

Funções Autonômica Cardíaca e Mecânica Ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica Assintomática

Cardiac Autonomic and Ventricular Mechanical Functions in Asymptomatic Chronic Chagasic Cardiomyopathy

Daniel França Vasconcelos^{1,2} e Luiz Fernando Junqueira Junior^{1,2}

Laboratório Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília¹; Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário de Brasília², DF, Brasil

Resumo

Fundamento: A associação das funções autonômica cardíaca e ventricular sistó-diafólica variavelmente alteradas ainda é controversa e pouco explorada na cardiopatia chagásica crônica.

Objetivo: Avaliar em que extensão as funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular estão alteradas e se ambas estão relacionadas na cardiopatia chagásica assintomática.

Métodos: Em 13 cardiopatas chagásicos assintomáticos e 15 indivíduos normais (grupo controle), foram avaliadas e correlacionadas a modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca durante cinco minutos, nos domínios temporal e espectral, nas posições supina e ortostática, e a função ventricular com base em variáveis morfológicas Doppler ecocardiográficas. A análise estatística empregou o teste de Mann-Whitney e a correlação de Spearman.

Resultados: Em ambas as posições, os índices temporais ($p = 0,0004-0,01$) e as áreas espectrais total ($p = 0,0007-0,005$) e absolutas, de baixa e alta frequências ($p = 0,0001-0,002$), mostraram-se menores no grupo chagásico. O balanço vagossimpático mostrou-se semelhante em ambas as posturas ($p = 0,43-0,89$). As variáveis ecocardiográficas não diferiram entre os grupos ($p = 0,13-0,82$), exceto o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo que se mostrou maior ($p = 0,04$), correlacionando-se diretamente com os reduzidos índices da modulação autonômica global ($p = 0,01-0,04$) e parassimpática ($p = 0,002-0,01$), nos pacientes chagásicos, em posição ortostática.

Conclusão: As depressões simpática e parassimpática com balanço preservado associaram-se apenas a um indicador de disfunção ventricular. Isso sugere que a disfunção autonômica cardíaca pode preceder e ser independentemente mais grave que a disfunção ventricular, não havendo associação causal entre ambos os distúrbios na cardiopatia chagásica crônica. (Arq Bras Cardiol 2012;98(2):111-119)

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica, função ventricular, ecocardiografia Doppler, análise de variância.

Abstract

Background: The association of variably altered cardiac autonomic and ventricular systolic and diastolic functions is still controversial and little explored in chronic Chagas' disease.

Objective: To evaluate the extent to which cardiac autonomic and mechanical ventricular functions are altered and whether they are associated in asymptomatic chagasic cardiomyopathy.

Methods: A total of 13 patients with asymptomatic chagasic cardiomyopathy and 15 normal subjects (control group) were evaluated and the autonomic modulation of heart rate variability for five minutes, in the temporal and spectral domains, in the supine and orthostatic positions, as well as ventricular function based on morphological-functional variables obtained by Doppler echocardiography were correlated. Statistical analysis used the Mann-Whitney test and Spearman's correlation.

Results: In both positions, the temporal indexes ($p = 0.0004$ to 0.01) and total ($p = 0.0007-0.005$) and absolute spectral areas, of low and high frequencies ($p = 0.0001$ to 0.002), were lower in the chagasic group. The vagal-sympathetic balance was similar in the two groups in both positions ($p = 0.43$ to 0.89). The echocardiographic variables did not differ between groups ($p = 0.13$ to 0.82), except the left ventricular end-systolic diameter, which was larger ($p = 0.04$) and correlated directly with reduced rates of global ($p = 0.01$ to 0.04) and parasympathetic ($p = 0.002$ to 0.01) autonomic modulation in patients with Chagas disease in the orthostatic position.

Conclusion: The sympathetic and parasympathetic depressions with preserved balance were associated with only one ventricular dysfunction indicator. This suggests that cardiac autonomic dysfunction may precede and be independently more severe than ventricular dysfunction, with no causal association between both disorders in chronic chagasic cardiomyopathy. (Arq Bras Cardiol 2012;98(2):111-119)

Keywords: Chagas cardiomyopathy; ventricular function Doppler echocardiography; echocardiography, doppler; cardiac autonomic function; heart rate variability

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

Correspondência: Daniel França Vasconcelos •

SHIS, QI 5, Chácara 21, Unidade C, Setor de Habita - 71600-540 - Lago Sul, DF, Brasília, Brasil

E-mail: dfrancav@cardiol.br, dfrancav@uol.com.br

Artigo recebido em 25/05/11; revisado recebido em 27/08/11; aceito em 30/08/11.

Introdução

Em suas diferentes formas clínicas crônicas, a doença de Chagas ainda persiste como uma importante endemia que afeta cerca de 8-11 milhões de indivíduos no continente sul-americano e que incide também em países da Europa e da América do Norte^{1,2}. A doença crônica inclui a forma indeterminada, na qual somente existe positividade sorológica sem ostensivo envolvimento orgânico, e as formas cardíaca e digestiva exclusivas ou combinadas, com ou sem sintomas³.

