

## Avaliação da Função Autonômica em Portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica com e sem Síncope

*Evaluation of the Autonomic Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy with and without Syncope*

Milena Frota Macatrão-Costa<sup>1</sup>, Edmundo Arteaga-Fernandez<sup>1</sup>, Fábio Sandoli de Brito<sup>2</sup>, Francisco Darrieux<sup>1</sup>, Sissy Lara de Melo<sup>1</sup>, Mauricio Scanavacca<sup>1</sup>, Eduardo Sosa<sup>1</sup>, Denise Hachul<sup>1</sup>

Instituto do Coração - Hospital das Clínicas da FMUSP<sup>1</sup>; Central Brasileira de Holter<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Diversos mecanismos podem estar envolvidos no desencadeamento da síncope em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), incluindo colapsos hemodinâmicos que podem estar relacionados a um desequilíbrio autonômico.

**Objetivo:** Avaliar e comparar a função autonômica de pacientes que apresentam CMH com síncope inexplicada (SI) com os que não apresentam síncope.

**Métodos:** Trinta e sete pacientes foram incluídos, sendo 16 com SI e 21 sem síncope. Sua função autonômica foi avaliada por sensibilidade barorreflexa (SB) espontânea e induzida por fenilefrina, pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo durante o Holter de 24 horas e no domínio da frequência (análise espectral), ambos em decúbito dorsal e no teste de inclinação (TI) a 70°.

**Resultados:** A SB espontânea mostrou-se semelhante em ambos os grupos ( $16,46 \pm 12,99$  vs.  $18,31 \pm 9,88$  ms/mmHg,  $p = 0,464$ ), assim como a SB induzida por fenilefrina ( $18,33 \pm 9,31$  vs.  $15,83 \pm 15,48$  ms/mmHg,  $p = 0,521$ ). Não foram observadas diferenças no SDNN ( $137,69 \pm 36,62$  vs.  $145,95 \pm 38,07$  ms,  $p = 0,389$ ). O grupo com síncope apresentou um RMSSD significativamente menor ( $24,88 \pm 10,03$  vs.  $35,58 \pm 16,43$  ms,  $p = 0,042$ ) e tendência a menor pNN50 ( $4,51 \pm 3,78$  vs.  $8,83 \pm 7,98\%$ ,  $p = 0,085$ ) e a menores valores do componente de alta frequência da análise espectral da VFC em repouso ( $637,59 \pm 1.295,53$  vs.  $782,65 \pm 1.264,14$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0,075$ ). Nenhuma diferença significativa foi observada em resposta ao TI ( $p = 0,053$ ). A sensibilidade, especificidade e acurácia do TI na identificação da etiologia da SI em pacientes com CMH foram 6%, 66% e 40%, respectivamente.

**Conclusão:** Observou-se tônus parassimpático mais baixo em pacientes com CMH e SI, mas a relevância clínica deste achado ainda não está clara. O TI não é uma ferramenta vantajosa para avaliar a origem da síncope em tais doentes, principalmente por causa da sua baixa especificidade. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):180-186)

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Hipertrófica; Síncope, Sistema Nervoso Autônomo.

### Abstract

**Background:** Several mechanisms may be involved in the trigger of syncope in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), including hemodynamic collapses that might be related to an autonomic imbalance.

**Objective:** To evaluate and compare the autonomic function of patients presenting HCM with unexplained syncope (US) to those without syncope.

**Methods:** Thirty-seven patients were included, 16 with US and 21 without syncope. Their autonomic function was assessed by spontaneous and phenylephrine induced baroreflex sensitivity (BRS), by heart rate variability (HRV) in time domain during 24-hour Holter and in frequency domain (spectral analysis), both in supine position and at 70° head-up tilt (HUT).

**Results:** The spontaneous BRS was similar in both groups ( $16,46 \pm 12,99$  vs.  $18,31 \pm 9,88$  ms/mmHg,  $p = 0,464$ ), as was phenylephrine-induced BRS ( $18,33 \pm 9,31$  vs.  $15,83 \pm 15,48$  ms/mmHg,  $p = 0,521$ ). No differences were observed in SDNN ( $137,69 \pm 36,62$  vs.  $145,95 \pm 38,07$  ms,  $p = 0,389$ ). The group presenting syncope had a significantly lower RMSSD ( $24,88 \pm 10,03$  vs.  $35,58 \pm 16,43$  ms,  $p = 0,042$ ) and a tendency to lower pNN50 ( $4,51 \pm 3,78$  vs.  $8,83 \pm 7,98\%$ ,  $p = 0,085$ ) and lower values of the high frequency component of HRV spectral analysis at rest ( $637,59 \pm 1.295,53$  vs.  $782,65 \pm 1.264,14$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0,075$ ). No significant difference was observed in response to HUT ( $p = 0,053$ ). HUT sensitivity, specificity and accuracy in identifying the etiology of US in HCM patients were 6%, 66% and 40%, respectively.

