

A Sensibilidade do Barorreflexo e sua Associação com Eventos Arrítmicos na Doença de Chagas

Baroreflex Sensitivity and its Association with Arrhythmic events in Chagas Disease

Astrid Meireles Santos, Mauricio Ibrahim Scanavacca, Francisco Darrieux, Bárbara Ianni, Sissy Lara de Melo, Cristiano Pisani, Francisco Santos Neto, Eduardo Sosa, Denise Tessariol Hachul

Instituto do Coração - HC - FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Morte súbita é a principal causa de morte na doença de Chagas (DC), mesmo em pacientes com fração de ejeção (FE) preservada, sugerindo que fatores desestabilizadores do substrato arritmogênico (modulação autonômica) contribuam para a sua ocorrência.

Objetivo: Determinar a sensibilidade do barorreflexo (SBR) em pacientes com DC na forma indeterminada (GI), arritmogênica com TVNS (GII) e com TVS (GIII) a fim de avaliar sua associação com a ocorrência e complexidade da arritmia.

Método: Quarenta e dois pacientes chagásicos foram submetidos à monitorização do ECG e PA contínua e não invasiva (TASK force monitor). Foi determinada a SBR (método da fenilefrina), a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ao Holter 24 h. e FE (ecocardiograma).

Resultados: O GIII apresentou menor SBR (6,09 ms/mmHg) quando comparado aos GII (11,84) e GI (15,23). A diferença foi significativa entre os GI e GIII ($p = 0,01$). Correlacionando SBR com densidade de extrassístoles ventriculares (EV), observou-se que a baixa densidade de EV ($< 10/h.$) associou-se com SBR preservada. Nos pacientes com alta densidade de EV ($> 10/h.$), somente 59% tinham SBR preservada ($p = 0,003$). Os pacientes com SBR deprimida apresentavam maior densidade de EV ($p = 0,01$), independente da FE. A SBR foi a única variável relacionada à ocorrência de TVS ($p = 0,028$).

Conclusão: A SBR está preservada na forma indeterminada da DC. O comprometimento da SBR é progressivo e acompanha a evolução da doença, sendo mais intenso nos pacientes com arritmias ventriculares mais complexas. O grau de disfunção autonômica não se correlacionou com a FE, mas sim com a densidade e complexidade da arritmia ventricular. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):579-587)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Arritmias Cardíacas; Morte Súbita; Barorreflexo / fisiologia; Análise de Variância.

Abstract

Background: Sudden death is the leading cause of death in Chagas disease (CD), even in patients with preserved ejection fraction (EF), suggesting that destabilizing factors of the arrhythmogenic substrate (autonomic modulation) contribute to its occurrence.

Objective: To determine baroreflex sensitivity (BRS) in patients with undetermined CD (GI), arrhythmogenic CD with nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) (GII) and CD with spontaneous sustained ventricular tachycardia (STV) (GIII), to evaluate its association with the occurrence and complexity of arrhythmias.

Method: Forty-two patients with CD underwent ECG and continuous and noninvasive BP monitoring (TASK force monitor). The following were determined: BRS (phenylephrine method); heart rate variability (HRV) on 24-h Holter; and EF (echocardiogram).

Results: GIII had lower BRS (6.09 ms/mm Hg) as compared to GII (11.84) and GI (15.23). The difference was significant between GI and GIII ($p = 0.01$). Correlating BRS with the density of ventricular extrasystoles (VE), low VE density ($< 10/h$) was associated with preserved BRS. Only 59% of the patients with high VE density ($> 10/h$) had preserved BRS ($p = 0.003$). Patients with depressed BRS had higher VE density ($p = 0.01$), regardless of the EF. The BRS was the only variable related to the occurrence of SVT ($p = 0.028$).

Conclusion: The BRS is preserved in undetermined CD. The BRS impairment increases as disease progresses, being more severe in patients with more complex ventricular arrhythmias. The degree of autonomic dysfunction did not correlate with EF, but with the density and complexity of ventricular arrhythmias. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):579-587)

Keywords: Chagas Disease; Arrhythmias, Cardiac; Death, Sudden; Baroreflex / physiology; Analysis of Variance.

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

Correspondência: Denise Tessariol Hachul •

Rua Joaquim Cândido de Azevedo Marques, 1205, Morumbi. CEP 05688-021, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: dhachul@cardiol.br; dhachul@uol.com.br

Artigo recebido em 28/08/2013; revisado em 13/01/2014; aprovado em 24/01/2014.

DOI: 10.5935/abc.20140066

Introdução

A cardiopatia chagásica crônica tem na sua forma arritmogênica, alta densidade de arritmia ventricular, que não só provoca sintomas¹, mas é causa frequente de morte súbita (MS)^{2,3}. É surpreendente a escassez de sintomas e a normalidade da área cardíaca contrastando com as lesões anatomopatológicas encontradas⁴. Determinar o mecanismo da MS na doença de Chagas permanece um desafio. Entretanto, evidências demonstram que, por ser uma patologia com caráter fibrosante^{5,6}, é comum o aparecimento de bloqueio unidirecional e zonas de condução lenta, sendo este o cenário ideal para o aparecimento de arritmias ventriculares reentrantes, que podem ser comprovadas durante estimulação ventricular programada⁷⁻¹⁰.

