

Cláudio Buarque Benchimol *
José Barbosa F.***
Paulo Ginefra **
Aarão Burlamaqui Benchimol ***
Antônio Paes de Carvalho ****.

DISFUNÇÃO DO NÓDULO SINUSAL

A disfunção do nódulo sinusal (DNS) vem adquirindo importância prática cada vez maior a partir da sua melhor caracterização, abrangendo diversas manifestações clínicas e eletrocardiográficas, muitas das quais já de conhecimento antigo, e que hoje vêm sendo englobadas sob a designação genérica de doença do nódulo sinusal ou "sick sinus syndrome" da literatura anglo-saxônica. O seu reconhecimento é cada vez mais freqüente, parecendo ser relativamente comum na prática médica, principalmente entre as pessoas idosas. É grande a sua possibilidade de condicionar marcante morbidade e uma certa mortalidade, podendo em casos selecionados ser tratada com sucesso por marca-passos artificiais. Esses distúrbios, embora venham sendo objeto de inúmeros trabalhos, ainda apresentam aspectos controversos, tanto em sua interpretação eletrofisiológica como em sua orientação terapêutica.

Como a DNS constitui com freqüência manifestação episódica e transitória, mesmo a prática de realizar eletrocardiogramas repetidos pode ser incapaz de evidenciá-la, permitindo assim que muitos casos não sejam identificados. Levando em consideração esse fato, nos pacientes que apresentam manifestações que possam ser atribuídas a essa disfunção, se torna necessário recorrer a diversos procedimentos que permitam reconhecê-la. O sistema Holter de registro contínuo do ECG ambulatorial durante várias horas é o método que vem sendo mais utilizado com essa finalidade; além disso manobras vagais, provas farmacológicas diversas e a avaliação eletrofisiológica pelo teste de recuperação do nódulo sinusal (TRNS) também têm sido amplamente recomendadas, principalmente nos casos duvidosos ou nas chamadas formas latentes, isto é, sem manifestação clínicas ostensivas.

Com certa freqüência os pacientes com distúrbios relacionados a DNS requerem cuidados especiais e muitos deles necessitam a implantação de marca-passo artificial.

É digno de nota que para Koplan¹ essa síndrome constitui a indicação de cerca da metade de todos os marca-passos implantados nos Estados Unidos da América do Norte. Em verdade, a tendência evolutiva da DNS ainda é em grande parte desconhecida, sendo porém indiscutível que muitos casos apresentam um prognóstico desfavorável, o qual pode ser modificado com o referido procedimento terapêutico.

A doença do nódulo sinusal não é uma entidade homogênea em termos dos seus mecanismos fisiopatológicos, podendo decorrer de disfunção intrínseca do nódulo sinusal e/ou de distúrbios na regulação autônoma desse nódulo, o que deve ser levado em consideração na valorização das manobras de estimulação vagal, provas farmacológicas e procedimentos eletrofisiológicos.

A - Considerações sumárias de anatomia e eletrofisiologia do nódulo sinusal

Algumas breves considerações sobre certos aspectos da anatomia e eletrofisiologia do nódulo sinusal são necessárias para melhor compreensão das manifestações da sua disfunção.

O nódulo sinusal é considerado uma estrutura músculo-vásculo-nervosa² envolvida por tecido fibro-elástico, sendo a sua parte muscular constituída de fibras estriadas, as quais na periferia conferem conformação irregular aos seus bordos, estendendo-se o tecido nodal para o miocárdio atrial e a veia cava superior.

A microscopia eletrônica permitiu distinguir na sua composição histológica três tipos de células, as quais foram descritas por James e col.³, representadas pelas chamadas células P, pelas células transacionais (célula T) e pelas células do miocárdio atrial.

As células P são muito mais pálidas do que as do miocárdio vizinho, cada uma com sua membrana basal e localizando-se preferentemen-

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Professor-Doutor.

** Professor-Adjunto. Livre Docente.

*** Professor-Titular.

**** Professor-Titular de Biofísica da UFRJ.

te no centro anatômico do nódulo; o contato entre as mesmas se faz diretamente pela própria membrana basal, estando ausentes os discos intercalares. São responsáveis pela função de marcapasso desse nódulo ^{4,5}, sendo também denominadas de células automáticas.

As células T têm maior número de miofibrilas do que as células P, com uma disposição semelhante à do miocárdio contrátil, porém seu citoplasma é mais denso, e a sua membrana basal apresenta discos intercalares bem desenvolvidos, e desmossomas. Algumas delas se assemelham às células P e outras são quase idênticas às do miocárdio contrátil, e se situam predominantemente na periferia do nódulo; elas fazem contato com as células P pelos desmossomas e com as células do miocárdio atrial pelos discos intercalares, não havendo contato direto entre as células P e as células miocárdicas. Admite-se que as células T sejam responsáveis pela distribuição do estímulo formado no nódulo sinusal, e parecem impedir a entrada de estímulos ectópicos atriais nesse nódulo ⁶.

A função primária do nódulo sinusal é a de iniciar o estímulo cardíaco. A sua automaticidade é intrínseca, porém pode ser modulada por influências extrínsecas, seja de natureza humoral ou neurogênica. A despolarização diastólica espontânea (fase 4) é o evento eletrofisiológico que permite distinguir as células marcapasso de outras células do organismo. O nódulo sinusal é o marca-passo dominante do coração, porque possui células com despolarização espontânea mais rápida do que as de outros locais. Essa despolarização diastólica pode ser alterada por influência parassimpática e simpática; assim a estimulação vagal pela acetilcolina permite retardar o automatismo do nódulo sinusal, reduzindo a rapidez e a despolarização da fase 4 bem como hiperpolarizar as células automáticas, aumentando o potencial de repouso. Por outro lado, a estimulação simpática ou a infusão de catecolaminas acentua a frequência de descarga espontânea desse nódulo, que resulta primariamente de um aumento na rapidez da fase 4 de despolarização. O nódulo sinusal possui assim inervação simpática e parassimpática, embora o componente vagal seja mais rico no nódulo A-V⁸.

Na doença do nódulo sinusal, o comprometimento da função de automatismo torna mais lenta a produção de estímulos cardíacos (bradicardia sinusal) chegando mesmo a interrompê-los (parada sinusal); outras vezes esses estímulos podem originar-se nos grupos de células P, porém não serem conduzidos aos átrios (bloqueio sino-atrial). Em ambas as circunstâncias (disfunção de célula P ou disfunção de célula T) marca-passos subsidiários, em geral juncionais, assumem com frequência a atividade ventricular, como mecanismo de escape. Por outro lado, paradas sinusais prolongadas podem levar à fibrilação atrial crônica ⁹.

B - Conceituação

As manifestações clínicas da DNS são conhecidas de longa data e já foram referidas no início deste século por vários autores ¹⁰⁻¹³. Entretanto, só nos últimos 15 anos ela foi mais bem caracterizada, quando Bernard Lown em 1966 e 1977 ^{14,15} lançou a hipótese de que alterações de

ritmo cardíaco relacionadas a lesões do nódulo sinusal pudessem ser agrupadas em uma única síndrome. O termo "sick sinus" foi introduzido por esse autor ao verificar que a cardioversão elétrica em pacientes com fibrilação atrial nem sempre fazia voltar o comando do coração ao nódulo sinusal, mas se acompanhava com frequência de diversos distúrbios do ritmo, tanto atriais como juncionais.

