

ARTIGO ORIGINAL

## Variabilidade da frequência cardíaca: análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crónica, antes e após um programa de exercícios

Marcus Vinicius Amaral da Silva Souza\*, Carla Cristiane Santos Soares, Juliana Rega de Oliveira, Cláudia Rosa de Oliveira, Paloma Hargreaves Fialho, Danton M. Cunha, Delma M. Cunha, Daniel A. Kopiler, Bernardo Rangel Tura, Ademir Batista da Cunha

*Instituto Nacional de Cardiologia, Setor de Reabilitação Cardíaca, Rio de Janeiro, Brasil*

Recebido a 28 de julho de 2011; aceite a 11 de outubro de 2012

Disponível na Internet a 23 de fevereiro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Doença de Chagas;  
Reabilitação  
cardíaca;  
Variabilidade da  
frequência cardíaca

**Resumo** A doença de Chagas (DC) é uma infeção causada pelo flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitida por insetos do género *Triatoma*.

Estudos têm demonstrado o resultado benéfico da prática de exercícios em portadores de insuficiência cardíaca (IC), o seu efeito de redução do tónus simpático e o aumento do tónus parassimpático relacionado com a redução dos níveis de epinefrina e noraepinefrina. Este estudo teve como objetivos: detetar pacientes com cardiopatia chagásica crónica (CCC) com disautonomia através do Holter 24 h, a função autonómica após reabilitação, a redução dos níveis de SDNN/d e um aumento dos níveis de pNN50/d e pNN50/noite, bem como de rMSSD/d e noite. Foi feita uma intervenção tipo antes e depois com avaliação dos índices de domínios do tempo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) antes e ao final do programa de exercícios. Foram estudados 18 pacientes, sendo cinco homens, com CCC e idade média de  $57,33 \pm 9,73$  anos, no ambulatório de DC do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) entre abril de 2009 e novembro de 2010. Os exercícios foram: atividade aeróbica em esteira rolante e exercícios contrarresistidos com duração de 60 min e frequência de três vezes por semana. Os valores de SDNN, pNN50 e rMSSD avaliados mostram-se quase inalterados sem significância estatística ( $p > 0,05$ ). Concluímos que os valores dos parâmetros de VFC em portadores de CCC não se alteraram antes e após a intervenção com um programa de reabilitação cardíaca de seis meses.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [souza.mv@globo.com](mailto:souza.mv@globo.com) (M.V. Amaral da Silva Souza).

**KEYWORDS**

Chagas disease;  
Cardiac  
rehabilitation;  
Heart rate variability

### Heart rate variability: Analysis of time-domain indices in patients with chronic Chagas disease before and after an exercise program

**Abstract** Chagas disease (CD) is an infection caused by the protozoan flagellate *Trypanosoma cruzi*, and transmitted by insects of the genera *Triatoma*, *Rhodnius* and *Panstrongylus*. The heart is affected to varying degrees by inflammatory and destructive lesions in atrial and ventricular myocardial fibers. Several studies have demonstrated the benefits of exercise in patients with congestive heart failure (CHF), including reduced sympathetic tone and increased parasympathetic tone, the result of reduced epinephrine and norepinephrine levels, both at rest and during exercise, including at submaximal levels. It has been hypothesized that the increase in sympathetic arousal during exercise improves peripheral muscle metabolism.

**Objectives:** The objectives of this study were to select patients with chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) with dysautonomia on 24-h Holter monitoring, assess autonomic function after rehabilitation, and determine whether it resulted in reduced daytime levels of SDNN and increased daytime and nighttime levels of pNN50 and rMSSD.

**Methods:** We analyzed time-domain indices of heart rate variability through 24-h Holter monitoring before and after a supervised exercise program. We studied 18 CCC patients (five men), mean age  $57.33 \pm 9.73$  years, followed at the CD outpatient clinic of the National Institute of Cardiology and IPEC/Fiocruz in Rio de Janeiro, Brazil, between April 2009 and November 2010. The following tests were used to assess the severity of CCC: clinical examination, functional evaluation by cardiopulmonary stress testing, electrocardiogram and conventional Doppler echocardiography. The exams were performed within a month of the start and end of the exercise program, which consisted of 60-min sessions of aerobic exercise on a treadmill and resistance training three times a week for six months. The goal was to reach the patients' heart rate target zone during training, and their rating of perceived exertion was assessed by the modified Borg scale.

**Results:** There were no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) in SDNN, pNN50 and rMSSD, probably due to the large standard deviation observed, patients' poor adherence to the program and their low socioeconomic status, resulting in a small sample, and the short duration of the program.

**Conclusion:** Heart rate variability parameters in patients with CCC did not undergo statistically significant changes after a six-month cardiac rehabilitation program.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença de Chagas (DC) é uma infecção causada pelo protista cinetoplástida flagelado *Trypanosoma cruzi* e transmitida por insetos da família dos Reduvidos pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. As formas mais importantes de transmissão da DC ainda são as vetoriais; contudo, apresentam também importância epidemiológica a transmissão transfusional e a transmissão congênita<sup>1</sup>.