**Conclusions:** A lower parasympathetic tone was observed in HCM patients with US, but the clinical relevance of this finding remains unclear. HUT is not a valuable tool for evaluating the origin of syncope in these patients, mainly because of its poor specificity. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):180-186)

**Keywords:** Cardiomyopathy, hypertrophic; syncope; autonomic nervous system.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Milena Frota Macatrão-Costa •

Rua Capitão Macedo, 171, apto 114 - Vila Clementino - CEP 04021-020 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: milenamacaotao@cardiol.br, milenamacaotao@ibest.com.br

Artigo recebido em 03/05/12; revisado em 20/08/12; aceito em 04/09/12.

DOI: 10.5935/abc.20130032

## Introdução

A síncope inexplicada é considerada um importante fator de risco para a morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), principalmente em jovens<sup>1</sup>. No entanto, sua baixa sensibilidade e especificidade são explicadas pelos diversos mecanismos possíveis envolvidos na patogênese desse sintoma, o que pode ou não estar associado à doença cardíaca subjacente<sup>2-7</sup>.

Recentemente, demonstrou-se que pacientes com CMH podem apresentar controle vascular anormal, apresentando hipotensão durante exercício<sup>8,9</sup>, ou mesmo em atividades cotidianas<sup>10</sup>, como resultado de uma queda exagerada na resistência vascular sistêmica, devido a uma deficiência na vasoconstrição do antebraço ou vasodilatação paradoxal. Esta alteração pode determinar a síncope ou a pré-síncope<sup>10</sup>, estando provavelmente relacionada a uma deficiência na alça aferente do arco reflexo cardiopulmonar<sup>11</sup>, o que sugere que uma disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) pode desempenhar um papel no desenvolvimento desses sintomas.

Apesar desses relatos recentes, poucos estudos compararam pacientes com CMH com e sem histórico de síncope inexplicada. Considerando o possível envolvimento do sistema nervoso autônomo na patogênese desta doença, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a função do sistema nervoso autônomo, representado pela variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa e resposta ao estresse ortostático em pacientes com CMH com e sem síncope inexplicada.

## Métodos

Os pacientes foram prospectivamente selecionados entre abril de 2007 e agosto de 2009. O diagnóstico da CMH baseou-se no achado de uma hipertrofia do VE igual ou superior a 15 mm na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas que pudessem

explicar esta anomalia. Os critérios de exclusão foram idade superior a 60 anos (n = 4), ritmo cardíaco além do ritmo sinusal (n = 4), episódios de síncope associados com arritmias atriais (n = 3), histórico de miectomia (n = 1), gradiente de via de saída superior a 70 mmHg (n = 2), contraindicações da interrupção de antiarrítmicos (n = 1), disfunção sistólica (n = 1) e pressão arterial superior a 160/90 mmHg na primeira avaliação. Os pacientes foram divididos em dois grupos com base em seu histórico de episódios de síncope.

Assim, o grupo de estudo final envolveu 37 pacientes, 16 com e 21 sem histórico de episódios de síncope (Tabelas 1 e 2). No grupo com síncope, não foi possível identificar as causas arritmicas durante a monitorização do Holter de 24 horas, não tendo sido observada obstrução significativa da via de saída (definida como gradiente superior a 50 mmHg) por ecocardiograma em repouso, à exceção de um paciente que apresentou gradiente de via de saída de 68 mmHg. Observou-se gradiente intraventricular superior a 30 mmHg em cinco (33,3%) pacientes do grupo síncope e em três (14,3%) pacientes sem síncope (p = 0,175).

Entre os pacientes submetidos ao teste ergométrico (93,8% dos pacientes do grupo síncope e 90,5% do grupo sem síncope), encontramos uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício semelhante entre os grupos (26,67 vs. 21,05%, p = 0,618).

