

Efeitos do Treinamento Físico sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca na Cardiopatia Chagásica

Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability in Chagas Heart Disease

Bruno Ramos Nascimento^{1,2,3}, Márcia Maria Oliveira Lima^{3,4}, Maria do Carmo Pereira Nunes^{1,2,3}, Maria Clara Noman de Alencar², Henrique Silveira Costa³, Marcelo Martins Pinto Filho^{1,2}, Vitor Emanuel Serafim Cota¹, Manoel Otávio da Costa Rocha^{1,3}, Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{1,2,3}

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais¹; Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG²; Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical - Faculdade de Medicina da UFMG³, Belo Horizonte, MG; Escola de Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri⁴, Diamantina, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é marcador de gravidade da disfunção autonômica. Os efeitos do treinamento físico sobre índices de VFC na miocardiopatia chagásica (MPC) não são bem estabelecidos.

Objetivo: Avaliar as mudanças nestes índices em resposta ao treinamento físico na MPC.

Métodos: Pacientes com MPC e disfunção do ventrículo esquerdo (VE), fisicamente inativos, foram aleatorizados para os grupos intervenção (GI, N = 18) e controle (GC, N = 19). O GI participou de um programa de exercícios de 12 semanas, três sessões/semana.

Resultados: A idade média foi de $49,5 \pm 8$ anos, 59% homens, FEVE de $36,3 \pm 7,8\%$. Índices basais de VFC foram similares. Do basal ao seguimento, observamos no GI aumento da potência total (TP): 1.653 (IQ 625 – 3.418) para 2.794 (1.617 – 4.452) ms, $p = 0,02$ e potência de frequência muito baixa: 586 (290 – 1.565) para 815 (610 – 1.425) ms, $p = 0,047$, mas não no GC. A variação (pós/pré) dos índices de VFC foi similar: SDNN $11,5 \pm 30,0$ vs. $3,7 \pm 25,1$ ms, $p = 0,10$; rMSSD 2 (6 – 17) vs. 1 (21 – 9) ms, $p = 0,43$; TP 943 (731 – 3.130) vs. 1.780 (921 – 2.743) Hz, $p = 0,46$ e potência de frequência baixa (LFP) 1,0 (150 – 197) vs. 60 (111 – 146) Hz, $p = 0,85$, exceto pela potência de alta frequência, que teve tendência a aumento no GI: 42 (133 – 92) vs. 79 (61 – 328) Hz, $p = 0,08$.

Conclusão: Na população estudada, a variação dos índices de VFC foi similar entre os grupos ativo e inativo. A melhora clínica com o treinamento físico parece ser independente de marcadores de disfunção autonômica na MPC. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):201-208)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Chagásica; Exercício; Frequência Cardíaca.

Abstract

Background: Heart rate variability (HRV) is a marker of autonomic dysfunction severity. The effects of physical training on HRV indexes in Chagas heart disease (CHD) are not well established.

Objective: To evaluate the changes in HRV indexes in response to physical training in CHD.

Methods: Patients with CHD and left ventricular (LV) dysfunction, physically inactive, were randomized either to the intervention (IG, N = 18) or control group (CG, N = 19). The IG participated in a 12-week exercise program consisting of 3 sessions/week.

Results: Mean age was 49.5 ± 8 years, 59% males, mean LVEF was $36.3 \pm 7.8\%$. Baseline HRV indexes were similar between groups. From baseline to follow-up, total power (TP): 1653 (IQ 625 – 3418) to 2794 (1617 – 4452) ms, $p = 0.02$ and very low frequency power: 586 (290 – 1565) to 815 (610 – 1425) ms, $p = 0.047$ increased in the IG, but not in the CG. The delta (post – pre) HRV indexes were similar: SDNN 11.5 ± 30.0 vs. 3.7 ± 25.1 ms. $p = 0.10$; rMSSD 2 (6 – 17) vs. 1 (21 – 9) ms. $p = 0.43$; TP 943 (731 – 3130) vs. 1780 (921 – 2743) Hz. $p = 0.46$; low frequency power (LFP) 1.0 (150 – 197) vs. 60 (111 – 146) Hz. $p = 0.85$; except for high frequency power, which tended to increase in the IG: 42 (133 – 92) vs. 79 (61 – 328) Hz. $p = 0.08$.

Conclusion: In the studied population, the variation of HRV indexes was similar between the active and inactive groups. Clinical improvement with physical activity seems to be independent from autonomic dysfunction markers in CHD. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):201-208)

Keywords: Chagas Cardiomyopathy; Exercise; Heart Rate.

