

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada por hipertrofia ventricular primária, não decorrente de doenças cardíacas ou sistêmicas que justifiquem o aparecimento de tais alterações^{1,2}. O critério utilizado para o diagnóstico é a espessura máxima ventricular maior ou igual a 15 mm¹. Apresenta prevalência em torno de 1:500 na população geral adulta³, podendo ocorrer em indivíduos de qualquer faixa etária, sem haver preponderância de qualquer dos sexos¹.

A hipertrofia ventricular, própria da doença, apresenta padrão e extensão variáveis entre os pacientes e acomete predominantemente o ventrículo esquerdo (VE), preferencialmente o septo interventricular. O VE apresenta na maioria dos casos uma cavidade pequena, com função sistólica hiperdinâmica; a parede ventricular é anormalmente rígida, o que determina prejuízo do enchimento ventricular e da função diastólica².

Histologicamente, observa-se hipertrofia miocárdica, extensa desorganização das bandas musculares, desarranjo da arquitetura miofibrilar das células e áreas de fibrose². O aspecto é heterogêneo, sendo encontradas áreas de células intensamente desorganizadas, entremeadas em regiões de miócitos relativamente normais, a não ser pela hipertrofia².

Essa doença do sarcômero é determinada por herança mendeliana autossômica dominante em cerca de 60% dos casos⁴, havendo ainda as formas esporádicas, provavelmente decorrentes de mutações espontâneas.

Trata-se de doença bastante heterogênea sob vários aspectos, incluindo grau e extensão da hipertrofia ventricular, apresentação clínica, evolução e prognóstico⁵⁻⁷.

Na absoluta maioria dos indivíduos acometidos, a doença tem caráter benigno. Entretanto, constata-se a existência de subgrupos de pacientes nos quais a doença pode apresentar comportamento maligno, manifestando-se clinicamente por um ou mais dos seguintes achados: progressão dos sintomas, principalmente ao esforço, incluindo dispnéia, dor torácica e sintomas de baixo fluxo cerebral com síncope ou pré-síncope; progressão para insuficiência cardíaca congestiva avançada; complicações relacionadas à fibrilação atrial, incluindo acidentes vasculares cerebrais embólicos; e morte súbita (MS)^{1,8}. A MS, freqüentemente inesperada e prematura, constitui uma das mais temidas conseqüências dessas formas graves da doença, podendo ser a primeira manifestação clínica, especialmente em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis^{1,9}. A mortalidade cardíaca varia de 0,5 a 2,5% ao ano na população adulta^{7,10-12}. Em crianças e adolescentes, a mortalidade é mais elevada, apresentando taxas anuais entre 3 e 6%⁵.

Diante da diversidade de apresentações clínicas da doença e, especialmente, dos diferentes comportamentos no que diz respeito ao prognóstico, constitui grande desafio no manejo desses pacientes a identificação dos indivíduos com maior risco de morte precoce, a fim de tratá-los adequadamente.

Vários fatores já foram identificados como marcadores de risco para MS em portadores de CMH: parada cardíaca em fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada espontânea, história familiar de MS prematura, síncope inexplicada, espessura do VE maior que 30 mm, resposta anormal da pressão arterial (PA) ao exercício e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) ao Holter^{1,13-14}.

A combinação de um ou mais desses fatores de risco se correlaciona diretamente com o risco de MS. A sobrevida livre de MS em 6 anos para indivíduos sem fatores de risco foi de 95%, ao passo que naqueles que apresentaram um, dois ou três desses fatores, a sobrevida foi de, respectivamente, 93%, 82% e 36%¹³.

Dentre os fatores de risco já citados, o que implica maior risco é a história prévia de parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular ou de taquicardia ventricular sustentada mal tolerada. Indivíduos nessa situação apresentam uma sobrevida cumulativa em 5 anos de 59%¹⁵.

1.1 Cardiomiopatia hipertrófica e síncope

Síncope é definida como a perda transitória e autolimitada da consciência, habitualmente acompanhada de perda do tônus postural¹⁶. Pode ser decorrente de mecanismos diversos que comprometam a PA sistêmica – pela diminuição do débito cardíaco (DC) e/ou da resistência vascular periférica (RVP) – e que, em última análise, levam à interrupção do

fluxo sangüíneo cerebral. A síncope inexplicada, particularmente em pacientes jovens, é considerada, à luz do conhecimento atual, um fator de risco maior para MS em portadores de CMH¹.

Alguns estudos avaliaram os preditores de risco para MS em portadores de CMH e identificaram a síncope como fator independente de risco^{5,17}. Entretanto, em outra população, esse marcador só se relacionou ao aumento de risco quando considerado em conjunto com história familiar de MS¹³, encontrando-se nesse caso a razão de risco de 5,2. Por outro lado, em algumas populações estudadas, essa variável não foi relacionada a um maior risco de MS e/ou morte cardíaca^{10,12,14}.

Tal divergência de achados faz da síncope um fator de risco com baixa sensibilidade e especificidade, provavelmente por poder ser conseqüência de múltiplos mecanismos, relacionados ou não à doença cardíaca de base.

1.2 Morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

De acordo com os dados disponíveis até o momento, o mecanismo da MS em pacientes com CMH está provavelmente relacionado à ocorrência de taquiarritmias ventriculares complexas, geradas em um miocárdio eletricamente instável. De fato, um estudo multicêntrico recente, que incluiu 506 pacientes considerados de alto risco submetidos a implante de cardiodesfibrilador para prevenção de MS, demonstrou que 20% dos

indivíduos sofreram intervenções apropriadas do dispositivo, sendo estas deflagradas por taquicardia ou fibrilação ventricular¹⁸.

Arritmias supraventriculares com instabilidade hemodinâmica, bradiarritmias extremas ou isquemia grave são também apontadas como possíveis mecanismos que deflagrariam a MS nesses pacientes¹⁹.

Mesmo em indivíduos cuja indicação do desfibrilador implantável foi por profilaxia secundária, ou seja, indivíduos com histórico de parada cardíaca em fibrilação ventricular ou de taquicardia ventricular sustentada, a taxa de terapias apropriadas foi de 10,6% ao ano¹⁸. Isso leva a crer que, além do substrato anatômico arritmogênico, uma conjunção de fatores disparadores deve existir para que, em um determinado instante, se crie um ambiente vulnerável ao desenvolvimento e sustentação de arritmias fatais.

O substrato anatômico é representado pela presença de extenso desarranjo das miofibrilas e/ou áreas de fibrose próprias da doença que predisõem à ocorrência de arritmias ventriculares reentrantes²⁰.

Tal substrato pode sofrer influência de disparadores capazes de deflagrar a ocorrência de arritmias ventriculares. Entre esses disparadores encontram-se: isquemia miocárdica, disfunção diastólica, hipotensão – causada tanto por vasodilatação inapropriada quanto por obstrução da via de saída do VE –, alterações do tônus autonômico, presença de vias acessórias de condução atrioventricular e fibrilação atrial^{1,21}.

Alguns estudos sugerem que a arritmia ventricular pode não ser o evento primário de vários casos de MS nessa população. É relevante o fato

de interrogações do desfibrilador implantável e gravações de Holter terem demonstrado que a ocorrência de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular pode ser precedida por taquicardia ou bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares ou alterações significativas do segmento ST^{22,23}.

A influência dos fatores supracitados pode explicar por que apenas poucos indivíduos evoluem para arritmias sustentadas ou fatais, apesar de 90% dos pacientes adultos apresentarem, ao Holter de 24 horas, arritmias ventriculares, não raramente freqüentes ou complexas²⁴.

1.3 O colapso hemodinâmico na cardiomiopatia hipertrófica

Cerca de 20 a 40% dos pacientes com CMH apresentam falha no incremento da PA sistêmica durante o exercício ou, ainda, resposta anormal da PA na recuperação²⁵⁻²⁸. O fenômeno é identificado pela observação de um baixo incremento da PA ou mesmo por hipotensão paradoxal durante o esforço e está associado à maior mortalidade cardiovascular (razão de chance de 4,5), com alto valor preditivo negativo (95%), porém com baixo valor preditivo positivo (14%)²⁷.

A hipotensão induzida pelo exercício não parece ser resultado da incapacidade de aumento do débito cardíaco, mas sim conseqüência de uma resposta vasodilatadora inapropriada, levando à queda exagerada da

resistência vascular sistêmica frente a altas cargas de trabalho. Frenneaux *et al.*²⁵ estudaram portadores de CMH e compararam, por meio de avaliação hemodinâmica invasiva, 14 pacientes com hipotensão e 14 com resposta pressórica normal ao exercício. Demonstraram que o incremento do índice cardíaco foi semelhante nos dois grupos ao pico do exercício; mas a resistência vascular sistêmica, ao contrário, foi significativamente menor no grupo com hipotensão ao pico do exercício.

A relação entre hipotensão ao exercício e resposta vascular periférica anormal em pacientes com CMH também foi encontrada por Counihan *et al.*²⁶, ao estudarem o comportamento dos vasos periféricos durante o exercício, medido pelo fluxo sanguíneo no antebraço. Inicialmente, os pacientes foram submetidos a exercício supino em bicicleta com aferição do fluxo sanguíneo no antebraço, sendo observados dois tipos de respostas: 64 pacientes tiveram redução apropriada do fluxo sanguíneo no antebraço e em 39 o fluxo sanguíneo no antebraço falhou em diminuir ou até aumentou com o exercício. Em seguida, os pacientes foram submetidos a exercício em esteira com monitorização cuidadosa da resposta da PA sistólica (PAS). Nessa situação, 38 pacientes tiveram hipotensão significativa ao exercício, ou seja, não incremento da PAS com a progressão do exercício ou queda da PAS em relação ao valor de pico. Dos 39 pacientes com resposta anormal do fluxo sanguíneo no antebraço durante exercício supino, 31 apresentaram hipotensão durante exercício ereto.

A resposta pressórica anormal ao exercício associa-se à maior mortalidade cardíaca^{13,14,27,28}, especialmente em indivíduos com menos de

50 anos, à maior freqüência de histórico familiar de CMH e MS^{25,26,28} e à ocorrência significativamente maior de ataques sincopais²⁸.

A instabilidade cardiovascular apresentada por alguns indivíduos com CMH ocorre não apenas durante o exercício físico extenuante, mas também durante a realização de atividades cotidianas e mesmo em repouso, conforme mostraram Prasad *et al.*²⁹: fizeram monitorização ambulatorial da PA em pacientes com história freqüente de síncope/pré-síncope, sem causa identificada após extensa investigação, bem como em um grupo de pacientes sem esses sintomas e registraram no primeiro grupo, um número significativamente maior de episódios de hipotensão (queda da PAS maior que 20 mmHg) durante a monitorização. Além disso, os pacientes com hipotensão episódica também mais freqüentemente apresentaram história de parada cardíaca em fibrilação ventricular, resposta anormal da PA ao exercício e TVNS ao Holter.

O colapso hemodinâmico identificado nesses pacientes pode resultar em isquemia miocárdica regional capaz de induzir instabilidade elétrica, especialmente em áreas de desarranjo das miofibrilas, gerando um ambiente propício para arritmias ventriculares²⁵. Apesar de o mecanismo responsável por esse controle vascular anormal ainda ser incerto, acredita-se que decorra de aumento da atividade do barorreceptor cardíaco, podendo haver mecanismos sinérgicos como aumento da liberação de peptídeo natriurético cerebral²¹.

1.4 O controle do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular

De acordo com o exposto acima, há evidências de que as alterações hemodinâmicas encontradas em um percentual significativo dos pacientes com CMH – representadas essencialmente por diminuição da resistência periférica e hipotensão e freqüentemente associadas à história de síncope, arritmias ventriculares e MS – envolvam uma disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA).

O SNA desempenha importante papel na manutenção da homeostase do sistema cardiovascular. Por intermédio do equilíbrio dinâmico entre ativação simpática e parassimpática ou vagal, exerce influência no coração e nos vasos, prevenindo alterações bruscas das condições hemodinâmicas capazes de provocar dano tecidual.

Em indivíduos normais, incrementos da PA provocam deformação da parede dos vasos e conseqüente estiramento dos barorreceptores arteriais, também conhecidos como receptores de alta pressão, que são mecanorreceptores localizados na camada adventícia das paredes do arco aórtico e das artérias carótidas. Os impulsos aferentes gerados pelo estiramento desses receptores no seio carotídeo e no arco aórtico trafegam, respectivamente, pelos nervos glossofaríngeo e vago e terminam no núcleo do tracto solitário no tronco cerebral. A resposta eferente determina aumento da atividade vagal, a qual leva à queda da freqüência cardíaca (FC), ao mesmo tempo em que gera diminuição da atividade simpática do coração e

dos vasos, a qual contribui para a bradicardia, reduz a contratilidade cardíaca e a resistência vascular periférica. Em situação de queda da PA, há inibição das descargas desses receptores, o que provoca um aumento da atividade simpática sobre o coração e vasos de resistência, com conseqüente taquicardia e aumento da PA, além de retirada simultânea do influxo parassimpático para o coração. Os barorreceptores arteriais são os principais responsáveis pelo ajuste momento-a-momento da PA e exercem ação inibitória tônica sobre a atividade nervosa simpática³⁰.

Os receptores cardiopulmonares, ou receptores de baixa pressão, localizam-se nos átrios, nos ventrículos, nos vasos pulmonares, nas artérias coronárias e no parênquima pulmonar. No coração, existem mecanorreceptores com aferências não mielinizadas (fibras C) nas quatro câmaras. Tais receptores produzem um efeito inibitório tônico nos centros do controle cardiovascular da medula; assim, os neurônios barorreceptivos do núcleo do tracto solitário ativam diretamente os neurônios cardiovagueis do núcleo ambíguo e do núcleo vagal dorsal, enquanto inibem os neurônios simpato-excitatórios da medula ventrolateral rostral³¹. A diminuição do retorno venoso e das pressões de enchimento diminui o estiramento desses receptores, levando a uma queda na freqüência de seus disparos e conseqüente aumento do influxo simpático. A estimulação, pela distensão ventricular, dos receptores localizados nos ventrículos e átrios desencadeia hipotensão, bradicardia e diminuição da resistência vascular muscular e renal – fenômeno conhecido como reflexo de Bezold-Jarisch.