Várias outras designações têm sido sugeridas para essa síndrome, tais como: "Lazy sinus syndrome", "Sluggish sinus node syndrome" ⁹⁶, "Sinoatrial syncope" ¹⁷, "Maladie du sinus" ¹⁸ "Bradicardia sinusal crônica" ¹⁹ etc. Em nosso meio, Cassiano Netto e Carvalho Azevedo ²⁰ preferem a denominação "Disfunção do Nódulo Sinoatrial". Contudo, o termo sugerido por Lown parece-nos perfeitamente adequado, inclusive por já estar sancionado na literatura médica anglo-saxônica. Ele teve grande divulgação no meio médico através dos estudos de Ferrer ²¹, que se referiu a essa síndrome como uma constelação de sinais, sintomas e alterações eletrocardiográficas que definiam a disfunção do nódulo sinusal dentro de um critério clínico. Ela seria caracterizada principalmente por tonteiras, síncope ou outras manifestações de disfunção cerebral, que se apresentavam associadas a bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio, sinoatrial e/ou bradiarritmias alternando-se, periodicamente, com taquiarritmias. Nessa última eventualidade o termo "síndrome braditaquicardia" ³⁰ ou "bradi-taquiarritmia" tem sido empregado. Utiliza-se o termo doença do nódulo sinusal, com um sentido mais abrangente e eventualmente com a mesma significação da disfunção desse nódulo, salientando-se, entretanto, que as suas manifestações clínicas decorrem não propriamente da disfunção do nódulo sinusal, mas sim da incapacidade funcional dos marca-passos de escape se manifestarem ²². Isso sugere que ela possa representar parte de uma alteração generalizada do sistema de condução, fato, aliás, que tem sido comprovado por diversos autores ²³⁻²⁵.

A doença do nódulo sinusal compreende uma variedade de manifestações clínicas e eletrocardiográficas, decorrentes de uma disfunção intrínseca ou neuro-humoral desse nódulo, por falha do seu automatismo ou da incapacidade dos estímulos de ativarem os átrios ²⁶. A DNS pode se manifestar na vigência do aparecimento de uma ou mais das seguintes arritmias ²⁷⁻²⁹: 1) bradicardia sinusal acentuada e persistente; 2) bradiarritmias sinusais resistentes a drogas (atropina, isoproterenol, etc.); 3) parada sinusal. ou bloqueio sino-atrial intermitente ou prolongado, com ou sem ritmos de escape; 4) fibrilação atrial, crônica com frequência ventricular baixa, não relacionada ao uso de medicação; ou fibrilação atrial paroxística na vigência de ritmos lentos; 5) incapacidade do coração de voltar ao ritmo sinusal após cardioversão elétrica, em pacientes com fibrilação ou "flutter" atrial; 6) pausas longas que se seguem a extra-sístoles atriais; 7) síndrome braditaquiarritmia, a qual representa um subgrupo dessa entidade, caracterizada por taquiarritmias supraventriculares ocorrendo em pacientes com bradicardia sinusal e/ou bradiarritmias ^{25,27,30}.

Diversas dessas arritmias estão representadas nas figuras 1, 2, 3A, 3B, 4 e 5.

A atividade ectópica ventricular seria entretanto raramente observada na doença do nódulo sinusal ³¹.

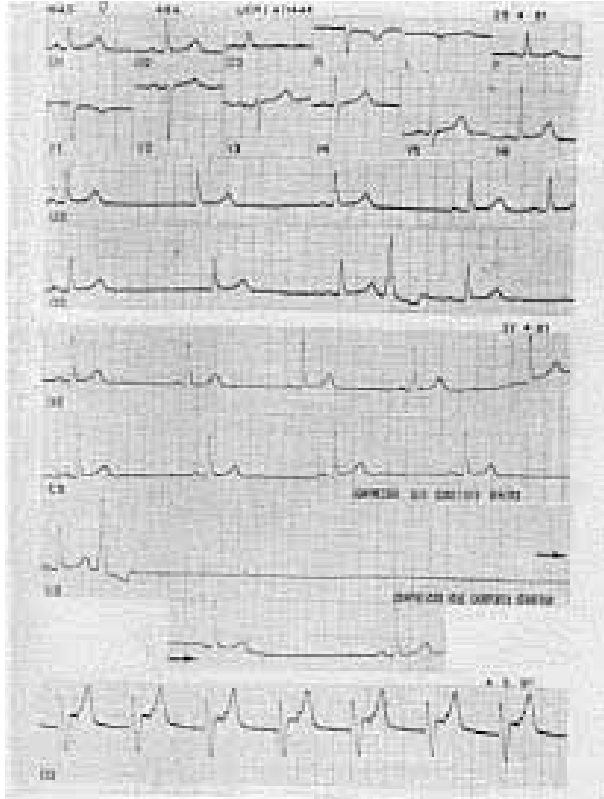


Fig. 1 - Paciente com queixas de tonteiros, ECG de configuração normal bradiarritmia sinusal atingindo a frequência de 38 bpm, além de extrasístoles ventriculares ocasionais (25/4/81). A compressão do seio carotídeo esquerdo condicionou, após extra-sístole ventricular, uma longa parada cardíaca (640 ms) interrompida apenas por um batimento sinusal (27/4/81). O implante de um marca-passo ventricular de demanda (4/5/81) controlou os períodos de bradicardia, desaparecendo o seu quadro sintomático. O estudo eletrofisiológico e farmacológico é apresentado na figura 2.

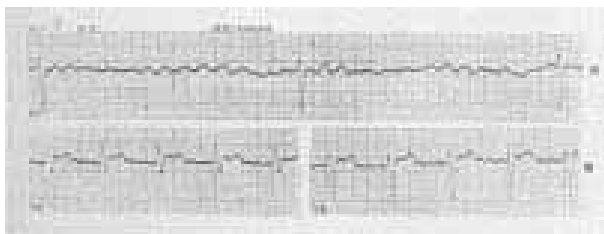


Fig. 2 - Mesma paciente da figura 1. Após estimulação atrial (E) o TRNSc mostrou-se muito prolongado (1280 ms). A injeção de 1 mg de atropina EV condicionou o aparecimento de um ritmo juncional (J) regular, com frequência de 75 bpm. A estimulação atrial por marca-passo, após a atropina, fez aparecer seja um ritmo juncional, seja um ritmo sinusal com extra-sístoles ventriculares ocasionais, ao se desligar o marca-passo.