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

Correspondência: Bruno Ramos Nascimento •

Rua Tenente Garro, 137, apt. 1202, Santa Efigênia. CEP 30240-360, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: ramosnas@cardiol.br; ramosnas@gmail.com

Artigo recebido em 27/12/13, revisado em 12/05/14, aceito em 13/05/14.

DOI: 10.5935/abc.20140108

Introdução

A doença de Chagas é a infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi*, transmitida primariamente por insetos da família dos triatomíneos. Estima-se que 8-10 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina, onde a doença ainda é endêmica^{1,2}. A miocardiopatia chagásica (MPC) afeta 20-40% dos pacientes com a forma crônica, e sua patogênese está intimamente ligada a mecanismos neurogênicos, disfunção microvascular, processos autoimunes e lesão direta pelo parasita²⁻⁴.

A disfunção autonômica cardíaca é sabidamente um achado característico e precoce da doença de Chagas⁵⁻⁹, possivelmente relacionada a depósitos de autoanticorpos¹⁰, causando a dessensibilização de receptores de neurotransmissores cardíacos, acometendo precocemente o controle vagal cardíaco¹¹. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida indireta das interações entre os sistemas simpático e parassimpático mediadas por vários mecanismos fisiológicos, como arcos reflexos, liberação de citocinas, substâncias vasoativas, entre outros. Os valores das medidas da VFC nos domínios do tempo e da frequência são reconhecidamente marcadores diagnósticos, prognósticos e preditores de complicações, inclusive de mortalidade, em várias doenças sistêmicas, como a insuficiência cardíaca^{12,13} e a sepse¹⁴. Dentre as medidas não farmacológicas no tratamento das doenças cardiovasculares, a atividade física regular como fator de incremento do tônus vagal demonstrou impacto importante sobre os índices de VFC e associação com a intensidade do treinamento^{15,16}. Na MPC, já se demonstrou comprometimento significativo da VFC¹⁷, mas estudos sugerem que, ao contrário de outras formas de insuficiência cardíaca, parece haver uma alteração na relação entre exercício físico e VFC¹⁸, não tendo sido observada melhora significativa de seus índices após programas de treinamento supervisionados⁵.

O objetivo do presente estudo é avaliar as mudanças dos índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência em pacientes com cardiopatia chagásica e disfunção ventricular esquerda submetidos a treinamento físico supervisionado por 12 semanas, em comparação com o grupo de pacientes inativos com as mesmas características clínicas.

Métodos

População do estudo e critérios de inclusão

Uma descrição completa do desenho do estudo foi publicada previamente¹⁹. Sumariamente, 145 sujeitos foram recrutados nos ambulatórios de doença de Chagas e de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os voluntários foram entrevistados para a obtenção de dados da história clínica e dos hábitos de vida atuais. Para serem elegíveis para o estudo, os pacientes deveriam ter o diagnóstico prévio de MPC, com base em pelo menos dois testes sorológicos positivos para anticorpos para *Trypanosoma cruzi*, com presença de disfunção ventricular esquerda e possibilidade de comparecer ao programa de treinamento integralmente⁴. Pacientes com comorbidades, portadores de marca-passo ou ressyncronizador e aqueles

fisicamente ativos, de acordo com questionário próprio, foram excluídos. Quarenta pacientes preencheram os critérios de inclusão.

Todos os pacientes haviam estado clinicamente estáveis por pelo menos três meses, tinham ritmo sinusal e estavam em uso de terapia medicamentosa padrão²⁰. Após a randomização, feita através de sistema eletrônico, os pacientes eram alocados no grupo intervenção (GI) ou no grupo controle (GC). Termo de consentimento livre esclarecido foi obtido de todos os pacientes, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, em concordância com a Declaração de Helsinque.

Desenho do estudo e procedimentos

No momento da inclusão, todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, exames laboratoriais, ECG de 12 derivações, teste de esforço limitado por sintomas para definição da intensidade da frequência cardíaca (FC) de treinamento, teste de caminhada de seis minutos, ecocardiograma e monitoração por Holter 24 h para avaliação de índices de VFC. A capacidade funcional foi avaliada pelas escalas de Goldman e da *New York Heart Association* (NYHA). A gravidade do envolvimento cardíaco foi determinada pelos índices ecocardiográficos (fração de ejeção [FE], e volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VE). Todos os exames foram realizados em um período de duas semanas antes e após o treinamento aeróbico. Os investigadores eram cegos aos resultados dos testes dos demais.

