

Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

A. S. MENEZES JR.⁽¹⁾ C. F. M. QUEIROZ⁽²⁾ F. P. CARZOLA⁽²⁾ J. C. DOURADO⁽²⁾ W. L. CARVALHO⁽²⁾

Reblampa 78024-274

Menezes Jr. AS, Queiroz CFM, Carzola FP, Dourado JC, Carvalho WL. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com Doença de Chagas. Reblampa 2000; 13(3): 139-142.

RESUMO: A Doença de Chagas (DC) é uma infecção sistêmica generalizada, normalmente crônica, cujo agente etiológico é o *Trypanossoma cruzi*, que parasita as células miocárdicas, lesa o sistema de condução e perturba o controle autonômico, levando a uma cardiomiopatia dilatada e arritmias cardíacas. A análise da variabilidade da frequência cardíaca com o domínio de tempo e de frequência é uma forma simples e prática de avaliar a função autonômica. O objetivo do estudo foi a avaliação de pacientes com DC usando as variáveis de domínio de tempo e de frequência. Foram comparados um grupo de 81 pacientes com DC (47 na fase indeterminada, 8 do sexo masculino, idade média de 55,07 ± 10,75 anos, e 34 na crônica, 8 do sexo masculino, idade média de 57,46 ± 11,59 anos) e um grupo controle de 24 pacientes (7 do sexo masculino, idade média de 48,50 ± 13,93 anos). Obtidas as variáveis de todos os indivíduos através do Holter 24 horas (SDNN, índice de SDNN e de SDANN, rMSSD, pNN50, LF e HF), utilizou-se a análise de variância ($\alpha=5\%$) como teste estatístico. Para o SDNN, o índice de SDANN e o HF não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,01$). Uma diferença estatística foi encontrada entre o grupo controle e os grupo de pacientes chagásicos (indeterminado e crônico) com relação ao SDANN e o LF ($p=0,01$). Em relação ao grupo controle, os chagásicos apresentaram as variáveis rMSSD e pNN50 com valores estatisticamente maiores. Usando a análise espectral, foi observada uma redução na capacidade da resposta simpática, bem como uma diminuição global da função autonômica observada pela redução do SDANN em ambos os grupos de pacientes chagásicos.

DESCRITORES: variabilidade R-R, doença de Chagas, análise espectral.

INTRODUÇÃO

Na América Latina a doença de Chagas representa uma enfermidade endêmica de relevante importância, por sua alta prevalência, morbidade e mortalidade. É uma infecção sistêmica generalizada, de evolução normalmente crônica e cujo agente etiológico é um protozoário, o *Trypanossoma cruzi*, que se encontra nos organismos infectados sob duas formas: no sangue circulante, sob a forma flagelada de tripomastigota, e nos tecidos (miocélulas e células do

sistema macrofágico mononuclear) sob a morfologia aflagelada de amastigota. É transmitido ao homem habitualmente através dos triatomíneos, mas também por via transplacentária, pela via digestiva, através de transfusão de sangue, acidentalmente ou por transplante de órgãos^{1,2}.

A tripanosomíase americana determina formas anátomo-clínicas extremamente graves e incapacitantes, responsáveis pelo alto índice de mortalidade. A fase crônica desta doença apresenta duas formas

(1) Responsável pelo Setor de Estimulação Cardíaca do Hospital Santa Helena. Centro de Estudos e Pesquisa do Hospital Santa Helena, Goiânia, GO.

(2) Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Centro de Estudos e Pesquisa do Hospital Santa Helena, Goiânia, GO.

Endereço para correspondência: Rua 2 nº 657- Setor Oeste, Goiânia, GO, CEP: 74110-130 Tel.: (0xx62) 943-4934 Fax: (0xx62) 223-7074
Trabalho recebido em 10/1999 e publicado em 09/2000.

anátomo-clínicas: a forma digestiva e a cardíaca. Na cardiopatia chagásica crônica sintomática pode haver predomínio das arritmias ou da insuficiência cardíaca. Clinicamente exterioriza-se por síndromes, podendo haver predomínio de uma síndrome sobre a outra: síndrome da insuficiência cardíaca congestiva, tromboembólica e arritmogênica³.