C - Incidência e etiologia

A incidência real da DNS é desconhecida, estimando-se, com base em informações limitadas, que ela seja de 3 em 5-000 pacientes com cardiopatia ³², sendo de ressaltar entretanto que nos últimos 5 anos a DNS tem constituído

a indicação primária para colocação de marca-passo definitivo em 50% dos pacientes. Ambos os sexos parecem igualmente afetados, sendo que a curva de distribuição etária é bimodal, com picos ocorrendo na 3a.e 4a. décadas da vida e de novo na 6a. e 7a.década ²⁵. Sendo uma doença primariamente das pessoas idosas, vale enfatizar que a maioria dos casos nos grupos etários mais avançados apresenta cardiopatia hipertensiva ou doença coronária coexistentes ^{30,33}, enquanto que nos mais jovens a cardiomiopatia é a causa mais referida ²⁵. Embora o aumento primário do tônus vagal e diversos medicamentos especialmente o digital, a quinidina, o propranolol a procainamida e a lidocaína, possam freqüentemente determinar manifestações clínicas e eletrocardiográficas da DNS, elas representam efeitos funcionalmente reversíveis sobre o referido nódulo, e não são considerados como causas propriamente ditas de doenças desse nódulo; a sua ação pode decorrer de um aumento do tônus vagal, da influência na despolarização lenta e da depressão do potencial de ação ³⁴, sendo tais efeitos considerados como de natureza iatrogênica. Em alguns desses pacientes, torna-se difícil com freqüência determinar um possível fator etiológico em causa, pois os referidos medicamentos são utilizados comumente para controlar arritmias que ocorrem na doença do nódulo sinu-

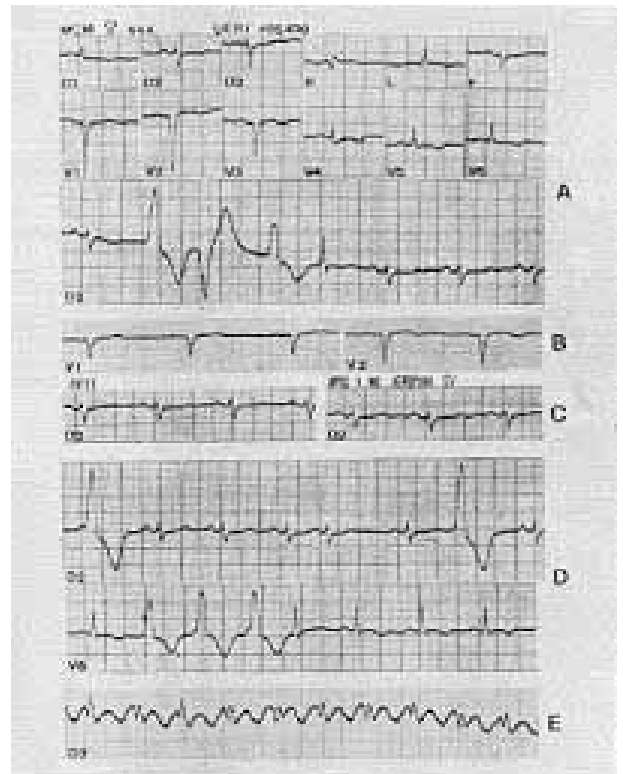


Fig. 3a - Cardiopatia chagásica crônica com área cardíaca normal e queixas de tonteiros e palpitações. O ECG evidencia SAE, HBAE e isquemia subepicárdica da parede ântero-lateral, além de extrasístoles ventriculares polipóticas (A). Sob amiodarona (B) sobreveio bradicardia sinusal (57 bpm). Interrompida a amiodarona por vários dias (C) a FC passou para 78 bpm, a qual não se alterou com a atropina EV. Em (D) sem medicação antiarrítmica observam-se extrasístoles atriais e ventriculares múltiplas, às vezes em salvas, com o aparecimento de "flutter" atrial no dia seguinte (E). Ver figura seguinte.

sal. Alguns processos inflamatórios agudos do coração e a cardiopatia coronariana aguda podem também evoluir temporariamente com DNS sendo essa a última a causa mais freqüente de disfunção transitória. Contudo, as causas básicas determinantes da DNS são de natureza anatômica,

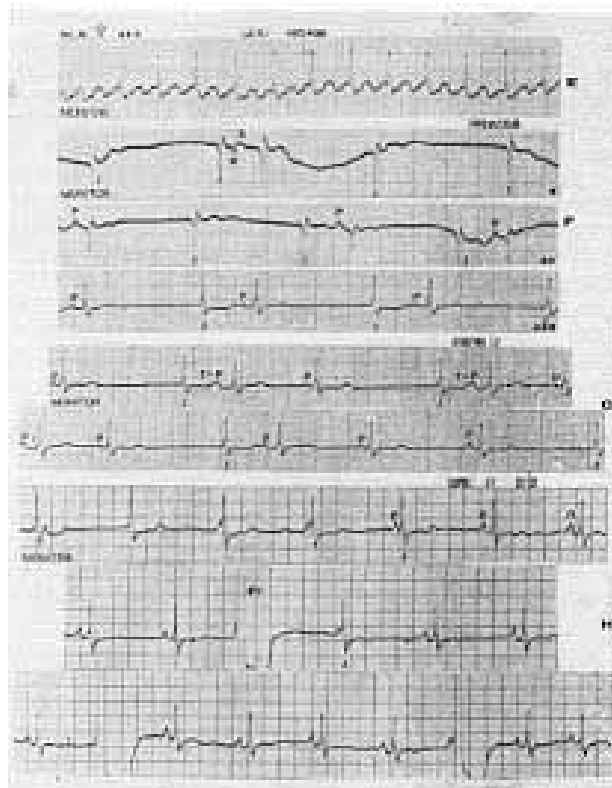


Fig. 3b - Mesmo caso da figura anterior. O "flutter" atrial não cedeu com digoxina + quinidina (F). Feita a cardioversão (F), desapareceu o "flutter" atrial (*) surgindo um ritmo juncional lento com batimentos recíprocos ocasionais (X), seguido de acentuada bradicardia sinusal (***) com pausas prolongadas e escapes juncionais freqüentes (J), e que atenuou após alguns minutos (***). A atropina (2)(mg) aumentou a freqüência sinusal, sem abolir as pausas sinusais (G), sendo digno de nota o aumento do espaço PR após o batimento juncional e um marca-passo migratório dentro do próprio nóculo sinusal. O isuprel (H) acelerou o ritmo juncional com dissociação A-V por interferência, seguida de ritmo sinusal interrompido por extrasístole ventriculares (EV), algumas com escape juncional na pausa pós extra-sistólica. Ver figura 7.

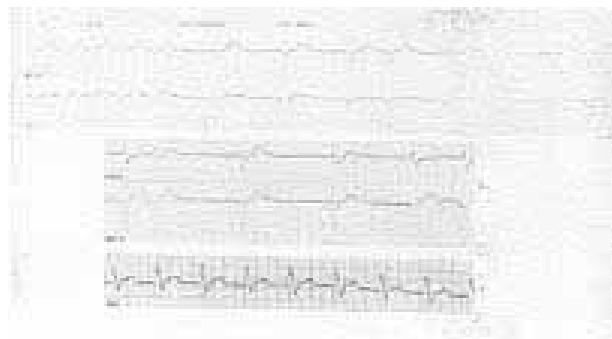


Fig. 4 - Paciente com dor precordial atípica e tonteados. O ECG convencional mostrava bradiarritmia sinusal, ext. vent., BRD + HBAE. A eletrocardiografia dinâmica por 24 horas revelou um ritmo juncional rápido (110 bpm) seguido de um ritmo juncional lento (48 bpm) e de arritmia sinusal acentuada (A). Assinalaram-se também ritmos juncionais ainda mais lentos (37 bpm), seguindo-se a batimentos cardíacos precoces (B). Foi implantado um marca-passo definitivo de demanda (C), com o que a paciente se tornou assintomática.

com conseqüências fisiológicas que condicionam um processo prolongado e raro irreversível do módulo sinusal. Muitos em verdade são os fatores etiológicos que podem estar implicados na sua gênese.