## Protocolo de estudo

A avaliação foi realizada após a aprovação do Comitê de Ética do hospital. Todos os pacientes assinaram seu consentimento livre e esclarecido. Os pacientes chegaram entre 8 e 9 horas da manhã, depois de um período de jejum de pelo menos 6 horas. Todos os medicamentos cardioativos foram suspensos por pelo menos cinco meias-vidas antes do estudo.

**Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com e sem histórico de síncope**

Variável	Com síncope n = 16	Sem síncope n = 21	p
Idade, anos, média ± dp (mediana)	36,31 ± 13,34 (36)	37,52 ± 13,27 (38)	0,818
Sexo masculino, n(%)	9 (56,3)	14 (66,7)	0,517
CF II ou III NYHA, n(%)	6 (37,5)	4 (19,04)	0,244
Tratamento médico, n(%)	13 (81,3)	16 (76,2)	0,711
Tratamento com betabloqueadores, n(%)	9 (56,3)	14 (66,7)	0,335
Histórico de fibrilação atrial, n(%)	4 (25,0)	0 (00)	0,015
Histórico familiar de MS <50y, n(%)	11 (68,8)	8 (38,1)	0,065
Histórico familiar de CMH, n(%)	9 (56,3)	8 (38,1)	0,272
AA/hora, média ± dp (mediana)	5,20 ± 9,68 (0,37)	33,35 ± 127,93 (0,55)	0,854
AV/hora, média ± dp (mediana)	6,96 ± 20,05 (0,85)	17,80 ± 39,56 (2,41)	0,036
AV isolada, média ± dp (mediana)	160,44 ± 473,72 (14,5)	412,76 ± 936,87 (53)	0,034
AV pareada, média ± dp (mediana)	2,00 ± 4,32 (0)	4,00 ± 7,69 (0)	0,651
TVNS, n (%)	5 (31,30)	6 (28,60)	0,860
BNP, pg/ml, média ± dp (mediana)	196,86 ± 181,49 (101,50)	399,22 ± 610,39 (142,50)	0,414

AA: arritmia atrial; BNP: peptídeo natriurético cerebral; CF: classe funcional; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; NYHA: New York Heart Association; TVNS - taquicardia ventricular não sustentada; dp: desvio-padrão; MS: morte súbita; AV: arritmia ventricular.

**Tabela 2 - Características ecocardiográficas dos pacientes com e sem histórico de síncope**

Variável	Com síncope (n =15)	Sem síncope (n =21)	p
Gradiente, média ± dp, (mediana)	18,42 ± 21,57 (6,8)	12,61 ± 16,74 (4,8)	0,629
Gradiente > 30mmHg, n (%)	5 (33,33)	3 (14,3)	0,175
Espessura VE, mm, média ± dp (mediana)	22,13 ± 4,81 (21)	26,19 ± 9,61 (24)	0,088
Espessura VE ≥ 30mm, n (%)	2 (13,33)	4 (19,0)	0,650
Dimensão diastólica VE, mm, média ± dp (mediana)	42,8 ± 5,16 (43)	41,29 ± 6,54 (41)	0,641
Dimensão sistólica VE, mm, média ± dp (mediana)	24,93 ± 3,85 (25)	23,90 ± 6,09 (25)	0,723
Dimensão AE, mm, média ± dp (mediana)	42,27 ± 6,67 (42)	41,24 ± 6,48 (41)	0,531
FEVE, %, média ± dp (mediana)	73,51 ± 5,84 (72)	73,00 ± 8,47 (72)	0,974
Disfunção diastólica, n (%)	9 (60,00)	11 (52,4)	0,650

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; dp - desvio-padrão.

### Avaliação inicial

Os pacientes foram convidados a responder um questionário pessoal e de histórico familiar. Dados eletrocardiográficos em descanso, ecocardiograma, dosagem do peptídeo natriurético cerebral e resposta da pressão arterial (PA) ao exercício foram coletados. A resposta da pressão arterial foi considerada anormal em casos de queda ou aumento da pressão arterial sistólica inferior a 20 mmHg.

### Pressão arterial e monitorização eletrocardiográfica

Foram obtidas medições eletrocardiográficas e medições da PA batimento a batimento. Essas medições foram analisadas pelo *Task Force System* (CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Áustria). Após a monitorização, e com acesso venoso periférico em uma veia antecubital, o paciente permaneceu descansando em decúbito dorsal por pelo menos 15 minutos.