Foi realizado um teste de esforço limitado por sintomas em esteira ergométrica (Digistress Pulsar, Micromed, Brasília, Brasil), utilizando o protocolo de Bruce. Foi realizada monitoração contínua com ECG de 12 derivações, gravado a cada minuto. A pressão arterial foi aferida manualmente com manguito em posição ortostática nos últimos 30 segundos de cada estágio e por quatro minutos no período de recuperação. A FC foi determinada pelo ECG, e a resposta cronotrópica calculada como o percentual atingido da FC prevista para a idade, de acordo com a fórmula de Astrand (220 – idade) no pico do esforço. O teste de caminhada de seis minutos foi realizado de acordo com protocolo-padrão²¹, com duas caminhadas na velocidade máxima tolerada em um corredor de 30 metros, separadas por intervalo de 15 minutos. Um monitor de FC (Polar FS2, Electro, Kempele, Finlândia) e um oxímetro de pulso (Nonin Onyx 9500, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos) foram utilizados para avaliação.

Foi realizada monitoração com Holter 24 h utilizando um gravador portátil cassete de três canais (Dynamics, Cardios, São Paulo, Brasil), ao início e ao final do estudo. Os indivíduos foram orientados a manter suas atividades diárias normais durante a gravação. A análise da VFC foi realizada quando pelo menos 18 h de traçado de boa qualidade estiveram disponíveis, em um sistema Burdick/DMI/Cardios Hospital Holter System (Spacelabs Burdick, Deerfield, Wisconsin, São Paulo, Brasil). Foram analisados traçados de cinco minutos a cada hora, e o período de sono com menor FC foi utilizado como referência. Foram calculados os índices de VFC no domínio do tempo (SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada das médias sucessivas

entre intervalos RR normais) e no domínio da frequência (TP, *total power*: potência total; VLFP: *very low frequency power*, potência de frequência muito baixa; LFP: *low frequency power*, potência de frequência baixa; HFP: *high frequency power*, potência de frequência alta).

Protocolo de treinamento físico

Os pacientes do GI participaram de um programa supervisionado que consistia em três sessões por semana, em dias alternados, totalizando 36 sessões em 12 semanas, conforme detalhado em publicação prévia¹⁹. Brevemente, o protocolo consistia em aquecimento de 15 minutos, seguido de caminhada de até 30 minutos, e 15 minutos de desaquecimento. A intensidade do exercício se baseava no pico da FC atingido no teste de esforço limitado por sintomas e calculado pela fórmula de Karvonen (FC máxima – FC ao repouso) 50-70% + FC em repouso²² e era ajustado ao longo do programa. Os pacientes do GC foram orientados a manter sua rotina diária e eram questionados sobre atividades físicas nas consultas.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SPSS versão 20.0 para Mac OSX (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Para essa análise, uma amostra de 36 pacientes foi calculada para se detectar uma diferença de 15% na variação do SDNN entre os grupos, com erro $\alpha = 5\%$ e erro $\beta = 20\%$. Foi realizada análise descritiva de variáveis contínuas e categóricas. A presença ou a ausência de distribuição normal das variáveis foi feita com o teste de Shapiro-Wilk. Dados contínuos foram expressos como média \pm desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartil (IQ) Q1 – Q3 (25-75%) quando apresentavam distribuição não normal. Variáveis categóricas foram expressadas como valores absolutos e percentuais. As variações nas medidas no início e ao final do estudo foram expressas como valores delta (Δ).

Para avaliação das mudanças nas variáveis contínuas em relação à linha de base utilizou-se o teste *t* de Student pareado no caso de variáveis com distribuição normal ou o teste de Wilcoxon pareado se a distribuição era não normal. A comparação de médias entre os grupos foi realizada através do teste *t* de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e através do teste U de Mann-Whitney para aquelas com distribuição não normal. A comparação de variáveis categóricas entre os grupos foi realizada pelo teste do qui-quadrado. Quando necessárias, transformações foram feitas para análise de variância. Um nível de significância bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Dentre os 145 pacientes avaliados, 40 preencheram os critérios de inclusão. Ao longo do estudo, dois pacientes foram a óbito (um paciente em cada grupo) e um paciente não completou os procedimentos propostos. A amostra final consistiu em 37 indivíduos: 18 no GI e 19 no GC. As características demográficas, clínicas e ecocardiográficas dos grupos são apresentadas na Tabela 1. Houve predomínio do sexo masculino, e a maioria dos pacientes se apresentava em classe funcional NYHA I, com FE média do ventrículo esquerdo (VE) abaixo de 40%. A única característica que diferiu entre os grupos GI e GC foi o índice de massa corporal (IMC). Em relação à medicação, todos os pacientes utilizavam inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA); 22,2% e 21,1% ($p = 1,00$), respectivamente, utilizavam betabloqueadores; 22,2% e 15,8% ($p = 0,693$) utilizavam digitálicos; 77,8% e 84,2% ($p = 0,62$) utilizavam amiodarona. Os pacientes do GI tiveram aderência completa ao programa de treinamento e, em caso de não comparecimento, uma nova sessão foi agendada.