O mecanismo patogênico é essencialmente hipotético (e multifatorial, segundo a maioria dos autores), que na literatura assume a forma de três principais teorias: 1) a local ou mecânica; 2) a tóxica ou da denervação parassimpática e 3) a imunopatológica.

Segundo a teoria da denervação parassimpática^{4,5}, as formas amastigotas destruídas liberariam neurotoxinas que, por difusão intersticial, atingiriam os plexos ganglionares intramurais, com conseqüente processo inflamatório e subseqüente destruição neuronal, atingindo os neurônios dos plexos ganglionares parassimpáticos. O miotropismo do *Tripanossoma cruzi* explicaria o acometimento exclusivo dos neurônios intramurais (parassimpáticos), já que os simpáticos são extramurais. Essa destruição ocorreria na fase aguda, onde o parasitismo é intenso e os mecanismos imunológicos de defesa são mínimos. Na fase crônica, em face do regime parassimpático-privo já estabelecido pela destruição neuronal, aliado a fatores, tais como o tempo e a sobrecarga, ter-se-iam então manifestações tardias da doença, quer funcional, quer morfológica.

As lesões dos gânglios e fibras nervosas dos plexos cardíacos superficiais de Meissner e de Auerbach dependem, entre outros, dos seguintes fatores: a) ganglionite e periganglionite que, embora de intensidade variável, são constantes e levam à destruição dos neurônios; b) parasitismo das células de Schwann, das satélites e dos fibroblastos da cápsula dos gânglios; c) alterações do corpo dos neurônios. Estes raramente são infectados, mas sofrem agressão pela inflamação e pelas lesões das células de Schwann, das células satélites e da degeneração axonal; d) lesões das fibras nervosas devidas à ganglionite, periganglionite, miocardite, pericardite e miosite; e) lesões do núcleo dorsal do vago e do sistema nervoso simpático, todos intimamente relacionados com o sistema autônomo-paraganglional do coração.

Assim, tanto a ruptura do sincício eletrofisiológico (em consequência da interrupção de fibras e fascículos musculares) como a destruição da inervação intrínseca do coração (regime parassimpático-privo) respondem pela síndrome arritmogênica presente em um certo número de pacientes chagásicos.

A variabilidade R-R consiste numa contínua mudança nos intervalos R-R, representando assim um mecanismo de controle cardíaco que visa a adaptação hemodinâmica de acordo com as atividades realizadas diariamente. A sua medida tem sido descrita

como um método útil e não invasivo para a monitorização dos impulsos cardíacos autonômicos. Deste modo, sua análise tem sido aplicada recentemente para avaliar a função autonômica cardiovascular em diversas doenças, tais como a neuropatia diabética⁶⁻⁷, o pós-infarto do miocárdio, a morte súbita⁸, as arritmias e as síncope⁹. O advento de técnicas de análise espectral proporcionou um acesso a informações adicionais acerca das influências simpáticas e parassimpáticas sobre a função cardiovascular¹⁰. Assim, a análise da variabilidade R-R com as variáveis de domínio de tempo e de frequência é uma forma simples e prática de avaliar a função autonômica.

Este estudo tem o objetivo de avaliar o potencial de diagnóstico precoce de comprometimento cardíaco e o impacto prognóstico de alterações observadas na variabilidade R-R em pacientes com Doença de Chagas.

MÉTODOS

População

Um grupo de 81 pacientes com Doença de Chagas (47 na fase indeterminada, 8 do sexo masculino, idade média de 55,07 ± 10,75 anos, e 34 na fase crônica, 8 do sexo masculino, idade média de 57,46 ± 11,59 anos) foi comparado com um grupo controle de 24 pacientes (7 do sexo masculino, idade média de 48,50 ± 13,93 anos). O diagnóstico foi baseado nos testes sorológicos de (aglutinação direta ou condicionada e imunofluorescência). A forma indeterminada foi definida como a condição na qual seus portadores apresentaram basicamente reações sorológicas positivas, sem manifestações clínicas de comprometimento cardíaco ou digestivo. O grupo controle selecionado não apresentava sorologia positiva nas duas metodologias citadas anteriormente, com eletrocardiograma e ecocardiograma normais.