### Sensibilidade barorreflexa espontânea (SBE)

Após o período de descanso, foram registrados 15 minutos consecutivos de PA sistólica e frequência cardíaca contínua. A SB espontânea foi analisada pelo método sequencial, que se baseia na identificação de ocorrência espontânea de três ou mais batimentos que se caracterizam por um aumento progressivo da pressão arterial sistólica associada com um prolongamento do intervalo RR, ou por uma diminuição progressiva da PA sistólica associada a uma redução do intervalo RR. Esta identificação foi automática e os dados foram considerados elegíveis quando modificações da PA sistólica e do intervalo RR foram iguais ou superiores a 1 mmHg e 5 ms, respectivamente.

### Sensibilidade barorreflexa induzida pela fenilefrina

Os pacientes foram mantidos sob monitorização contínua da PA e monitorização eletrocardiográfica. O agente vasoconstritor fenilefrina foi administrado por via intravenosa (2 a 4 mcg/kg), utilizando no mínimo três bólus em intervalos de 10 minutos para produzir um aumento da pressão arterial sistólica de 15 a 40 mmHg. Os valores consecutivos da BP sistólica e os intervalos RR correspondentes, considerados um batimento depois, foram traçados e, em seguida, construiu-

se um gráfico de regressão linear. A inclinação desta linha representou a medição quantitativa da SB. Foram consideradas apenas as rampas em que o coeficiente de correlação (r2) foi maior que 0,60. A média dessas medições foi calculada para cada paciente.

### Teste de inclinação (TI)

Os pacientes foram expostos à inclinação de 70 graus por 40 minutos sobre uma mesa basculante de comando elétrico com um estribo de suporte e dois cintos de segurança, um ao nível do tórax e outro ao nível dos joelhos. No caso de uma resposta positiva ao TI, a mesa foi imediatamente retornada para a posição de decúbito dorsal. Os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia foram utilizados para definir as respostas ao TI<sup>12</sup>.

### Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A VFC foi adquirida em domínios de tempo e frequência. As variáveis no domínio do tempo da VFC consideradas foram o desvio-padrão dos intervalos RR normais (SDNN), a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas (RMSSD) e a porcentagem de intervalos RR normais adjacentes que diferissem em pelo menos 50 ms (pNN50) durante 24 horas de registro eletrocardiográfico. No domínio da frequência, foram consideradas as bandas de alta frequência (0,15–0,4Hz), baixa frequência (0,04–0,15Hz) e muito baixa frequência (0–0,04Hz), e a densidade total de energia do espectro, em valores absolutos e em unidades normalizadas, em repouso (15 minutos) e durante os primeiros 5 minutos da inclinação de 70 graus.

### Análise dos dados

Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação dessas variáveis e do histórico da síncope foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, ajustado pelas estatísticas de Fisher. Variáveis quantitativas são descritas como o valor médio ± desvio-padrão e mediana; a comparação entre os grupos foi realizada através do teste de Mann-Whitney, uma vez que nem todas as variáveis estudadas foram distribuídas normalmente. Para as variáveis estudadas

em dois momentos no tempo, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar as diferenças entre os grupos nos momentos estudados. Em seguida, o teste de Wilcoxon foi aplicado para verificar as diferenças entre os dois momentos de observação. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

### Sensibilidade barorreflexa espontânea

Nenhuma diferença significativa foi encontrada na SB espontânea quando os pacientes com e sem síncope foram comparados ( $16,46 \pm 12,99$  vs.  $18,31 \pm 9,88$  ms/mmHg,  $p = 0,464$ ). Quando apenas os valores da SB espontânea caracterizada por aumentos progressivos da PA sistólica e prolongamentos dos intervalos RR foram considerados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $18,48 \pm 17,42$  vs.  $18,95 \pm 11,20$  ms/mmHg,  $p = 0,373$ ). Uma resposta semelhante foi observada quando os valores caracterizados pela diminuição da pressão arterial sistólica e intervalo RR foram considerados ( $15,17 \pm 9,32$  vs.  $17,45 \pm 9,77$  ms/mmHg,  $p = 0,524$ ). Os dados de um paciente (sem síncope) foram omitidos porque o paciente não cumpriu os critérios do método para a identificação das sequências espontâneas.