Em relação ao ECG basal de 12 derivações, as características foram semelhantes entre os grupos GI e GC (Tabela 2), exceto pela FC menor no GI e intervalo PR maior nesse grupo.

Tabela 1 – Comparação das características clínicas, demográficas e ecocardiográficas entre os grupos controle e intervenção

Característica	Grupo controle (n = 19)	Grupo intervenção (n = 18)	P
Sexo masculino (n, %)	12 (63,2%)	10 (55,6%)	0,74
Idade anos (média \pm DP)	50,1 \pm 6,6	48,6 \pm 9,0	0,55
IMC (kg/m ² , mediana IQ)	22,5 (21,5-24,8)	24,6 (23,7-27,9)	0,042*
PAS repouso (mmHg, mediana IQ)	120 (110-130)	115 (110-120)	0,13
PAD repouso (mmHg, mediana IQ)	80 (70-80)	80 (70-80)	0,987
Classe funcional NYHA I/II (n, %)	14 (73,7%)/5 (26,3%)	10 (55,6%)/8 (44,4%)	0,31
Classe funcional Goldman I/II/III (n, %)	12 (63,2%)/5 (26,3%)/2 (10,5%)	10 (55,6%)/7 (38,9%)/3 (8,1%)	0,66
FEVE (% , média \pm DP)	37,1 \pm 7,6	36,6 \pm 7,4	0,84
VES (mm, média \pm DP)	50,3 \pm 5,4	50,9 \pm 7,3	0,77
VED (mm, média \pm DP)	64,0 \pm 4,9	64,2 \pm 5,6	0,90

DP: desvio-padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil (25-75); NYHA: classe funcional New York Heart Association; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; VED: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; VES: diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole.

Em relação às variáveis do Holter 24 h, os grupos também foram semelhantes (Tabela 2), exceto pela FC média e mínima, menores no GI (Tabela 2).

Nas avaliações funcionais, ao final do estudo houve melhora significativa da classe funcional Goldman nos pacientes do GI. Ao TE, apesar do VO₂ máximo basal e pós-treinamento ter sido semelhante entre os grupos, a sua variação foi significativamente maior no GI, assim como houve aumento significativamente maior do tempo de prova no GI em relação ao GC (Tabela 3). No teste de seis minutos,

a distância caminhada ao início do estudo foi similar entre os grupos, mas ao final essa distância foi significativamente maior no GI; também foi maior sua variação em relação à linha de base (Tabela 3).

Avaliando-se os índices de VFC no domínio do tempo (SDNN e rMSSD), não foram observadas variações estatisticamente significativas dos valores ao final do estudo em relação à linha de base em nenhum dos grupos, e o ΔSDNN e o ΔrMSSD foram semelhantes entre eles (Tabela 4). Em relação aos índices de VFC no domínio da frequência (TP, VLFP, LFP e HFP), observou-se

Tabela 2 – Comparação de variáveis basais eletrocardiográficas e do Holter 24 h entre o grupo controle e o grupo intervenção

Variável	Grupo controle (n = 19)	Grupo intervenção (n = 18)	p
ECG basal			
FC (bpm, mediana IQ)	64 (55-73)	56 (52-60)	0,036*
Intervalo PRi (ms, mediana IQ)	160 (151-194)	192 (175-230)	0,029*
Duração do QRS (ms, mediana IQ)	135 (96-150)	147 (118-154)	0,343
Intervalo QTc (ms, média ± DP)	437 ± 31	448 ± 33	0,300
BRE (n, %)	1 (5,3%)	0	1,000
BRD (n, %)	10 (52,6%)	14 (77,8%)	0,170
HBAE (n, %)	5 (26,3%)	10 (55,5%)	0,099
Holter 24 h basal			
FC média (média ± DP)	67,7 ± 7,7	61,7 ± 7,5	0,023*
FC mínima (média ± DP)	47,2 ± 5,7	42,8 ± 7,2	0,044*
BAV (1.º e 2.º graus)	3 (15,8%)	5 (27,8%)	0,447
Batimentos ectópicos supraventriculares	58 (10-697)	133 (16-401)	0,903
Taquicardias supraventriculares	0 (0-1)	0 (0-1)	0,679
Batimentos ectópicos ventriculares	851 (583-2137)	1347 (314-2624)	0,738
Taquicardias ventriculares	0 (0-1)	2 (0-8)	0,252