Dentre os fatores que interagem para a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, além das anormalidades estruturais miocárdicas, destacam-se as extrasístoles ventriculares (EV), que iniciam o processo reentrante. Entretanto, nem todo paciente portador de arritmia ventricular morre subitamente. O modelo provavelmente só se completa quando fatores funcionais aparecem, favorecendo a ocorrência de arritmias (controle barorreflexo do coração e a disfunção autonômica que se supõe tenham importante papel na gênese da morte súbita)¹¹⁻¹⁴. Diversas ferramentas de avaliação autonômica cardiovascular têm sido empregadas como a análise da sensibilidade do barorreflexo (SBR), que quantifica a capacidade de incremento da atividade vagal, e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que avalia a atividade vagal tônica sobre o coração. A SBR consolidou-se como marcador independente de risco de mortalidade em pacientes isquêmicos, sendo, desde então, empregado como ferramenta clínica e prognóstica em uma variedade de doenças cardiovasculares.

O subgrupo que merece especial atenção é o dos assintomáticos, os quais, apesar da ausência de fatores deflagradores ou de alterações miocárdicas estruturais, correspondem a uma parcela significativa de casos de MS¹⁵⁻¹⁷.

A disfunção autonômica da doença de Chagas pode ser detectada antes da disfunção ventricular, em todas as fases da doença^{18,19}. Assim, o estudo pormenorizado da função autonômica nas diversas formas da doença de Chagas tem como principal finalidade identificar possíveis elementos que possam precocemente indicar quais os indivíduos em risco de desenvolver arritmias complexas e ou MS.

Objetivo

O objetivo primário deste estudo foi determinar a sensibilidade do barorreflexo em pacientes com doença de Chagas, nas formas indeterminada (**Grupo I**), arritmogênica com taquicardia ventricular não sustentada (**Grupo II**), com taquicardia ventricular sustentada espontânea (**Grupo III**) e avaliar a associação entre a severidade da arritmia ventricular e o grau de comprometimento da sensibilidade do barorreflexo.

O objetivo secundário foi realizar a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo Holter 24 horas e aferir, por meio da ecocardiografia bidimensional com Doppler, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e as dimensões das cavidades esquerdas do coração.

Casuística e Métodos

Foram selecionados 42 indivíduos com sorologia positiva para doença de Chagas, confirmada pela presença de, pelo menos, duas reações sorológicas (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático – ELISA), procedentes na sua maioria do ambulatório do Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Unidade Clínica de Arritmia e Unidade de Miocardiopatias). O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP) e pela Comissão de Ética em Pesquisa para análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do InCor-FMUSP.

Os indivíduos foram divididos em três grupos: Grupo I (GI), indivíduos portadores da forma indeterminada da Doença de Chagas; Grupo II (GII), pacientes chagásicos com arritmia ventricular complexa, inclusive taquicardia ventricular não sustentada (TVNS); Grupo III (GIII), pacientes chagásicos com arritmia ventricular complexa e pelo menos um registro de taquicardia ventricular sustentada (TVS) espontânea, após avaliação cardiológica preliminar com eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma, Holter de 24 horas e teste ergométrico. A forma indeterminada da doença foi definida segundo critérios já estabelecidos: indivíduos assintomáticos, com no mínimo dois testes sorológicos positivos para doença de Chagas e com eletrocardiograma, estudo radiológico de tórax e exames contrastados de esôfago e cólon normais²⁰. Os registros da arritmia ventricular para inclusão nos grupos II e III eram provenientes de traçados prévios de Holter 24 h., eletrocardiograma de 12 derivações realizados em salas de emergência ou desencadeados no teste ergométrico.

O grupo I constituiu-se de 16 indivíduos, 11 (68,75 %) do sexo feminino e cinco (31,25 %) do sexo masculino. O grupo II incluiu 19 pacientes: 17 com registro de TVNS ao Holter de 24 horas e dois com registro no teste ergométrico, sendo 14 do sexo feminino (73,68 %) e cinco do sexo masculino (26,32 %). O grupo III incluiu sete pacientes, dos quais cinco apresentavam registro de TVS no eletrocardiograma de 12 derivações e dois no Holter de 24 horas. Desses, quatro (57,14 %) eram do sexo feminino e três (42,86 %) do sexo masculino.

Observamos que 100% dos pacientes do grupo I eram assintomáticos, enquanto 84,2% do grupo II e 43% do grupo III apresentavam sintomas, sendo os mais frequentes: palpitações, dispneia e dor torácica. O sintoma síncope foi referido por dois indivíduos do grupo II. Dos sete indivíduos que foram incluídos no grupo III, três haviam apresentado TVS instável, que necessitou de cardioversão elétrica.

Os medicamentos, como betabloqueador, bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina e antagonistas da aldosterona, foram suspensos por, no mínimo, três meias-vidas antes do procedimento e os pacientes eram orientados a fazer leve jejum, sem cafeína, além de absterem-se de bebida alcoólica por 24 horas.