Análise da Variabilidade R-R

Utilizando-se o Holter 24 horas com 3 canais com aparelho da Hill –Med, modelo 3.0, e gravadores com fita magnética, modelo Hill-10. Este procedimento foi acompanhado por análise manual criteriosa para evitar e limitar a presença artefatos e arritmias (batimentos ectópicos). Somente intervalos R-R considerados normais foram incluídos. Todos os indivíduos foram submetidos a monitorização com Holter 24 horas.

Foram calculadas as variáveis de domínio de tempo: 1) SDNN (desvio padrão dos intervalos normal a normal); 2) índice de SDNN (média do desvio padrão dos intervalos dos ciclos de 5 minutos de toda a gravação); 3) SDANN (desvio padrão da média do comprimento dos ciclos de 5 minutos da gravação); 4) rMSSD (“root mean square successive differences”, em que cada diferença é elevada ao quadra-

do, somada, é tirada a média deste resultado e então, obtida a raiz quadrada da média obtida); 5) pNN50 (proporção de ciclos em que a diferença é menor que 50 milissegundos).

A análise espectral da variabilidade R-R foi obtida através da Transformada de Fourier, medindo duas faixas de frequência principais: 1) baixa (LF – sinal entre 0,03 e 0,15Hz ou ciclos/segundo) medindo o tônus simpático; 2) alta (HF – sinal entre 0,18 a 0,40Hz) medindo o tônus parassimpático.

Análise Estatística

Os três grupos foram comparados por análise de variância ($\alpha=5\%$).

RESULTADOS

Para a média do SDNN [controle (133,29) versus indeterminado (116,43) e crônico (100,15), $p < 0,01$], do índice de SDANN [controle (54,58) versus indeterminado (47,34) e crônico (53,56), $p < 0,01$] e do HF [controle (426,99) versus indeterminado (258,23) e crônico (419,09), $p < 0,01$] não houve diferença estatística entre os grupos. Uma diferença estatística foi encontrada entre o grupo controle e o grupo de pacientes chagásicos (indeterminado e crônico) com relação ao SDANN [controle (122,08) versus indeterminado (105,64) e crônico (100,15), $p < 0,01$] e o LF [controle (771,29) versus indeterminado (472,29) e crônico (488,09), $p < 0,01$]. No grupo de pacientes crônicos, as variáveis rMSSD [controle (37,46) versus indeterminado (35,47) e crônico (53,53), $p < 0,01$] e pNN50 [controle (13,21) versus indeterminado (11,17) e crônico (23,68), $p < 0,01$] foram estatisticamente maiores do que no grupo controle e de pacientes chagásicos indeterminados.

Os resultados estão representados no Quadro I.

DISCUSSÃO

A Doença de Chagas, responsável pelo grande número de mortes súbitas na América Latina, representa quase um paradigma da desnervação cardíaca intrínseca¹¹. Sob este aspecto, a doença pode ser considerada um verdadeiro modelo experimental para a avaliação do controle autonômico no homem.

Os estudos de Guzzetti, analisando a variabilidade R-R em pacientes chagásicos sem insuficiência cardíaca através da análise espectral, mostraram uma reduzida capacidade de ativar respostas simpáticas (perda ou diminuição dos componentes de baixa frequência), além de sinais de comprometimento vagal (alterações diminuídas no componente HF durante a posição de pé e a respiração profunda). Porém a análise espectral total permaneceu inalterada durante a maior parte do tempo¹².

Os resultados do presente estudo evidenciaram um comportamento semelhante ao do grupo estudado por Guzzetti, com maior exacerbação das alterações do tônus vagal no chagásicos crônicos.

Permanece difícil estabelecer um prognóstico diante das alterações encontradas, mas o diagnóstico precoce do envolvimento cardíaco demonstra grande potencialidade de ser observado.