Um maior interesse no conhecimento da função nervosa autonômica e do equilíbrio simpátovagal foi motivado pela observação da associação entre disfunção autonômica – caracterizada por diminuição da atividade vagal e aumento relativo da atividade simpática – e mortalidade cardiovascular, incluindo a MS cardíaca³²⁻³⁴. Para aferir a função autonômica, os marcadores que têm sido mais utilizados são a variabilidade da FC (VFC) e a sensibilidade do barorreflexo (BR).

1.5 O sistema nervoso autônomo na cardiomiopatia hipertrófica

Em portadores de CMH, o comportamento e a importância prognóstica do SNA ainda não estão muito bem estabelecidos.

Evidências apontam para um comprometimento dos receptores cardíacos, resultando em retirada simpática dos vasos de resistência, nos portadores de CMH com episódios de hipotensão induzidos pelo esforço e/ou por atividades cotidianas^{35,36}. Frenneaux *et al.*²⁵ verificaram que pacientes com hipotensão ao exercício apresentaram menores dimensões sistólica e diastólica do VE, o que poderia determinar aumento do estresse sobre a parede miocárdica e conseqüente ativação dos mecanorreceptores ventriculares.

Comprometimento semelhante do barorreceptor ventricular, com retirada do tônus simpático sobre os vasos de resistência, foi associado a casos de síncope em pacientes com estenose aórtica e à resposta

pressórica deprimida ao esforço em portadores de doença isquêmica do coração^{37,38}. Resposta reflexa anormal também nos leitos venosos de capacitância foi associada à síncope e hipotensão ao exercício em pacientes com CMH³⁹.

A hipótese de que a resposta pressórica anormal induzida pelo exercício e relacionada à vasodilatação periférica paradoxal seja decorrente da ativação de barorreceptores do VE é reforçada por ainda outro achado. Thomson *et al.*⁴⁰ observaram que cerca de um terço dos pacientes com CMH avaliados – proporção semelhante à de pacientes com hipotensão induzida pelo esforço – apresentam uma queda paradoxal da resistência vascular no antebraço quando submetidos à diminuição de volume sanguíneo central, com a utilização de câmaras de pressão negativa sobre a parte inferior do corpo, manobra utilizada para acessar a sensibilidade desses receptores. Nesse mesmo estudo foi verificada uma associação entre essa resposta vasodilatadora paradoxal e história de síncope.

A análise da VFC tem sido extensamente utilizada para avaliação da modulação autonômica sobre o coração no contexto de diversas doenças cardíacas. Na CMH, os estudos que avaliaram a VFC mostram resultados conflitantes, sendo necessários novos estudos para melhor caracterização da VFC nesses pacientes.

Dada a evidência de que síncope e MS podem ter mecanismos fisiopatológicos comuns em pacientes com CMH, um conhecimento mais detalhado das condições clínicas e hemodinâmicas relacionadas à síncope

e, especialmente, da influência da modulação autonômica sobre a função cardiovascular, pode ser um passo importante para a melhor compreensão dos mecanismos que influenciam a MS nesses pacientes.

1.6 Objetivos

Tendo em vista o acima exposto, este estudo se propõe a investigar o comportamento do sistema nervoso autônomo em portadores de cardiomiopatia hipertrófica com e sem síncope.

Os objetivos específicos são:

- 1 Avaliar possíveis diferenças na função nervosa autonômica, medida pela variabilidade da frequência cardíaca e pela sensibilidade do barorreflexo, entre portadores de CMH com e sem síncope.
- 2 Avaliar possíveis diferenças na adaptação hemodinâmica ao estresse ortostático entre portadores de CMH com e sem síncope.
- 3 Verificar o valor diagnóstico do teste de inclinação na avaliação da síncope inexplicada em portadores de CMH.

2 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, em setembro de 2005, sob o número 2681/05/101 e, em seguida, pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), sendo aprovado em novembro de 2005, sob o número 857/05.

Todos os pacientes foram previamente informados e esclarecidos sobre os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

Foram selecionados, no período de abril de 2007 a agosto de 2009, pacientes com diagnóstico de CMH acompanhados no Ambulatório de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de CMH baseou-se no achado, ao ecocardiograma bidimensional, de hipertrofia do VE maior ou igual a 15 mm, na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas que pudessem levar ao aparecimento de tais alterações. Excluíram-se pacientes com mais de 60 anos (n=4); com ritmo cardíaco outro que não o sinusal (n=4); aqueles cujos episódios de síncope estiveram associados à presença de arritmias atriais (n=3); com antecedentes de miectomia, alcoolização do septo ou substituição valvar mitral (n=1); com gradiente intraventricular maior que 70 mmHg (n=2); em uso de antiarrítmicos ou medicações capazes de alterar a função reflexa autonômica cardíaca e cuja suspensão pudesse trazer dano ao paciente

(n=1); e que apresentavam disfunção cardíaca sistólica (n=1). Seriam ainda excluídos os indivíduos com distúrbios da condução atrioventricular, os portadores de marcapasso cardíaco artificial que estivessem em ritmo de marcapasso, os diabéticos insulino-dependentes e os que se apresentassem com PA acima de 160x90 mmHg no momento da avaliação; entretanto, não houve exclusão de pacientes por esses critérios. Nove pacientes não concordaram em participar do estudo. A amostra final constituiu-se de 37 indivíduos que não apresentaram os critérios de exclusão e que consentiram em participar do estudo.

Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na história de síncope nos últimos cinco anos. Esse critério foi o mesmo utilizado em outros estudos⁴¹ e reforçado por publicação recente em que se demonstrou que episódios de síncope precedendo em mais de cinco anos a avaliação inicial não se associaram ao maior risco de MS⁴².

Nos pacientes do “grupo síncope”, causas arrítmicas não haviam sido identificadas pelo eletrocardiograma de 24 h e obstrução significativa da via de saída do VE (gradiente > 50 mmHg) havia sido descartada pelo ecocardiograma bidimensional (com exceção de um paciente com gradiente de via de saída de 68 mmHg). Dezesesseis pacientes constituíram o grupo síncope. Vinte e um pacientes, sem história de síncope nos últimos cinco anos, compuseram o grupo “sem síncope”.

2.1 Procedimentos

Os pacientes eram recebidos para avaliação entre 8 e 9 horas da manhã após jejum de pelo menos 6 horas. Durante a avaliação, o ambiente era mantido em temperatura constante, com iluminação reduzida e o mínimo de ruído. Todas as medicações cardioativas foram suspensas por pelo menos cinco meias-vidas antes do estudo.

2.1.1 Avaliação inicial

A avaliação inicial consistiu em anamnese com preenchimento de formulário (Anexo B) e exame físico; em seguida, os pacientes foram submetidos a: eletrocardiograma; ecocardiograma para determinação de espessura, diâmetros diastólico e sistólico do VE, dimensão do átrio esquerdo (AE), presença de gradiente intraventricular, fração de ejeção do VE (FEVE), presença de disfunção valvar e da função diastólica; dosagem sérica de peptídeo natriurético cerebral; e teste de esforço (TE). Este último foi aplicado para avaliação da resposta pressórica ao exercício. O comportamento da PA foi considerado anormal quando houve queda da PA ou aumento menor que 20 mmHg da PAS frente ao esforço, conforme critério previamente descrito²⁷.

2.1.2 Monitorização

Os pacientes foram monitorizados pelo sistema Task Force[®]*, que permite a aquisição de vários parâmetros hemodinâmicos gerados em tempo real, batimento a batimento (Figura 1). Os parâmetros considerados para avaliação foram: FC, PAS, PA diastólica (PAD), volume sistólico (VS), índice sistólico (IS), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), RVP, resistência vascular periférica indexada (RVPI) e sensibilidade do BR.



Figura 1 Monitorização contínua do eletrocardiograma, pressão arterial e demais parâmetros hemodinâmicos

* Task Force é marca de CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Áustria.

A aferição batimento a batimento da PA foi medida no segundo ou terceiro quirodáctilo, através da técnica de descarga vascular (Figura 2). Tal medida foi calibrada com base em valores absolutos da PA obtidos de uma artéria calibrosa (artéria braquial) por técnica oscilométrica. A medida batimento a batimento da PA por meio dessa técnica foi estabelecida para uso clínico em 1996⁴³ e apresenta alto nível de conformidade com as medidas invasivas da PA⁴⁴.

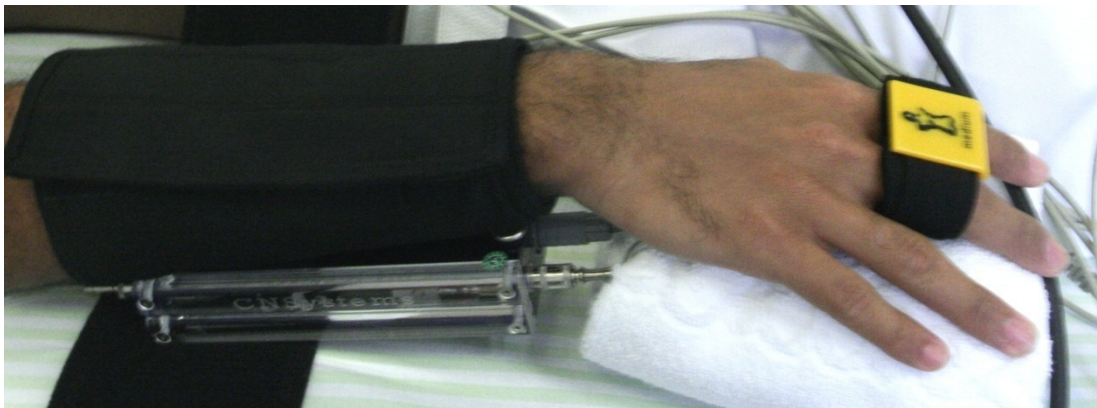


Figura 2 Sensor digital da pressão arterial, aquisição batimento a batimento

O registro eletrocardiográfico foi feito em três canais, em alta resolução (1000 Hz).

As medidas de VS, IS, DC, IC, RVP e RVPI foram adquiridas pela cardiografia por impedância, a cada batimento cardíaco. O princípio fisiológico desse método baseia-se no fato de que a impedância torácica se modifica, em relação ao ciclo cardíaco, proporcionalmente ao volume de

DC⁴⁵. A cardiografia por impedância foi registrada por meio de três pares de eletrodos, um posicionado no pescoço e dois na parte inferior do tórax, cada um consistindo de duas bandas de eletrodos (Figura 3). Entre os eletrodos externos uma corrente constante de 400 mA com alta frequência (40 kHz) é aplicada ao corpo; a voltagem entre os eletrodos internos reflete a impedância do tórax e, assim, a medida do débito cardíaco. A impedância é calculada pela lei de Ohm. Baseados em parâmetros da impedância basal e das suas variações durante o ciclo cardíaco, bem como das variáveis de sexo, peso e altura do paciente, os parâmetros da função cardiovascular podem ser calculados.



Figura 3 Posicionamento dos eletrodos para a medição do débito cardíaco por impedância

Após a monitorização, um acesso venoso periférico foi obtido em veia antecubital e, em seguida, o paciente permanecia em repouso em decúbito dorsal horizontal (DDH) por, pelo menos, 15 minutos.

2.1.3 Aquisição da sensibilidade do barorreflexo espontâneo

Após o período de repouso, foram obtidos 15 minutos consecutivos de registros contínuos de medidas de PAS e FC para análise da sensibilidade do BR espontâneo, com o paciente em DDH (Figura 4). A sensibilidade do BR espontâneo foi analisada pelo método da seqüência⁴⁶, que se baseia na identificação da ocorrência espontânea de seqüências de três ou mais batimentos consecutivos caracterizados por aumento progressivo da PAS e prolongamento do intervalo RR, ou por diminuição progressiva da PAS e encurtamento do intervalo RR. Essa identificação é automática e realizada por programa de computador do sistema de análise do Task Force, no domínio do tempo. Para serem consideradas pelo programa, as modificações da PAS e do intervalo RR deveriam ser maiores ou iguais a 1 mmHg e 5 ms, respectivamente. A inclinação da linha de regressão entre as variações da PAS e do intervalo RR foi tomada como a medida da sensibilidade do BR. Foi considerada a média calculada dos valores obtidos em todas as seqüências de cada paciente e, também, a média das seqüências caracterizadas por aumento progressivo da PAS, assim como a das seqüências identificadas com queda progressiva da PAS, separadamente.



Figura 4 Registro contínuo da pressão arterial, frequência cardíaca e demais variáveis hemodinâmicas em decúbito dorsal horizontal

2.1.4 Aquisição da sensibilidade do barorreflexo induzido por fenilefrina

A técnica de avaliação da sensibilidade do BR pela injeção de fenilefrina, que permanece como padrão-ouro para avaliação da sensibilidade do BR⁴⁷, foi inicialmente utilizada no final dos anos 1960⁴⁸. Os pacientes foram mantidos sob monitorização contínua da PA e da FC, como descrito (Figura 1). O agente vasoconstritor fenilefrina foi administrado por via intravenosa na dose de 2 a 4 mcg/kg – pelo menos três *bolus* em intervalos de 10 minutos – para provocar aumento da PAS de 15 a 40 mmHg^{47,48}. Os valores consecutivos da PAS e os intervalos RR correspondentes, considerados com um batimento de atraso, adquiridos na fase de rampa caracterizada pelo aumento progressivo da PA, foram plotados e então construída uma regressão linear, de acordo com o realizado em estudos prévios^{47,48}. A inclinação dessa linha representa a medida quantitativa da

sensibilidade do BR. Foram consideradas apenas as rampas cujo coeficiente de correlação (r^2) fosse maior que 0,60 e então calculadas as médias dessas medidas para cada paciente.

2.1.5 Teste de inclinação

O teste de inclinação (TI) foi realizado após a aquisição da sensibilidade do BR espontâneo e antes das infusões de fenilefrina, para que não houvesse interferência dessa droga sobre a adaptação do sistema cardiovascular ao estresse ortostático. Consistiu na exposição dos indivíduos a graus diferentes de inclinação pela utilização de uma mesa operada eletricamente, contendo uma prancha para suporte dos pés, na qual os pacientes eram mantidos seguros por cintos na altura do tórax e dos joelhos. Inicialmente, o indivíduo era exposto a uma inclinação de 30° por 2 minutos – manobra efetuada para acessar a atividade dos barorreceptores de baixa pressão ou receptores cardiopulmonares^{50,51}. (Figura 5). Em seguida, o indivíduo era exposto a uma inclinação de 60° por 40 minutos (ou menos, em caso de resposta positiva) – manobra utilizada para acessar a função integrada dos barorreceptores (cardiopulmonares e arteriais)^{46,51}. (Figura 6).