A monitorização cardiovascular não invasiva foi realizada pelo sistema Task Force ® Monitor (CNSystems Medizintechnik GmbH, versão 2.2.12.0, Áustria)²¹. Os valores numéricos

fornecidos foram referentes aos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca, de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e de sensibilidade barorreflexa (SBR), sendo a pressão arterial medida pela técnica de fotopletiografia digital^{22,23} e o eletrocardiograma adquirido por meio de três eletrodos adesivos torácicos, para análise dos intervalos entre as ondas R. Um manguito digital de pressão contínua era posicionado circundando a falange média do terceiro e quarto quírodáctilo direito e outro, ao nível do antebraço esquerdo. As medidas oscilométricas da pressão arterial foram transformadas em valores absolutos para cada batimento consecutivo. Os diversos sinais adquiridos eram dispostos na tela, e, ao final do procedimento, impressos ou armazenados em arquivo com formato de fácil conversão.

Após o período de repouso, eram obtidos 15 minutos consecutivos de registros contínuos de medidas PAS e FC para análise da SBR espontâneo. A análise da SBR espontânea foi realizada pelo método da sequência²⁴, que se baseia na identificação por programa de computador, no domínio do tempo, da ocorrência espontânea de sequências de três ou mais batimentos cardíacos consecutivos, nos quais existiu um aumento progressivo das PAS com consequente prolongamento do intervalo RR ou uma diminuição progressiva das PAS com consequente encurtamento do intervalo RR. Para serem consideradas pelo programa, as modificações das PAS e do intervalo RR devem ser maiores ou iguais a 1 mmHg e 5 ms, respectivamente. A todas as sequências é aplicada uma regressão linear e uma média dos valores obtidos em todas as sequências é calculada para cada paciente, o que representa a medida da SBR espontânea (em ms/mmHg). Esses valores eram fornecidos automaticamente pelo sistema *Task Force® Monitor*.

Após o registro da SBR espontânea, os voluntários eram mantidos sob monitorização contínua da pressão arterial (PA) e da FC, conforme descrito anteriormente. Então, era feita, por via endovenosa, a infusão rápida (em 30 segundos) da fenilefrina na dose de 2 a 4 mcg/kg, em pelo menos três *bolus* - com intervalos de no mínimo 10 min. - a fim de provocar aumento na pressão arterial sistólica de 15 a 40 mmHg²⁵. Caso a pressão arterial sistólica não aumentasse conforme o esperado (> 15 mmHg), nova infusão era feita com incrementos de 25-50, até a dose máxima de 10 mcg/kg.

Consecutivos valores de pressão arterial sistólica e correspondentes mudanças nos intervalos RR (com retardo de um batimento) foram plotados, tendo como resultado a inclinação de uma reta de regressão linear. As medidas escolhidas para análise eram aquelas que apresentavam forte coeficiente de correlação linear (coeficiente $r >$ ou igual a 0,7). A medida da sensibilidade do barorreflexo considerada (expressa em ms/mmHg) equivaleu à média calculada dos valores obtidos nas infusões com maior reprodutibilidade para cada paciente (método semiautomático).

Por meio da ecocardiografia, foram aferidas as dimensões das cavidades esquerdas do coração, todas expressas em milímetros (mm): diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), o diâmetro do átrio esquerdo (DAE). A fração de ejeção (FE) foi calculada pelo método de Teichholz²⁶.

Análise estatística

Os dados foram organizados em tabelas, gráficos e quadros de medidas descritivas. Para a análise estatística inferencial, primeiramente foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov, com o objetivo de analisar a normalidade da variável SBR, e o teste de Levene, para verificar a igualdade das variâncias dos três grupos. A comparação das médias dos grupos foi feita por meio do teste ANOVA e as comparações múltiplas pelo teste de Tukey (variâncias iguais) ou o de Games-Howell (variâncias desiguais). Já a análise de pares foi realizada por meio do teste t de Student.

A correlação entre variáveis contínuas foi realizada pelo coeficiente de correlação linear de Pearson (r), e a associação entre as variáveis categóricas, pelo teste χ^2 ou de máxima verossimilhança. Calcularam-se as *Odds Ratio* (OR), seus intervalos de confiança (IC 95%) para TVS e prováveis fatores influenciadores de seu aparecimento. Foi aplicada análise de regressão logística. O modelo final ajustado foi obtido utilizando-se um método *backward* para um nível de significância de 5%. Foram consideradas estatisticamente significantes análises com $p < 0,05$.

Os dados foram processados no *software* SPSS versão 14.0.

Resultados

O Grupo I foi constituído por 16 indivíduos; o Grupo II por 19 pacientes e o Grupo III incluiu sete pacientes. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição por sexo. O Grupo I apresentou uma média de 49,5 anos, o Grupo II de 50,26 anos e o Grupo III de 41,86 anos. As características clínicas dos grupos estão representadas na Tabela 1.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os GI e GIII quanto ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) ($p = 0,001$) e entre os três grupos em relação ao diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE).

Em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), foi observada a diferença estatística quando comparados os grupos I e III ($p = 0,000$) e os grupos II e III ($p = 0,02$).

Holter de 24 h

O Gráfico 1 mostra a distribuição e densidade das extrasístoles ventriculares (EV) observadas na análise do Holter de 24 horas. A maior densidade de ectopias ventriculares foi encontrada no Grupo II.

Medidas da sensibilidade do barorreflexo espontâneo

A Tabela 2 mostra as características dos grupos estudados quanto às medidas da SBR espontânea.