BAV: bloqueio atrioventricular; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo; IQ: intervalo interquartil 1–3 (25-75%). * Valor p significativo.

Tabela 3 – Comparação de modificações das variáveis funcionais clínicas, do teste ergométrico e do teste de caminhada de seis minutos entre o grupo controle e o grupo intervenção

Variável	Grupo controle (n = 19)	Grupo intervenção (n = 18)	p
Melhora da classe funcional NYHA (n, %)	0	2 (11,1%)	0,23
Melhora da classe funcional Goldman (n, %)	1 (5,3%)	8 (44,4%)	0,008*
TE: VO ₂ máximo pré/pós-treinamento (ml/kg/min, média ± DP)	31,4 ± 7,2/33,5 ± 6,8	27,3 ± 5,7/34,3 ± 4,9	0,07/0,71
TE: ΔVO ₂ máximo (ml/kg/min, média ± DP)	2,2 ± 4,8	7,0 ± 3,6	< 0,001*
TE: tempo de prova pré/pós-treinamento (min, média ± DP)	9,4 ± 3,0/10,2 ± 3,0	7,6 ± 2,4/10,6 ± 2,2	0,05/0,68
TE: Δ tempo de prova (min, média ± DP)	0,8 ± 2,0	3,0 ± 1,6	< 0,001*
Teste de 6 minutos: distância caminhada pré/pós-treinamento (m, média ± DP)	521,8 ± 91,1/530,3 ± 69,1	525,4 ± 85,5/593,3 ± 78,5	0,902/0,014*
Teste de 6 minutos: Δ da distância caminhada (m, média ± DP)	8,4 ± 49,1	67,8 ± 54,7	0,001*

DP: desvio-padrão; NYHA: New York Heart Association; TE: teste ergométrico; VO₂: captação máxima de oxigênio ao exercício. * Valor de p estatisticamente significativo.

Tabela 4 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca no início e ao final do estudo

Variável	Grupo	Pré	Pós	Delta (Δ)	p (pré x pós)	p (dif.)
SDNN (ms, média \pm DP)	GC (n = 19)	126,4 \pm 31,3	137,9 \pm 43,0	11,5 \pm 30,0	0,112	0,102
	GI (n = 18)	163,9 \pm 54,7	160,2 \pm 50,0	-3,7 \pm 25,1	0,536	
rMSSD (ms, mediana IQ)	GC (n = 19)	27 (23-44)	39 (19-53)	2 (-6-17)	0,542	0,429
	GI (n = 18)	44 (30-83)	41 (32-74)	-1 (-21-9)	0,678	
TP (Hz, mediana IQ)	GC (n = 19)	1526 (709-2850)	2423 (1132-4234)	943 (-731-3130)	0,091	0,521
	GI (n = 18)	1653 (625-3418)	2794 (1617-4452)	1780 (921-2743)	0,017*	
VLFP (Hz, mediana IQ)	GC (n = 19)	666 (427-1230)	1215 (527-3003)	682 (-208-2019)	0,126	0,849
	GI (n = 18)	586 (290-1565)	815 (610-1425)	371 (27-1171)	0,047*	
LFP (Hz, mediana IQ)	GC (n = 19)	124 (77-447)	202 (50-482)	-1,0 (-150-197)	0,629	0,849
	GI (n = 18)	192 (38-418)	161 (76-292)	60 (-111-146)	0,733	
HFP (Hz, mediana IQ)	GC (n = 19)	166 (86-291)	154 (62-422)	-42 (-133-92)	0,494	0,083
	GI (n = 18)	190 (87-443)	256 (207-462)	79 (-61-328)	0,156	

DP: desvio-padrão; GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; HFP: potência de frequência alta; IQ: intervalo interquartil (25-75); LFP: potência de frequência baixa; pré e pós: comparação dos resultados do grupo ao início e ao final do estudo; rMSSD: raiz quadrada das médias sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais; TP: potência total; VLFP: potência de frequência muito baixa. * Valor p estatisticamente significativo.

aumento significativo de TP e VLFP em relação aos valores basais no GI, mas não no GC. Os valores de Δ TP e Δ VLFP, no entanto, foram semelhantes entre os grupos. Em relação à HFP, observou-se aumento no GI e redução no GC (sem diferença significativa em relação à linha de base) e houve tendência não estatisticamente significativa a diferença do Δ HFP entre os grupos: 79 (61 - 328) x -42 (-133 - 92) Hz, p = 0,083.