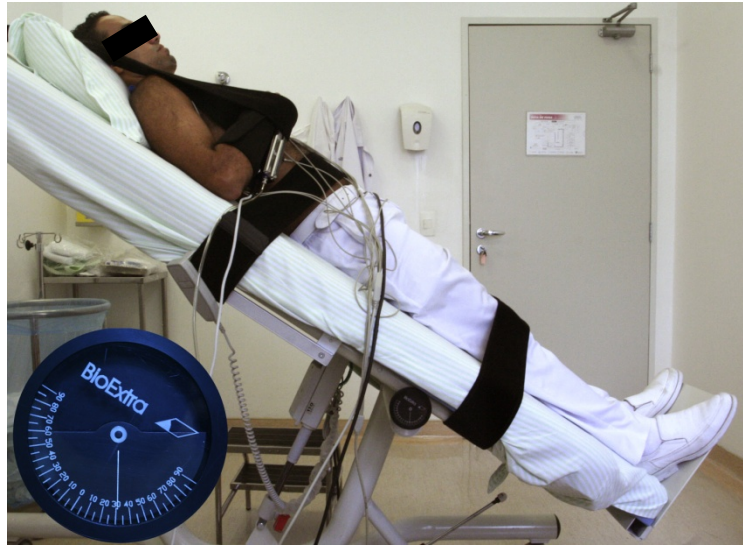


Figura 5 Registro contínuo da pressão arterial, frequência cardíaca e demais variáveis hemodinâmicas a 30°

Os pacientes eram prontamente retornados à posição em DDH em caso de uma resposta positiva ao TI. A resposta positiva ao TI foi classificada como mista, cardio-inibitória e vasodepressora, de acordo com os critérios da Sociedade Européia de Cardiologia⁵².

Foram calculadas as médias de todas as variáveis hemodinâmicas em estudo no decorrer do período de DDH, durante a inclinação a 30 ° e, ainda, nos primeiros 5 minutos da inclinação a 60° e nos 5 minutos subseqüentes.



Figura 6 Registro contínuo da pressão arterial, freqüência cardíaca e demais variáveis hemodinâmicas a 60°

2.1.6 Avaliação da variabilidade da freqüência cardíaca

A análise da VFC no domínio do tempo foi feita pelo eletrocardiograma de 24 horas instalado logo após a avaliação previamente descrita. O registro eletrocardiográfico foi adquirido em três derivações simultâneas com

gravador digital e analisado pelo sistema Cardios®. As gravações foram analisadas para a presença de arritmias atriais e ventriculares e para a variabilidade do intervalo RR. As medidas de VFC estudadas incluíram: SDNN de 24 horas (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), como estimativa da VFC global; RMSSD de 24 horas (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes); e pNN50 (porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença superior a 50 milissegundos), como medidas dos componentes de curto prazo da VFC⁵³.

A VFC no domínio da frequência foi avaliada em dois momentos: no período de aquisição da sensibilidade do BR espontâneo em DDH (15 minutos) e nos primeiros 5 minutos do período de exposição a 60°. A análise espectral foi feita automaticamente pelo sistema Task Force por um modelo matemático adaptativo autorregressivo que permite alta resolução (taxa de amostragem = 1000 Hz). A densidade espectral total foi desmembrada nas seguintes bandas de frequência: muito baixa frequência (0–0,04Hz), cujo significado fisiológico é menos definido; baixa frequência (0,04–0,15Hz), relacionada à modulação tanto simpática quanto parassimpática; e alta frequência (0,15–0,4Hz), relacionada quase exclusivamente aos efeitos parassimpáticos⁵³. As medidas de cada um dos componentes foram obtidas em valores absolutos (ms^2) e as medidas das bandas de alta e baixa frequência foram medidas em unidades normalizadas (un), que representam o valor relativo de cada componente em relação ao poder total menos o componente de muito baixa frequência. A relação baixa frequência/alta frequência foi utilizada como medida do equilíbrio simpatovagal.

2.2 Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas em frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação dessas variáveis com síncope foi avaliada pelo teste de qui-quadrado, ajustado pela estatística de Fisher.

As variáveis escalares são apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão e mediana. A comparação entre os grupos foi feita pelo teste de Mann-Whitney, dado que nem todas as variáveis estudadas apresentaram distribuição normal.

Os valores das variáveis mensuradas em mais de um momento foram, inicialmente, comparados pelo teste de Mann-Whitney, com o intuito de verificar possíveis diferenças entre os grupos síncope e sem síncope nos vários momentos estudados. Em seguida, compararam-se em cada grupo os valores de cada momento de observação, para identificar diferenças entre esses momentos, aplicando-se o teste de Friedman. Para as variáveis em que uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada pelo teste de Friedman, aplicou-se o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon ajustado pela correção de Bonferroni, para identificar quais momentos da observação diferem entre si, quando comparados par a par.

O programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), em sua versão 17.0, foi utilizado para a obtenção dos resultados. Foi adotado o nível de significância de 5%, ou seja, os valores de $p < 0,050$ foram considerados estatisticamente significantes.

3 RESULTADOS

3.1 Características da amostra

As características dos 37 pacientes portadores de CMH estudados, 21 indivíduos no grupo sem síncope e 16 no grupo síncope, são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. No grupo síncope, três pacientes tinham apresentado apenas um episódio, nove tinham tido de duas a cinco síncope, e quatro, mais do que cinco episódios sincopais. Com relação às circunstâncias em que ocorreram os episódios de síncope, em 15 pacientes foram em repouso ou às atividades ordinárias e em um indivíduo havia quadro vasovagal clássico (precipitado por instrumentação, dor); não houve casos em que a síncope se relacionou ao exercício físico extenuante ou à mudança de postura. Dez pacientes do grupo síncope (62,5%) haviam apresentado episódios no último ano.

Entre os pacientes do grupo sem síncope, cinco relataram histórico de pré-síncope e dois, síncope em um passado remoto (mais de 20 anos).

Observa-se que os dois grupos foram homogêneos sob vários aspectos, incluindo idade, sexo, classe funcional, terapia medicamentosa, arritmias atriais e dados ecocardiográficos.

Vale destacar que episódio prévio de fibrilação atrial foi significativamente mais freqüente no grupo síncope ($p=0,015$). Observou-se ainda uma forte tendência à maior freqüência de história de MS em

familiares no grupo síncope ($p=0,065$). Por outro lado, verificou-se que arritmias ventriculares foram mais freqüentes no grupo sem síncope ($p=0,036$), apesar de não ter sido observada, entre os grupos, diferença na freqüência de extra-sístoles ventriculares pareadas ($p=0,651$) ou de TVNS ($p=0,860$ – Tabela 1) .

Tabela 1 Características clínicas e do eletrocardiograma de 24 horas da amostra (N=37), segundo a presença ou não de síncope nos últimos cinco anos, e valor de p da comparação entre os grupos síncope e sem síncope

Variável	Grupo síncope (n=16)	Grupo sem síncope (n=21)	p
Idade, anos, média±dp (mediana)	36,31±13,34 (36)	37,52±13,27 (38)	0,818
Sexo masculino, n (%)	9 (56,3)	14 (66,7)	0,517
CF II ou III NYHA, n (%)	6 (37,5)	4 (19,04)	0,244
Terapia medicamentosa, n (%)	13 (81,3)	16 (76,2)	0,711
Uso de betabloqueador, n (%)	9 (56,3)	14 (66,7)	0,335
História fibrilação atrial, n (%)	4 (25,0)	0 (00)	0,015
História familiar de MS< 50a, n (%)	11 (68,8)	8 (38,1)	0,065
História familiar CMH, n (%)	9 (56,3)	8 (38,1)	0,272
EA/hora, média±dp (mediana)	5,20±9,68 (0,37)	33,35±127,93(0,55)	0,854
EV/hora, média±dp (mediana)	6,96±20,05 (0,85)	17,80±39,56 (2,41)	0,036
EV isoladas, média±dp (mediana)	160,44±473,72 (14,5)	412,76±936,87 (53)	0,034
EV pareadas, média±dp (mediana)	2,00±4,32 (0)	4,00±7,69 (0)	0,651
TVNS, n (%)	5 (31,30)	6 (28,60)	0,860

CF = classe funcional; NYHA = New York Heart Association; EA = extra-sístole atrial EV = extra-sístole ventricular; MS = morte súbita; TVNS = taquicardia ventricular não-sustentada

A dosagem sérica de peptídeo natriurético cerebral também foi semelhante entre os grupos ($196,86 \pm 181,49$ no grupo síncope vs $399,22 \pm 610,39$ pg/ml no sem síncope; $p=0,414$).

Tabela 2 Características ecocardiográficas da amostra (N=36), segundo a presença ou não de síncope nos últimos cinco anos e valor de p da comparação entre os grupos síncope e sem síncope

Variável	Grupo síncope (n=15)	Grupo sem síncope (n=21)	p
Gradiente intraventricular, média±dp (med)	18,42±21,57 (6,8)	12,61±16,74 (4,8)	0,629
Gradiente intraventricular>30mmHg, n (%)	5 (33,33)	3 (14,3%)	0,175
Espessura máxima do VE, mm, média±dp (med)	22,13±4,81 (21)	26,19±9,61 (24)	0,088
Espessura máxima do VE≥30mm, n (%)	2 (13,33)	4 (19,0)	0,650
Diâmetro diastólico do VE, mm, média±dp (med)	42,8±5,16 (43)	41,29±6,54 (41)	0,641
Diâmetro sistólico do VE, mm, média±dp (med)	24,93±3,85 (25)	23,90±6,09 (25)	0,723
Dimensão do AE, mm, média±dp (med)	42,27±6,67 (42)	41,24±6,48 (41)	0,531
FEVE, %, média±dp (mediana)	73,51±5,84 (72)	73,00±8,47 (72)	0,974
Disfunção diastólica, n (%)	9 (60,00)	11 (52,4)	0,650

med = mediana; VE = ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção do VE

Do total de indivíduos estudados, 15 (93,8%) do grupo síncope e 19 (90,5%) do grupo sem síncope foram submetidos ao teste de esforço (TE); os demais não o realizaram por motivos diversos. Entre os submetidos ao teste, o percentual que apresentou resposta pressórica anormal ao esforço (não aumento ou queda da PAS) foi semelhante nos grupos síncope e sem síncope (26,67 vs 21,05%), não havendo, entre grupos, diferença quanto ao

tipo de resposta ao TE ($p=0,618$). Em três pacientes a análise da resposta da PA ao esforço foi prejudicada pelo baixo trabalho realizado (Figura 7).

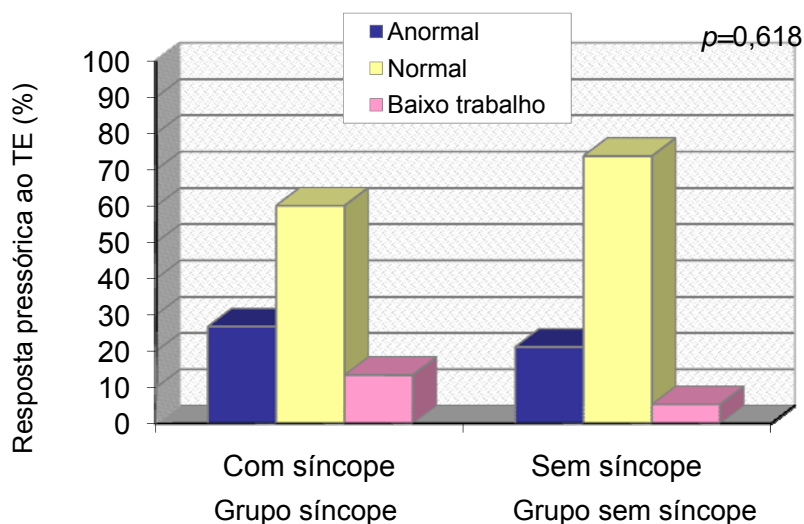


Figura 7 Resposta pressórica dos pacientes submetidos ao teste de esforço (TE), nos grupos síncope e sem síncope

3.2 Medida da sensibilidade do barorreflexo espontâneo

Como mostra a Tabela 3, constatou-se não haver diferença significativa nos valores das medidas da sensibilidade do BR espontâneo nos grupos síncope e sem síncope ($p=0,464$). Quando considerados os valores das medidas da sensibilidade do BR espontâneo caracterizadas pelo aumento progressivo da PAS e prolongamento concomitante do intervalo RR, também não se observou diferença entre os grupos. Da mesma forma, os valores das

medidas relativas à queda progressiva da PAS e encurtamento do intervalo RR não se revelaram diferentes entre os grupos.

Em um paciente do grupo sem síncope não foi possível determinar a medida da sensibilidade do BR espontâneo por não ter sido registrada variação alguma da PAS e do intervalo RR que preenchesse os critérios preconizados pelo método.

Tabela 3 Sensibilidade do barorreflexo espontâneo (em ms/mmHg) total, dos valores com aumento progressivo da PAS e dos valores com descenso progressivo da PAS, e valor de p da comparação entre os grupos síncope e sem síncope

Variável [média±dp (mediana)]	Grupo síncope (n=16)	Grupo sem síncope (n=20)	p
SBRe total	16,46±12,99 (14,63)	18,31±9,88 (14,66)	0,464
SBRe com aumento da PAS	18,48±17,42 (13,44)	18,95±11,20 (14,72)	0,373
SBRe com queda da PAS	15,17±9,32 (13,92)	17,45±9,77 (14,66)	0,524

dp = desvio padrão; SBRe = sensibilidade do barorreflexo espontâneo; PAS = pressão arterial sistólica

3.3 Medida da sensibilidade do barorreflexo induzido por fenilefrina

Ao comparar os valores das medidas da sensibilidade do BR induzido por fenilefrina entre os grupos síncope e sem síncope, não se encontrou diferença entre os grupos (18,33±9,31 vs 15,83±15,48 ms/mmHg, $p=0,521$). Em três pacientes, dois do grupo sem síncope e um do grupo síncope, não foi possível determinar a sensibilidade do BR induzido por fenilefrina, por

terem sido obtidos coeficientes de correlação (r^2) abaixo de 0,60. Na maioria dos indivíduos estudados (67,6%), obteve-se coeficiente de correlação (r^2) acima de 0,75.