Na década de 80 do século XX, a doença atingia cerca de 18-20 milhões de indivíduos nas áreas endêmicas da América Latina. Dados recentes da OMS (2002), divulgados após encontro de especialistas na Argentina em 2002, indicam a existência de 16-18 milhões de infetados pelo *T. cruzi*. Contudo, em publicação recente, Dias (2007) estima este número em 12-14 milhões de indivíduos na América Latina, sendo ainda encontrados indivíduos contaminados em países da Europa e da América do Norte<sup>2</sup>.

A fase aguda é geralmente assintomática e tem uma incubação de uma semana a um mês após a picada. No local da picada pode desenvolver-se uma lesão volumosa com local eritematoso e edemaciado, o chagoma. Outros sintomas possíveis são febre, linfadenopatia, anorexia,

hepatoesplenomegalia, miocardite e, mais raramente, meningoencefalite, na medida em que os tripanosomas vão desaparecendo da circulação sanguínea, tornando o exame direto do sangue periférico negativo para estes, e que os anticorpos antitripanosoma (IgG) se vão estabelecendo na circulação, podendo considerar que a DC está a passar para o período de cronicidade<sup>3</sup>.

O caso crônico permanece assintomático durante 10 a 20 anos. No entanto, neste período, o parasita reproduz-se continuamente em baixos números, causando danos irreversíveis em órgãos como o sistema nervoso e o coração. O resultado é aparente após uma ou duas décadas de progressão, com aparecimento gradual de demência, cardiopatia, ou dilatação do trato digestivo, devido à destruição da inervação das células musculares destes órgãos. Neste estágio, a doença é frequentemente fatal, mesmo com tratamento, geralmente devido à insuficiência cardíaca.

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado com eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde. Em doenças como hipertensão arterial<sup>4-6</sup>, IAM, insuficiência coronariana<sup>7</sup> e

aterosclerose<sup>8</sup>, os índices de VFC encontram-se reduzidos. A prática regular de atividade física tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal devido às adaptações fisiológicas ocorridas pelo aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta. Assim, a elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares.

## Objetivos

- Avaliar a evolução da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes chagásicos submetidos a um programa de seis meses de exercícios.
- Avaliar se há redução dos níveis de SDNN/d e um aumento dos níveis de pNN50/d e pNN50/noite, bem como de rMSSD/d e noite.

## Métodos

Selecionamos 50 pacientes do ambulatório de Cardio-Chagas do Instituto Nacional de Cardiologia e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, que atendem exclusivamente pacientes portadores de DC com pelo menos dois métodos sorológicos positivos para esta enfermidade.

Todos os indivíduos foram esclarecidos quanto aos procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

### Critérios de inclusão

1. Homens e mulheres com idade entre 21 e 75 anos.
2. Sorologia positiva para DC pelos métodos de ELISA e hemaglutinação indireta.
3. Portadores de DC que não se utilizam de tratamento com benzonidazol.
4. Condição socioeconômica de deslocamento ao Instituto Nacional de Cardiologia na frequência de três vezes por semana durante seis meses.

### Critérios de exclusão

1. Portadores de marcapasso cardíaco.
2. Tratamento com células tronco.
3. Comorbidades que inviabilizam a realização do programa de exercícios como:
  - a. Hipertensão arterial grave (PAS  $\geq$  180 mmHg e PAD  $\geq$  110 mmHg).
  - b. Diabetes melitus descompensada.
  - c. Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em classe funcional IV (NYHA)
  - d. Insuficiência renal crônica com creatinina sérica  $>$  2,0 mg/dL
  - e. Anemia com hemoglobina  $<$  10 g/100 mL ou hematócrito  $<$  30%.
  - f. Contagem de plaquetas  $<$  120 mil/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 1** Características clínicas da população do estudo

Variáveis	População do estudo
Sexo (m/f)	5/13
Idade (anos)	57,3 $\pm$ 9,7
Altura (cm)	159,4 $\pm$ 9,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 $\pm$ 4,1

- a. Incapacidade de fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido
- b. Impossibilidade de realizar o Holter 24h.
- c. Alteração ortopédica que impossibilitasse a realização de atividade em esteira rolante ou cicloergômetro.

Foram respeitadas, no presente trabalho, as recomendações da OMS, da Declaração dos Direitos de Helsinquia e a Resolução 196/96 CONEP. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

As características clínicas da população estudada podem ser observadas na [Tabela 1](#).

### Seleção de pacientes

Neste estudo, os indivíduos pertencentes à população amostrada no inquérito sorológico para DC na forma crônica (hemaglutinação e imunofluorescência indireta para Chagas) em acompanhamento no ambulatório de cardiopatia chagásica (CC) do Instituto Nacional de Cardiologia foram encaminhados ao Serviço de Reabilitação Cardíaca sequencialmente e respeitando os critérios de inclusão e exclusão após uma anamnese e exame físico completos.

### Base de dados padronizada de exames complementares

**Exames laboratoriais.** Hemograma, glicemia, creatinina, ácido úrico sérico, colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos, potássio sérico, proteínas totais e fracionadas, dosagem de BNP, exame parasitológico de fezes para afastar principalmente esquistossomose Mansonii, urinalise para elementos anormais e sedimento;

### Avaliação radiológica.

**Eletrocardiografia de repouso.** Os eletrocardiogramas de repouso foram analisados segundo o código de Minnesota<sup>9</sup>.