A cardiopatia coronariana, particularmente o infarto do miocárdio, tem sendo assinalada como a condição em causa mais comum^{9,25,27,30}. Na fase aguda do infarto do miocárdio em pacientes adequadamente monitorizados, a DNS incide em aproximadamente 5% dos casos³⁵, sendo que em pacientes com infarto diafragmático ela tem sido assinalada em cerca da metade dos casos, e na quase totalidade daqueles que apresentam arritmias atriais³⁶. Nessas circunstâncias a DNS se observa geralmente nas primeiras quatro horas do infarto agudo e persiste apenas por algumas horas. Manifestações mais prolongadas podem sobrevir mais tardiamente, donde a necessidade de um acompanhamento por prazos mais longos dos pacientes que se recuperaram da DNS ocorrida durante um infarto agudo. As formas mais crônicas, resultantes provavelmente da fibrose residual, podem sobrevir após vários meses ou mesmo anos e se tornarem permanentes. O comprometimento atrial com DNS é muito comum nas lesões obstrutivas da artéria coronária direita, levando ao infarto diafragmático, e nas lesões da artéria circunflexa esquerda condicionando o infarto ântero-lateral.

Quando a cardiopatia coronariana é excluída como causa de DNS, a maioria dos casos restantes não apresenta francas evidências de uma cardiopatia clínica que possa ser responsável pela DNS. Em tais eventualidades, processos esclero-degenerativos idiopáticos comprometendo o nóculo sinusal têm sido considerados como responsáveis pela maioria dos casos. Os estudos anátomo-patológicos têm revelado que a doença do nóculo sinusal reflete geralmente uma fibrose severa e difusa envolvendo o sistema excito condutor do coração³⁷⁻⁴⁰, sendo que em alguns casos uma infiltração amilóide do nóculo sinusal tem sido demonstrada³⁹, bem como manifestação eventual de infiltrações metastáticas^{41,42}.

A doença do nóculo sinusal também tem sido descrita em associação a inúmeros outros fatores etiológicos^{1,2,30,39,43-54}, entre os quais se incluem: cardiopatia reumática⁵⁵, cardiomiopatias diversas, cardiopatias congênitas, hipertensão arterial, pericardites e miocardites, traumas cirúrgicos, lupus eritematoso sistêmico⁴⁶ e outras colagenoses⁴⁷, ataxia de Friedreich, hemocromatose, tireotoxicose, difteria^{45,56}, e outros quadros infecciosos. Uma pequena incidência familiar dessa síndrome também tem sido descrita⁵⁷, bem como na síndrome de intervalo QT prolongado de natureza hereditária, associada a arritmias, síncope e morte súbita, observada ocasionalmente na surdez congênita, e na qual há evidências patológicas de alterações oclusivas da porção intranodal da artéria do nóculo sinusal com lesões degenerativas desse nóculo⁵⁸⁻⁶⁰.

Contudo, é provável que a forma mais comum de doença do nóculo sinusal seja realmente a de natureza idiopática ou desconhecida⁶¹, compreendendo 34 a 42% dos pacientes^{25,30}.

Em relação à cardiopatia crônica da doença de Chagas, são relativamente poucas as referências concernentes a DNS com exteriorização clí-

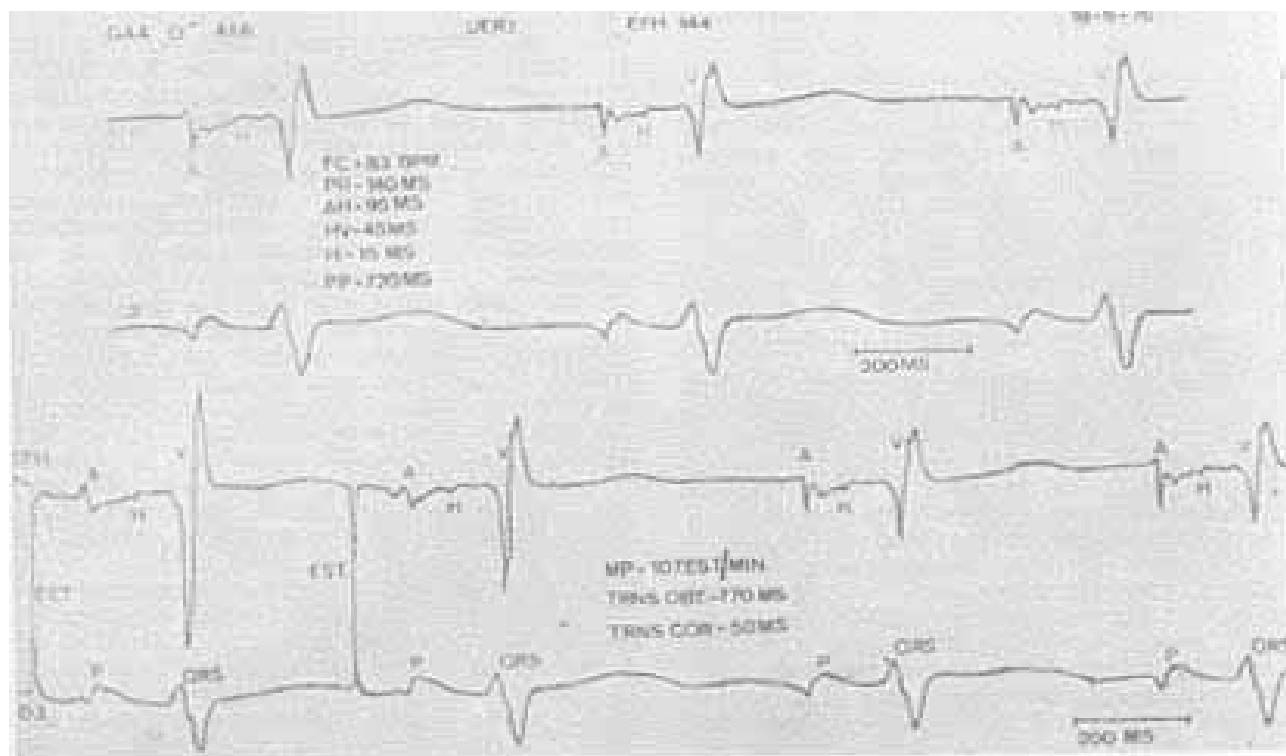


Fig. 5a

Fig. 5 - Paciente com angina de peito atípica há 6 anos bem controlada por medicação até há 1 ano, quando apresentou acidente vascular cerebral isquêmico com regressão completa do quadro. Há 3 meses com episódios sincopais e crises de palpitação. Foi registrada fibrilação atrial cuja frequência ventricular chegou a atingir 16 bpm (A). A implantação de marca-passo (B) tornou a paciente assintomática.