3.4 Teste de inclinação

3.4.1 Adaptação hemodinâmica à mudança postural

Na Figura 8, observa-se o comportamento da FC à mudança postural. Os grupos síncope e sem síncope apresentaram FC semelhantes a 0° (65,13±9,79 vs 66,92±15,15 bpm, $p=0,759$), 30° (69,65±14,65 vs 70,14±17,18 bpm, $p=0,570$) e 60° (76,14±16,02 vs 80,82±17,56 bpm, $p=0,713$). Ao serem submetidos a inclinações progressivas, obteve-se um aumento significativo da FC, em ambos os grupos, tanto na mudança de 0° para 30° ($p=0,003$ no grupo síncope; $p=0,007$ no sem síncope), quanto na mudança de 30° para 60° ($p=0,003$ no grupo síncope; $p=0,000$ no sem síncope), seguindo-se estabilização desse parâmetro quando mantida essa posição ($p=0,041$ no grupo síncope; $p=0,079$ no sem síncope).

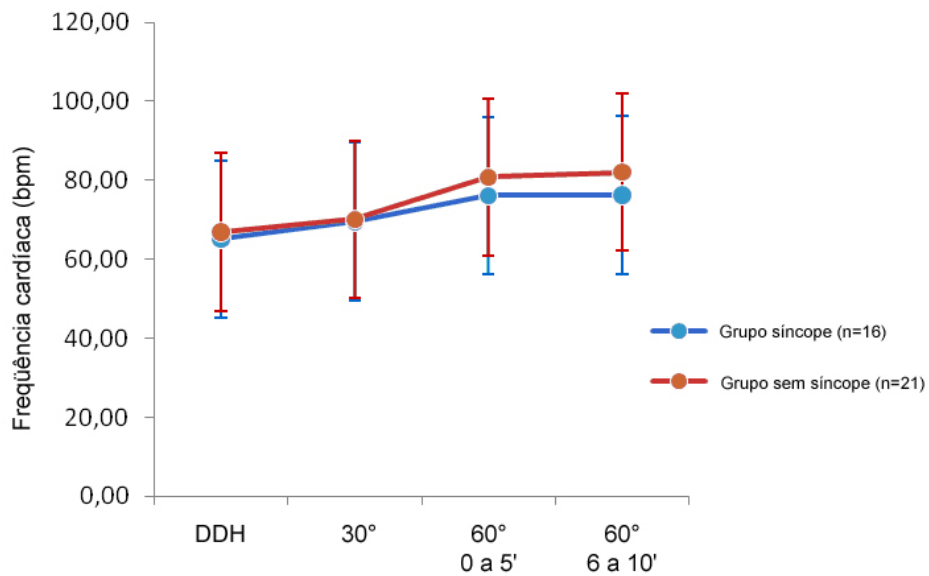


Figura 8 Comportamento da frequência cardíaca segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

Com relação ao comportamento da PAS, demonstrado na Figura 9, as medidas foram semelhantes nos dois grupos a 0° ($124,56 \pm 15,70$ vs $121,39 \pm 12,98$ mmHg; $p=0,500$), 30° ($119,92 \pm 14,57$ vs $119,92 \pm 13,17$ mmHg; $p=0,968$) e 60° ($121,56 \pm 15,11$ vs $118,40 \pm 13,55$ mmHg; $p=0,408$). Os diferentes graus de inclinação não provocaram diferenças significativas nos valores de PAS no grupo síncope ($p=0,792$). No grupo sem síncope, notou-se queda da PAS com a intensificação da inclinação de forma estatisticamente significativa ($p=0,041$), porém com oscilações dentro de valores fisiológicos.

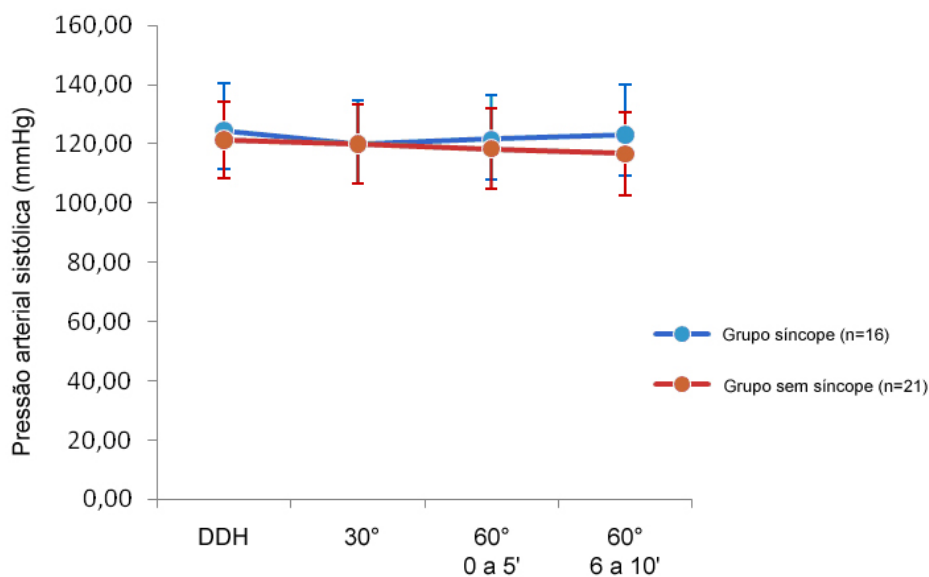


Figura 9 Comportamento da pressão arterial sistólica segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

Não foi encontrada diferença significativa de PAD entre os grupos síncope e sem síncope na situação basal ($80,06 \pm 11,78$ vs $78,80 \pm 11,06$ mmHg; $p=0,783$). Também não foram observadas diferenças entre os grupos aos 30° ($79,64 \pm 11,22$ vs $80,79 \pm 12,63$ mmHg; $p=0,984$) e 60° ($81,89 \pm 11,47$ vs $81,15 \pm 12,26$ mmHg; $p=0,690$). Nenhum dos grupos estudados sofreu alteração significativa no parâmetro PAD influenciada pelos diferentes graus de inclinação postural ($p=0,591$ no grupo síncope; $p=0,111$ no grupo sem síncope – Figura 10).

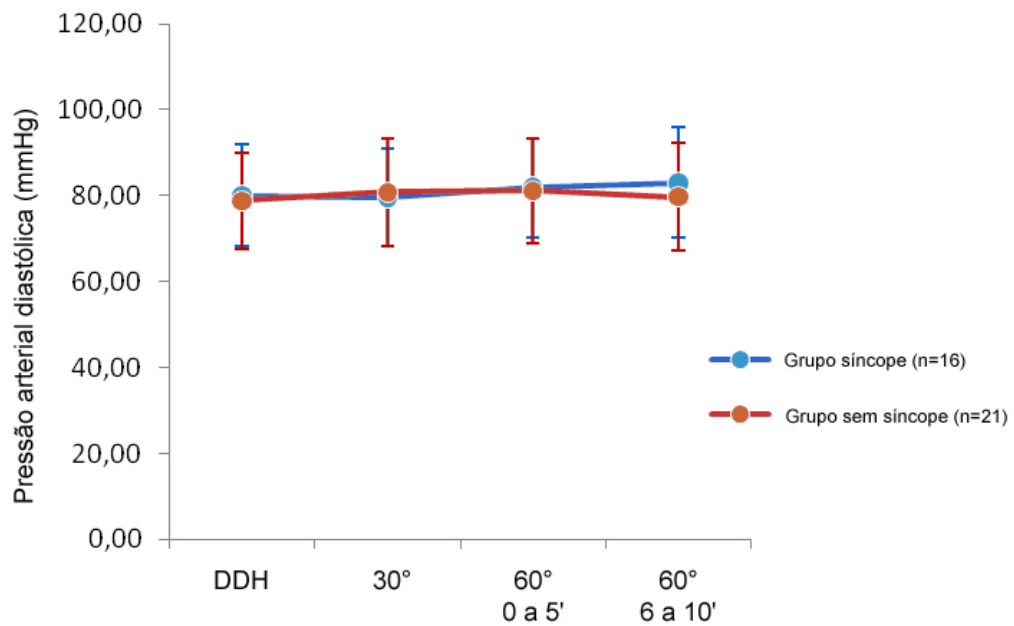


Figura 10 Comportamento da pressão arterial diastólica segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

Quando se comparou a medida do IS nas várias posições, observou-se que os dois grupos apresentaram valores semelhantes, conforme observado na Figura 11 ($40,70 \pm 8,37$ vs $38,40 \pm 8,91$ ml/m²; $p=0,560$ a 0°; $37,05 \pm 6,47$ vs $36,61 \pm 7,69$ ml/m²; $p=0,903$ a 30°; e $35,79 \pm 6,31$ vs $33,78 \pm 6,47$ ml/m²; $p=0,257$ a 60°). A intensificação progressiva da inclinação postural não provocou alteração significativa desse parâmetro no grupo síncope ($p=0,094$) nem no sem síncope ($p=0,120$).

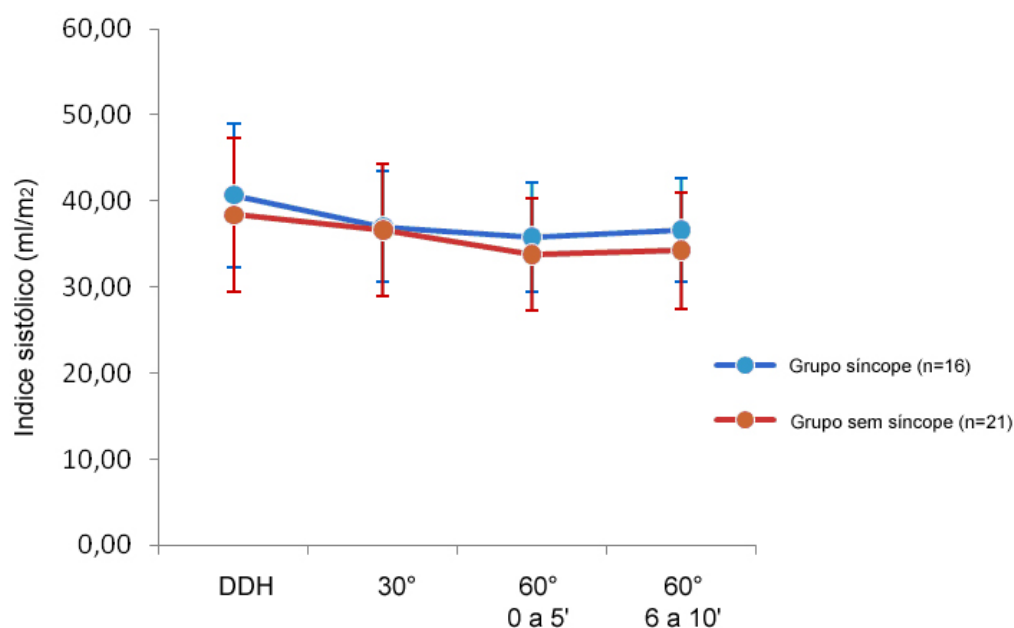


Figura 11 Comportamento do índice sistólico segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

O comportamento do IC frente às mudanças posturais é mostrado na Figura 12. Notou-se que os valores foram semelhantes entre os grupos nas várias posições estudadas: 0° ($2,63 \pm 0,60$ vs $2,53 \pm 0,70$ l/min/m²; $p=0,490$), 30° ($2,53 \pm 0,47$ vs $2,52 \pm 0,64$ l/min/m²; $p=0,543$) e 60° ($2,64 \pm 0,45$ vs $2,69 \pm 0,58$ l/min/m²; $p=0,963$). No grupo síncope, a inclinação postural não determinou diferenças significativas do IC ($p=0,214$). Já no grupo sem síncope, observou-se diferença estatisticamente significativa desse parâmetro frente à mudança postural ($p=0,006$), com aumento significativo detectado na mudança de 30° para 60° e na manutenção dessa posição pelos cinco minutos subsequentes ($p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente).

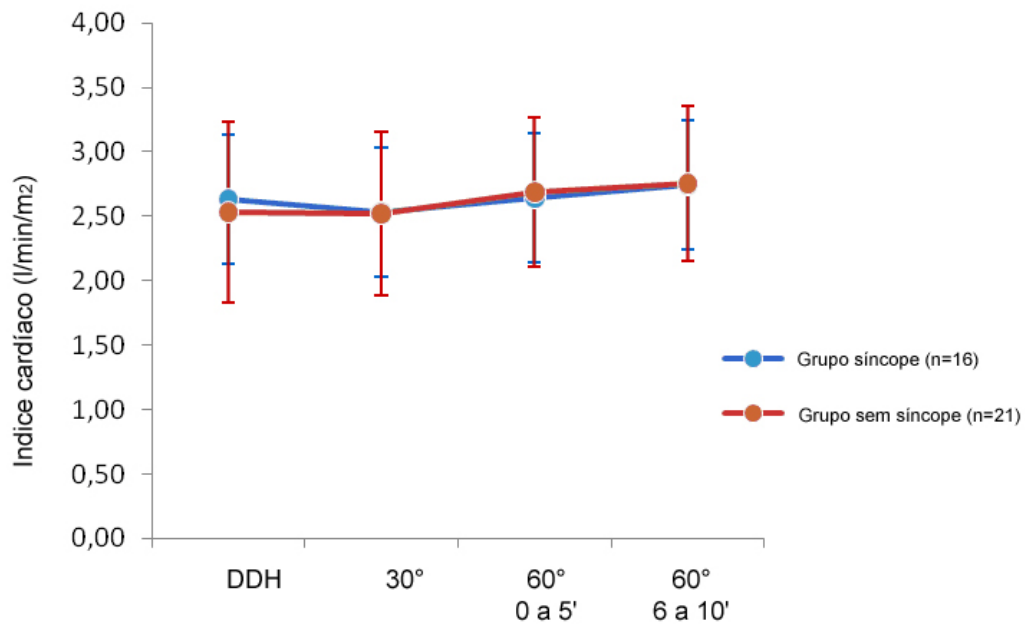


Figura 12 Comportamento do índice cardíaco segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

A RVPI, cujo comportamento é mostrado na Figura 13, foi semelhante entre os grupos na situação de repouso ($2986,94 \pm 1054,81$ vs $3003,05 \pm 844,11$ dina/s/cm⁵/m²; $p=0,560$) e nas demais posições ($2950,48 \pm 932,71$ vs $3026,17 \pm 887,93$ dina/s/cm⁵/m²; $p=0,715$ a 30° e $2823,34 \pm 736,65$ vs $2822,34 \pm 839,93$ dina/s/cm⁵/m²; $p=0,902$ a 60°). Diferença significativa desse parâmetro, induzida pelos diferentes graus de inclinação, não foi encontrada no grupo síncope ($p=0,241$). No grupo sem síncope, entretanto, a inclinação postural provocou queda estatisticamente significativa da RVPI ($p=0,017$). Esta ocorreu entre os primeiros cinco minutos de exposição a 60° e nos cinco minutos subsequentes nessa posição ($p=0,005$).