Medidas da sensibilidade do barorreflexo induzido

Observou-se diferença estatística significativa entre os grupos no que diz respeito à avaliação da sensibilidade do barorreflexo (SBR) em resposta à fenilefrina (Tabela 3).

Após comparação entre os grupos, observou-se diferença estatística significativa entre os GI e GIII ($p = 0,01$). Porém

Tabela 1 – Dados clínicos da amostra estudada (n = 42)

	GI	GII	GIII	P
Idade (anos)	49,50 ± 6,70	50,26 ± 7,65	41,86 ± 7,66	0,037
IMC (kg/m ²)	25,70 ± 3,09	26,50 ± 4,09	23,67 ± 5,55	0,293
Raça (B/NB)	(16/00)	(18/01)	(7/00)	-
PAS (mmHg)	115,94 ± 14,74	117,26 ± 14,74	117,14 ± 7,55	0,943
PAD (mmHg)	75,00 ± 8,16	76,58 ± 8,17	71,43 ± 12,15	0,431
FC (beats/min)	70,99 ± 6,29	68,53 ± 9,31	58,43 ± 7,20	0,003
CF I (NYHA)	100%	94,7%	85,7%	0,286
Média EV/24 h.	6,8	255,39	49,5	-
FEVE (%)	68,63 ± 8,29	59,37 ± 13,08	44,86 ± 14,98	< 0,0001
DDVE (mm)	48,13 ± 4,09	52,95 ± 6,74	59,29 ± 7,45	0,001
DSVE (mm)	30,50 ± 3,46	36,79 ± 8,46	44,86 ± 8,74	< 0,0001
DAE (mm)	33,94 ± 3,15	36,21 ± 5,77	36,14 ± 5,46	0,357
Amiodarona (200 mg/d)	0 (0%)	3 (15,8%)	3 (42,9%)	0,016
Amiodarona (400 mg/d)	0 (0%)	0 (0%)	3 (42,9%)	0,002

Valores: Média ± DP; GI: grupo I; GII: grupo II; GIII: Grupo III; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CF(NYHA): classe funcional- New York Heart Association (%); DSVE: diâmetro sistólico final do VE; DDVE, diâmetro diastólico final do VE; FEVE: fração de ejeção (%); DAE: diâmetro do átrio esquerdo.

não foi observada diferença entre os GI e GII. Foi utilizado o coeficiente de correlação *r* de Pearson para análise de correlação entre as variáveis. Quando correlacionamos a SBR e a densidade de ectopias ventriculares, observamos que no subgrupo com medida de sensibilidade do barorreflexo moderadamente deprimida (3,0 - 6,0 ms/mmHg) houve maior densidade de ectopias ventriculares ($p = 0,01$). Observamos também uma associação positiva entre baixa densidade de ectopia ventricular e SBR preservada ($p = 0,003$) (Gráfico 2).

As variáveis SBR, FEVE, DDVE e EV/h. foram testadas no modelo de regressão logística. Após análise multivariada, demonstrou-se que a SBR foi a única variável relacionada ao aparecimento da TVS ($p = 0,028$).

Discussão

A morte súbita é a principal causa de morte na doença de Chagas, correspondendo de 55 a 65% dos casos²⁷. É interessante observar que boa parcela destas mortes súbitas ocorre em pacientes com função ventricular esquerda normal ou próxima do normal. Sabemos que o risco de morte súbita não é o mesmo para todo o chagásico. Evidências demonstram a participação do SNA, principalmente a depressão da atividade parassimpática, como fator contribuinte na gênese de arritmias ventriculares e morte súbita na cardiopatia isquêmica²⁸. Consideramos que a identificação precoce dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica em risco para o desenvolvimento de eventos arrítmicos potencialmente letais é de extrema importância²⁹ e a determinação da função autonômica poderia ser empregada como um dos métodos não invasivos de estratificação de risco nesta população.

Os dados apresentados neste estudo demonstram que os três grupos de pacientes não diferiam quanto à maioria das características clínicas avaliadas, no entanto, intrigantemente, observamos que a média de idade do GIII (41,86 anos) foi menor que a do GI (49,50 anos) e do GII (50,26 anos). É conhecido que, com o aumento da idade, a atividade vagal diminui em indivíduos normais. Em nossa casuística, os pacientes do grupo III, embora mais jovens e talvez com menor tempo de exposição à doença, apresentaram atividade parassimpática mais comprometida e também maior complexidade da arritmia, Corroborando nossos achados com a população do estudo ATRAMI³⁰, que englobou 1284 pacientes com infarto do miocárdio recente, nos quais a VFC foi quantificada por meio do SDNN e a medida da SBR pelo método da fenilefrina. A medida da SBR não teve valor prognóstico no subgrupo com idade superior a 65 anos, no entanto, teve um forte poder estatístico no subgrupo de pacientes mais jovens. Por isso, a idade avançada foi critério de exclusão na nossa população.