### Sensibilidade barorreflexa induzida pela fenilefrina

Ao comparar os pacientes com síncope e sem síncope, não houve diferença significativa na SB induzida pela fenilefrina ( $18,33 \pm 9,31$  vs.  $15,48 \pm 15,48$  ms/mmHg,  $p = 0,521$ ). Os dados de três pacientes (dois sem síncope e um com síncope) foram excluídos devido a  $r^2$  menor que 0,60.

### Teste de inclinação (TI)

O TI foi positivo em oito pacientes (40%), que apresentaram hipotensão e referiram pré-síncope, um deles (6%) com histórico prévio de síncope e sete sem síncope prévia (33,33%),  $p = 0,053$ . Este achado atribuiu ao TI as seguintes características para a detecção da etiologia síncope nesta população: sensibilidade de 6%, especificidade de 66%, valor preditivo positivo de 12,5%, valor preditivo negativo de 48% e acurácia de 40%. Entre as respostas positivas, duas eram vasodepressoras e seis foram mistas.

### Variabilidade da frequência cardíaca

#### Análises no domínio do tempo

A duração média da monitorização eletrocardiográfica foi de 23 h 55 min. Durante a análise, 2,8% dos dados se perderam devido a interferências ou artefatos. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas na frequência cardíaca média entre os grupos ( $77,75 \pm 10,33$  vs.  $80,48 \pm 12,36$  bpm,  $p = 0,701$ ). Para as análises da VFC, os dados de dois pacientes foram excluídos, ambos sem síncope, por causa de uma porcentagem significativa de artefatos durante o registro. Quando os valores de SDNN foram considerados, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos ( $137,69 \pm 36,62$  vs.  $145,95 \pm 38,07$  ms,  $p = 0,389$ ). O grupo com síncope apresentou

valores significativamente mais baixos de RMSSD do que o grupo sem síncope ( $24,88 \pm 10,03$  vs.  $35,58 \pm 16,43$  ms,  $p = 0,042$ ) e observou-se uma tendência para valores mais elevados de pNN50 em pacientes sem síncope ( $4,51 \pm 3,78$  vs.  $8,83 \pm 7,98\%$ ,  $p = 0,085$ ).

#### Análises no domínio da frequência

Como mostrado na Tabela 3, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando se considera as variáveis de domínio da frequência da VFC estudada. É importante ressaltar que o grupo síncope apresentou uma tendência para valores mais baixos do componente de alta frequência em decúbito dorsal ( $p = 0,075$ ). Quando as influências das mudanças posturais sobre os parâmetros referidos foram estudadas, a postura ortostática causou um aumento semelhante significativo na relação BF/AF em ambos os grupos ( $p = 0,010$  para o grupo com síncope;  $p = 0,021$  para o grupo sem síncope).

## Discussão

Identificar a origem da síncope em pacientes com CMH ainda é um desafio. A CMH pode ser causada por vários mecanismos, tais como as arritmias ou obstrução da via de saída ventricular, mas, na maioria dos casos, pode resultar de uma combinação de fatores que influenciam o equilíbrio circulatório. Sabe-se que o SNA desempenha um papel importante na homeostase cardiovascular, uma vez que a modulação vagal e simpática representam o mecanismo principal da manutenção adequada da perfusão cerebral.

O valor prognóstico de uma função adequada do SNA já está bem estabelecido em algumas doenças cardíacas<sup>13,14</sup>. Muitos anos atrás, Gilligan e cols.<sup>15</sup> observaram que pacientes com CMH apresentavam menor atividade parassimpática (medida pela variação da FC durante a respiração profunda e pela manobra de Valsalva) do que os indivíduos normais, compatíveis com uma alteração da alça parassimpática aferente. Outros estudos demonstraram que pacientes com CMH podem apresentar um comportamento hemodinâmico alterado durante o exercício, caracterizado por uma queda na resistência vascular sistêmica e hipotensão<sup>8,9</sup>, tendo sugerido que esta queda poderia advir da ativação de mecanorreceptores ventriculares levando a uma retirada simpática para os vasos de resistência. Prasad e cols.<sup>10</sup> demonstraram que este fenômeno de hipotensão ocorre também durante as atividades de rotina e até mesmo em repouso, quando estudaram um grupo de pacientes com síncope frequente ou pré-síncope, e observaram que pacientes com esses sintomas e episódios de hipotensão durante o monitoramento da PA tiveram uma SB espontânea inferior.