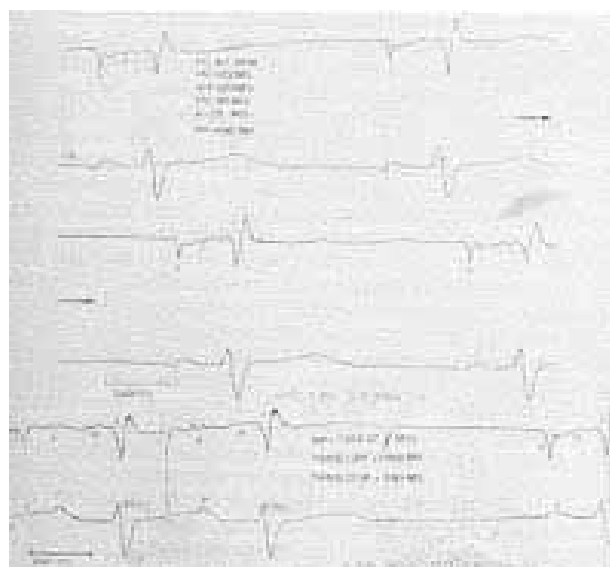


Fig. 5b

nica e eletrocardiográfica, e as mesmas ressaltam a sua pequena incidência ⁶²⁻⁶⁴, embora Rosenbaum ⁶⁵ acredite que elas não devem ser raras. Incidências variando de 5 a 7% têm sido assinalados em alguns trabalhos ^{63,66}; é de notar entretanto que Laranja e col. ⁶⁷ em um estudo clínico e eletrocardiográfico de 663 pacientes, 21 dos quais com autópsia, não se referiram à DNS, ou pelo menos não interpretaram alguns de seus achados dentro desse

conceito.

Embora a DNS possa decorrer de fatores etiológicos diversos, A. Brasil pela primeira vez destacou em 1955 ⁶⁸ a importância da bradicardia sinusal na cardiopatia chagásica crônica, bem como a imutabilidade do ritmo sinusal em inúmeros pacientes submetidos a diversos testes, tais como: adrenalina IM, atropina EV, esforço, emoção, etc. Esses fatos foram interpretados como decorrentes de um bloqueio parcial do sistema nervoso autônomo ou de uma lesão do próprio nódulo sinusal, aos quais o autor denominou de “bloqueio sino atrial autonômico”. Essas observações não mereceram o devido relevo durante quase duas décadas; entretanto elas foram referidas por alguns autores entre os quais Benchimol ⁶⁹, e mais recentemente Benchimol e col. ^{70,71}, Kreuzig e col. ⁷², Gizzi e col. ⁷³, Almeida e col. ⁷⁴ e Benchimol ^{75,76}. Contudo, a DNS com manifestações clínicas e eletrocardiográficas sugestivas é aparentemente rara na doença de Chagas, de acordo com os trabalhos inicialmente publicados, desconhecendo-se a sua verdadeira incidência. É provável a sua maior incidência sob a forma subclínica e que lesões mais graves, não raro fatais, impeçam o seu aparecimento.

É digno de nota que a bradicardia e a arritmia sinusal foram encontradas com uma frequência quatro vezes maior nos pacientes portadores de “megas” sem insuficiência cardíaca congestiva do que nos com insuficiência cardíaca ⁷⁷. Esses fatos despertaram a nossa atenção desde que nos interessamos pelo estudo da cardiopatia chagásica e contribuíram para o nosso interesse principalmente para a disfunção subclínica do nódulo sinusal nessa cardiopatia ⁷⁶.

D - Manifestações clínicas e eletrocardiográficas

A sintomatologia dos pacientes com DNS pode ocorrer de maneira intermitente, ser variada e não raramente difícil de relacioná-la com as alterações eletrocardiográficas; nos casos leves o paciente pode ser totalmente assintomático, sendo difícil o reconhecimento e a avaliação dessa síndrome nas suas fases iniciais^{27,30,54}. Se basearmos o diagnóstico apenas nas alterações eletrocardiográficas, haverá considerável variação na presença e gravidade dos sintomas em pacientes com graus comparáveis de DNS⁷⁸.

As manifestações clínicas decorrem fundamentalmente da hipoperfusão de órgãos vitais, particularmente o cérebro, coração e rins, do estado funcional prévio desses órgãos, relacionadas em geral a frequências ventriculares acentuadamente lentas e que podem ou não estar associadas a episódios de taquiarritmias. O tipo e a gravidade do distúrbio e ritmo em causa conferem igualmente determinadas características clínicas. Assim sendo, manifestações cerebrais, cardiovasculares e várias outras não específicas podem ser encontradas na DNS.

As **manifestações cerebrais** são indiscutivelmente as de maior relevo. Nos casos leves ou nas fases iniciais da DNS a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral pode manifestar-se por fadiga generalizada, irritabilidade, diminuição ou perda intermitente da memória e insônia. Com a progressão da doença podem surgir parestias, dificuldades da palavra, desorientação, delírio, tonteiras e lipotímia. Nas fases mais avançadas, as crises sincopais se manifestam com frequência, podendo variar a sua incidência de 41% 30 a 80% dos casos⁷⁴, não sendo habitualmente precedidas de pródromos. As crises convulsivas são manifestações raras e, quando presentes, têm as mesmas características das crises epiléticas⁸⁰. As manifestações cerebrais estão mais frequentemente relacionadas à diminuição acentuada da frequência cardíaca ou à parada cardíaca; o componente taquicárdico raramente produz sintomas cerebrais significativos.

O tromboembolismo cerebral sistêmico é comum na síndrome bradi-taquiarritmia, sendo atribuído às variações do ritmo atrial^{81,82}.

Uma vez que a DNS é primordialmente uma doença das pessoas idosas, as manifestações cerebrais são frequentemente atribuídas a acidentes vasculares cerebrais ou à “senilidade”.

As **manifestações cardiovasculares** podem estar ausentes nas fases iniciais, ou se apresentarem apenas por frequências cardíacas lentas, associadas ou não a ritmos rápidos. As palpitações, o agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e o aparecimento da angina de peito são as manifestações mais comuns, sendo ocasionalmente assinalados episódios de edema agudo pulmonar relacionados a taquiarritmias acentuadas²⁷. As palpitações podem ser a expressão clínica de ritmos lentos ou rápidos, não guardam relação com os esforços e são de intensidade e frequência variáveis. Mais comumente, elas se manifestam quando o ritmo cardíaco se modifica de maneira súbita⁸³. Nos casos mais graves, os pacientes podem apresentar parada cardíaca prolongada ou fibrilação ventricular, levando à morte.