Nossas observações revelam uma forma de identificar pior evolução da doença, já que os pacientes do grupo III apresentavam manifestação clínica mais grave, embora fossem mais jovens, classe funcional I na maioria e função ventricular relativamente preservada. Nossos dados revelaram que, apesar da FE estar preservada na grande maioria dos pacientes estudados, as médias foram menores no GIII quando comparadas ao GI e GII, o mesmo ocorrendo em relação ao DDVE. Certamente, a evolução clínica da doença é dinâmica e envolve tanto a deterioração da função autonômica, quanto o comprometimento progressivo estrutural do miocárdio. É desconhecido o quanto esses dois fatores desenvolvem-se em concomitância ou de forma

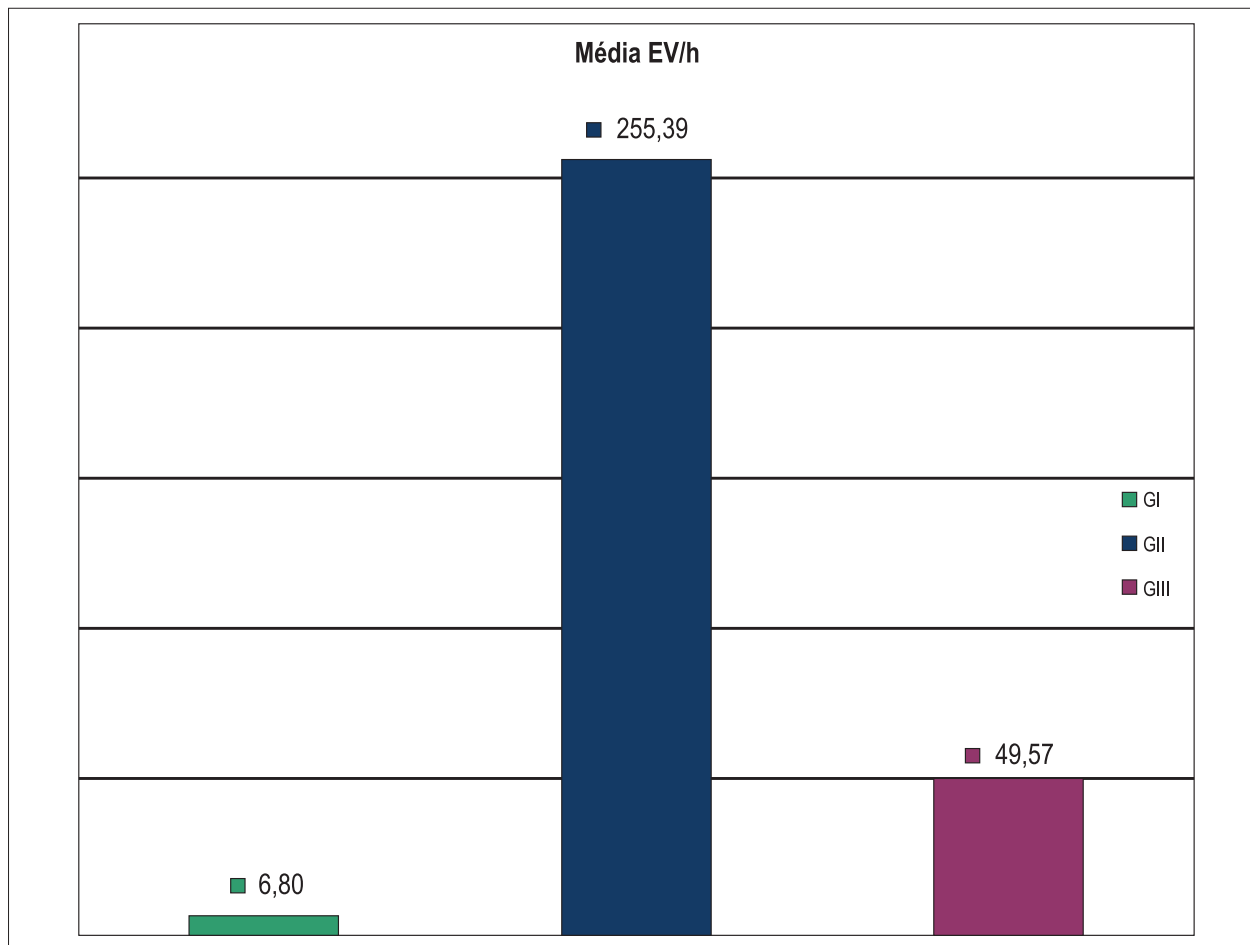


Gráfico 1 – Distribuição das extrassístoles ventriculares (EV) nos grupos estudados.

Tabela 2 – Caracterização dos grupos estudados quanto à medida da sensibilidade do barorreflexo espontâneo (ms/mmHg)

Grupo	n	Medidas descritivas		
		Média ± DP	Mínimo	Máximo
GI	13	13,38 ± 5,08	6,34	23,32
GII	18	12,95 ± 4,29	5,93	21,04
GIII	5	9,54 ± 3,63	3,25	12,21

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: Grupo I; GII: Grupo II, GIII: Grupo III.
 $p = 0,265$

Tabela 3 – Medidas da sensibilidade do barorreflexo (SBR) nos grupos estudados (ms/mm Hg)

Grupo	n	Medidas descritivas		
		Média ± DP	Mínimo	Máximo
GI	16	15,23 ± 7,61	6,12	30,27
GII	19	11,84 ± 6,62	3,08	27,65
GIII	7	6,09 ± 3,38	2,78	10,84

Nota: valores expressos em média ± desvio padrão; GI: Grupo I; GII: Grupo II, GIII: Grupo III.
 $p = 0,01$