### Medições da SB espontânea

Neste estudo, não encontramos uma diferença significativa na SB espontânea entre pacientes com CMH com e sem síncope. Esses resultados conflitantes podem ser explicados pelos critérios de inclusão dos dois estudos. Em nosso estudo, pacientes com síncope apresentavam menos episódios de síncope e não incluímos pacientes com pré-síncope. Por outro lado, os pacientes do estudo Prasad apresentaram mais

**Tabela 3 - Índices de variabilidade da frequência cardíaca, no domínio da frequência, adquirida em decúbito dorsal em 60° de inclinação em grupos com síncope e sem síncope**

Variável	Grupo síncope (n = 16)	Grupo sem síncope (n = 21)	p
FMB, ms <sup>2</sup> , (decúbito), média ± dp (mediana)	495,44 ± 449,73 (330,50)	517,48 ± 632,66 (330,00)	0,830
FMB, ms <sup>2</sup> , (60 °), média ± dp (mediana)	365,13 ± 301,97 (262,50)	466,48 ± 416,21 (301,00)	0,374
BF, ms <sup>2</sup> , (decúbito), média ± dp (mediana)	566,59 ± 811,31 (272,25)	614,71 ± 575,98 (334,00)	0,312
BF, ms <sup>2</sup> , (60 °), média ± dp (mediana)	566,95 ± 467,66 (515,00)	704,68 ± 657,05 (528,00)	0,759
AF, ms <sup>2</sup> , (decúbito), média ± dp (mediana)	637,59 ± 1.295,53 (158,00)	782,65 ± 1.264,14 (356,00)	0,075
AF, ms <sup>2</sup> , (60 °), média ± dp (mediana)	247,44 ± 280,56 (94,50)	351,20 ± 528,22 (185,00)	0,736
DPT, ms <sup>2</sup> , (decúbito), média ± dp (mediana)	1.697,64 ± 2294,01 (756,00)	1.916,57 ± 2.098,51 (970,00)	0,297
DPT, ms <sup>2</sup> , (60 °), média ± dp (mediana)	1.179,44 ± 740,73 (943,00)	1.510,57 ± 1.170,38 (1.148,00)	0,646
BF, (nu), %, (decúbito), média ± dp (mediana)	61,37 ± 15,76 (60,40)	55,79 ± 18,17(53,30)	0,276
BF, (nu), %, (60 °), média ± dp (mediana)	72,66 ± 15,51 (70,60)	70,30 ± 18,89 (78,30)	0,690
AF, (nu), %, (decúbito), média ± dp (mediana)	38,63 ± 15,76 (39,60)	44,17 ± 18,16 (46,70)	0,276
AF, (nu), %, (60 °), média ± dp (mediana)	27,34 ± 15,51 (29,40)	29,68 ± 18,90 (21,30)	0,713
AF/BF (decúbito), média ± dp (mediana)	2,83 ± 3,06 (1,70)	4,52 ± 10,95 (1,30)	0,381
AF/BF (60 °), média ± dp (mediana)	8,40 ± 10,18 (3,90)	5,81 ± 4,94 (4,50)	0,713

AF: componente de alta frequência; BF: componente de baixa frequência; dp: desvio padrão; DPT: densidade da potência total do espectro; FMB: componente de frequência muito baixa.

episódios e tiveram pelo menos um no mês anterior. Outra explicação possível para a diferença entre os nossos achados é que, em nosso estudo, as medições da SB espontânea foram obtidas durante o repouso e em decúbito dorsal. Em contrapartida, os dados do outro estudo foram adquiridos em diferentes ocasiões durante 24 horas de monitoramento. Por este motivo, pode-se sugerir que a SB pode ter mais variações na sua capacidade de adaptação ao longo do dia.

#### Sensibilidade barorreflexa induzida pela fenilefrina

A resposta reflexa da FC para a fenilefrina – um agente vasopressor — tem sido amplamente utilizada para avaliar a SB desde sua descrição inicial em 1969<sup>16</sup>, embora tenha sido pouco estudada em pacientes com CMH. Neste estudo, não foram observadas diferenças na SB induzida pela fenilefrina entre pacientes com e sem síncope. No relatório original publicado anteriormente, onde se utilizou este método, Thomson e cols.<sup>11</sup> compararam pacientes com CMH a pessoas normais e observaram resultados similares entre os grupos.