Outras manifestações não específicas tais como oligúria, distúrbios gastrointestinais, fadiga, dores musculares, etc., não são raras, podendo ser a expressão da hipoperfusão tissular ou mesmo da descompensação cardíaca.

As alterações eletrocardiográficas correspondentes aos distúrbios de ritmo relacionados a DNS são bastante conhecidas e, de acordo com Chung⁵⁴, a bradicardia sinusal acentuada persistente e não- relacionada ao uso de medicamentos é a mais precoce e a mais freqüente, com uma incidência de 60 a 80% de todos os casos; a ela se segue a parada sinusal e/ou bloqueio sinoatrial, e a síndrome braditaquiarritmia, à medida que a doença progride. A longo prazo, a fibrilação atrial é o distúrbio de ritmo mais comum, sendo mais raro o *flutter* atrial; por outro lado distúrbios da condução AV e intraventricular podem coexistir em casos mais avançados. Esses distúrbios de ritmo já foram por nós assinalados a propósito da conceituação da DNS e sobre os mesmos não nos alongaremos. Casos excepcionais de *flutter* e/ou fibrilação atrial parcial, associados a ritmo sinusal, com DNS nos quais o nódulo sinusal é protegido por um bloqueio de entrada, têm sido assinalados na literatura⁸⁴. Várias dessas alterações do ECG foram por nós reproduzidas experimentalmente em corações isolados de coelho, conforme veremos mais adiante, o que lhes confere maior valor diagnóstico.

E - Provas auxiliares de diagnóstico

O diagnóstico da DNS é feito com relativa facilidade na maioria dos casos pelo quadro clínico e eletrocardiográfico. Entretanto, nas formas latentes, subclínicas ou de evolução intermitente, provas auxiliares de diagnóstico se tornam freqüentemente necessárias para sua caracterização, as quais permitiriam interpretar adequadamente as bradicardias sinusais, determinar as arritmias mais importantes em causa, avaliar o automatismo no nódulo sinusal e a condução sinoatrial, bem como verificar o comprometimento simultâneo de outras regiões do sistema específico de condução. Dessas provas merecem ser ressaltadas: 1) monitorização eletrocardiográfica (sistema Holter); 2) prova de esforço; 3) estimulação do seio carotídeo; 4) manobra de Valsalva; 5) provas farmacológicas (atropina, propranolol, isoproterenol, nitrito de amilo, etc.); 6) avaliação eletrofisiológica; - registro do potencial do nódulo sinusal; - tempo de condução sinoatrial; - tempo de recuperação do nódulo sinusal.

1) Monitorização eletrocardiográfica (sistema Holter)

- Em casos em que o ECG convencional for normal em pacientes com sintomas cerebrais episódicos, a monitorização eletrocardiográfica prolongada durante as atividades diárias habituais é o método diagnóstico de escolha na avaliação inicial desses pacientes^{85,86}. Ele deve ser recomendado para reconhecer possíveis pausas sinusais, bradiarritmias, taquiarritmias e outras alterações sugestivas da DNS que não foram registradas no ECG convencional. Por outro lado, ele é de utilidade para documentar a ocorrência simultânea de sintomas e distúrbios de ritmo por DNS. A falta de relação dos distúrbios de ritmo na vigência de síncope e tonteiras tem sido considerada de valor para excluir a sua natureza

cardiogênica. Contudo, Brodsky e col.⁸⁷ recomendam cautela na interpretação da eletrocardiografia dinâmica, com base em suas observações em estudantes de medicina saudáveis, nos quais foram assinaladas acentuadas arritmias e/ou bradicardia sinusal de 35 a 40 bpm durante o sono, o que não indicaria necessariamente DNS. Outros estudos têm igualmente demonstrado a necessidade de uma melhor relação entre os achados clínicos e eletrocardiográficos, bem como uma certa limitação desse método, uma vez que o registro de distúrbios de ritmo por DNS não é muito freqüente na maioria dos pacientes com síncope e tonteiras intermitentes, e de ocorrência ocasional⁸⁸.

Progressos tecnológicos mais recentes têm permitido que dispositivos especiais sejam utilizados pelos pacientes apenas durante a ocorrência dos sintomas, transmitindo o traçado eletrocardiográfico a uma estação central por via telefônica ou o seu registro em um gravador portátil⁹¹.

2) Prova de esforço - A prova de esforço permite apreciar a capacidade do nódulo sinusal de se acelerar de maneira adequada em resposta a estímulos fisiológicos endógenos, por aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática. Embora não haja evidências de DNS no ECG de repouso, respostas anormais do nódulo sinusal podem ser reveladas pelo esforço. Com essa finalidade, exercícios simples, tais como flexões rápidas dos braços ou das pernas por períodos de curta duração podem ser utilizados. A esteira rolante, com protocolos estabelecendo normas padronizadas para idade e sexo, também tem sido empregada com essa finalidade^{89,90}.

Esses testes têm demonstrado que a maioria dos pacientes com DNS apresenta resposta reduzida da freqüência cardíaca ao exercício quando comparada à dos indivíduos normais, com o mesmo consumo e oxigênio⁹¹.

Entretanto, na DNS secundária ao aumento do tônus vagal, a resposta da freqüência cardíaca ao exercício parece ser normal, em oposição à que ocorre na doença intrínseca do nódulo sinusal⁹².

3) Estimulação do seio carotídeo - A compressão do seio carotídeo realizada sob monitorização eletrocardiográfica e com as preocupações habituais tem revelado que em pacientes com tonteiras e síncope transitórias, as mesmas possam decorrer de uma hipersensibilidade do seio carotídeo (fig. 1). Pausas sinusais superiores a 3 segundos, associadas às vezes a ritmo de escape em resposta à compressão carotídea durante 5 a 10 segundos são consideradas anormais e altamente sugestivas de DNS⁹³. Tal resposta não é necessariamente diagnóstica, contudo, ela deve alertar o médico e sugerir maiores investigações^{29,94}. Essa resposta parece ser abolida pela atropina e não sofrer a influência do propranolol^{95,96}. Em pacientes com hipersensibilidade do seio carotídeo, os estudos eletrofisiológicos têm mostrado função normal do nódulo sinusal na ausência de doença intrínseca desse nódulo⁹⁵, não obstante os estudos de Mandel e col.^{93,96a} assinalarem a alta incidência da associação entre disfunção intrínseca do nódulo sinusal e a hipersensibilidade do seio carotídeo.

Há por conseguinte, significativas limitações para o uso desse teste na avaliação da DNS, que merecem

a devida consideração na sua interpretação.

4) Manobra de Valsalva - A manobra de Valsalva consiste no aumento súbito e sustentado da pressão intratorácica, podendo ser efetuada por expiração forçada com a glote fechada, ou por expiração contra um sistema manométrico, o que oferece a possibilidade de medir a pressão intrapulmonar. A resposta cardiovascular à manobra de Valsalva é dividida, por conveniência de interpretação, em 4 fases⁹⁷:

A 1.ª fase, logo no início da manobra, se caracteriza por breve elevação da pressão arterial sistêmica, de valor aproximadamente equivalente ao aumento da pressão intratorácica, mas com pouca ou nenhuma alteração da freqüência cardíaca (FC) ou da pressão de pulso.