Os traçados foram classificados como *normal*, *limitrofe* ou *anormal*.

### Prova de esforço cardiopulmonar.

**Ecocardiografia bidimensional com Doppler intracavitário.** Utilizamos técnica ecocardiográfica convencional (equipamento disponível no Serviço de Ecocardiografia) com especial atenção para os cortes transversais ao nível do eixo menor do VE, longitudinal subcostal, e apical, quando os diferentes segmentos miocárdicos forem visualizados, permitindo a análise da dinâmica segmentar do músculo cardíaco;

**Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua por 24h (Holter).** Realizado em períodos consecutivos que variaram entre 23 h e 5 min e 25 h e 45 min (média de 24 h e 15 min), períodos em que se mantiveram nas suas atividades habituais. Utilizamos para o procedimento o sistema de

**Tabela 2** Definição dos índices do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca

Índices	Unidade	Definição
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 min
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 min
rMSSD	ms	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente

gravação digital CARDIOFLASH+ da CARDIOS, com registro de três derivações simultâneas. Para análise da gravação, foi utilizado o CARDIOMANAGER 5.0 da CARDIOS para qualificação e impressão de dados, que foram interpretados pelo Serviço de Arritmia do INC.

Os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram analisados em domínio de tempo, de acordo com os parâmetros observados na Tabela 2.

Os índices de VFC foram detetados e analisados, considerando o período das 13 às 17 h como um período de predomínio do SNA simpático e o período das 2 às 6 h como um período de predomínio do SNA parassimpático.

## Programa de exercícios

O programa de exercícios foi realizado três vezes por semana, durante uma hora, compreendendo:

A. Trinta min de exercícios aeróbicos em esteiras ergométricas da marca Inbrasport 2000®, divididos em três fases respectivamente:

- Cinco min de aquecimento, com aceleração progressiva da velocidade;
- Vinte min de esforço buscando o treinamento dentro da zona alvo de frequência cardíaca, associando a sensação subjetiva de esforço pela escala de *Borg* modificada, mantendo a intensidade do esforço entre moderado e moderado/intenso;
- Cinco min de desaceleração, até a parada total do ergômetro.

B. Vinte min de exercícios contrarresistência para os principais grupos musculares, com programação realizada de forma empírica, com duas séries de 10 repetições para cada um dos principais grupos musculares, e a carga a ser aplicada deverá ser equivalente a 70% do valor do teste de uma Repetição Máxima (RM), teste esse que tem como objetivo encontrar a carga máxima com que o indivíduo conseguiria realizar apenas uma repetição de determinado exercício.

C. Dez min finais envolvendo exercícios de flexibilidade dos principais grupos musculares. A zona alvo de frequência cardíaca delimita uma intensidade eficaz de treinamento e condicionamento, dentro de uma margem de segurança para a realização do exercício aeróbio. A zona alvo é estabelecida através do TECP, sendo compreendida entre 5 e 15% acima do limiar anaeróbio, também conhecido como limiar de lactato ou 1.º limiar ventilatório, até 10% abaixo do ponto de compensação respiratória.

Este é um estudo observacional tipo ensaio clínico antes e depois. Os dados foram descritos como média e desvio padrão ou porcentagem e foram analisados usando um modelo de efeitos mistos considerando um efeito fixo para fase e período e um efeito aleatório para fase, período e paciente. A análise estatística foi feita através do *software R* versão 2.12.1, desenvolvido pela Core Team (Viena, Áustria). Para inferência, foi usado o teste ANOVA Bivariada de efeito misto. Foi considerado uma diferença significativa de cinco e um desvio padrão de 13,8 e, portanto, eram necessários 23 pacientes para garantir confiança de 95% e poder de 60%.

## Resultados

Reunimos 50 pacientes com CCC, dos quais 18 foram selecionados para ingressarem num único grupo. Foram excluídos 32 pacientes seguindo os critérios de exclusão descritos na metodologia acima.

Inicialmente, estes 50 pacientes foram convocados para realizarem o exame de Holter de 24 h; desses, 20 realizaram o exame conforme as orientações dadas, tornando elegíveis para o estudo; 25 não compareceram para a realização do exame, mesmo após sucessivas convocações, sendo considerados desistentes; e cinco não puderam participar no estudo por serem portadores de marcapasso. Os outros dois tiveram de ser excluídos do estudo devido à alterações ortopédicas que os impossibilitavam de desenvolver atividade na esteira rolante ou cicloergômetro. Ressaltamos que os pacientes foram classificados de acordo com a classificação funcional da NYHA em classe II e III.

Quanto à cor, observamos a presença de seis pacientes (33,3%) de cor negra e 12 (66,7%) de outras cores.