#### Teste de inclinação (TI)

Não foram encontradas diferenças estatísticas em respostas positivas ao TI em pacientes com CMH com e sem síncope, mas com uma tendência a mais testes positivos no grupo sem síncope. Outros autores publicaram resultados semelhantes, o que sugere que o TI não é uma boa ferramenta para avaliar a etiologia da síncope em pacientes com CMH<sup>10,17,18</sup>. Apenas Gilligan e cols.<sup>19</sup> encontraram uma frequência mais elevada de respostas positivas em pacientes com histórico de síncope. É importante ressaltar que esses autores utilizaram infusão de isoproterenol em casos de resposta inicial negativa à inclinação passiva e supõe-se que pacientes com CMH são mais

suscetíveis à ativação dos mecanorreceptores e deflagração do reflexo de Bezold-Jarisch quando submetidos à estimulação adrenérgica excessiva.

O TI apresentou fraca sensibilidade, especificidade e acurácia na identificação da etiologia da síncope nessa amostra. Devemos lembrar que os pacientes com síncope inexplicada podem ter muitos motivos para um colapso hemodinâmico, incluindo arritmias. Finalmente, foi já demonstrado que a síncope mediada neuralmente corresponde a uma pequena porcentagem de casos entre os indivíduos acometidos por doença cardíaca estrutural. Tal constatação difere completamente do que se encontra em pacientes com corações normais, nos quais a síncope mediada neuralmente representa a causa mais comum de colapsos hemodinâmicos.

#### Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC tem sido extensivamente estudada em doenças cardiovasculares, e o seu valor prognóstico está bem estabelecido na maior parte destas doenças, principalmente na doença isquêmica do coração<sup>13,20</sup>. Neste estudo, observou-se que o SDNN, uma estimativa da VFC total, foi semelhante entre os grupos. No entanto, os valores de RMSSD foram significativamente inferiores em pacientes com histórico de síncope (p = 0,042); valores de pNN50 tendem a ser inferiores no mesmo grupo (p = 0,085). Ao considerar os parâmetros analisados no domínio da frequência, observou-se uma tendência para menores os valores do componente de alta frequência durante o decúbito dorsal no grupo síncope. RMSSD, pNN50 e o componente de alta frequência de análises espectrais são medidas que representam principalmente a atividade parassimpática.

A diminuição da atividade vagal já foi relatada em pacientes com CMH quando comparados a pessoas normais<sup>21-23</sup>. Esta diminuição da função parassimpática se correlaciona com apresentações clínicas de maior importância. Doven e cols.<sup>22</sup> observaram valores inferiores de SDNN, RMSSD e pNN50 em pacientes na classe funcional III e IV, e naqueles com maior grau de obstrução da via de saída. Observou-se menor atividade vagal em pacientes com CMH, principalmente naqueles com histórico de síncope, dor torácica durante dispnéia, esforço e refluxo mitral<sup>21</sup>.

Counhian e cols.<sup>24</sup> observaram que os parâmetros específicos da atividade vagal, incluindo pNN50 e o componente de alta frequência de análises espectrais, mostravam-se inferiores em pacientes com arritmias atriais em registros ambulatoriais de ECG. Os mesmos autores também encontraram medidas inferiores de VFC, atividade global e específica à vagal (pNN50 e componente de alta frequência), em pacientes com taquicardia ventricular não sustentada no Holter de 24h. A diminuição do componente de alta frequência das análises espectrais foi o único componente da VFC relacionado a maiores chances de eventos cardíacos (óbito ou hospitalização por insuficiência cardíaca), após 28 meses de acompanhamento, no estudo publicado por Kawasaki e cols.<sup>25</sup>.

Por outro lado, Bittencourt e cols.<sup>26</sup> compararam pacientes com CMH a voluntários normais e não encontraram diferenças significativas na VFC entre os grupos, quando se considera registros eletrocardiográficos curtos.

Não encontramos, depois de uma revisão de literatura, nenhum estudo que comparou especificamente a VFC em pacientes portadores de CMH com e sem episódios de síncope anteriores. No entanto, Bonaduce e cols.<sup>21</sup> já identificaram menor atividade vagal em pacientes sintomáticos com CMH, incluindo os que apresentam síncope.