A 2.ª fase corresponde ao momento em que a pressão intratorácica excede a pressão das grandes veias sistêmicas, interrompendo em grande parte o retorno venoso proveniente dos territórios localizados fora do tórax. Como consequência temos um decréscimo do débito cardíaco e da pressão arterial média, bem como redução da pressão de pulso. Após alguns segundos, a pressão arterial volta a se elevar apesar da continuada queda da pressão de pulso, refletindo um aumento da resistência periférica por vasoconstrição, e indicando estimulação simpática reflexa iniciada ao nível dos pressoreceptores carotídeos e aórticos. A FC se eleva de modo apreciável nessa fase da manobra, como expressão de aumento da atividade simpática reflexa.

Na 3.ª fase, ao se interromper o esforço expiatório, há diminuição momentânea da pressão arterial, em proporção equivalente à queda da pressão intratorácicas.

A 4.ª fase se caracteriza pela elevação da pressão arterial média e da pressão de pulso acima do valor-controle, poucos segundos após cessar a expiração forçada. Ela decorre do aumento súbito do retorno venoso e do débito cardíaco, numa fase em que a resistência periférica permanece elevada. A elevação da pressão aórtica determina estimulação reflexa dos barorreceptores aórticos e carotídeos, retardando a FC.

A manobra de Valsalva permite avaliar a reatividade do arco reflexo barorreceptor, sendo utilizada predominantemente em pacientes com doença do sistema nervoso autônomo.

Esse procedimento tem sido recomendado para distinguir a DNS da bradicardia sinusal observada principalmente em pessoas idosas. Na primeira eventualidade haveria pouca ou nenhuma alteração da freqüência cardíaca durante ou após o esforço, embora as modificações tensionais ocorram do mesmo modo que nos indivíduos normais⁹⁸; entretanto a manobra de Valsalva não parece permitir com segurança o diagnóstico de doença do nódulo sinusal²⁹. A referida manobra poderia ser útil para avaliar a integridade do sistema nervoso autônomo^{99,100} e auxiliar o diagnóstico da disfunção autônoma, fornecendo uma pista para a avaliação do estado funcional do nódulo sinusal⁹⁸.

5) Provas Farmacológicas - Os sinais, sintomas e características eletrocardiográficas

da DNS podem ser secundários a respostas exageradas ou atenuadas do nódulo sinusal à atividade autônoma adequada. Foi demonstrado que o fato bem conhecido do retardamento da FC à medida que aumenta a idade, possa em parte depender de um aumento do tônus vagal⁹². Em alguns pacientes o bloqueio sinoatrial e/ou pausas sinusais podem decorrer de uma distonia autônoma^{68,101}, da mesma forma que a arritmia sinusal é com frequência determinada primariamente por alterações periódicas da atividade vagal eferente sobre o coração¹⁰². Em paciente com disfunção miocárdica, têm-se demonstrado acentuadas alterações do controle autônomo da frequência cardíaca^{103,104}. A influência importante do sistema nervoso autônomo sobre a função intrínseca do nódulo sinusal, sugere que a resposta da FC a substâncias simpaticomiméticas (isoproterenol), simpaticolíticas (propranolol), parassimpaticomiméticas (prostigmina e edofrônio) e parassimpaticolíticas (atropina), possa ser empregada de rotina na avaliação da DNS^{105,106}. Infelizmente, não foram ainda descritos protocolos padronizados para a administração dessas substâncias e nem curvas dose-resposta em pacientes normais com finalidades comparativas. Os pacientes com DNS intrínseca podem apresentar algumas ou várias combinações das seguintes respostas anormais: 1) diminuição da aceleração da FC pelo isoproterenol, sugerindo falta de resposta à estimulação beta-adrenérgica; 2) menor aceleração à atropina, sugerindo que a DNS não decorreria de hipersensibilidade do nódulo à ação do parassimpático nem de um tônus parassimpático exagerado; 3) uma resposta exagerada à atropina indicaria hipersensibilidade do tônus parassimpático; 4) um retardamento exagerado pela prostigmina ou edofrônio indicaria a sensibilidade aumentada à estimulação parassimpática⁶¹.

A **atropina** endovenosa (1 a 3mg) é a substância mais amplamente utilizada para aferir o tônus parassimpático, sendo considerada de utilidade para afastar a possibilidade de vagotonia como causa de bradicardia sinusal. A resposta normal à atropina é uma aceleração da FC acima de 90 bpm ou um aumento da frequência controle de 15 a 50%.^{76,93,98,107-110}. Em doses menores a atropina endovenosa pode retardar a FC ou mais raramente produzir um efeito bifásico^{111,112}. A maioria dos pacientes com DNS sintomática mostra resposta atenuada à atropina^{27,106,113,114}; entretanto, pacientes assintomáticos com bradicardia sinusal isolada apresentam a resposta cronotrópica normal¹¹⁴. Vale ressaltar que a aceleração da frequência sinusal acima de 90 bpm não exclui necessariamente a DNS¹¹⁵.

Nos casos de diminuição da FC (resposta paradoxal à atropina) utilizando-se doses adequadas, admite-se ou uma depressão da função automática do nódulo sinusal ou a existência de uma doença comprometendo a condução tissular, podendo agravar um bloqueio sinoatrial incipiente ou inaparente, e permitir a ocorrência de bradicardia com função automática normal (fig. 6 A e B). O aparecimento de ritmos juncionais pela atropina tem sido assinalado em alguns pacientes com DNS (fig. 2), o que de certo modo confere apoio a esse diagnóstico¹⁰⁶.

O **isoproterenol** (1 a 3 ug/min) produz a aceleração da

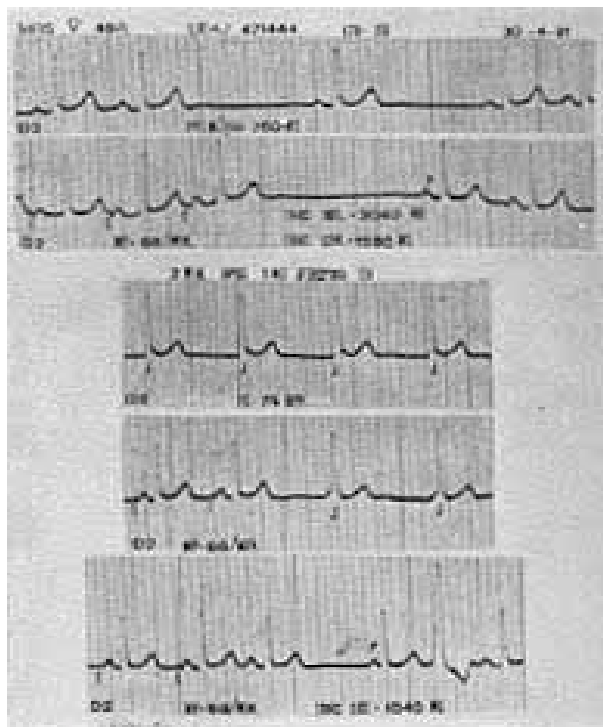


Fig. 6 - Cardiopatia chagásica crônica em paciente com isquemia subepicárdica anterior ao ECG. Em (A) EFH TRNSc basais com valores normais. EM (B) a prova de atropina determinou diminuição da FC de 20,4%, sendo igualmente paradoxal a resposta do TRNSc.