Discussão

Neste estudo terapêutico prospectivo aleatorizado, em pacientes com MPC e disfunção ventricular esquerda, o treinamento físico não resultou em mudanças significativas nos índices de VFC, apesar de ter resultado em melhora da classe funcional e de variáveis do TE e do teste de caminhada de seis minutos. Observamos apenas aumento de dois índices de VFC do domínio da frequência (TP e VLFP) em relação à linha de base no GI, mas com variação estatisticamente semelhante entre os grupos. Além disso, houve tendência a maior variação positiva do HFP no GI em relação ao GC.

A VFC encontra-se reduzida em pacientes chagásicos, com e sem forma cardíaca (inclusive na forma indeterminada)^{6,7,9,18,23}, e a redução de seus índices se correlaciona com os níveis de anticorpos antimuscarínicos¹⁰, que se encontram aumentados nos pacientes infectados. Os níveis desses anticorpos parecem se associar com marcadores clínicos de disfunção autonômica²⁴, inclusive com a redução da resposta cronotrópica ao esforço, sugerindo sua importância clínica e fisiopatológica na doença de Chagas²⁵. É controversa a existência de associação entre a redução da VFC marcador de disfunção autonômica e a gravidade da disfunção ventricular ou o estágio evolutivo dessa patologia²⁶⁻³¹.

Embora o valor prognóstico da redução da VFC não tenha sido demonstrado na doença de Chagas, sabe-se que, em várias doenças cardíacas e sistêmicas, a redução da VFC

é marcador prognóstico forte e independente, com boa predição de eventos adversos¹²⁻¹⁴. Na insuficiência cardíaca por outras causas, existe associação da redução dos índices com eventos adversos, como descompensação, reinternações, progressão da disfunção ventricular e mortalidade³²⁻³⁴.

Alguns detalhes metodológicos devem ser considerados na análise de nossos dados, especialmente em relação à variabilidade dos índices de VFC entre medidas diferentes. A reprodutibilidade dessas variáveis ao repouso e ao esforço já foi previamente demonstrada³⁵, mas outros estudos sugerem que, apesar de os índices no domínio do tempo (SDNN e rMSSD) serem reprodutíveis, o mesmo não se observa em relação às variáveis do domínio da frequência obtidas por análise espectral^{36,37}. Dessa forma, e considerando o cálculo amostral baseado em índice de domínio do tempo, a interpretação dos resultados negativos do domínio da frequência deve ser cautelosa. Além disso, a dispersão de nossos dados foi, em geral, maior que a observada nesses estudos.

A atividade física regular é sabidamente benéfica na insuficiência cardíaca³⁸, com melhora da capacidade funcional e possível impacto prognóstico. Dados agrupados sugerem efeito sobre marcadores prognósticos séricos como o peptídeo natriurético tipo B e variáveis funcionais em subgrupos específicos³⁹. Além disso, programas de atividades supervisionadas têm efeito benéfico sobre os índices de VFC em indivíduos saudáveis e em pacientes com disfunção ventricular de diferentes etiologias, em diferentes estágios e contextos clínicos^{15,16,40,41}, dados que de certa forma têm plausibilidade biológica, considerando-se o comportamento anormal da modulação simpática e parassimpática na doença. De certa forma, seria possível propor a avaliação da VFC como marcador objetivo dos efeitos benéficos do treinamento.