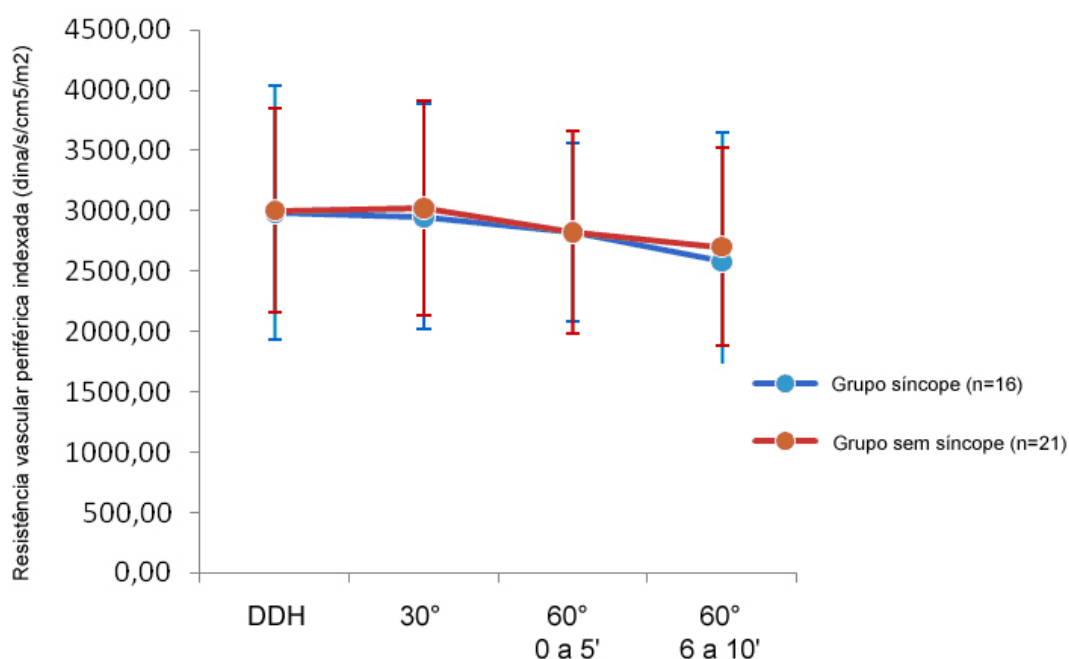


Figura 13 Comportamento da resistência vascular periférica indexada segundo os diferentes graus de inclinação postural, nos grupos síncope e sem síncope

3.4.2 Resposta final ao teste de inclinação

O teste de inclinação (TI) foi positivo em oito pacientes, nos quais se observou hipotensão acompanhada de pré-síncope: um no grupo síncope e sete (33,3%) no grupo sem síncope (Figura 14). A resposta final ao teste de inclinação não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,053$). Esses achados conferiram ao teste as seguintes características: sensibilidade de 6%, especificidade de 66%, valor preditivo positivo de 12,5%, valor preditivo negativo de 48% e acurácia de 40%.

Nos pacientes com resposta positiva ao TI, duas foram do tipo vasodepressora e seis do tipo mista, não tendo sido observado caso algum de resposta cardio-inibitória.

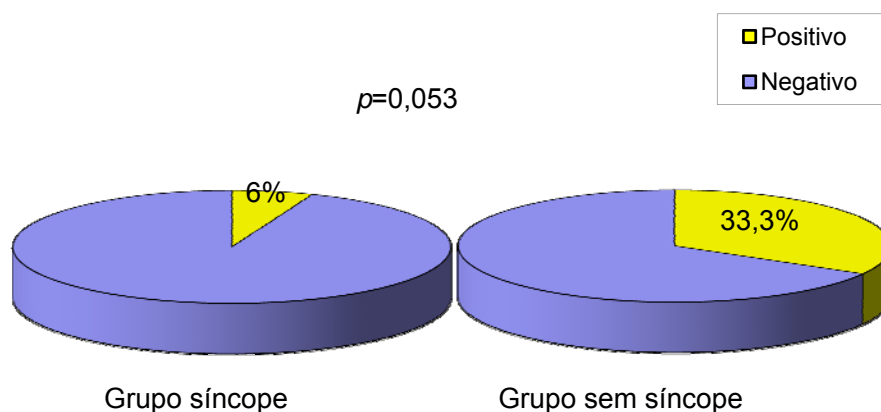


Figura 14 Proporção de pacientes com teste de inclinação positivo nos grupos síncope e sem síncope

Após a análise dos achados no TI, os pacientes foram reagrupados, com base na resposta a esse teste, em dois grupos – TI positivo e TI negativo –, na tentativa de identificar características ecocardiográficas que pudessem ter influenciado a positividade ao teste (Tabela 4).

Nota-se que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no que se refere à disfunção diastólica, à espessura máxima do ventrículo esquerdo, às dimensões do átrio esquerdo nem à presença de gradiente intraventricular.

Tabela 4 Características ecocardiográficas dos pacientes estudados, segundo a positividade ou não ao teste de inclinação (TI), e valor de p da comparação entre os grupos TI positivo e TI negativo

Variável	TI positivo (n=8)	TI negativo (n=28)	p
Gradiente intraventricular, média±dp (med)	21,11±26,10 (9,15)	13,29±16,40 (6,15)	0,674
Gradiente intraventricular > 30 mmHg, n (%)	2 (25,0)	6 (21,40%)	0,584
Espessura máxima do VE, mm, média±dp (med)	27,75±14,24 (25,00)	23,57±5,39 (23,00)	0,660
Espessura máxima do VE≥30 mm, n (%)	2(25,00)	4(14,30)	0,403
Dimensão do AE, mm, média±dp (med)	43,13±4,42 (42,50)	41,25±6,97 (40,50)	0,277
Disfunção diastólica, n (%)	5 (62,50)	15 (53,60)	0,486

dp = desvio padrão; med = mediana; VE = ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo

3.5 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

3.5.1 No domínio do tempo

A duração média da monitorização eletrocardiográfica pelo Holter foi de 23h55. Durante a análise, 2,8% dos dados foram perdidos devido a interferências ou artefatos.

Não foram observadas diferenças entre os grupos síncope e sem síncope, no que diz respeito à FC média (77,75±10,33 vs 80,48±12,36 bpm, $p=0,701$), mínima (50,25±5,87 vs 48,62±7,40 bpm, $p=0,590$) e máxima (136,56 ± 18,00 vs 145,10 ± 27,42 bpm, $p=0,250$) durante a gravação.

Para a análise da VFC foram excluídos os dados de dois pacientes, ambos do grupo sem síncope, por terem apresentado percentual significativo de artefato durante a gravação, o que poderia levar a interpretações errôneas.

A Tabela 5 apresenta os resultados obtidos das três variáveis da VFC estudadas no domínio do tempo. Observa-se que não houve diferença significativa nos valores do SDNN de 24h entre os grupos síncope e sem síncope. Por outro lado, observou-se que os valores de RMSSD foram significativamente menores no grupo síncope. Houve ainda uma tendência de menor pNN50, embora não estatisticamente significativa, no grupo síncope.

Tabela 5 Índices de variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo, adquiridos em gravação de 24 h nos grupos síncope e sem síncope, e valor de p da comparação entre os grupos

Variável [média±dp (med)]	Grupo síncope (n=16)	Grupo sem síncope (n=19)	p
SDNN 24 h, ms	137,69±36,62 (129,50)	145,95±38,07 (147)	0,389
pNN50, %	4,51±3,78 (4,05)	8,83±7,98 (7,81)	0,085
RMSSD 24 h, ms	24,88±10,03 (24,50)	35,58±16,43 (31,00)	0,042

SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais; pNN50 = porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença superior a 50 milissegundos; RMSSD de 24 horas = raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

3.5.2 No domínio da frequência

As variáveis da VFC estudadas no domínio da frequência, adquiridas em DDH (15 minutos) e em inclinação a 60° (cinco minutos) são apresentadas na Tabela 6.

Observou-se que as variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os indivíduos dos grupos síncope e sem síncope nas duas posições. Vale ressaltar uma tendência a menores valores do componente de alta frequência, ou seja, da atividade vagal, em DDH, no grupo síncope ($p=0,075$).

Quando avaliados separadamente os dois grupos de pacientes quanto à influência da mudança postural sobre as variáveis estudadas, verificou-se que a mudança de DDH para 60° determinou um aumento significativo do componente de baixa frequência em unidades normalizadas e uma queda significativa do componente de alta frequência em unidades normalizadas ($p=0,015$ no grupo síncope; $p=0,006$ no grupo sem síncope). Observou-se, ainda, um aumento significativo da relação baixa frequência/alta frequência em ambos os grupos ($p=0,010$ no grupo síncope; $p=0,021$ no grupo sem síncope). Esse achado denota aumento relativo da atividade simpática frente à ortostase.

Tabela 6 Índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, adquiridos em DDH e a 60° nos grupos síncope e sem síncope, e valor de p da comparação entre os grupos

Variável	Grupo síncope (n=16)	Grupo sem síncope (n=21)	p
Muito baixa frequência, ms ² , (DDH), média±dp (mediana)	495,44±449,73 (330,50)	517,48±632,66 (330,00)	0,830
Muito baixa frequência, ms ² , (60°), média±dp (mediana)	365,13±301,97 (262,50)	466,48±416,21 (301,00)	0,374
Baixa frequência, ms ² , (DDH), média±dp (mediana)	566,59±811,31 (272,25)	614,71±575,98 (334,00)	0,312
Baixa frequência, ms ² , (60°), média±dp (mediana)	566,95±467,66 (515,00)	704,68±657,05 (528,00)	0,759
Alta frequência, ms ² , (DDH), média±dp (mediana)	637,59±1295,53 (158,00)	782,65±1264,14 (356,00)	0,075
Alta frequência, ms ² , (60°), média±dp (mediana)	247,44±280,56 (94,50)	351,20±528,22 (185,00)	0,736
Densidade total do espectro, ms ² , (DDH), média±dp (med)	1697,64±2294,01 (756,00)	1916,57±2098,51 (970,00)	0,297
Densidade total do espectro, ms ² , (60°), média±dp (mediana)	1179,44±740,73 (943,00)	1510,57±1170,38 (1148,00)	0,646
Baixa frequência (un), %, (DDH), média±dp (mediana)	61,37±15,76 (60,40)	55,79±18,17 (53,30)	0,276
Baixa frequência (un), %, (60°), média±dp (mediana)	72,66±15,51 (70,60)	70,30±18,89 (78,30)	0,690
Alta frequência (un), %, (DDH), média±dp (mediana)	38,63±15,76 (39,60)	44,17±18,16 (46,70)	0,276
Alta frequência (un), %, (60°), média±dp (mediana)	27,34±15,51 (29,40)	29,68±18,90 (21,30)	0,713
Relação baixa frequência/alta frequência (DDH), média±dp (med)	2,83±3,06 (1,70)	4,52±10,95 (1,30)	0,381
Relação baixa frequência/alta frequência (60°), média±dp (med)	8,40±10,18 (3,90)	5,81±4,94 (4,50)	0,713

DDH = decúbito dorsal horizontal; un = unidades normalizadas; med = mediana

Com relação às variáveis absolutas da VFC, apenas no componente de alta frequência do grupo sem síncope notou-se uma alteração estatisticamente significativa (queda de $782,65 \pm 1264,14$ para $351,20 \pm 528,22$ ms^2 ; $p=0,009$) motivada pela inclinação postural. Em todas as demais medidas absolutas da VFC não foram encontradas alterações estatisticamente significantes à mudança de 0° para 60° em qualquer dos grupos.

4 DISCUSSÃO

Em indivíduos com CMH, a síncope pode decorrer de um mecanismo específico ou, o que é mais provável, resultar de uma combinação de fatores que concorrem para a deterioração do equilíbrio cardiocirculatório. Bradiarritmias, incluindo bradicardia sinusal extrema ou doença do sistema de condução His-Purkinje, com bloqueio atrioventricular de alto grau e bloqueio atrioventricular total, espontâneo ou induzido por drogas como betabloqueadores, podem causar síncope nesses pacientes⁵⁴⁻⁵⁹. Na presente amostra, nenhum indivíduo apresentou disfunção significativa sinoatrial ou do sistema de condução atrioventricular; mesmo porque, entre os critérios de exclusão, foram considerados os pacientes em ritmo de marcapasso, dada a impossibilidade de avaliação do intervalo RR espontâneo nessas condições.

Síncope na CMH também pode ser causada por taquiarritmias atriais ou ventriculares. A deterioração hemodinâmica provocada por freqüências cardíacas elevadas já foi demonstrada por meio da estimulação atrial programada com freqüências rápidas⁶⁰. Ao comparar um grupo de pacientes com e sem história de síncope, Brembilla-Perrot *et al.*⁶¹ demonstraram que a prevalência de fibrilação atrial induzível foi maior no primeiro grupo (78% vs 25%), sendo esta a única diferença detectável em 67% dos pacientes com síncope inexplicada.

No presente estudo, observou-se que os indivíduos do grupo síncope mais freqüentemente relataram episódios prévios de fibrilação atrial, mesmo

não sendo estes relacionados a sintomas de baixo fluxo cerebral. Esse achado chama a atenção para a possibilidade de que mesmo aqueles pacientes que não relataram episódios de fibrilação atrial podem ter apresentado essa arritmia – embora não documentada. Dessa forma, não se permite afastar tal causa de síncope nessa população. Os pacientes com CMH podem ter menor tolerância às FCs elevadas induzidas por arritmias atriais ou ventriculares; possivelmente devido às alterações da função diastólica – embora não tenham sido encontradas, neste estudo, diferenças entre os grupos no que diz respeito à disfunção diastólica e às dimensões do átrio esquerdo. Uma maior densidade de arritmias ventriculares foi encontrada no grupo sem síncope, embora sem diferença na frequência de TVNS, demonstrando que a arritmia ventricular isolada não se associou à ocorrência de síncope.