A cardiopatia chagásica responde por 25 a 30% dos casos crônicos e representa uma neurocardiomiopatia de elevada morbimortalidade, caracterizada por lesões isoladas ou associadas de variável gravidade, do miocárdio atrial e ventricular, do sistema de excitação-condução elétrica e da inervação autonômica intrínseca, principalmente parassimpática. Entre suas manifestações, isoladas ou combinadas, estão a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode culminar em insuficiência cardíaca, diferentes arritmias, disfunção autonômica cardíaca, tromboembolia e morte súbita³⁻⁵.

A disfunção variável primária parassimpática e simpática cardíaca foi exaustivamente demonstrada com base nas deficientes respostas da frequência cardíaca a diferentes estímulos agudos⁵⁻¹⁴, bem como na redução da variabilidade espontânea da frequência cardíaca¹⁵⁻¹⁸, em pacientes chagásicos com doença cardíaca exclusiva ou combinada. Em relação às variáveis morfológicas e funcionais sistodiastólicas ventriculares, alguns estudos que empregaram a Doppler ecocardiografia convencional e tissular têm mostrado resultados conflitantes, sem padrões morfofuncionais definidos, em pacientes chagásicos, com as formas cardíaca e indeterminada da doença. Alterações foram identificadas¹⁹⁻²⁵, mas preservada morfologia e função ventricular foi também descrita^{13,26-28}.

Uma questão incompletamente esclarecida é se a disfunção autonômica correlaciona-se com alterações morfofuncionais ventriculares ou se esses distúrbios são fenômenos independentes sem qualquer relacionamento causal^{5,29,30}. Alguns estudos demonstram que ambos os distúrbios são fenômenos independentes e que a disfunção parassimpática pode ocorrer exclusivamente, preceder a alteração mecânica ou existir em associação com esta sem relacionamento causal^{5,9,12-14,28}.

O presente estudo objetivou verificar em que extensão as variáveis morfológicas e funcionais sistodiastólicas ventriculares à ecodopplercardiografia e a modulação autonômica tônica do coração avaliada pela análise da variabilidade da frequência cardíaca estão alteradas e se estão relacionadas na cardiopatia chagásica crônica assintomática.

Métodos

Grupos de estudo

Dois grupos de indivíduos em regime ambulatorial foram comparados: (a) um grupo controle de 15 indivíduos saudáveis (nove homens e seis mulheres), com idade entre 37 e 54 anos (mediana de 43 anos), de origem diversificada; e (b) um

grupo de 13 chagásicos com cardiopatia (sete homens e seis mulheres) e idade entre 28 e 62 anos (mediana de 44 anos). Esses pacientes foram recrutados do serviço de cardiologia do Hospital Universitário de Brasília, DF, onde estavam sob acompanhamento clínico periódico.

O diagnóstico da doença de Chagas baseou-se em antecedentes epidemiológicos e em, pelo menos, dois testes sorológicos positivos, entre os quais a imunofluorescência indireta, a hemaglutinação e o teste ELISA. A cardiopatia chagásica foi diagnosticada pela presença isolada ou combinada de alterações eletrocardiográficas de repouso peculiares: bloqueio atrioventricular de primeiro grau (8%); bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His (8%); bloqueio completo do ramo direito do feixe de His (23%); bloqueio completo do ramo direito, associado com hemibloqueio anterior esquerdo (15%); hemibloqueio anterior esquerdo (23%); e alterações difusas da repolarização ventricular (23%). O raio X convencional de tórax foi normal em todos os pacientes chagásicos. Critérios adicionais de inclusão foram ausência de manifestações prévias ou atuais de insuficiência cardíaca e de qualquer outra condição cardiovascular ou sistêmica. Dez pacientes chagásicos apresentaram exclusivamente a forma cardíaca da doença; três tinham sintomas específicos, que foram identificados com megacôfago ou megacôlon, caracterizando a forma cardio-digestiva. Nenhuma medida Doppler ecocardiográfica foi considerada como critério de exclusão ou inclusão. Todos os pacientes do grupo controle e do grupo chagásico estavam em perfeitas condições físicas e mentais e em regular atividade diária habitual, bem como não usavam quaisquer drogas.

Esta pesquisa foi realizada em conformidade com a declaração de Helsinki e com as normas do Ministério da Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento pós-informado, previamente à participação. Os autores declaram isenção de qualquer conflito de interesse.

