e da eletrogênese na cardiopatía chagásica crônica: efeitos de anticorpos IgG de pacientes chagásicos crônicos na eletrogênese e no sistema de condução do coração isolado de mamíferos. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1998.

- 
30. Pugliese C, Lessa I. Estudo da sobrevida na miocardite crônica de Chagas descompensada. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18:191-201, 1976.
31. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 76: 86-96, 2001.
32. Retondaro FC, Dos Santos Costa PC, Pedrosa RC, Kurtenbach E. Presence of antibodies against the third intracellular loop of the m2 muscarinic receptor in the sera of chronic chagasic patients. *FASEB Journal* 13:2015-2020, 1999.
33. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease. *American Heart Journal* 141:260-265, 2001.
34. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. World Health Organization Monograph Series 56:1-188, 1982.
35. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in m-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58:1072-1083, 1978.
36. Schmuñis GA. Autoimmunity in Chagas' disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 82:287-310, 1987.
37. Schmuñis GA. A tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (ed). *Trypanosoma cruzi e a doença de Chagas*, 2ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.1-15, 2000.
38. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 20:301-306, 1992.
39. Sgammini H. Estado actual del tratamiento antiarrítmico en el paciente con enfermedad de Chagas. In: 2º Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas, 2002. Mesa de debate nº 5: Avances em Tratamiento de complicaciones. Disponível em: <<http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md5/md507/sgam.htm>>. Acesso em: 22 ago.2005.
40. Sterin-Borda L, Gorelik G, Genaro A, Goin JC, Borda ES. Human chagasic IgG interacting with lymphocyte neurotransmitter receptors triggers intracellular signal transduction. *FASEB Journal* 4:1661-1667, 1990.
41. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral disautonomia. *Annals of New York Academy of Science* 917:273-280, 2000.
42. Sterin-Borda L, Joensen L, Bayo-Hanza C, Esteva M, Borda E. Therapeutic use of muscarinic acetylcholine receptor peptide to prevent mice chagasic dysfunction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 34:1645-1654, 2002.
43. Szátmary L, Jouve A, Pinot JJ, Torresani J. Comparative study of electrophysiological and

Holter monitoring data in estimating sinoatrial function. *Cardiology* 70:184-193, 1983.

44. Tarleton RL, Zhang L. Chagas' disease etiology: Autoimmunity or parasite persistence? *Parasitology Today* 15:94-99, 1999.

45. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *American Journal of Cardiology* 37:7-11, 1976.

46. Tura, BR. Aplicação do “*Data Mining*” em medicina. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2001.