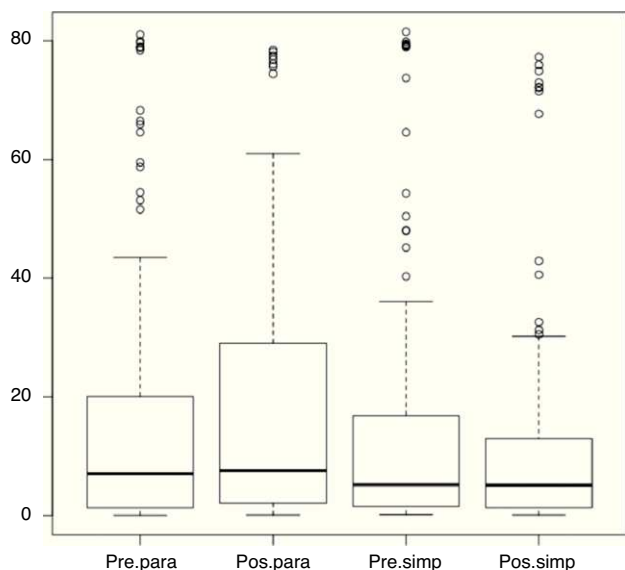
A média de idade dos pacientes foi de  $57,33 \pm 9,73$  anos. A Tabela 2 mostra as características encontradas neste estudo.

O eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma bidimensional com Doppler *color*, foram realizados nos 18 pacientes; porém, houve uma perda em 3 (16,6%).

Encontramos 3 (20%) pacientes com ECG normal e 8 (53,3%) com bloqueio de ramo direito (BRD), sendo esta a alteração eletrocardiográfica predominante na nossa população. Outras alterações eletrocardiográficas encontradas, porém sem predomínio nítido, foram: alterações inespecíficas da repolarização ventricular, hemibloqueio anterior esquerdo, bradicardia sinusal e extrassístoles supraventriculares.

Em relação ao ecocardiograma, 13 (86,7%) apresentaram fração de ejeção (FE) pelo método de Simpson maior que 50% e apenas 2 (13,3%) apresentaram FE menor que 50%.

Considerando que o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é dividido em SNA simpático e SNA parassimpático onde



**Figura 1** Distribuição de pNN50 encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em períodos simpático (Simp.) e parassimpático (Para).

**Tabela 3** Valor de pNN50 e desvio padrão referente às fases pré e pós-reabilitação e respectivos períodos

Fase	Período	Média/desvio padrão
Pré	Para	16,1 ± 22,4
Pós	Para	17 ± 20,6
Pré	Simp	14,4 ± 21,3
Pós	Simp	11,8 ± 18,3

Para: parassimpático; Pós: pós-reabilitação; Pré: pré-reabilitação; Simp: simpático.

observamos a ativação adrenérgica e colinérgica respectivamente, as figuras a seguir foram divididos em dois momentos: simpático das 13 às 17h e parassimpático das 2 às 6h.

Na **Figura 1**: distribuição de pNN50 encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em períodos simpático (Simp.) e parassimpático (Para), observa-se que a mediana não sofreu alteração significativa de posicionamento na comparação entre as fases (pré x pós), independente do período (simpático x parassimpático).

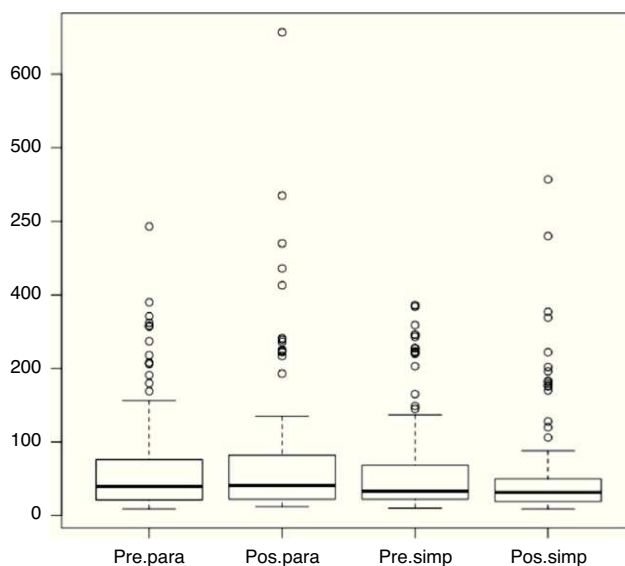
Posteriormente, na **Tabela 3**, foram demonstradas as análises das medidas de pNN50 obtidas na fase pós-reabilitação.

Observa-se que a média nas fases pré e pós reabilitação dos valores de pNN50 se mostram quase inalteradas, não obtendo significância estatística ( $p > 0,05$ ).

Abaixo encontra-se a Tabela com a média e o desvio padrão observados no estudo e a análise das medidas de

**Tabela 4** Análise das medidas de rMSSD pós-reabilitação e no período simpático

rMSSD	Valor estimado	Erro padrão	Valor de t	Valor de p
Período pós	3,171733	10,003312	0,3170683	0,07513279
Período Simp.	-9,964565	6,838052	-1,4572228	0,1457007



**Figura 2** Distribuição de rMSSD encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático.

**Tabela 5** Valor de rMSSD e desvio padrão referente às fases pré e pós-reabilitação e respectivos períodos

Fase	Período	Média/desvio padrão
Pré	Para	65,2 ± 69,5
Pós	Para	74,5 ± 92,8
Pré	Simp	60,7 ± 66,5
Pós	Simp	55,1 ± 71

Para: parassimpático; Pós: pós-reabilitação; Pré: pré-reabilitação; Simp: simpático.

rMSSD pós-reabilitação e no período simpático (**Tabelas 4 and 5**).