Isquemia miocárdica representa outra possível causa de síncope. Em indivíduos jovens com história de parada cardíaca ou síncope, Dilsian *et al.*⁶² observaram indução de isquemia pela cintilografia com tálio em todos os 15 pacientes estudados, enquanto, no grupo de pacientes sem esses episódios, apenas 37% apresentaram isquemia. Apesar disso, a função coronariana microvascular, avaliada pela tomografia com emissão de pósitrons com e sem dipiridamol, não parece estar mais comprometida nos hipertróficos com síncope do que nos sem síncope⁶³.

Cerca de 20% dos portadores de CMH têm a forma obstrutiva da doença, ou seja, apresentam obstrução do trato de saída do VE devido ao movimento anterior sistólico do folheto anterior da valva mitral e ao contato

sistólico com o septo ventricular. Estudos ecocardiográficos e hemodinâmicos já demonstraram queda da PA sistêmica e aumento significativo do gradiente de pressão entre VE e artéria femoral durante um evento de síncope⁶⁴⁻⁶⁶. No atual estudo, não se observou diferença significativa no percentual de indivíduos que apresentaram obstrução do tracto de saída do VE, ou seja, gradiente intraventricular acima de 30 mmHg: 31,25% no grupo síncope e 14,3% no sem síncope ($p=0,175$). Apenas um indivíduo do grupo síncope e um do grupo sem síncope apresentaram gradiente intraventricular acima de 50 mmHg em repouso (68 e 52 mmHg, respectivamente).

Disfunções do SNA também são capazes de provocar síncope. Quadros reflexos neuromediados clássicos, espontâneos ou induzidos por teste de inclinação, síncope situacionais (como as miccionais ou defecatórias) e por hipersensibilidade do seio carotídeo, além de hipotensão ortostática, já foram documentadas em portadores de CMH⁶⁷⁻⁶⁹.

Foi demonstrado, nos últimos anos, que pacientes com CMH podem apresentar um controle vascular anormal, sendo acometidos de variações significativas dos níveis pressóricos tanto durante o exercício físico²⁵⁻²⁶ quanto no repouso, bem como na realização de atividades habituais²⁹. Tais flutuações da PA, ao atingirem níveis críticos, podem culminar em sintomas de baixo fluxo cerebral e síncope.

Na presente população com CMH, encontrou-se uma resposta anormal da PA ao esforço em 23,53% do total de indivíduos submetidos ao TE,

achado compatível com o já relatado na literatura²⁵⁻²⁸. Não se observou associação entre resposta anormal da PA ao esforço e síncope neste estudo, o que diverge dos achados de Isoobe *et al.*²⁸ e Prasad *et al.*²⁹, mas que entretanto concordam com os resultados de outras publicações²⁵⁻²⁷.

O estudo de maior amostra já desenvolvido com o objetivo de estabelecer as implicações prognósticas da síncope sobre a MS na CMH foi publicado recentemente por Spirito *et al.*⁴². Envolveu mais de 1.500 pacientes com CMH seguidos por um período médio de 5,6 anos, sendo demonstrada uma significância estatística limítrofe ($p=0,08$) para a associação de síncope inexplicada e MS, com risco relativo de 1,78. Tal risco foi especialmente elevado em pacientes cujo episódio de síncope inexplicada ocorrera nos 6 meses que antecederam a avaliação inicial. Esse mesmo estudo não encontrou associação entre história de síncope neuromediada e MS. Da mesma forma, episódios recorrentes não aumentaram a magnitude do risco⁴².

Na população de portadores de CMH com síncope deste estudo, apenas um indivíduo apresentava quadro clínico compatível com síncope vasovagal clássica; os demais sofreram síncope em situações incharacterísticas, ao repouso ou às atividades habituais. Adicionalmente, obstrução significativa do tracto de saída do VE foi encontrada em apenas um paciente; e, nas gravações do eletrocardiograma de 24 horas, não foram observadas quaisquer bradi ou taquiarritmias que justificassem síncope. Tais achados caracterizam essa população como portadora de síncope inexplicada à avaliação habitual.

Os objetivos deste estudo foram avaliar as possíveis diferenças na função do SNA sobre o sistema cardiovascular em portadores de CMH com e sem síncope, como também verificar se há diferença, entre esses pacientes, na adaptação ao estresse postural.

Já no início dos anos 1990, começou-se a observar que a função do SNA poderia estar comprometida em pacientes com CMH. No estudo de Gilligan *et al.*⁷⁰, a atividade parassimpática foi medida pela variação da FC durante a respiração profunda, pela razão de Valsalva e pela resposta imediata da FC à ortostase (razão 30:15). Foi demonstrado que os dois primeiros parâmetros eram significativamente menores em pacientes com CMH, quando comparados aos controles normais, enquanto não houve diferença entre os grupos no terceiro parâmetro. Com esses achados, os autores sugeriram que o comprometimento parece se localizar na alça parassimpática aferente. Por outro lado, os testes de atividade simpática – resposta da PAD à contração sustentada da mão e mudança da PAS à ortostase – não diferiram entre os grupos.

Nessa mesma época, observou-se também que uma proporção significativa (cerca de um terço) dos pacientes com CMH apresentavam resposta pressórica deprimida ao esforço físico ou na fase de recuperação^{25,26}. O mecanismo responsável por esse fenômeno, apesar de ainda não completamente esclarecido, parece decorrer de uma vasodilatação sistêmica inapropriada²⁵, mas pode também ser motivado por diminuição do DC em alguns pacientes⁷¹. Postulou-se, então, que a ativação dos mecanorreceptores ventriculares mediada pela contração vigorosa de

um ventrículo hipercontrátil e com cavidade pequena poderia ser a responsável por essas alterações da PA durante o exercício²⁵.

De fato, Thomson *et al.*⁴⁰, ao avaliarem detalhadamente a função do barorreflexo, demonstraram que o único parâmetro em que se observou diferença nos portadores de CMH, quando comparados com indivíduos normais, foi a resistência vascular do antebraço durante exposição à câmara de pressão negativa (aumento significativamente menor nos pacientes com CMH), configurando uma disfunção dos barorreceptores cardíacos nesses pacientes.

Diferenças entre o comportamento da função autonômica em pacientes com CMH com ou sem síncope, no entanto, ainda não foram bem estudadas. A população deste estudo foi constituída apenas de indivíduos com CMH, para que se pudesse estudar as diferenças da função do SNA entre pacientes acometidos pela doença, mas que diferiam na apresentação clínica.

A elucidação dos mecanismos de síncope ainda permanece um desafio nesses pacientes, já que, embora esta seja considerada preditora de mal prognóstico, nem sempre se têm observado correlação entre os sintomas e alterações eletrocardiográficas que a justifiquem. Por esse motivo, alterações da adaptação hemodinâmica e do controle autonômico do sistema cardiovascular vêm sendo estudadas, postuladas como possíveis causas do colapso hemodinâmico que provoca a síncope.

No presente estudo, a avaliação da função autonômica foi feita por diferentes métodos: a VFC no domínio do tempo nas 24 horas, a VFC no domínio da frequência em curtos períodos de tempo associados à mudança postural; a sensibilidade do BR (tanto por medidas espontâneas da PA, quando por aumento da PA induzido por droga); e, ainda, pela adaptação da FC e da RVP ao estresse postural. A análise da VFC nas 24 horas avaliou o controle tônico da atividade nervosa autonômica sobre o coração. A capacidade de adaptação rápida foi avaliada pela análise das respostas autonômicas reflexas, por meio da avaliação da sensibilidade do BR e/ou da resposta reflexa da FC frente à mudança postural.

4.1 Sensibilidade do barorreflexo espontâneo

Não se observou diferença nos valores das medidas da sensibilidade do BR espontâneo, quando comparados os grupos com e sem síncope. Estes achados divergiram dos de Prasad *et al.*²⁹, que demonstraram, em publicação recente, que pacientes com CMH com história de síncope ou pré-síncope frequentes e com episódios de hipotensão à monitorização da PA durante realização de atividades cotidianas e mesmo em repouso, tiveram uma menor sensibilidade do BR espontâneo. A medida da sensibilidade do BR espontâneo foi determinada, por esses autores, pelo método da seqüência, mesma metodologia usada neste estudo.

A detecção das seqüências de aumento ou decréscimo da PA e do intervalo RR baseada em critérios restritos (extensão de pelo menos três batimentos e diferenças da PAS e intervalo RR maior ou igual a 1 mmHg e 5 ms, respectivamente) confere grande especificidade ao método⁴⁶. Outra grande vantagem é o fato de as medidas serem automatizadas, praticamente eliminando as variações de aferição intra e interobservador. Segundo Parlow *et al.*⁷², o método da seqüência reflete primariamente o controle barorreflexo da atividade cardíaca vagal, porque a maioria das seqüências têm extensão menor do que seis batimentos.

A não-conformidade dos achados do presente estudo com os de Prasad *et al.*²⁹ poderia ser explicada pela diferença dos grupos estudados: no primeiro, o grupo com síncope não apresentou episódios tão freqüentes (média de 4,88 episódios por paciente) e, no segundo, foram selecionados pacientes com episódios freqüentes e recentes de síncope ou pré-síncope (pelo menos um episódio no último mês). Vale ressaltar que, na presente amostra, a paciente mais sintomática do ponto de vista de síncope (única que relatava 20 episódios) apresentou a média da sensibilidade do BR espontâneo extremamente baixa (7,58 ms/mmHg).

Outra possível explicação para essa diferença de resultados seria que, no presente estudo, as medidas da sensibilidade do BR espontâneo foram adquiridas em situação de repouso, enquanto no outro trabalho tais medidas foram obtidas em diferentes ocasiões, durante a monitorização de 24 horas, inclusive durante os episódios de hipotensão nos pacientes sintomáticos; tendo sido demonstrado menores valores da sensibilidade do BR

espontâneo durante tais episódios. Presume-se, portanto, que a função barorreflexa deve sofrer flutuações na capacidade de adaptação em diferentes momentos do dia e, também, de acordo com as atividades realizadas.

4.2 Sensibilidade do barorreflexo induzido por fenilefrina

A avaliação da resposta reflexa da FC mediante a infusão de fenilefrina – agente vasopressor vasosseletivo – tem sido amplamente utilizada para a aferição da sensibilidade do BR, desde sua descrição inicial nos anos 1960⁴⁸. Apesar de o método já ter proporcionado significativo conhecimento sobre o comprometimento barorreflexo em outras cardiopatias^{47,73}, muito pouco se estudou na CMH.

Não foram encontradas diferenças nos valores das aferições da sensibilidade do BR induzido por fenilefrina entre os grupos síncope e sem síncope neste estudo, tendo-se obtido valores normais⁷⁴ em ambos os grupos.

Outros estudos que tivessem utilizado o método da fenilefrina para avaliar a sensibilidade do BR em portadores de CMH com diferentes apresentações clínicas não foram encontrados na literatura. Uma comparação da medida da sensibilidade do BR de pacientes com CMH e indivíduos normais, utilizando esse método, foi feita por Thomson *et al.*⁴⁰, que observaram comportamento semelhante entre os grupos.

Ao se induzir um aumento da PA com a infusão de fenilefrina, parece ocorrer uma ativação essencialmente dos barorreceptores arteriais do seio carotídeo e do arco aórtico, produzindo uma reação imediata de ativação parassimpática, que se dá entre 200 e 600 ms⁷⁵. Dessa forma, o achado deste estudo corrobora o de Thomson *et al.*⁴⁰, demonstrando integridade na função dos receptores arteriais ou de alta pressão, nos portadores de CMH.

4.3 Adaptação hemodinâmica a diferentes graus de inclinação postural

Neste estudo, avaliou-se a adaptação de vários parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, FC, IS, IC, RVPI) à mudança postural com inclinações progressivas (0°, 30° e 60°). Observou-se que a adaptação hemodinâmica nos pacientes estudados foi semelhante nos grupos síncope e sem síncope nas várias intensidades de estresse ortostático. Enquanto houve um aumento significativo da FC, progressivamente maior dependendo do grau de inclinação, não foram observadas alterações clinicamente relevantes da PAS e PAD entre os grupos e entre os diferentes graus de inclinação.

O parâmetro IS, também semelhante entre os dois grupos, teve comportamento comparável aos padrões de normalidade frente à ortostase (Anexo C).

Com relação ao IC, notou-se que no grupo sem síncope houve um aumento estatisticamente significativo desse parâmetro, diferentemente do

encontrado no grupo síncope. Entretanto, essa diferença estatística não representa diferença clinicamente relevante e os grupos apresentaram variações dentro dos padrões da normalidade (Anexo C).

A RVPI apresentou queda estatisticamente significativa à inclinação a 60° no grupo sem síncope e queda não-significativa no grupo síncope. O comportamento de ambos os grupos se afasta do padrão da normalidade nesse aspecto, em que se espera um aumento variando de discreto a até 25% da RVPI ao estresse postural (Anexo C). A RVPI se relaciona diretamente à medida da PAD e, nos dois grupos estudados, também não se observou alteração nesse parâmetro, diferentemente do que se observa em indivíduos normais nos quais há um incremento de 5 a 10 mmHg da PAD à inclinação postural (Anexo C). O comportamento hemodinâmico ao estresse ortostático dos portadores de CMH com e sem síncope desta amostra é semelhante, mas difere daquele encontrado em indivíduos normais. Nestes, acontece um aumento da PAD e a RVP tende a apresentar um ascenso, mesmo que discreto^{51,76}.

A exposição de indivíduos à inclinação postural provoca diminuição do retorno venoso e conseqüente ativação dos mecanismos fisiológicos de adaptação do sistema cardiovascular. A intensidade da resposta hemodinâmica reflexa é proporcional ao grau de inclinação⁵¹, já que quanto maior o ângulo de inclinação, maior é o seqüestro de sangue na porção inferior do corpo e, conseqüentemente, mais significativa é a diminuição do retorno venoso para o coração. A adaptação do sistema cardiovascular nessas condições sofre influência de alguns fatores primordiais: da função e

capacidade de adaptação do barorreflexo e da função diastólica^{76,77}. Em pacientes com disfunção diastólica, em que o enchimento ventricular se dá às custas de altas pressões, a adaptação ao estresse ortostático pode estar seriamente comprometida. Da mesma forma, uma disfunção do barorreflexo pode levar à dificuldade de adaptação às mudanças posturais. Também contribui com o ajuste cardiovascular à ortostase a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas seu efeito se torna mais relevante com a manutenção por tempo mais prolongado dessa postura⁷⁷.