Protocolo experimental

Os indivíduos dos grupos controle e chagásicos foram submetidos à sessão experimental entre 8 e 11 horas da manhã, provenientes das atividades rotineiras, de uma a quatro horas após o jejum. Todos foram instruídos a abster-se de bebidas estimulantes e a não se exercitar, fumar e ingerir qualquer droga, pelo menos, 24 horas anteriormente ao exame. Os dados clínicos e antropométricos, os hábitos de vida e o eletrocardiograma (ECG) convencional foram inicialmente obtidos, em sala de exames apropriada, à temperatura ambiente (22-28°C). Conforme já estabelecido em nosso laboratório^{18,31-34}, após dez minutos subsequentes de repouso supino, um trecho contínuo de cinco minutos de ECG na derivação DII foi automaticamente arquivado em tempo real, em um sistema computadorizado, à velocidade de 25 mm/s e à frequência de amostragem de 250 Hz. Para tanto, utilizaram-se um conversor analógico-digital e um software dedicado de captura de sinal, enquanto a visibilidade ocorria em monitor. Imediatamente após, os indivíduos adotaram ativamente a postura ortostática junto à beira da cama de exame e, após dois minutos nessa posição, um novo trecho

de cinco minutos de ECG foi armazenado como previamente. Os indivíduos respiram espontânea e regularmente e tiveram a frequência respiratória visualmente monitorada e contabilizada. Aqueles com frequência abaixo de 9 cpm (0,15 Hz) foram excluídos da amostra, considerando que, nesse caso, as bandas espectrais de baixa e de alta frequências se sobrepõem no domínio espectral da variabilidade da frequência cardíaca. Cerca de uma hora após a obtenção das séries de intervalos R-R, os indivíduos foram submetidos ao exame Doppler ecocardiográfico completo. A avaliação clínica e autonômica e os exames ecocardiográficos foram realizados pelo mesmo autor (DFV).

Análise da variabilidade dos intervalos R-R

Esta análise foi realizada como descrito previamente^{18,31} e segundo as recomendações preconizadas³². Cada série arquivada de intervalos R-R do ECG foi processada e analisada *off-line*, empregando-se outro *software* específico. Os *software* de captura, processamento e análise do sinal foram desenvolvidos e validados em nosso laboratório e no departamento de Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília³¹.

Os periodogramas das séries de intervalos R-R foram, de início, validados visualmente para a verificação da estacionaridade, a confirmação do ritmo sinusal e a detecção de eventuais batimentos não sinusais e ectópicos e de artefatos, bem como para a validação de cada onda R. Os eventuais batimentos espúrios foram eliminados da série, juntamente com os intervalos precedente e subsequente, assim como os intervalos extremos. As séries que necessitaram de edição representaram menos de 1% das séries dos indivíduos chagásicos e cerca de 0,1% daquelas do grupo controle. As séries qualificadas mostraram boa estacionaridade, estimada pelas diferenças percentuais entre a média e o desvio padrão de cada par dos três segmentos em que as séries foram fracionadas. Após a validação e a edição, as séries foram processadas e analisadas quanto à variabilidade nos domínios do tempo (análise temporal) e da frequência (análise espectral)^{18,31-34}.

Os índices temporais incluíram o intervalo R-R médio da série e dois índices de variabilidade global que refletem a modulação combinada vagossimpática, a saber: o desvio padrão (SDNN) e o coeficiente de variação (CV: SDNN/média) da série. Dois outros índices foram a porcentagem de sucessivos intervalos R-R de duração maior que 50 ms (pNN50%) e a raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre sucessivos intervalos R-R (rMSSD), que estimam a modulação parassimpática batimento a batimento, associada à arritmia sinusal respiratória.

Para a análise espectral, as séries foram inicialmente normalizadas e reamostradas a 4 Hz, pelo método de interpolação polinomial cúbica (*cubic spline*), com o objetivo de tornar os intervalos equidistantes e contínuos. Em seguida, foram filtradas pelo janelamento de Hanning, para atenuar os efeitos de descontinuidade, e, então, foram processadas pelo modelamento autorregressivo de ordem 16, para a conversão dos componentes ondulatórios em um espectro de frequências^{31,35}, o qual compreende: uma

banda de baixíssima frequência (0 a 0,04 Hz); de baixa frequência (0,04 a 0,15 Hz), que reflete a modulação autonômica lenta e é marcadora das atividades simpática e parassimpática combinadas; e de alta frequência (0,15 a 0,50 Hz), que representa a modulação autonômica rápida, sendo indicadora da influência parassimpática sinusal quase exclusiva. Os índices espectrais expressos pelas áreas das bandas de frequências (ms²/Hz) incluíram: (a) área espectral total (0 a 0,50 Hz), que indica o grau de modulação autonômica global; (b) área espectral absoluta e relativa de cada uma das três bandas de frequência; (c) área espectral normalizada das bandas de baixa e de alta frequências, calculadas como porcentagem da área absoluta de cada uma dessas bandas em relação à soma de ambas; (d) razão entre a área absoluta das bandas de baixa e de alta frequências (< 1 indica predominante modulação parassimpática; e > 1 demonstra modulação vagossimpática combinada relativamente predominante). Assim, as áreas normalizadas e a razão entre as áreas absolutas de baixa e de alta frequências espectrais refletem a modulação simpática e parassimpática relativas, isto é, o balanço vagossimpático.