Na **Figura 2**: Distribuição de rMSSD encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático; observa-se que a mediana não sofreu alteração significativa de posicionamento na comparação entre as fases (pré x pós), independente do período (simpático x parassimpático).

Posteriormente, na **Tabela 5** observa-se o valor de rMSSD e desvio padrão referente às fases pré e pós reabilitação e seus respectivos períodos. Nota-se que a média nas fases pré e pós reabilitação dos valores de rMSSD se mostram quase inalteradas, não obtendo significância estatística ( $p > 0,05$ ).

Veja abaixo, na **Tabela 6**, a análise das medidas de SDNN pós-reabilitação e no período simpático.

Na **Figura 3**: distribuição de SDNN encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático; observa-se que a mediana não sofreu alteração significativa de posicionamento na comparação entre as



**Tabela 6** Análise das medidas de SDNN pós-reabilitação e no período simpático

SDNN	Valor Estimado	Erro Padrão	Valor de t	Valor de p
Período pós	2,782242	6,505607	0,4276683	0,6690821
Período Simp.	3,717601	4,049713	0,9179912	0,3590788

**Tabela 7** Valor de SDNN e desvio padrão referente às fases pré e pós reabilitação e respetivos períodos

Fase	Período	Média/desvio padrão
Pré	Para	81,4 ± 46,5
Pós	Para	84,8 ± 51,6
Pré	Simp	85,5 ± 42,2
Pós	Simp	85,2 ± 48,1

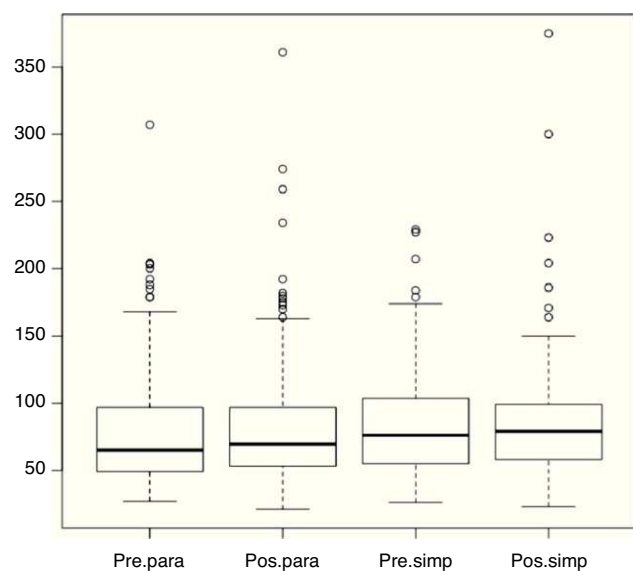
Para: parassimpático; Pós: pós-reabilitação; Pré: pré-reabilitação; Simp: simpático.

fases (pré x pós), independente do período (simpático x parassimpático).

Posteriormente, na Tabela 7 foram demonstrados os valores de SDNN e desvio padrão referente às fases pré e pós-reabilitação e os respetivos períodos.

## Discussão

A doença de Chagas, responsável pelo grande número de mortes súbitas na América Latina, representa quase um modelo da desnervação cardíaca intrínseca. Sob este aspeto, a doença pode ser considerada um verdadeiro modelo experimental para a avaliação do controlo autónomo no homem.

**Figura 3** Distribuição de SDNN encontrados na fase pré e pós-reabilitação, divididos em período simpático e parassimpático.

## Reabilitação cardíaca

Em trabalhos realizados relacionando atividade física com portadores de miocardiopatia, podemos evidenciar os benefícios adquiridos com prática regular de exercícios. Muitos benefícios da atividade física para pacientes com ICC foram documentados, tais como: Keteyian et al.<sup>10</sup> evidenciaram melhorias na capacidade física (aumento de 10 a 30% da capacidade física máxima); Belardinelli et al.<sup>11</sup> evidenciaram como resultado melhorias na qualidade de vida nos pacientes<sup>12,13</sup>, evidenciaram os níveis séricos de catecolaminas, e Piepoli et al.<sup>14</sup> observaram diminuição na morbidade e reinternação. Os exemplos clássicos são as reduções em todas as causas de mortalidade e melhorias na função cardíaca de repouso.

## Reabilitação cardíaca em cardiopatia chagásica crónica

A proposta deste estudo foi avaliar a evolução da variabilidade da frequência cardíaca em portadores de cardiopatia chagásica crónica (CCC) ao longo de 6 meses, estando estes submetidos a um programa de reabilitação cardíaca. Programa este que pode atuar de forma coadjuvante à terapia medicamentosa.