De forma semelhante à disfunção ventricular de outras etiologias, o treinamento físico parece ter efeito benéfico na MPC, tanto na capacidade funcional quanto sobre a

mortalidade^{8,19,42}. No entanto, o efeito benéfico do exercício físico sobre o controle autonômico cardíaco, observado em outras cardiopatias, não tem sido demonstrado na cardiopatia chagásica. Sousa e cols.¹⁸ observaram que a forte associação observada em indivíduos normais entre a intensidade da atividade física habitual e índices vagais da VFC não estava presente nos indivíduos chagásicos, sugerindo que, nos chagásicos, não se observava o efeito vagotônico habitual do exercício. Mais recentemente, Souza e cols.¹⁸, avaliando índices do domínio do tempo antes e após um programa de exercício supervisionado em 18 pacientes chagásicos, não encontraram diferenças nos índices após o treinamento⁵. Tal ausência da resposta esperada de aumento do tônus vagal com o treinamento aeróbico poderia ser explicada pelas peculiaridades da disfunção autonômica na doença Chagas precoce, relativamente independente da disfunção ventricular esquerda e associada a autoanticorpos antimuscarínicos¹. Outra possibilidade é que o acometimento do sistema excito condutor cardíaco, em especial do nó sinusal¹, prejudique a capacidade do SNA parassimpático de modular a variação batimento a batimento típica da VFC.

De todo modo, pode-se suspeitar que os benefícios clínicos observados com o treinamento aeróbico dos pacientes com cardiomiopatia chagásica não se acompanhem dos potenciais benefícios do aumento do tônus vagal, como a redução do risco de morte súbita¹⁸. Apesar das considerações metodológicas na avaliação da VFC, essa hipótese foi consistentemente testada em nosso estudo, com um programa de exercícios cuja efetividade foi avaliada clínico-funcionalmente, cuja aplicação não resultou em modificações significativas nos índices de VFC.

Limitações

À análise dos índices de VFC, observamos variabilidade maior que a inicialmente esperada, que pode estar relacionada a características fisiopatológicas da cardiopatia chagásica. Por esse motivo, a limitação amostral pode ter dificultado a detecção de diferença estatística entre os grupos (erro do tipo I). A tendência à diferença observada entre os grupos em relação ao Δ HFP poderia ser confirmada ou não com a ampliação da amostra. Além disso, apesar da aleatorização da amostra e da considerável semelhança entre os grupos, pequenas diferenças na linha de base (como a FC média e mínima ao Holter) podem influenciar na interpretação dos achados. O tempo de treinamento físico também pode ter sido insuficiente para a detecção das mudanças, considerando-se o tamanho da amostra, assim como sua intensidade (leve a moderada). Entretanto, períodos maiores de treinamento

também não resultaram em alterações significativas dos índices de VFC em estudo anterior⁵. Ademais, a ausência de exercícios isométricos, conforme recomendam diretrizes de reabilitação cardiovascular, podem ter também contribuído para o resultado negativo. Finalmente, o efeito do treinamento no GI poderia ter sido mais objetivamente avaliado através de teste funcional com análise de gases expirados.

Conclusões

Na população estudada, o treinamento físico não alterou significativamente os índices de VFC em pacientes chagásicos com disfunção de VE, apesar de ter resultado em melhora funcional. As únicas mudanças observadas em relação à linha de base foram o aumento de TP e VLFP no GI, não tendo havido diferença significativa na variação entre os grupos. Os dados estão de acordo com publicações prévias e sugerem que o benefício clínico do condicionamento físico na cardiopatia chagásica seja independente dos índices de VFC. Estudos futuros em populações mais amplas são necessários para que se chegue a conclusões mais definitivas sobre o comportamento da VFC frente ao condicionamento físico na cardiopatia chagásica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nascimento BR, Lima MMO, Rocha MOC e Ribeiro AL; Obtenção de dados: Lima, MMO, Nunes MCP, Alencar MCN, Costa HS, Pinto Filho MM, Cota VES; Análise e interpretação dos dados: Nascimento BR, Lima MMO, Pinto Filho MM, Cota VES; Obtenção de financiamento: Rocha MOC, Ribeiro AL; Redação do manuscrito: Nascimento BR, Lima MMO; Revisão crítica do manuscrito: Rocha MOC e Ribeiro AL.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por CNPq, FAPEMIG e CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Márcia Maria Oliveira Lima pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

- Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76.
- Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy: where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):300-16.
- Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576-89.
- Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(4):727-43.
- Amaral da Silva Souza MV, Santos Soares CC, Rega de Oliveira J, Rosa de Oliveira C, Hargreaves Fialho P, Cunha DM, et al. [Heart rate variability: analysis of time-domain indices in patients with chronic Chagas disease before and after an exercise program]. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(3):219-27.
- Resende LA, Carneiro AC, Ferreira BD, Silva RA, Silva VJ, Prata A, et al. Análise temporal da variabilidade da frequência cardíaca no estado basal em idosos chagásicos na forma indeterminada em área endêmica. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(6):703-6.
- Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1991;121(6 Pt 1):1727-34.
- Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Andrade MV, Feitosa-Filho GS, et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4584-5.
- Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(1):3-11.
- Ribeiro AL, Gimenez LE, Hernandez CC, Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC, et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):59-63.
- Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141(2):260-5.
- Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Muller A, Joenig A, et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-risk). *Eur Heart J*. 2009;30(5):576-83.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Barlera S, Bernardinangeli M, Veniani M, et al; GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1410-9.
- Nascimento BR, Coelho TO, Ribeiro AL. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes criticamente enfermos. In: Botoni FA, Dias FS. (eds.). PROAMI. Programa de atualização em medicina intensiva. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2009.
- Larsen AI, Gjesdal K, Hall C, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(2):162-7.
- Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Sposato B, Massaro M, Cerrito A, et al. Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):334-9.
- Vasconcelos DF, Junqueira Jr LF. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. *J Electrocardiol*. 2009;42(3):281-9.
- Sousa L, Rocha MO, Britto RR, Lombardi F, Ribeiro AL. Chagas disease alters the relationship between heart rate variability and daily physical activity. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):257-9.
- Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):866-73.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442. Erratum in: *Eur Heart J*. 2010;12(4):416, *Eur Heart J*. 2010;31(5):624.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
- Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):61-8.
- Ribeiro AL, Cassini P, Peixoto SV, Lima-Costa MF. Vagal impairment in elderly Chagas disease patients: a population-based study (the Bambui study). *Int J Cardiol*. 2011;147(3):359-65.
- Thiers CA, Barbosa JL, Pereira Bde B, Nascimento EM, Nascimento JH, Medei EH, et al. Autonomic dysfunction and anti-M2 and anti-beta 1 receptor antibodies in Chagas disease patients. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):732-9.
- Talvani A, Rocha MO, Ribeiro AL, Borda E, Sterin-Borda L, Teixeira MM. Levels of anti-M2 and anti-beta1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas' heart disease. *Microbes Infect*. 2006;8(9-10):2459-64.
- Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Porta A, Costa Val Barros V, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(4):414-8.
- Villar JC, Leon 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.
- Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botoni F, Schmidt G, Barros VC, et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace*. 2005;7(3):197-203.
- Vasconcelos DF, Junqueira Jr LF. Funções autonômica e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:111-119.
- Davila DF, Inglessis G, Mazzei de Davila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 1998;66(2):123-7.
- Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):188-93.
- Tanindi A, Olgun H, Celik B, Boyaci B. Heart rate variability in patients hospitalized for decompensated diastolic heart failure at admission and after clinical stabilization. *Future Cardiol*. 2012;8(3):473-82.
- Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G, Gialernios T, Dilaveris P, Tsiachris D, et al. Decreased scale-specific heart rate variability after multi resolution wavelet analysis predicts sudden cardiac death in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):358-60.
- Ho YL, Lin C, Lin YH, Lo MT. The prognostic value of non-linear analysis of heart rate variability in patients with congestive heart failure: a pilot study of multiscale entropy. *PLoS One*. 2011;6(4):e18699.
- McNarry MA, Lewis MJ. Heart rate variability reproducibility during exercise. *Physiol Meas*. 2012;33(7):1123-33.

Artigo Original

36. Tannus LR, Sperandei S, Montenegro Júnior RM, Carvalho VR, Pedrosa HC, Félix MT, et al. Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. *Auton Neurosci*. 2013;177(2):275-9.
37. Ginsburg P, Bartur G, Peleg S, Vatine JJ, Katz-Leurer M. Reproducibility of heart rate variability during rest, paced breathing and light-to-moderate intense exercise in patients one month after stroke. *Eur Neurol*. 2011;66(2):117-22.
38. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69. Erratum in *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
39. Cipriano G Jr, Cipriano VT, da Silva VZ, Cipriano GF, Chiappa GR, de Lima AC, et al. Aerobic exercise effect on prognostic markers for systolic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2013 Oct 16. [Epub ahead of print].
40. Murad K, Brubaker PH, Fitzgerald DM, Morgan TM, Goff DC Jr, Soliman EZ, et al. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail*. 2012;18(4):192-7.
41. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(6):303-12.
42. Fialho PH, Tura BR, Sousa AS, Oliveira CR, Soares CC, Oliveira JR, et al. Efeitos de um programa de exercícios sobre a capacidade funcional de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, avaliados por teste cardiopulmonar. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(2):220-4.