Exame Doppler ecocardiográfico

As variáveis morfológicas e funcionais sistólicas e diastólicas foram obtidas pelo exame Doppler ecocardiográfico bidimensional, em aparelho de ultrassom ATL HDI 3500, com transdutor de 2,5 a 4,0 MHz. No exame, o indivíduo permaneceu na posição supina lateral esquerda, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)³⁶. Foram considerados os valores médios de três batimentos consecutivos, ajustados para a área de superfície corporal, obtidos da visão paraesternal esquerda (longo e curto eixos) e apical (quatro câmaras, duas câmaras e longo eixo apical). O registro em modo M foi efetuado vizibilizando-se o curto eixo em nível dos músculos papilares. Os exames foram realizados de maneira cega, somente por um dos autores (DVF).

As variáveis morfológicas avaliadas incluíram: diâmetros da aorta (Ao) e ântero-posterior do átrio esquerdo (AE); diâmetros sistólico (DSFVE) e diastólico (DDFVE) finais do ventrículo esquerdo; espessura das paredes septal e posterior do ventrículo esquerdo; volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE); massa ventricular (M) calculada segundo a ASE; razão VDFVE/M; e índice de massa cardíaca (massa/área de superfície corporal - índice M).

A função sistólica ventricular esquerda foi estimada pela fração de ejeção (FE) segundo Teichholz, pela porcentagem de encurtamento circunferencial do ventricular esquerdo ($\Delta D\%$), calculada por meio da fórmula $[(DDFVE - DSFVE)/DDFVE] \times 100$, e pela velocidade de encurtamento circunferencial da fibra (Vcf).

As medidas da função diastólica incluíram: a velocidade do fluxo transmitral, com a amostra de volume tomada na extremidade dos folhetos da valva mitral na visão apical das quatro câmaras; a razão entre a velocidade da onda inicial da abertura mitral (E-onda) e a velocidade da onda de contração máxima atrial (A-onda) (razão E/A); a velocidade do tempo de desaceleração mitral no enchimento inicial (inclinação E-F); e a razão entre a velocidade da onda inicial da abertura mitral e a onda do anel mitral septal pelo Doppler tissular (e') (razão E/e').

Também foi estimado o índice de desempenho miocárdico, ou índice Tei, como medida da função ventricular global ou sisto-diastólica combinada.

Análise estatística

Como a maioria das variáveis analisadas mostrou distribuição não-normal pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino-Pearson ou Shapiro-Wilk, cada qual foi descrita pela mediana, pela faixa interquartil e pelos valores extremos, e os grupos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. O teste de Spearman foi empregado para avaliar a correlação entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis ecocardiográficas. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O nível de significância estatística bicaudal para as diferenças e as correlações foi definido como $p \leq 0,05$. Foram empregados os *software* SigmaStat® 3.11/ SigmaPlot 9.01 (Systat Software, Inc., USA, 2004) e Prism® 4 (GraphPad Software, Inc., USA, 2005).

Resultados

A Tabela 1 resume os dados gerais dos grupos de indivíduos, que diferiram apenas quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, mais frequente no grupo controle ($p = 0,0001$). A pressão sistólica ($p = 0,03$) e a frequência respiratória ($p = 0,02$) foram maiores no grupo chagásico, mas dentro dos limites normais.

Os dados da análise da variabilidade dos intervalos R-R são mostrados nas Tabelas 2 e 3. As médias dos intervalos R-R demonstraram medianas semelhantes nos dois grupos, em ambas as posturas ($p = 0,13 - 0,31$). Os demais índices temporais apresentaram medianas significativamente menores no grupo chagásico, tanto na postura supina ($p = 0,0004 - 0,001$) quanto na ortostática ($p = 0,002 - 0,01$). A área espectral absoluta total e as áreas de baixa e de alta frequências espectrais também mostraram medianas menores no grupo chagásico, em ambas as posturas ($p = 0,000 - 0,002$). Já as áreas normalizadas e a razão baixa/alta frequências espectrais medianas foram semelhantes nos dois grupos, independentemente da posição ($p = 0,43 - 0,89$).

As variáveis do exame Doppler ecocardiográfico estão na Tabela 4. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos para cada variável avaliada ($p = 0,13 - 0,82$), exceto para o DSFVE, que foi maior no grupo chagásico ($p = 0,04$).

Significativa correlação negativa foi observada entre o DSFVE e os índices que expressam a modulação autonômica global – coeficiente de variação ($r_s = -0,58$; $p = 0,04$) e área espectral total ($r_s = -0,68$; $p = 0,01$) –, bem como entre aqueles indicadores da modulação parassimpática – rMSSD ($r_s = -0,77$; $p = 0,002$) – e a área de alta frequência espectral ($r_s = -0,68$; $p = 0,01$), somente na posição ortostática. A Figura 1 ilustra essas correlações.