Ainda especula-se como a diminuição da atividade parassimpática pode estar associada à síncope em tais pacientes. É possível que ela atue modulando o aparecimento de arritmias atriais e ventriculares. Talvez possa ser considerada um marcador de uma apresentação mais grave da doença, uma vez que foi demonstrada em outras cardiomiopatias.

### Limitações do estudo

É importante considerar o pequeno número de pacientes incluídos no estudo. Apesar de ser um centro terciário, com uma unidade ambulatorial especializada em CMH, trata-se de uma

doença rara e a síncope inexplicada não era um sintoma muito comum apresentado pela nossa população de pacientes. Além disso, não podemos descartar uma causa arritmica de síncope nessa população. A monitorização eletrocardiográfica prospectiva prolongada e contínua é fortemente recomendada para confirmar ou excluir eventos arritmicos durante o seguimento. Quanto a esta questão, devemos notar que episódios anteriores de fibrilação atrial foram mais frequentes em pacientes com síncope em nossa amostra.

### Conclusões

Nosso estudo sugere que pacientes com CMH que apresentam síncope inexplicada possuem menor atividade vagal do que aqueles sem síncope.

Também concluímos que o TI não é uma boa ferramenta no diagnóstico da síncope nesses pacientes. Esta descoberta corrobora a ideia de que esse método não deve ser recomendado para a avaliação de rotina da síncope inexplicada nessa população específica, principalmente por causa da baixa especificidade do teste.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Macatrão-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, Hachul D; Obtenção de dados: Macatrão-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, Brito FS, Hachul D; Análise e interpretação dos dados: Macatrão-Costa MF, Brito FS, Hachul D; Análise estatística e redação do manuscrito: Macatrão-Costa MF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Arteaga-Fernandez E, Darrieux F, Melo SL, Scanavacca M, Sosa E, Hachul D.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Milena Frota Macatrão-Costa pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### Referências

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
2. Desai DM, Bhat GS, Daxini BV, Sharma S. Complete heart block as a cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India*. 1991;39(12):965-6.
3. Wang DW, Deng YB. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by severe bradycardias: a pedigree report. *Clin Cardiol*. 2002;25(2):76-80.
4. Brembilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D. Paroxysmal atrial fibrillation: main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1993;86(11):1573-8.

- Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):796-804.
- Etoh T, Matsuda J, Hanada Y, Takenaga M, Ishikawa T, Koizumi Y, et al. Recurrent syncope induced by left ventricular outflow tract obstruction: demonstration in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1997;30(3):143-7.
- Buja G, Melacini P, Folino A, Miorelli M, Nava A. Spontaneous and induced vasodepressor/vasovagal syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1992;15(5):387-9.
- Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1990;82(6):1995-2002.
- Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1991;84(2):686-96.
- Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliot PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart.* 2008;94(10):1312-7.
- Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(6):1377-82.
- Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification: analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study.* *Europace.* 2000;2(1):66-76.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ; Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Atrami (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
- Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation.* 1997;96(10):3450-8.
- Gilligan DM, Chan WL, Sbarouni E, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1993;69(6):525-9.
- Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969;24(1):109-21.
- Manganelli F, Betocchi S, Ciampi Q, Storto G, Losi MA, Violante A, et al. Comparison of hemodynamic adaptation to orthostatic stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope and in vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1405-10.
- Sneddon JF, Slade A, Seo H, Camm J, McKenna WJ. Assessment of the diagnostic value of head-up tilt testing in the evaluation of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994;73(8):601-4.
- Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy: use of a head up tilt test. *Circulation.* 1992;85(6):2140-8.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
- Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, Iannicello A, Marciano F, Apicella C, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 1):165-72.
- Döven O, Sayin T, Güldal M, Karaoguz R, Oral D. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *Int J Cardiol.* 2001;77(2-3):281-6.
- Mörner S, Wiklund U, Rask P, Olofsson BO, Kazzam E, Waldeström A. Parasympathetic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy assessed by heart rate variability: comparison between short-term and 24-h measurements. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(2):90-9.
- Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrel TG, Haywood GA, McKenna WJ. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1682-90.
- Kawasaki T, Azuma A, Sakatani T, Hadase M, Kamitani T, Kawasaki S, et al. Prognostic value of heart variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2003;36(4):333-8.
- Bittencourt MI, Benchimol Barbosa PR, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):388-96.