Guazzi *et al.*⁷⁸, ao compararem indivíduos com CMH não-obstrutiva e indivíduos normais, com relação a adaptação hemodinâmica a diferentes graus de inclinação, observaram que, à inclinação a 20°, ambos os grupos apresentaram incremento da FC e diminuição do VS e do DC em relação ao repouso, de maneira semelhante. Por outro lado, com o aumento da inclinação para 40°, a FC e o DC tornaram-se significativamente menores nos pacientes com CMH; o mesmo acontecendo com a FC, o DC e o VS durante inclinação a 60°. A adaptação do desempenho cardíaco, avaliada pelo ecocardiograma, foi diferente entre os grupos, sendo, nos pacientes com CMH, dependente das funções diastólica e sistólica do átrio esquerdo. Com esses achados, os autores sugeriram que tanto uma alteração da função diastólica quanto uma disfunção do barorreflexo (nos receptores arteriais e/ou nos cardiopulmonares) – que explicaria o aumento atenuado da FC nos pacientes com CMH em graus mais acentuados de inclinação – podem justificar a diferença de adaptação ao estresse ortostático nesses pacientes.

Diferentemente do que foi encontrado no presente estudo, Manganelli *et al.*⁷⁶ identificaram diferenças entre pacientes com CMH com e sem síncope. Os primeiros apresentaram um declínio significativo da PAS já ao quinto minuto de inclinação a 70°, uma queda do débito cardíaco, além de um aumento significativo da RVP. O grupo sem síncope não sofreu tais alterações hemodinâmicas, cujo comportamento foi semelhante ao de controles normais. Pelo fato de ambos os grupos terem apresentado incremento semelhante da FC e do grupo síncope manifestar um aumento da RVP – o que poderia ser visto como uma tentativa de compensação da queda do DC –, os autores sugerem que a principal hipótese para explicar essa resposta anormal seria o efeito do estresse ortostático em desmascarar os pacientes que são mais criticamente dependentes de altas pressões de enchimento pela disfunção diastólica.

A divergência de achados entre o estudo de Manganelli *et al.*⁷⁶ e o presente estudo poderia ser explicada pelo fato de que, no primeiro, os pacientes com síncope tinham muito mais disfunção diastólica do que os sem síncope. Ao contrário, neste estudo não houve diferença entre os grupos no que tange à disfunção diastólica.

Também Gilligan *et al.*⁴¹ observaram que pacientes com CMH com e sem síncope apresentaram adaptações hemodinâmicas semelhantes à inclinação a 30° e 60° e que estas diferiam daquelas encontradas em controles normais. A queda da PAS nos portadores de CMH a 30°, contrastando com um aumento da PAD nos indivíduos normais, foi sugerida pelo autor como um comprometimento dos barorreceptores

cardiopulmonares nos primeiros. O comportamento de queda da PAS e da PAD na inclinação a 60° dos pacientes com CMH, sem um aumento correspondente da FC, pode ser interpretado como um comprometimento geral da função do barorreceptor.

Neste estudo, não foi observada diferença de comportamento da PAS entre os vários graus de inclinação, em nenhum dos grupos. Por outro lado, a constatação de não-incremento da PAD em nenhum grupo à inclinação de 30 ° e 60° pode representar um comprometimento da função barorreflexa frente ao estresse ortostático.

4.4 Resposta final ao teste de inclinação

Uma resposta final positiva ao TI ocorreu com frequência semelhante entre os pacientes com e sem síncope. Outros autores apresentaram resultados semelhantes^{29,76,79}. Apenas Gilligan *et al.*⁴¹ encontraram maior frequência de resposta positiva ao TI nos pacientes com síncope, devendo ser ressaltado que esses autores desenvolveram protocolo com isoproterenol nos casos de a resposta inicial à inclinação ter sido negativa.

Essa falta de sensibilidade e especificidade do TI para o diagnóstico de síncope inexplicada em portadores de CMH pode ser explicada de várias maneiras. Inicialmente, deve ser lembrado que os portadores de CMH podem apresentar síncope por motivos diversos, incluindo taqui e bradiarritmias, doenças do sistema de condução e colapso hemodinâmico

não relacionado a arritmias. Além disso, os portadores de CMH, como mencionado, apresentam uma alteração na adaptação à ortostase, que pode ser fortemente influenciada pelo comprometimento da função diastólica e/ou da disfunção do barorreflexo. Ressalta-se que, nesse grupo de pacientes com doença estrutural do coração, as síncope neuralmente mediadas correspondem a uma menor proporção dos casos quando comparados a indivíduos com coração normal, em que estas correspondem à grande maioria das situações⁸⁰.

Os achados deste estudo e de outros da literatura demonstram que o TI tem um valor muito questionável na investigação da síncope inexplicada em pacientes com CMH. Dessa forma, não há evidência de recomendação para seu uso rotineiro nessa condição.

4.5 Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC tem sido bastante estudada nas doenças cardiovasculares e seu valor prognóstico já é bem estabelecido em várias dessas doenças, especialmente na doença isquêmica do coração^{47,81}. Neste estudo, observou-se que o SDNN, estimativa da VFC total, foi semelhante entre os grupos ($p=0,389$). Por outro lado, os valores de RMSSD foram significativamente menores no grupo síncope ($p=0,042$) e os do pNN50 mostraram tendência a se apresentar menores nesse mesmo grupo ($p=0,085$). Quando considerada a VFC no domínio da frequência, estudada

tanto a 0° quanto a 60° nesta amostra, observou-se uma tendência a menores valores do componente de alta frequência da análise espectral (atividade vagal) em situação de repouso, no grupo síncope ($p=0,075$), sendo os grupos semelhantes em todos os outros parâmetros de análise nas duas situações estudadas.

RMSSD e pNN50 são medidas que estimam as variações a curto prazo dos intervalos RR considerados normais, pelo fato de se basearem em comparações de batimentos sucessivos e representam, essencialmente, a atividade vagal⁸². A diminuição da atividade vagal foi relatada em pacientes com CMH quando comparados a indivíduos normais⁸³⁻⁵. Além disso, a diminuição da atividade parassimpática foi correlacionada a situações clínicas de maior gravidade. Döven *et al.*⁸⁴ observaram menores valores de SDNN, RMSSD e pNN50 em pacientes com classe funcional III e IV, e ainda correlação desses índices com o grau de obstrução. No estudo de Bonaduce *et al.*⁸³, menor atividade vagal foi identificada nos portadores de CMH, especialmente naqueles com história de síncope, dor torácica ao esforço, dispnéia ou insuficiência mitral moderada a importante.

Counihan *et al.*⁸⁶ observaram que os parâmetros específicos de atividade vagal, incluindo o pNN50 e o pico de alta frequência da análise espectral, foram mais baixos nos pacientes com arritmias supraventriculares ao Holter. Os mesmos autores também encontraram menores medidas da VFC tanto global quanto específica de atividade vagal (o pNN50 e o pico de alta frequência da análise espectral) em pacientes com taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter.

A diminuição da atividade vagal, medida pelo componente de alta frequência na análise espectral, foi o único componente da VFC que se relacionou com maior chance de eventos cardíacos – morte ou internação por insuficiência cardíaca – em pacientes com CMH ao longo de 28 meses de seguimento, no estudo de Kawasaki *et al.*⁸⁷.

Apesar de a maioria dos estudos sobre VFC em portadores de CMH mostrarem uma diminuição da atividade parassimpática, com ou sem diminuição dos índices de variabilidade global, Fei *et al.*⁸⁸ encontraram menores valores do componente de baixa frequência (atividade simpática) nos pacientes com CMH em relação aos indivíduos normais, não sendo observadas diferenças no componente de alta frequência; observaram também menor relação baixa/alta frequência nos primeiros. Já Arribas Jimenez *et al.*⁸⁹ verificaram queda tanto do componente de alta frequência quanto no de baixa frequência, sem alteração na relação baixa/ alta frequência.

Não foi encontrado, na literatura, qualquer estudo que comparasse especificamente a VFC em portadores de CMH com e sem síncope. Entretanto, Bonaduce *et al.*⁸³ já haviam identificado menor atividade vagal em pacientes com sintomas, incluindo a síncope.

Sabe-se que síncope é uma manifestação clínica do comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral decorrente de mecanismos diversos. Neste estudo, demonstrou-se que os pacientes com síncope apresentaram menor atividade vagal, medida pela análise da VFC.

De que forma a diminuição da atividade parassimpática poderia se associar à síncope nestes pacientes ainda é especulação. É possível que o comprometimento da função nervosa autonômica atue na modulação de arritmias atriais e/ou ventriculares potencialmente causadoras de síncope, já que este fato é bastante conhecido em outras cardiopatias. Outra hipótese é que, de alguma forma, esta alteração possa influenciar a dificuldade de adaptação destes indivíduos à ortostase, o que também foi demonstrado nesta casuística. A diminuição da atividade vagal pode significar, ainda, um marcador de apresentações clínicas mais graves da doença.

4.6 Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo merecem ser apontadas:

As variáveis hemodinâmicas obtidas pela técnica da cardiografia por impedância devem ser consideradas com a ressalva de que esse método, apesar de apresentar boa correlação com as medidas invasivas em boa parte dos estudos já realizados, ainda não pode ser assumido como método de rotina para essas aferições^{90,91}. Além disso, em indivíduos com CMH, não se encontrou estudo que tenha avaliado tal correlação com as técnicas padrões.

Os pacientes foram agrupados segundo a história prévia de síncope. Deve-se considerar que os indivíduos atribuídos ao grupo sem síncope poderiam, no futuro, vir a ter síncope. Dessa forma, alguns indivíduos

poderiam estar lotados em grupos inadequados. Essa limitação é inerente ao próprio desenho do estudo, já que se optou por estudar somente indivíduos acometidos pela CMH, diferenciados apenas pela apresentação clínica.

Por último, não se pode descartar que a síncope tenha sido determinada primariamente por episódios arrítmicos.

5 CONCLUSÕES

1) Não foi observada alteração na reserva parassimpática de pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica com síncope inexplicada, mas sim um menor tônus vagal, medido pela variabilidade da frequência cardíaca, quando comparado ao grupo sem síncope.

2) A adaptação a diferentes intensidades de estresse postural foi semelhante em pacientes com e sem síncope inexplicada.

3) O teste de inclinação apresentou baixa sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica. Tal achado reforça o conceito de que este método não deve ser valorizado para a avaliação etiológica de síncope nesta população.

6 ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Avaliação da função autonômica em portadores de cardiomiopatia hipertrófica

2. PESQUISADOR: Milena Frota Macatrão Costa

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisadora, Serviço de Arritmia Clínica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 99611

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e objetivos da pesquisa;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto tem como objetivo estudar a função do sistema nervoso autônomo (através da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade do barorreflexo) e sua correlação com a ocorrência de síncope (desmaio) em portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica. Antes de assinar este termo de consentimento, leia com atenção ou peça que alguém o leia, para que você possa entender todas as informações descritas abaixo. Participam deste estudo portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica e também indivíduos sem esta doença, que são os controles. Se você é portador de Cardiomiopatia Hipertrófica, deve saber que esta é uma doença que afeta o coração aumentando a musculatura deste órgão. As pessoas que são afetadas por esta doença podem apresentar falta de ar, dor no peito, desmaios e outros sintomas que podem levar a conseqüências sérias. Se você não tem Cardiomiopatia Hipertrófica, você participará do estudo como controle (normal), sendo a sua participação de fundamental importância para que se possa identificar as diferenças entre os indivíduos que têm e os que não têm a doença. O estudo para o qual você está sendo convidado a participar será feito na tentativa de identificar se existem alterações nos nervos do coração em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica e se estas alterações podem provocar desmaios.

Se você concordar em participar deste estudo, será submetido ao Holter de 24 horas (eletrocardiograma que você usará por 24 horas, colocando um dia e retirando no dia seguinte, sendo que durante o seu uso todas as suas atividades habituais podem ser realizadas) e ao teste de sensibilização do barorreflexo (exame realizado no laboratório de avaliação autonômica do InCor, não sendo necessária a sua internação). Durante a realização deste último exame, cuja duração é de aproximadamente 40 minutos, é realizada uma punção venosa (como quando é feito um exame de sangue), pela qual será administrado um medicamento (fenilefrina) que provoca um aumento controlado da pressão arterial e conseqüentes variações da frequência cardíaca. Durante este procedimento você estará acordado e não receberá nenhuma sedação. Com a injeção do medicamento você poderá apresentar sensação transitória de desconforto no peito, calor ou dor de cabeça, mas sua pressão arterial estará sendo monitorizada continuamente para que os níveis não ultrapassem valores considerados de risco.

As informações que serão obtidas através deste estudo poderão ser de suma importância para melhor compreender as causas de síncope (desmaios) em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica e também para se identificar pacientes de maior risco para complicações graves da doença, como arritmias fatais.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Sua participação é voluntária, estando você livre para participar ou se retirar a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
 2. Qualquer informação relacionada a este projeto e a seu respeito (histórico, exames) será mantida em sigilo e somente pessoal autorizado terá acesso a ela. Os dados referentes a você serão arquivados junto ao de outros participantes, de forma que não se possa identificar seu nome ou outro registro pessoal. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, porém sua identidade não será revelada.
 3. No caso de sofrer algum dano devido aos procedimentos requeridos pelo protocolo do estudo, receberá toda a assistência médica necessária para a sua condição clínica. Assinando este termo você não estará desistindo de nenhum dos seus direitos. Além disso, você não estará livrando o investigador de suas responsabilidades legais e profissionais no evento de ocorrer uma situação que lhe traga prejuízo.
-

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Unidade de Arritmia e Marcapasso - InCor

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44 CEP 05403-000.