Tabela 1 - Características antropométricas, clínicas e alguns hábitos de vida do grupo controle (n = 15) e do grupo com cardiopatia chagásica (n = 13)

	Controle	Cardiopatia chagásica	p
Idade (anos)	43 (40-46)	44 (35-49)	0,98
Sexo masculino/feminino (%)	60/40	54/46	1,00
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,4 (20,5-26,4)	23,4 (20,8-25,8)	0,78
Área de superfície corporal (m ²)	1,74 (1,59-1,85)	1,72 (1,57-1,84)	0,58
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110 (100-118)	120 (112-129)	0,03
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 (70-84)	80 (78-88)	0,10
Frequência cardíaca (bpm)	61 (56-70)	58 (51-68)	0,21
Frequência respiratória (irpm)	14 (12-16)	18 (16-20)	0,02
Prática de exercício (%)	20	53,8	0,37
Tabagismo (%)	0	23,1	0,15
Uso de destilados (%)	100	7,7	0,0001
Uso de bebidas estimulantes (%)	33,3	53,8	0,28

As variáveis contínuas são dadas como mediana (intervalo interquartil) e foram comparadas entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney, ao passo que as variáveis categóricas são expressas como porcentagem de indivíduos e foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

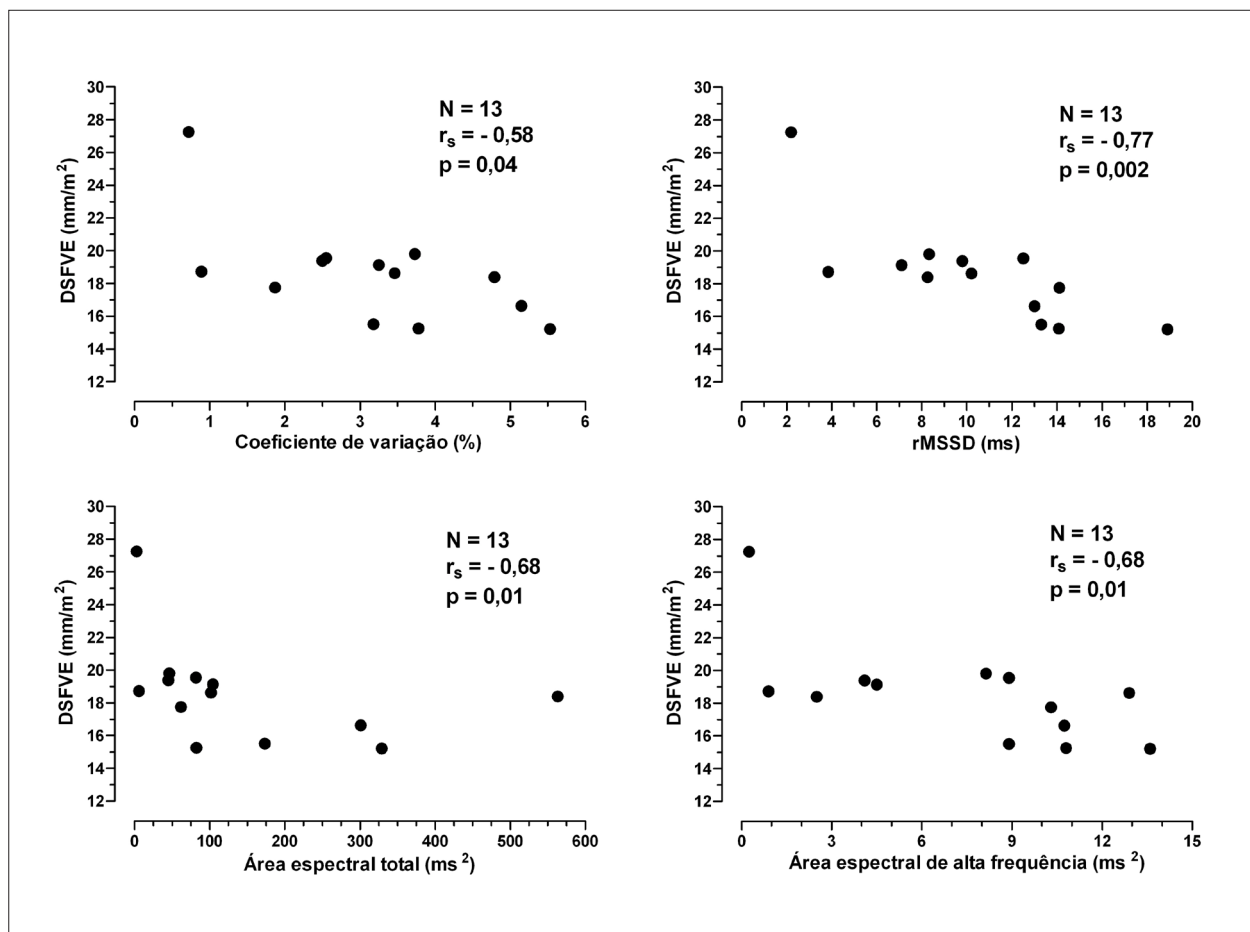


Fig. 1 - Correlação de Spearman dos índices de variabilidade da frequência cardíaca, indicadores da modulação autonômica global e parassimpática, com o diâmetro sistólico final ventricular esquerdo (DSFVE) nos pacientes chagásicos com cardiopatia, na posição ortostática; r_s - coeficiente de correlação de Spearman.