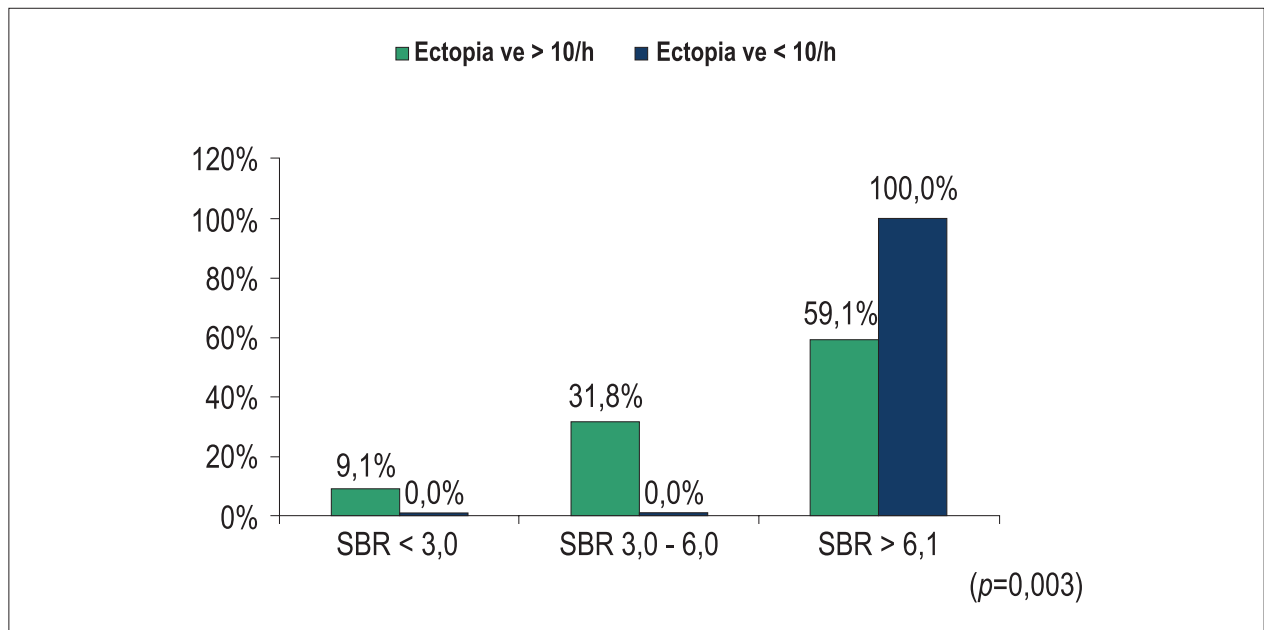


Gráfico 2 – Correlação entre medida da sensibilidade do barorreflexo (SBR) e densidade de arritmias ventriculares.

Nota: SBR: Sensibilidade barorreflexa; Ectopia VE > 10/h.: ectopia ventricular maior que 10 por hora; Ectopia VE < 10/h.: ectopia ventricular menor que 10 por hora.

independente. Para melhor esclarecimento, estudos que avaliam mais detalhadamente a interdependência entre o grau de injúria estrutural e autonômica necessitam ser realizados.

Sensibilidade do barorreflexo induzida por fenilefrina

Em nosso estudo, a sensibilidade do barorreflexo induzido por fenilefrina apresentou-se significativamente reduzida no subgrupo de pacientes com arritmia de maior complexidade, no caso, taquicardia ventricular sustentada espontânea (GIII). Ressaltamos que essas alterações do barorreflexo foram demonstradas nos pacientes, na sua grande maioria, em classe funcional I da NYHA. Nas últimas duas décadas, a sensibilidade barorreflexa cardíaca vem sendo reconhecida como marcador de risco cardiovascular. As primeiras evidências clínicas surgiram de um estudo realizado em 78 pacientes após infarto do miocárdio³¹, que foram avaliados quanto à SBR e seguidos por 24 meses. Dos sete óbitos que ocorreram no período de seguimento, todos tinham SBR bastante deprimido. Entretanto, somente após o estudo multicêntrico ATRAMI³⁰, o método consolidou-se como marcador independente de risco de mortalidade em pacientes isquêmicos. Desde então, tem sido largamente empregado para estratificação de risco em diversas populações, tais como hipertensos, diabéticos e em miocardiopatias dilatadas.

Na cardiopatia chagásica crônica, o envolvimento do sistema nervoso autônomo, tanto simpático como parassimpático, já foi bem demonstrado histopatológica e funcionalmente. Porém, apenas alguns estudos empregaram a SBR como marcador da função autonômica nessa população e não se tem conhecimento da sua aplicação na estratificação de risco de eventos arrítmicos. Sabe-se que a disfunção autonômica é mais exuberante nas formas cardiodigestiva e

digestiva³². Já na forma indeterminada da doença, o estudo da função autonômica tem resultados conflitantes e variam desde somente acometimento simpático, mas, sobretudo parassimpático³³, até nenhum comprometimento. Junqueira Júnior e cols.³², em 1985, demonstraram que a SBR era significativamente mais baixa em 14 pacientes chagásicos em relação ao grupo controle (normais), mas, quando apenas pacientes com as formas indeterminada e digestiva da doença foram estudados, a SBR foi normal. Já em 2004, Villar e cols.³⁴, estudando 31 pacientes chagásicos assintomáticos, sendo um grupo com alterações ao eletrocardiograma e o outro sem alterações, concluíram que a disfunção cardiovagal pode ser documentada precocemente pela medida da SBR, mesmo naqueles sem alteração do ECG. Demonstraram assim que a avaliação autonômica cardíaca pode ser útil na identificação de doença subclínica.