Telefones de contato:

(11) 30695341 / 30695312

Contatos médicos:

Milena Frota Macatrão Costa

Denise Tessariol Hachul

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

ANEXO B

FICHA COM OS DADOS DE HISTÓRIA, EXAME FÍSICO E AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA EM PORTADORES DE
CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Ficha nº ____ Data: ____/____/____

Nome: _____ RG: _____

Telefone: () _____ Idade: _____ Sexo: () fem () masc

Raça: () branco () pardo () negro () amarelo Profissão: _____

Naturalidade: _____

Grupo: () I – grupo síncope () II – grupo sem síncope

SINTOMAS () sim () não

1. Dor torácica () sim () não
() típica () atípica () não-anginosa2. Dispnéia () sim () não
() em repouso
() aos esforços: () extra-habituais () habituais () < habituais () mínimos3. Palpitações () sim () não
() sustentadas () em falhas
() não-sustentadas () regulares
() irregulares

Sintomas acompanhantes: _____

4. Síncope () sim () não
✓ nº episódios: Total _____ no último ano _____
✓ pródromos: () sim () não
✓ características das crises:
✓ recuperação:
✓ trauma físico () sim () não () menores () maiores
✓ situação: () esforço () pós-esforço () repouso: () em pé
() sentado () deitado

5. Medicação em uso: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

Arritmia documentada () sim () não Qual? _____

PCR recuperada () sim () não Ritmo _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Morte súbita () sim () não Idade: _____ Grau de parentesco: _____

CMH () sim () não Idade ao diagnóstico: _____

DOSAGEM DE BNP SÉRICO: _____

HOLTER DE 24 HORAS

FC: min _____ méd _____ max _____ Pausa máxima: _____
 Arritmias atriais: () sim () não _____/h _____/24h
 () isoladas () pares () TANS () TAS
 Arritmias ventriculares: () sim () não _____/h _____/24h
 () isoladas () pares () TVNS () TVS () Monomórficas () Polimórficas

TESTE DE ESFORÇO

% da FC máxima atingida _____
 Arritmias () sim () não Qual? _____
 Alterações do segmento ST: () sim () não
 Sintomas: () sim () não Qual? _____
 Comportamento PA: () normal () anormal: () hiperreativa () hipertensão ()
 hipotensão
 () queda sem aumento inicial () queda de 20mmHg por >1min após aumento inicial
 () falha em aumentar PA, aumento < 20mmHg

ECG-AR

() positivo () negativo

ECOCARDIOGRAMA

VE: DD _____ mm DS _____ mm Septo _____ mm PP _____ mm
 AE _____ mm AO _____ mm FEVE _____% Delta D% _____
 Gradiente IV: () ausente () presente valor _____ mmHg
 Função diastólica: _____
 Valvas: _____
 Outros: _____

TESTE DE INCLINAÇÃO (nº _____)

DDH: PA ____x____ FC _____ TILT: PA ____x____ FC _____
 Tempo para positividade: _____
 Resultado
 () negativo () positivo: () vasodepressora () mista () cardioinibitória

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Domínio do tempo	Domínio da frequência
SNDD de 24h	Baixa freq:
PNN50	Alta freq:
r-MSSD de 24h	Relação:

SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

5 min D. PA: _____ mmHg	SBR: _____ ms/mmHg
15 min D. PA: _____ mmHg	SBR: _____ ms/mmHg
25 min D. PA: _____ mmHg	SBR: _____ ms/mmHg
35 min D. PA: _____ mmHg	SBR: _____ ms/mmHg
45 min D. PA: _____ mmHg	SBR: _____ ms/mmHg
Média das 3 medidas mais semelhantes: _____ ms/mmHg	

ANEXO C**Valores normais dos parâmetros hemodinâmicos**

Parâmetro	Abreviatura	Unidade	Valor normal
Frequência cardíaca	FC	bpm	60-90
Intervalo RR	IRR	ms	660-1000
Pressão arterial sistólica	PAS	mmHg	90-129
Pressão arterial diastólica	PAD	mmHg	50-84
Pressão arterial média	PAM	mmHg	<100
Volume sistólico	VS	ml	60-120
Índice sistólico	IS	ml/m ²	30-80
Débito cardíaco	DC	L/min	4-8
Índice cardíaco	IC	L/min/m ²	2,5-4,5
Resistência periférica total	RPT	Dina/s/cm ⁵	900-1200

Alterações hemodinâmicas fisiológicas relacionadas ao estresse ortostático:

- Frequência cardíaca – aumento de 10 a 20 bpm
- Pressão arterial sistólica – queda de 0 a 10 mmHg
- Pressão arterial diastólica – aumento de 5 a 10 mmHg
- Volume sistólico – queda de até 35%
- Índice cardíaco – queda de até 20%
- Resistência periférica total indexada – aumento de até 25%

Adaptado de:

Schwalm T. Modern tilt table testing and non-invasive monitoring: traditional and innovative applications in theory and practice. [English translation by Manuela Schatz]. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2006.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology & European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1687-713.
- 2 Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.1751-806.
- 3 Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the Cardia Study Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995;92(4):785-9.
- 4 Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107:2227-32.
- 5 McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, eletrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol.* 1981;47(3):532-8.
- 6 Maron BJ, Bonow RO, Cannon 3rd RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelation of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Eng J Med.* 1987;316(14):844-52.
- 7 Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in outpatient population. *N Eng J Med.* 1989;320(12):749-55.

- 8 Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
- 9 Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
- 10 Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005;149(6):1099-105.
- 11 Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in a large clinic population. *Am J Cardiol*. 1993;72(12):939-43.
- 12 Gueffet JP, Langlard JM, Burban M, Campion L, Bouhour JB. Hypertrophic cardiomyopathy: long-term clinical development in a regional cohort of 243 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(9):967-74.
- 13 Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.
- 14 Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;82(6):774-8.
- 15 Elliot PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1596-601.
- 16 Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878-85.

- 17 Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):987-93.
- 18 Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298(4):405-12.
- 19 Brugada J. Sudden death in hypertrophic myocardopathy. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(12):991-6.
- 20 Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;88:275-9.
- 21 Lim PO, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise. *Cardiol Rev.* 2002;10(1):15-23.
- 22 Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med.* 1988;318:1255-7.
- 23 Sato M, Takenaka K, Yamashita T, Koike S, Natori K, Nakahara K. Sudden death during Holter electrocardiographic monitoring in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1998;31(5):297-303.
- 24 Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):697-704.
- 25 Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1990;82(6):1995-2002.
- 26 Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1991;84(2):686-96.

- 27 Olivotto I, Maron BJ, Monteregegi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1044-51.
- 28 Isobe N, Toyama T, Taniguchi K, Oshima S, Kubota S, Suzuki T, et al. Failure to raise blood pressure during exercise is a poor prognostic sign in patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Circ J.* 2003;67(3):191-4.
- 29 Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliot PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart.* 2008;94(10):1312-7.
- 30 Guyton AC. *Arterial pressure and hypertension: circulatory physiology III.* Philadelphia: Saunders; 1980.
- 31 Joyner M, Sheppard T. Autonomic regulation of the circulation. In: Low P, editor. *Clinical autonomic disorders.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.61-71.
- 32 Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1976;294(21):1165-70.
- 33 Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, editors. *The heart and cardiovascular system.* New York: Raven; 1986. p.1343-403.
- 34 Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* Philadelphia: Saunders; 1990. p.330-43.
- 35 Fox IJ, Gerasch DA, Leonard JJ. Left ventricular mechanoreceptors: a haemodynamic study. *J Physiol (London).* 1977;273(2):405-25.
- 36 Chevalier PA, Weber KC, Lyons GW, Nicoloff DM, Fox IJ. Hemodynamic changes from stimulation of left ventricular baroreceptors. *Am J Physiol.* 1974;227(3):719-28.

- 37 Mark AL, Kioschos JM, Abboud FM, Heistad DD, Schmid PG. Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis. *J Clin Invest.* 1973;52(5):1138-46.
- 38 Okamoto S, Takeshita A, Nakamura M. Impaired blood pressure response to exercise in patients with coronary artery disease: possible contribution of attenuated reflex vasoconstriction in non-exercising muscles. *Br Heart J.* 1989;61(2):149-54.
- 39 Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, McKenna WJ, Frenneaux MP. Reflex responses of venous capacitance vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sci (London).* 1998;94(4):339-46.
- 40 Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1377-82.
- 41 Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy: use of a head up tilt test. *Circulation.* 1992;85:2140-8.
- 42 Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;119(13):1703-10.
- 43 Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol.* 1996;85(Suppl 3):38-44.
- 44 Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension.* 1989;13:647-55.
- 45 Schwalm T. Modern tilt table testing and non-invasive monitoring: traditional and innovative applications in theory and practice. [English translation by Manuela Schatz]. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2006.
- 46 Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens.* 2000;18(1):7-19.

- 47 La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the Atrami (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351:478-84.
- 48 Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res*. 1969;24:109-22.
- 49 Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart*. 2004;90:1248-55.
- 50 Ferguson DW, Thames MD, Mark AL. Effects of propranolol in reflex vascular responses to orthostatic stress in humans: role of ventricular baroreceptors. *Circulation*. 1988;67:802-7.
- 51 Hainsworth R, Al-Shamma YMH. Cardiovascular responses to upright tilting in healthy subjects. *Clin Sci (London)*. 1988;74(1):17-22.
- 52 Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification; analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*. 2000;2:66-76.
- 53 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards and measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
- 54 Chmielewski CA, Riley RS, Mahendran A, Most AS. Complete heart block as a cause of syncope in asymmetric septal hypertrophy. *Am Heart J*. 1977;93(1):91-3.
- 55 Desai DM, Bhat GS, Daxini BV, Sharma S. Complete heart block as a cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India*. 1991;39(12):965-6.

- 56 Garcia-Rubira JC, Pavón M, Romero-Chacón D. Syncope induced by propranolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1991;31(3):358-61.
- 57 Tamura M, Harada K, Ito T, Enoki M, Takada G. Abrupt aggravation of atrioventricular block and syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child.* 1995;73(6):536-7.
- 58 Wang DW, Deng YB. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by severe bradycardias: a pedigree report. *Clin Cardiol.* 2002;25(2):76-80.
- 59 Doven O, Cicek D, Pekdemir H, Camsari A, Parmaksiz T, Cin GV, et al. Abnormal His-Purkinje system conduction leading to complete atrioventricular block in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of 3 cases. *Jpn Heart J.* 2004;45(2):347-52.
- 60 Nakatani M, Yokota Y, Yokoyama M. Acute hemodynamic deterioration during atrial pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1996;19(5):385-92.
- 61 Brembilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D. Paroxysmal atrial fibrillation: main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86(11):1573-8.
- 62 Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):796-804.
- 63 Lorenzoni R, Gistri R, Cecchi F, Olivotto I, Chiriatti G, Elliot P, , et al. Syncope and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy are not related to the derangement of coronary microvascular function. *Eur Heart J.* 1997;18(12):1946-50.

- 64 Nishiyama S, Yamaguchi H, Shiratori K, Ishimura T, Nagasaki F, Nakanishi S, et al. Two dimensional echocardiographic findings during syncopal attack due to obstruction in the outflow tract of the left ventricle in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiogr.* 1981;11(2):439-48.
- 65 Etoh T, Matsuda J, Hanada Y, Takenaga M, Ishikawa T, Koiwaya Y, et al. Recurrent syncope induced by left ventricular outflow tract obstruction: demonstration in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1997;30(3):143-7.
- 66 Sueda S, Hamada M, Shigematsu Y, Sekiya M, Kazatani Y, Ochi T, et al. A catheter-induced syncopal attack in a case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiogr.* 1984;14(3):597-604.
- 67 Buja G, Melacini P, Folino A, Miorelli M, Nava A. Spontaneous and induced vasodepressor/vasovagal syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1992;15(5):387-9.
- 68 Shimizu M, Ueyama T, Mohara O, Hano T, Ueno Y, Nishio I. A case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with autonomic nervous dysfunction. *Jpn Circ J.* 1996;60(6):371-6.
- 69 Mader SL, Wong M. Orthostatic hypotension due to hypertrophic cardiomyopathy and autonomic failure. *Am J Med.* 1987;82(6):1243-6.
- 70 Gilligan DM, Chan WL, Sbarouni E, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1993;69:525-9.
- 71 Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, Manganelli F, Storto G, Losi MA, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):278-84.
- 72 Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans: comparison with drug-induced responses. *Hypertension.* 1995;25:1058-68.

- 73 Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;96(10):3450-8.
- 74 La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(2):191-207.
- 75 Thames MD, Kontos HA. Mechanisms of baroreceptor-induced changes in heart rate. *Am J Physiol*. 1970;218:251-6.
- 76 Manganelli F, Betocchi S, Ciampi Q, Storto G, Losi MA, Violante A, et al. Comparison of hemodynamic adaptation to orthostatic stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope and in vasovagal syncope. *Am J Cardiol*. 2002;89:1405-10.
- 77 Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation*. 2005;111:2997-3006.
- 78 Guazzi M, Maltagliati A, Tamborini G, Celeste F, Pepi M, Muratori M, et al. How the left and right sides of the heart, as well as pulmonary venous drainage, adapt to an increasing degree of head-up tilting in hypertrophic cardiomyopathy: differences from the normal heart. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:185-93.
- 79 Sneddon JF, Slade A, Seo H, Camm J, McKenna WJ. Assessment of the diagnostic value of head-up tilt testing in the evaluation of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1994;73:601-4.
- 80 Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: update 2004. *Europace*. 2004;6(6):467-537.
- 81 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.

- 82 Bilchick KC, Berger RD. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(6):1-4.
- 83 Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, Ianniciello A, Marciano F, Apicella C, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J*. 1997;134(2 Pt 1):165-72.
- 84 Döven O, Sayin T, Güldal M, Karaoguz R, Oral D. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *Int J Cardiol*. 2001;77(2-3):281-6.
- 85 Mörner S, Wiklund U, Rask P, Olofsson BO, Kazzam E, Waldeström A. Parasympathetic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy assessed by heart rate variability: comparison between short-term and 24-h measurements. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):90-9.
- 86 Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrel TG, Haywood GA, McKenna WJ. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. *Circulation*. 1993;88:1682-90.
- 87 Kawasaki T, Azuma A, Sakatani T, Hadase M, Kamitani T, Kawasaki S, et al. Prognostic value of heart variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2003;36(4):333-8.
- 88 Fei L, Slade AK, Prasad K, Malik M, McKenna WJ, Camm AJ. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):472-80.
- 89 Arribas Jimenez A, Martin Luengo C, Saez Jimenez A, Nieto Ballester F, Diego Domínguez M, Morinigo Muñoz JL, et al. Aproximación al conocimiento del estado del sistema nervioso autónomo en la miocardiopatía hipertrófica mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(4):286-91.

- 90 Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Crit Care Med.* 1999;27(6):1203-13.
- 91 Bayram M, Yancy CW. Transthoracic impedance cardiography: a noninvasive method of hemodynamic assessment. *Heart Fail Clin.* 2009;5(2):161-8.