Tabela 2 - Mediana (intervalo interquartil) dos índices de variabilidade dos intervalos R-R no domínio do tempo no grupo controle (n = 15) e no grupo com cardiopatia chagásica crônica (n = 13), nas posições supina e ortostática ativa

	Supina			Ortostática		
	Controle	Cardiopatia chagásica	p	Controle	Cardiopatia chagásica	p
R-Ri médio (ms)	936 (847-970)	973 (872-1040)	0,31	753 (668-796)	806 (742-900)	0,13
SDNN (ms)	52,5 (36,7-60,0)	21,4 (12,8-35,0)	0,001	38,8 (30,5-62,4)	24,1 (19,8-36,7)	0,005
CV (%)	5,27 (4,26-6,52)	2,05 (1,33-3,67)	0,0007	5,76 (4,51-7,16)	3,25 (2,18-4,28)	0,002
pNN50 (%)	9,74 (4,01-34,0)	0 (0-0,34)	0,0004	2,03 (0-17,92)	0 (0-0,14)	0,01
rMSSD (ms)	35,6 (23,3-49,7)	14,3 (9,8-19,1)	0,0009	20,9 (11,7-39,8)	10,2 (7,7-13,7)	0,004

Os grupos foram comparados, em cada posição, pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 - Mediana (intervalo interquartil) dos índices de variabilidade dos intervalos R-R no domínio da frequência no grupo controle (n = 15) e no grupo com cardiopatia chagásica crônica (n = 13), nas posições supina e ortostática ativa

	Supina			Ortostática		
	Controle	Cardiopatia chagásica	p	Controle	Cardiopatia chagásica	p
Área espectral total (ms ²)	551 (234-761)	101 (34-230)	0,0007	368 (147-770)	82 (46-237)	0,005
Área espectral de baixa frequência (ms ²)	183 (83-326)	16 (5-60)	0,0001	176 (47-481)	26 (9-69)	0,002
Área espectral de alta frequência (ms ²)	111 (40-261)	13 (6-29)	0,0007	46 (8-77)	9 (3-11)	0,004
Área normalizada de baixa frequência (%)	67 (35,2-82,0)	60,3 (38,4-78,1)	0,89	86,2 (67-91)	75 (67,2-88,8)	0,46
Área normalizada de alta frequência (%)	33 (18-64,8)	39,7 (21,8-61,6)	0,89	13,8 (9-33)	25 (11,2-32,8)	0,46
Razão entre áreas de baixa e alta frequências	2,02 (0,54-4,45)	1,52 (0,62-3,57)	0,89	6,27 (2,04-10,7)	2,95 (2,06-7,93)	0,43

Os grupos foram comparados, em cada posição, pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 4 - Mediana (intervalo interquartil) das variáveis ecodopplercardiográficas corrigidas pela área de superfície corporal no grupo controle (n = 15) e no grupo com cardiopatia chagásica crônica (n = 13)

	Controle	Cardiopatia chagásica	p
DDFVE (mm/m ²)	25,8 (25,3-27,5)	27,9 (25,7-29,4)	0,16
DSFVE (mm/m ²)	16,5 (15,9-17,7)	18,7 (17,2-19,5)	0,04
AE (mm/m ²)	17,4 (15,1-19,0)	17,8 (16,3-19,0)	0,64
Índice M (g/m ²)	76,6 (66,5-89,6)	86,1 (73,7-110,4)	0,15
VDFVE/M (ml/g)	0,71 (0,62-0,74)	0,70 (0,59-0,80)	0,82
FE (%)	66,7 (62,2-68,0)	61,7 (54,2-67,6)	0,22
Vcf (c/s)	1,19 (1,08-1,30)	1,11 (0,93-1,20)	0,13
ΔD%	36,2 (32,9-37,5)	33,1 (28,1-37,7)	0,36
Razão E/A	1,32 (1,12-1,59)	1,37 (0,95-1,49)	0,37
Inclinação E-F (ms)	190,0 (180,0-200,0)	193,8 (177,5-226,3)	0,42
Razão E/e'	5,24 (4,71-6,02)	4,85 (3,99-5,67)	0,31
Índice Tei	0,40 (0,32-0,48)	0,44 (0,34-0,56)	0,26

Os grupos foram comparados, em cada posição, pelo teste de Mann-Whitney.

Discussão

A disfunção autonômica cardíaca, caracterizada principalmente por depressão parassimpática, constitui um marcante aspecto da doença de Chagas humana e experimental^{6,10,29,37-39}. Normalidade, depressão discreta a moderada ou exacerbação da função autonômica cardíaca ocorrem na forma indeterminada da doença e em pacientes chagásicos com eletrocardiograma duvidosamente alterado^{4,7,9,12,13,15,17,18,28,34,40}. A depressão autonômica mais grave é encontrada nas formas cardiodigestiva e digestiva exclusiva, enquanto o distúrbio moderado a grave é observado na formas cardíaca exclusiva, sem insuficiência cardíaca^{6-12,14-18,29,30,37,38}.