Na nossa casuística, a idade média foi de 57,3 anos e teve maior predomínio de mulheres. Assim, a nossa amostra foi representada por indivíduos de uma faixa etária maior, portanto, com um perfil de maior risco. O predomínio feminino na amostra estudada não influenciou a interpretação dos resultados.

Sousa et al.<sup>15</sup> tiveram como objetivo no seu estudo investigar a associação entre parâmetros da VFC (SDNN, rMSSD e pNN50) e o nível de atividade física em pacientes com DC e um grupo controlo. Além disso, foi investigada a associação entre atividade física habitual e VFC em indivíduos hígidos e em população chagásica usando o IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física), instrumento que avalia o nível de atividade física independente do contexto em que foi realizada, sendo computadas atividades ocupacionais, de lazer e de vida diária. Os resultados obtidos concluíram que o nível de atividade física habitual se correlacionou significativamente com os índices de VFC em indivíduos saudáveis. Por outro lado, não foi observada nenhuma relação entre tais variáveis em população chagásica, sugerindo que a disautonomia presente nesses indivíduos poderia interferir na correlação entre nível de atividade física e índices de VFC. Resultado semelhante foi observado no nosso, em que também não foi evidenciado resultado significativo nos parâmetros dos índices temporais de VFC ao longo do programa de exercícios.

Oliveira e Pedrosa<sup>16</sup> analisaram a resposta ventilatória durante o exercício em pacientes portadores de CCC,

usando a classificação de Los Andes. Os resultados indicam que a deterioração progressiva da resposta ventilatória entre pacientes com cardiopatia chagásica crônica durante o exercício é mais evidente quando a capacidade funcional máxima (VO<sub>2</sub>) é reduzida do que quando as mudanças estão relacionadas com a classificação de Los Andes. Montes de Oca et al.<sup>17</sup> avaliaram o metabolismo muscular periférico e características estruturais em pacientes com doença de Chagas avançada e se estavam relacionados com o desempenho do exercício. Os resultados indicaram que os pacientes com DC avançada têm diminuição da capacidade oxidativa e uma mudança para o metabolismo anaeróbico do músculo esquelético. Eles também sugerem que as anormalidades musculares estão relacionadas com o fornecimento de oxigênio, que é provavelmente reduzido em parte pela microvasculatura muscular anormal. Oliveira et al.<sup>18</sup> compararam as trocas gasosas em repouso e durante exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e pacientes saudáveis agrupados de acordo com a classificação de Los Andes. Os resultados mostraram que a capacidade funcional dos pacientes na fase inicial da cronificação da DC (acometimento cardíaco) é maior do que a de pacientes em fase avançada e mostra uma diminuição que segue a perda no desempenho cardíaco hemodinâmico. Mady et al.<sup>19</sup> objetivaram caracterizar a capacidade funcional em pacientes assintomáticos com doença de Chagas e com função ventricular esquerda normal. Os resultados mostraram que pacientes assintomáticos com doença de Chagas, embora apresentando função ventricular sistólica esquerda normal em repouso, apresentam um prejuízo significativo da capacidade funcional durante o exercício.

Já foi demonstrado por Lima et al.<sup>20</sup> num ensaio clínico prospectivo e randomizado que um treinamento físico de 12 semanas pode melhorar a capacidade física e é relacionada com a qualidade de vida em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica em comparação com um grupo 1 (controle) inativo e também chagásico. Embora os autores não medissem o consumo máximo de oxigênio diretamente e incluíssem apenas um número limitado de pacientes sobre um curto prazo de acompanhamento, foi demonstrado um aumento do tempo de exercício e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 min, acréscimo do consumo de oxigênio calculado e melhora na análise da qualidade de vida em cardiopatas chagásicos crônicos, tornando-se um avanço na investigação do manejo da cardiomiopatia desta doença importante e negligenciada. Lima et al. não só demonstram que o treinamento físico é eficaz, mas também que é viável e sem eventos adversos significativos. Mesmo no contexto imparcial de resultados de mortalidade e resultados positivos para avaliação da qualidade de vida no estudo HF-ACTION, os pontos fortes deste são atrativos, considerando os mecanismos específicos envolvidos na fisiopatologia da miocardiopatia chagásica crônicos.

No nosso estudo foi realizada a avaliação dos índices de domínio de tempo da VFC através do Holter 24 h antes e após o programa controlado de exercícios. Os resultados obtidos neste estudo mostram que, através da análise estatística, os valores de SDNN, pNN50 e rMSSD avaliados se mostram quase inalterados, não obtendo significância estatística ( $p > 0,05$ ), provavelmente pelo grande desvio padrão observado, baixa adesão ao programa pelos pacientes, assim

resultando numa amostra pequena, ou pelo curto espaço de tempo a que foi submetido o programa.

## Variabilidade da frequência cardíaca

Na cardiomiopatia hipertrófica, supõe-se que a captação neuronal de norepinefrina esteja comprometida em função de uma diminuição da densidade de receptores beta, Ianni e Mady<sup>21</sup>.