Marin Neto e cols.¹⁹, em 1998, em um estudo com 31 pacientes chagásicos em fase inicial da doença, estudou o controle autonômico cardíaco e a função biventricular por meio da angiografia por radionuclídeo, manobra de Valsalva, *Tilt Test* e SBR. Seus resultados demonstraram que a disfunção autonômica cardíaca é proeminente em pacientes com a forma digestiva, mas não na forma indeterminada da doença. Em nossa casuística, pacientes com a forma indeterminada apresentaram medida da SBR preservada.

Sensibilidade do barorreflexo espontânea

Nossos dados revelaram um maior comprometimento da SBR espontânea nos pacientes do grupo GIII. Apesar de ser apenas uma tendência, acreditamos que tal diferença deva ser valorizada. Ainda, considerando-se os grupos I, II e III, podemos considerar, a partir da determinação da SBR espontânea, que

uma progressão do comprometimento autonômico acompanha a progressão da doença.

Como vantagem do método, podemos citar que este advém de medidas padronizadas, automáticas e computadorizadas, o que praticamente elimina as variações de aferição intra e interobservador, além de ser um método simples e de fácil obtenção. O método da sequência utilizado para a determinação da SBR espontânea foi a metodologia aplicada nesse estudo. Segundo Parlow e cols.²⁴, o método reflete primariamente o controle barorreflexo da atividade cardíaca vagal, porque a maioria das sequências tem extensão menor do que seis batimentos, tendo sido proposto como uma alternativa confiável para determinar a SBR em normais³⁵ e em pacientes hipertensos³⁶. Entretanto, apesar de uma forte associação linear, a concordância entre medidas espectrais e fenilefrina na estimulação da sensibilidade do barorreflexo é fraca. Acredita-se que a resposta barorreflexa sobre o nó sinusal seja diferente sob a influência das distintas metodologias³⁷. Embora provocação por drogas vasoativas esteja consagrada como método padrão-ouro para avaliação da SBR, a utilização destas drogas pode provocar alterações mecânicas da parede da artéria onde se localizam os barorreceptores e resultar em um estímulo mais intenso e menos fisiológico da adaptação reflexa da FC frente a uma mudança da PA²⁴. Com o uso da droga vasoativa, alterações relativamente maiores de PA são observadas, podendo alterar não somente a porção linear da curva estímulo-resposta, mas também atingir as porções onde a atividade do barorreceptor se aproxima da saturação, momento em que SBR é menor²⁴. Outro fator contribuinte é o fato de que as mudanças de PA nas medidas espontâneas são de amplitudes menores, fazendo com que o método não consiga avaliar a função barorreflexa em toda a sua extensão²⁴. Por este motivo, as duas técnicas são consideradas não excludentes, mas complementares na avaliação da função barorreflexa.

As Correlações

A previsão de ocorrência de arritmias ventriculares sustentadas em indivíduos com função ventricular preservada é um grande desafio na cardiomiopatia chagásica, devido ao elevado risco de morte súbita nesta população. A alta densidade de ectopias ventriculares e a presença da taquicardia ventricular não sustentada são sabidamente critérios preditores de risco cardiovascular em pacientes isquêmicos, entretanto, em chagásicos com função ventricular relativamente preservada, seu significado permanece controverso.

Recentemente Rassi e cols.³⁸ publicaram um escore para estratificação de risco de mortalidade para pacientes chagásicos. Nessa coorte, os autores encontraram, após análises uni e multivariada, seis variáveis clínicas preditoras de mau prognóstico, entre elas a taquicardia ventricular não sustentada. Ainda verificaram que a combinação de TVNS com disfunção ventricular esquerda associou-se a um risco 15 vezes maior de morte nos pacientes estudados.

Nossos dados revelaram correlação direta entre o grau de disfunção autonômica e densidade de ectopias ventriculares ao Holter de 24 h. Observamos que 100% dos pacientes com a SBR preservada (> 6,0 ms/mmHg) apresentavam densidade

de ectopias ventriculares inferior a 10 por hora, sendo desta forma considerado sob menor risco de eventos³⁹. Também observamos correlação inversa entre o índice SDNN e a densidade das ectopias ventriculares.

Quando se avalia os diversos métodos de estratificação de risco não invasivos para uma determinada condição cardiovascular, geralmente se extrapolam dados da literatura referentes à cardiopatia isquêmica. Mas as peculiaridades fisiopatológicas da miocardiopatia chagásica não são necessariamente equiparáveis à doença arterial coronariana ou dilatada de outras etiologias.

Até o momento, não há um método que, isoladamente, seja capaz de prever de forma definitiva o risco de arritmias ventriculares e morte súbita nas mais variadas situações clínicas, nas diversas populações estudadas. Além disso, o risco cardiovascular não evolui de forma linear e muda com a progressão de uma doença e/ou tratamento empregado. Por isso, a combinação dos vários testes disponíveis é a melhor forma de aumentar a acurácia da estratificação de risco e, conseqüentemente, otimizar o tratamento e o custo efetividade das intervenções terapêuticas.