O presente trabalho reforça essas observações anteriores com o achado de que todos os índices temporais e espectrais absolutos se mostraram reduzidos no grupo chagásico, tanto na posição supina quanto na ortostática. Embora as modulações simpática e parassimpática absolutas estivessem deprimidas, o balanço vagossimpático não se modificou no grupo chagásico, em ambas as posições. Esse achado, no entanto, não significa que a depressão da modulação simpática tenha sido similar à parassimpática, tendo em vista que o balanço vagossimpático depende do nível basal relativo de cada componente autonômico.

Observamos também que os pacientes chagásicos exibiram medidas Doppler ecocardiográficas morfológicas e funcionais ventriculares semelhantes àquelas dos indivíduos normais, exceto pelo aumento do DSFVE. Essa alteração isolada possivelmente representaria uma alteração morfológica incipiente, podendo preceder a disfunção sistólica ou diastólica estabelecida. Além disso, é provável que esse achado seja apenas uma variante casual da normalidade, sem significado morfofuncional, portanto, nesse caso, não deve ser valorizado. Nossos resultados são concordantes com a inexistência de alteração ou alteração discreta da função ventricular observada, por outros autores, em pacientes chagásicos com cardiopatia^{12-14,25}. Por outro lado, são discordantes daqueles que mostraram disfunção diastólica ventricular esquerda nessa forma da doença, empregando a mesma técnica de avaliação^{20-22,24}, o que pode ser explicado por diferenças no padrão funcional do envolvimento do coração ou diferenças relativas aos distintos estágios de evolução da cardiopatia em diversos pacientes chagásicos.

Quanto à possível correlação entre a função ventricular e a modulação autonômica cardíaca nos pacientes chagásicos, a depressão pronunciada foi observada em associação com a normalidade das variáveis ecocardiográficas sisto-diastólicas, exceto pelo aumento do DSFVE. Essa alteração ventricular correlacionou-se diretamente com os reduzidos índices de modulação autonômica global e parassimpática, mas apenas na posição ortostática, sugerindo que, em uma situação de estresse funcional cardiovascular, alterações autonômicas e ventriculares podem estar sutilmente correlacionadas. Isso significa que ambos os distúrbios não se associam um ao outro em grande extensão, pelo menos em determinado momento no curso da doença. Com base nessas

observações, é improvável que a disfunção autonômica cardíaca pronunciada possa ser meramente um fenômeno secundário a um distúrbio mecânico ventricular discreto. Assim, nossas observações mostram que a disfunção autonômica não está causalmente associada à disfunção ventricular. A disautonomia cardíaca parece ser um fenômeno primário e pode ocorrer exclusivamente ou preceder distúrbios mecânicos ventriculares. Ou seja, a disfunção autonômica não é consequência da alteração contrátil crônica progressiva na cardiopatia chagásica. Diferentemente, uma hipótese alternativa sugere que a disfunção autonômica cardíaca seja um fenômeno secundário à disfunção ventricular, com base em estudos sobre pacientes chagásicos que mostraram, simultaneamente, ambos os distúrbios ou a alteração ventricular exclusiva²⁹, o que não permite estabelecer qualquer relacionamento causal entre esses distúrbios. Por outro lado, não se pode afastar a possibilidade de que as disfunções autonômica e contrátil possam influenciar uma a outra, considerando o importante inter-relacionamento entre as funções⁵.

De fato, em um prévio estudo correlativo, observamos que os distúrbios das funções contrátil, elétrica e autonômica ocorreram isoladamente ou associadamente em todas as formas da doença e que alguns pacientes chagásicos não mostraram qualquer distúrbio⁵. Além disso, os pacientes chagásicos com a forma indeterminada mostraram alteração contrátil do ventrículo direito, independentemente de disfunção autonômica⁹, disfunção parassimpática precedente à alteração sistólica ventricular esquerda¹², respostas deficientes vagais ao estresse ortostático e arritmia respiratória deprimida, associadas à função sistólica ventricular esquerda global preservada¹³. Ainda, a deficiência cronotrópica no teste de esforço parece ser sinal precoce de disfunção autonômica cardíaca, independentemente da função contrátil ventricular, em pacientes chagásicos com as formas indeterminada e cardíaca¹⁴. Em outro estudo, os chagásicos com a forma indeterminada exibiram função ventricular direita preservada em associação à reduzida variabilidade da frequência cardíaca e à disfunção diastólica ventricular esquerda, como fenômenos independentes²⁸.