A avaliação da VFC também tem sido bastante utilizada com o objetivo de diagnosticar tanto desordens fisiológicas como psicológicas, Lopes et al.<sup>22</sup>. Um grupo de pesquisadores estudou se a relação entre autoavaliações de ansiedade ou *stress* emocional e componentes da variabilidade da frequência cardíaca que avaliam o sistema nervoso parassimpático são independentes da personalidade e aptidão cardiorrespiratória<sup>8</sup>. Houve uma relação inversa entre a percepção do *stress* emocional durante a semana de treinamento e a normalização do componente HF da VFC ( $p = 0,038$ ). Essa relação foi independente da idade, sexo, ansiedade e aptidão cardiorrespiratória. Foi concluído que a modulação vagal no período pareceu ser sensível à experiência recente de estresse emocional persistente, independente do nível de aptidão física de uma pessoa e disposição para experimentar a ansiedade. Em medicina do desporto, por exemplo, é geralmente utilizada para avaliar as adaptações relacionadas com treinamento de resistência, Neves et al.<sup>23</sup>, e exercício, Lauria-Pires et al.<sup>24</sup>.

A diferença na VFC entre indivíduos treinados e não treinados tem sido amplamente investigada. Tanto as variáveis no domínio do tempo como no domínio da frequência estão mais altas em indivíduos treinados comparados a sedentários, indicando que a VFC é mais alta nesses indivíduos.

Avaliando os índices RMSSD, VLF, LF, HF, um grupo de pesquisadores não encontrou diferenças significantes durante o repouso entre homens saudáveis sedentários e pacientes com HA e IAM ativos, sugerindo efeito da atividade física sobre a modulação autonômica desses doentes, Ribeiro e Rocha<sup>25</sup>. Tal efeito também foi proposto por outros pesquisadores, ao analisarem o índice RMSSD em repouso de coronariopatas ativos e indivíduos saudáveis, em que diferenças significantes também não foram encontradas, Kropf et al.<sup>26</sup>. Além disso, esses índices também permitem verificar a influência de fatores como idade, Menezes et al.<sup>27</sup>, sexo, Resende et al.<sup>28</sup> e exercício, Simões et al.<sup>29</sup>, sobre o controle autonômico.

## Variabilidade da frequência cardíaca e doença de Chagas

Sartori et al.<sup>30</sup> tiveram como objetivo 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  $55,07 \pm 10,75$  anos, e 34 na crônica, 8 do sexo masculino, idade média de  $57,46 \pm 11,59$  anos) e um grupo controle de 24 pacientes (7 do sexo masculino, idade média de  $48,50 \pm 13,93$  anos).

Obtidas as variáveis de todos os indivíduos através do Holter 24 h (SDNN, SDNN index e SDANN, rMSSD, pNN50, LF e HF), utilizou-se a análise de variância como teste estatístico.

Para o SDNN, o índice de SDANN e o HF não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,05$ ). Uma diferença estatística foi encontrada entre o grupo controle e o grupo de pacientes chagásicos (indeterminado e crônico) em 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.

Resende et al.<sup>28</sup> avaliaram a função autonômica cardíaca em pacientes chagásicos residentes em área endêmica, por meio da análise computadorizada da variabilidade da frequência cardíaca, 28 pacientes idosos chagásicos na forma indeterminada, 28 pacientes idosos não chagásicos e 28 adultos jovens. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às dimensões sistólica e diastólica e função sistólica do ventrículo esquerdo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à duração média do intervalo RR. Quanto à variância, desvio padrão, coeficiente de variação e ao pNN50, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo jovem e os idosos, mas não entre os grupos idosos. Concluíram que, no estado basal, os grupos idosos chagásicos e não chagásicos não diferiram quanto à modulação autonômica cardíaca no domínio do tempo.

Outro aspecto importante a ressaltar está na denervação intrínseca do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas, fato já observado nos primeiros estudos sobre a DC no Brasil. Köberle, pioneiro estudioso do SNA em chagásicos, adotou nos anos 50 a técnica da contagem neuronal, registando redução numérica das células nervosas parassimpáticas e considerando, assim, a cardiopatia chagásica «parassimpaticopriva» com predomínio do simpático, Köberle<sup>31</sup>.

Em estudos de necropsia, Köberle<sup>32,33</sup> e Mott<sup>34</sup> demonstraram lesões do sistema nervoso intracardíaco de pacientes chagásicos e observaram que as estruturas nervosas do coração podem ser acometidas de forma difusa, algumas vezes instalando-se de maneira focal, nem sempre regular.

Tafuri e Raso<sup>35</sup>, em estudo experimental, demonstraram os danos provocados pela doença de Chagas ao sistema nervoso simpático e parassimpático: as lesões ganglionares encontradas envolvem o gânglio como um todo ou apenas parte dele, afetando as fibras nervosas intra e extraganglionares.

Mais tarde, Amorim et al.<sup>36</sup>, em estudos farmacológicos e hemodinâmicos, vão indicar, em pacientes chagásicos, crônicos, que o sistema nervoso simpático também parece comprometido e tornam evidente a necessidade de novos estudos para avaliar os neurônios simpáticos de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Nesse aspecto, outras doenças que também afetem o SNA podem comprometer suas manifestações clássicas, quando os seus portadores são submetidos ao exercício físico, como por exemplo a polineuropatia amiloidótica familiar.