CONCLUSÃO

Usando a análise espectral, foi observada uma redução na capacidade de resposta simpática (LF reduzido nos pacientes chagásicos em relação ao grupo controle), bem como uma diminuição global da função autonômica observada pela redução do SDANN em ambos os grupos de pacientes chagásicos. Os valores de rMSSD e pNN50 aumentados no grupo de pacientes chagásicos crônicos refletem alterações no tônus vagal destes.

QUADRO I
RESULTADOS

	Grupo 1 Controle	Grupo 2 Indeterminado	Grupo 3 Crônico	Aumento No grupo	Reduzido no grupo	P
Idade (anos)	48,50	55,07	57,46	–	–	–
Desvio padrão idade	±13,93	±10,75	±11,59	–	–	–
Masculino/Feminino	7/17	8/39	8/26	–	–	–
SDNN (ms)	133,29	116,43	100,15	–	–	NS
Índice SDNN (ms)	54,58	47,34	53,56	–	–	NS
SDANN (ms)	122,08	105,64	100,15	–	Chagásicos	0,01
rMSSD (ms)	37,46	35,47	53,53	Crônico	–	0,01
pNN50 (%)	13,21	11,17	23,68	Crônico	–	0,01
LF (Hz)	771,29	472,30	488,09	–	Chagásicos	0,01
HF (Hz)	426,99	258,23	419,09	–	–	NS

Menezes Jr. AS, Queiroz CFM, Carzola FP, Dourado JC, Carvalho WL. Heart rate variability in Chagas' disease patients. *Reblampa* 2000; 13(3): 139-142.

ABSTRACT: The potential for early diagnosis of cardiac involvement and the prognostic impact of observed changes in Heart Rate Variability (HRV) in Chagas' Disease have been studied, and with this objective eighty-one patients with Chagas' Disease (chronic, 34 patients, mean age 57.46 ± 11.59 years; indeterminate, 47 patients, mean age 55.07 ± 10.75 years) were studied. The control group included twenty-four normal patients (mean age 48.50 ± 13.93 years). Time-domain (SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD, pNN50) and frequency-domain (low frequency power, LF and high frequency power, HF) variables were calculated. For a mean SDNN, SDNNIDX and HF power, there were no significant differences between the groups ($p=0,01$). A significant difference was found ($p=0,01$) between the control group and the indeterminate and chronic Chagasic groups in SDANN and LF power, and between the control and indeterminate groups and chronic Chagasic group in rMSSD and pNN50. Using spectral power analysis, a reduced capability of sympathetic responses was observed, as well as, a global decrease in autonomic function observed by a decrease in SDANN in both Chagasic groups. The increase of rMSSD and pNN50 in chronic patients reflects vagally mediated alterations in autonomic tone.

DESCRIPTORS: Chagas' disease, heart rate variability, spectral analysis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Dias JCP. Epidemiology of Chagas' Disease in Brazil. In: Brener R R, Stoka A M. Editors. *Chagas' Disease Vectors*. Boca Raton: CRC Press Inc, 1987.
- 2 Dias JCP. Mecanismos de transmissão. In: Brener Z, Andrade Z. Editores. *Trypanossoma Cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1979; 152-74.
- 3 Santos-Buch CA, Acosta AM. Pathology of Chagas' disease. In: Tizard I, editor. *Immunology and Pathogenesis of Trypanosomiasis*. Boca Raton: CRC Press Inc 1985; 145-84.
- 4 Koberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1968; 6: 63-116.
- 5 Oliveira JSM. A natural model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 1092-8.
- 6 Freeman R, Saul JP, Roberts MS, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-90.
- 7 Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-81.
- 8 Algra A, Tyssen JGP, Roelandt JRTC, et al. Heart rate variability from 24 hour electrocardiography and the 2 year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
- 9 Fei L, Satters DJ, Hnatkova K, et al. Change of autonomic influence on the heart immediately before the onset of spontaneous idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1515-22.
- 10 Kunzle MG, Ferguson DW, Berkett CL, et al. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-7.
- 11 Oliveira JSM. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 1092-8.
- 12 Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, et al. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1727-17.