Nosso estudo não foi longitudinal, assim, é impossível determinar algum relacionamento evolutivo entre as funções autonômica e mecânica do coração, no sentido de definir se uma influencia a outra e em qual extensão, no curso da doença. O número relativamente pequeno de indivíduos examinados em cada grupo não parece ter comprometido os resultados, tendo em vista que a análise estatística empregada foi a não paramétrica e que as diferenças e correlações encontradas foram seguramente significativas ou não significativas. Uma questão adicional é a possível baixa sensibilidade de a Doppler ecocardiografia convencional detectar discretas anormalidades ventriculares, em comparação ao Doppler tissular^{26,27}, considerando-se que a avaliação sob estresse não foi realizada. Ainda, a limitada avaliação da função diastólica com base em apenas algumas medidas ecocardiográficas pode não ter sido suficiente para

detectar alterações. No entanto, a avaliação Doppler ecocardiográfica apresenta boa precisão para os objetivos do presente trabalho^{9,12,13,19-25}.

Conclusão

A depressão pronunciada da modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca, mas com balanço vagossimpático preservado, foi observada nos pacientes chagásicos com cardiopatia, nas posições supina e ortostática. Maior DSFVE foi a única alteração ventricular, que se mostrou inversamente correlacionada com alguns índices de modulação autonômica. A observação da disfunção autonômica pronunciada em associação com a normalidade da maioria das variáveis ventriculares ecocardiográficas sugere a inexistência de relacionamento causal entre as funções autonômica

e ventricular, bem como o fato de a disautonomia ser realmente um fenômeno primário e poder preceder as alterações mecânicas ventriculares na evolução da cardiopatia chagásica crônica.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Daniel França Vasconcelos pela Universidade e Brasília.

Referências

- Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas' disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(5):603-12.
- Guerra-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J*. 2008;29(21):2587-91.
- Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):92-100.
- Junqueira Jr LF, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation. *Auton Neurosci*. 2002;97(1):59-67.
- Junqueira Jr LF. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(Suppl 3):64-9.
- Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(Suppl):48-60.
- Junqueira LF Jr, Gallo Junior L, Manço JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res*. 1985;18(2):171-8.
- Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Junqueira LF Jr, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic responses to handgrip in Chagas' heart disease. *Br Heart J*. 1986;55(2):204-10.
- Marin-Neto JA, Bromberg-Marin 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.
- Gallo L Jr, Morelo Filho J, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martins LE, Lima Filho EC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovasc Res*. 1987;21(12):922-7.
- Junqueira LF Jr. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23(11):1091-102.
- 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.
- Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(1):40-4;35-9.
- Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros V da C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas' disease patients. *Ann Noninvasive Electrodial*. 2006;11(1):3-11.
- Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdocimi M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1991;121(6 Pt 1):1727-34.
- Emdin M, Marin-Neto JA, Carpeggiani C, Maciel BC, Macerata A, Pyntia A, et al. Heart rate variability and cardiac denervation in Chagas' disease. *J Amb Monit*. 1992;5:251-7.
- 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.
- Vasconcelos DF, Junqueira LF Jr. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart disease. *J Electrocardiol*. 2009;42(3):281-9.
- Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease: a clinical and pathologic study. *Circulation*. 1980;62(4):787-99.
- Caeiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas' disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 1985;9(4):417-24.
- Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez J. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. *Brit Heart J*. 1985;53(3):298-309.
- Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(3):182-8.
- Viotti RJ, Vígliano C, Laucella S, Rococo B, Petti M, Bertocchi M, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas' disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004;90(6):655-60.
- Cianciulli TF, Lax JA, Saccheri MC, Papanoniou A, Morita LA, Prado NG, et al. Early detection of left ventricular diastolic dysfunction in Chagas' disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:18.

Artigo Original

25. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7.
26. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography.* 2001;18(2):131-6.
27. Barros MVL, Ribeiro ALP, Machado FS, Rocha MOC. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(1):36-40, 31-5.
28. 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.
29. Dávila DF, Inglessis G, Mazzei de Dávila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol.* 1998;66(2):123-7.
30. Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1998;66(2):129-31.
31. Carvalho JLA, Rocha AF, Nascimento FAO, Souza-Neto J, Junqueira Jr LF. Development of a Matlab software for analysis of heart rate variability. In: Baozong Y, Xiaofang T. (eds). In: Proceedings of the VI International Conference on Signal Processing. Beijing: IEEE Press; 2002. p. 1488-91.
32. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
33. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(1):88-101.
34. Correia D, Junqueira LF Jr., Molina RJ, Prata A. Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(6):772-80.
35. Carvalho JLA, Rocha AF, Santos I, Itiki C, Junqueira LF Jr., Nascimento FAO. Study on the optimal order for the auto-regressive time-frequency analysis of heart rate variability. In: 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Cancun: IEEE Press; 2003. p. 2621-4.
36. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
37. Lopes ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1983;16:206-12.
38. Oliveira JSM. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J.* 1985;110(5):1092-8.
39. Junqueira LF Jr, Beraldo PSS, Chapadeiro E, Jesus PC. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res.* 1992; 26(4):314-9.
40. Resende LAPR, Molina RJ, Ferreira BD, Carneiro AC, Ferreira LA, Dias da Silva VJ, et al. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: a time and frequency domain analysis approach. *Auton Neurosci.* 2007;131(1-2):94-101.