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), também conhecida em Portugal como «mal dos pezinhos» é uma amiloidose sistêmica de herança autossômica dominante, cujo quadro clínico é caracterizado por uma polineuropatia sensitivo-motora ascendente e por disautonomia.

Observa-se nessa condição uma redução da densidade das fibras nervosas do SNA, como observado por Sousa et al.<sup>37</sup>. Essas observações tornam pertinente estudos mais amplos envolvendo ambas as condições citadas, num programa prolongado de treinamento físico sob supervisão.

Cunha et al.<sup>38</sup> avaliaram o envolvimento do SNA na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Analisaram 75 pacientes distribuídos através da classificação de Los Andes em 4 grupos (IA, IB, II e III). Realizou dosagem de norepinefrina na urina de 24h coletada de 52 pacientes com cardiopatia chagásica (69%), 12 pacientes cardiopatas de outras etiologias (classe IV NYHA), sendo este o grupo controle, e 10 indivíduos normais. Também realizou Holter 24h em 56 pacientes (74,6%) para análise da VFC, sendo os parâmetros distribuídos de acordo com a classificação de Los Andes e classificação de Lown. Os níveis de norepinefrina foram significativamente maiores ( $p=0,0001$ ) no grupo controle (cardiopatas não chagásicos) do que no grupo III (CCC). Observou-se diminuição da VFC nos pacientes chagásicos, porém sem relação com a classe funcional. Concluiu-se que os níveis de norepinefrina dos pacientes chagásicos em fase avançada de comprometimento cardíaco (grupo III) não se elevam como na cardiopatia de outras etiologias com semelhante grau de comprometimento cardíaco, refletindo um provável acometimento nervoso simpático. A VFC apresentou-se diminuída, porém um dos índices que refletem o parassimpático (rMSSD dia e noite) mostrou-se elevado no grupo de pacientes portadores de arritmias complexas.

## Conclusão

Os valores dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca (SDNN, rMSSD e pNN50) em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica neste estudo não se alteraram com significância estatística, antes e após a intervenção com um programa de reabilitação cardíaca de seis meses de duração.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Silveira AC, Rezende DF. Epidemiologia e controle da transmissão vetorial da doença de Chagas no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1994;27 Suppl III:11–22.
2. Dias JC. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saude Publica.* 2007;23 Suppl 1:S13–22.
3. Soriano Arantes A, Muñoz Gutierrez J, Vergés Navarro M, et al. Prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population in a primary health centre in Barcelona (Spain). *Acta Trop.* 2009;112:228–30.
4. Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83:165–8.
5. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9:76–80.



6. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, et al. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J*. 2002;143:808–13.
7. Karas M, Laroche P, LeBlanc RA, et al. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:97–104.
8. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, et al. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol*. 2000;37:121–33.
9. Rose GB, Blackburn H, Gillium RF, et al. Cardiovascular survey methods. World Health Organization, Monograph series, 56. 1982.
10. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:1051–7.
11. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173–82.
12. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;93:210–4.
13. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 2000;283:3095–101.
14. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al., ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189.
15. Sousa L, Botoni FA, Britto RR, et al. Six-minute walk test in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;125:139–41.
16. Oliveira FP, Pedrosa RC. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:280–4.
17. Montes de Oca M, Torres SH, Loyo JG, et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest*. 2004;125:1306–14.
18. Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75:481–98.
19. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail*. 2000;6:220–4.
20. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:866–73.
21. Ianni BM, Mady C. The indeterminate form of Chagas' disease. Myths vs facts. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68:147–8.
22. Lopes FL, Pereira FM, Reboredo MM, et al. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11:113–9.
23. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo Jr L, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:491–9.
24. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-Trypanosoma cruzi nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63:111–8.
25. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas' disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31:301–14.
26. Kropf SP, Azevedo N, Ferreira LO. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2000;5:347–65.
27. Menezes Jr S, Queiroz CFM, Carzola FP, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. *Reblampa*. 2000;13:139–42.
28. de Resende LA, Carneiro AC, Ferreira BD, 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;36:703–6.
29. Simões MV, Soares FA, Marin-Neto JA. Severe myocarditis and esophagitis, during reversible long standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. *Int J Cardiol*. 1995;49:271–3.
30. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, et al. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:177–9.
31. Köberle F. Cardiopathia parasymphaticopriva. *Münch Med Wochenschrift*. 1959;101:1308–10.
32. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut*. 1963;4:399–405.
33. Köberle F, Costa RB, Oliveira JS. Patologia da moléstia de Chagas. *Med*. 1972;5:5–45.
34. Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic chagas' myocarditis. *Circulation*. 1965;31:273–86.
35. Tafuri WL, Raso P. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomíase. *O Hospital*. 1962;62:1324–42.
36. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, et al. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation*. 1968;38:289–94.
37. Sousa MM, Saraiva MJ. Neurodegeneration in familial amyloid polyneuropathy: from pathology to molecular signaling. *Prog Neurobiol*. 2003;71:385–400.
38. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, et al. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol*. 2003;22:29–52.