Conclusões

A sensibilidade do barorreflexo está preservada na forma indeterminada da doença de Chagas. O comprometimento da SBR é progressivo e acompanha a evolução da doença, sendo mais intenso nos pacientes com arritmias ventriculares mais complexas. O grau de disfunção autonômica não se correlacionou com a função ventricular, mas com a densidade e complexidade das arritmias ventriculares espontâneas.

Implicações clínicas

Acreditamos que a aplicação da análise da SBR, uma metodologia simples e de baixo custo, poderia ser utilizada clinicamente para identificar, entre os pacientes chagásicos com a forma arritmogênica e função ventricular preservada, aqueles com maior risco para o desenvolvimento de arritmias potencialmente malignas e assim orientar intervenções mais precoces.

Limitação do estudo

Devido ao pequeno número da amostra, acreditamos que estudos prospectivos, envolvendo maior número de pacientes, devam ser realizados para confirmar tais resultados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Ianni B, Melo SL, Santos Neto F, Sosa E, Hachul DT; Obtenção de dados: Santos AM, Ianni B, Santos Neto F, Hachul DT; Análise e interpretação dos dados: Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Melo SL, Pisani C, Hachul DT; Análise estatística: Santos AM, Scanavacca MI, Pisani C, Hachul DT; Redação do manuscrito: Santos AM, Santos Neto F, Hachul DT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos AM, Scanavacca MI, Darrieux F, Ianni B, Melo SL, Pisani C, Santos Neto F, Sosa E, Hachul DT.

Potencial conflito de interesse

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 Astrid Rocha Meireles Santos pela FMUSP-Incor.

Referências

1. Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Relação entre sintomas, disfunção ventricular e arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(supl 2):182.
2. Rassi A. Curva atuarial da taquicardia ventricular sustentada na cardiopatia chagásica crônica. Anais do IV Simpósio Brasileiro de Arritmias Cardíacas. Recife, 1987.
3. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(2):92-100.
4. Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1982;16(2):79-84.
5. Dias E, Laranja FS, Miranda A Nobrega G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
6. Barretto AC, Higuchi ML, da Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C, et al. Comparação entre alterações histológicas da miocardiopatia da doença de Chagas e cardiomiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(2):79-83.
7. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):423-7.
8. De Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):360-3.
9. Giniger AC, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1992;70(4):459-62.
10. Sarabanda AV, Sosa E, Scanavacca M, Magalhães L, Kuniyoshi R, Darrieux F, et al. Características da indução da taquicardia ventricular sustentada durante a estimulação ventricular programada na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63(supl 1):124.
11. Junqueira Junior LF. Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada à doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1991;56(6):429-34.
12. Ramos SG, Maturri L, Rossi L, Rossi MA. Lesions of mediastinal paraganglia in chronic chagasic cardiomyopathy: cause of sudden death? *Am Heart J.* 1996;131(2):417-20.
13. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically silent Chagas' disease: a hypothesis. *Int J Cardiol.* 1997;58(3):263-8.
14. Junqueira LF Jr. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chaga's disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39 Suppl 3:64-9.
15. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1964;17:313-46.
16. Brasil A. Evolução e prognóstico da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1965;18(5):365-80.
17. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chaga's disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation.* 1987;76(3):556-62.
18. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet.* 1987;1(8539):985.
19. Marin-Neto JA, Bromberg-Marín G, Pazin Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9.
20. Primeira reunião de pesquisa aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985;18:46.
21. Fortin J, Haïtchi G, Bojić A, Habenbacher W, Grullenberger R, Heller A, et al. Validation and verification of the Task Force Monitor. Results of Clinical Studies for FDA 510(k) No: K014063, August 2001. [Cited on 02 Jun 2008]. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/validation-verification-task-force-monitor/>
22. Penaz J, Voigt A, Teichmann W. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med.* 1976;31(24):1030-3.
23. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol.* 1996;85 Suppl 3:38-44.
24. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hugson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans: comparison with drugs – induced responses. *Hypertension.* 1995;25(5):1058-68.
25. La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(9):761-74.
26. Teichholz LE, Kreuler T, Herman MV, Gorlin R. Problems in Echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7-11.
27. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96.
28. Schwartz PJ, Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann NY Acad Sci.* 1982;382:162-80.
29. Mendonza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(1):3-4.
30. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart 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.
31. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation.* 1988;78(4):816-24.
32. Junqueira Júnior LF, Gallo Júnior L, Manço JC, Marin Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chaga's disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res.* 1985;8(2):171-8.
33. Jessus PC. Avaliação da função autonômica do coração utilizando a variabilidade da frequência cardíaca, nos domínios do tempo e da frequência, na forma indeterminada da doença de Chagas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.

Artigo Original

34. Villar JC, Léon H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2004;93(2-3):189-95.
35. Parati G, Di Rienzo M, Bertiniere G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension.* 1988;12(2):214-22.
36. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension.* 1987;10(5):538-43.
37. Lucini D, Guzzetti S, Casiraghi S, Pagani M. Correlation between baroreflex gain and 24-h indices of heart rate variability. *J Hypertens.* 2002;20(8):1625-31.
38. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chaga's heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
39. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study. The CAPS Investigators. *Am J Cardiol.* 1986;57(1):91-5.