frequência sinusal de pelo menos 25% em pacientes normais^{116,117}, embora sejam poucos os estudos que tenham investigado a resposta normal da FC à estimulação β -adrenérgica. O isoproterenol determina vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco, condicionando aumento da frequência sinusal, seja por ação direta, seja por mecanismos autônomos reflexos. Assim, uma resposta cardioaceleratória diminuída ao isoproterenol pode decorrer tanto da menor sensibilidade do nódulo sinusal aos agonistas β -adrenérgicos, como de uma resposta reflexa anormal do sistema nervoso autônomo. Uma resposta alterada ao isoproterenol parece estar relacionado à FC atenuada ao exercício observada em pacientes com DNS⁹¹. Em alguns casos com suspeita de DNS, a resposta ao isoproterenol é ocasionalmente normal ou mesmo exagerada, e nesses casos o efeito cronotrópico ao exercício é usualmente normal. Essa resposta exagerada pode representar uma forma de hipersensibilidade por denervação, com bradicardia basal dependente de um tônus simpático baixo em repouso.

Uma resposta paradoxal da frequência sinusal por estimulação β -adrenérgica já foi observada em condições experimentais¹¹⁸.

A contribuição diagnóstica do teste do isoproterenol é ainda limitada pelo fato de a resposta do nódulo sinusal depender em grande parte dos níveis de catecolaminas endógeno circulantes.

O **propranolol** não tem sido estudado de modo intensivo na DNS. Em pessoas normais

o propranolol (0,1 mg/kg) produz um aumento da duração do ciclo sinusal de 12 a 22%^{119,120}, também tem sido observado em pacientes sintomáticos com DNS¹²¹. Assim sendo, a resposta cronotrópica ao propranolol não parece muito em pacientes com ou sem DNS. Contudo, em nenhum dos casos normais tem sido observada bradicardia acentuada, enquanto nos pacientes com DNS são comuns infestações de pronunciada bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial exagerado e de assistolia¹²². O propranolol, podendo agravar de maneira acentuada as bradiarritmias associadas DNS, só deve ser utilizado com muita cautela.

Os **agentes colinérgicos** não têm sido objeto na clínica, de maiores investigações sobre a função do nódulo sinusal e sobre a condução sinoatrial. A prostigmina (0,8 mg IV/70kg) foi utilizada por Dighton¹²³; contudo, o teste não teve ainda maior aceitação.

A maioria das vantagens das provas farmacológicas isoladas, como a da **atropina** e do **propranolol**, pode em parte ser atenuada pelo **emprego simultâneo de ambas** e a determinação da FC intrínseca^{61,94,124,125}. A FC intrínseca é definida como a frequência de despolarização espontânea do nódulo sinusal, independente dos efeitos do sistema nervoso autônomo, e por conseguinte relacionada teoricamente apenas aos mecanismos eletrofisiológicos intrínsecos que regulam a automaticidade do nódulo sinusal. Admite-se que, com essa técnica, se distinguem pacientes com DNS intrínseca daqueles com disfunção da regulação autônoma do nódulo sinusal. A FC intrínseca varia com a idade e por definida por uma equação de regressão. Desde que a sua depressão se relaciona melhor outras anomalias da função do nódulo sinoatrial, a sua determinação em pacientes com bradicardia sinusal isolada pode melhor identificar aqueles pacientes que apresentam verdadeiramente doença do nódulo sinusal.

6) Avaliação eletrofisiológica - A avaliação eletrofisiológica da função de nódulo sinusal deve incluir a investigação do automatismo e da condução sinoatrial, bem como os efeitos das intervenções fisiológicas e farmacológicas sobre essas propriedades.

a) Registro do potencial do nódulo sinusal - Até recentemente não era possível o registro seletivo do potencial do nódulo sinusal através de um cateter eletrodo. Cramer e col.¹²⁶ e Castillo Fenoy e col.¹²⁷ referem contudo o registro potenciais no coração do cão "in situ". Posteriormente, tais potenciais foram registrados no homem com cateter tripolar durante exploração eletrofisiológica corrente^{128,129}, achados esses confirmados no decurso de cirurgia a céu aberto¹³⁰.

A confirmação dessas observações e sua reprodução em grandes séries de pacientes ainda é aguardada e é possível que no futuro a disponibilidade dessa técnica no laboratório clínico possa ser de valor na contribuição do diagnóstico mais preciso dos mecanismos em na DNS.

No momento presente, a avaliação eletrofisiológica da função do nódulo sinusal baseia-se na sua análise indireta através da medida do tempo de condução sinoatrial e do tempo de recuperação do nódulo sinusal.

b) Tempo de condução sinoatrial (TCSA) - A avaliação do TCSA é conseguida através de estímulos atriais prematuros (A2) após cada 10 batimentos espontâneos. O intervalo entre o estímulo artificial (A2) e o normal (A1), diminui progressivamente de 5 a 10ms até que toda a diástole tenha sido explorada¹³¹. Os seguintes intervalos são medidos consecutivamente: 1) o ciclo sinusal espontâneo (A1 - A1) que precede imediatamente o estímulo atrial prematuro; 2) o intervalo A1 - A2 representando o tempo entre o ciclo espontâneo (A1) e o extra-estímulo (A2), e definindo o período de acoplamento do mesmo; 3) o intervalo A2 - A3, representando o intervalo entre o extra-estímulo e o próximo batimento sinusal (A3), e define o ciclo de retorno; 4) o intervalo A3 - A4 representando o 1.º (A3) e o 2.º (A4) batimentos sinusais espontâneos após o extra-estímulo. Quatro tipos de respostas de nódulo sinusal aos extra-estímulos atriais podem ser identificadas:

1) Totalmente compensatória, quando o extra-estímulo diastólico tardio deixa de despolarizar o nódulo sinusal por coincidir com a sua despolarização normal ($A1 A2 + A2 A3 = 2A1 A1$).

2) Não compensatória, quando a despolarização prematura do nódulo sinusal pelo extra-estímulo condiciona um intervalo A2 - A3 mais curto do que a pausa compensadora ($A1 A2 + A2 A3 < 2 A1 A1$).

3) Por interpolação, produzida pela falha do extra-estímulo em penetrar no nódulo sinusal, sem impedir que o próximo estímulo sinusal se conduza aos átrios ($A1 A2 + A2 A3 = A1 A1$).

4) Através da reentrada, resultante da reflexão do estímulo prematuro atrial, levando a uma despolarização, "sinusal" precoce ($A1 A2 + A2 A3 < A1 A1$).

A medida do TCSA se baseia na análise dessas respostas. O TCSA é calculado diminuindo o espaço A2 A1 (aumento progressivo do intervalo A2 A1 até que se atinja um plateau onde ainda que se diminua o intervalo A1 A2 não mais haverá aumento A2 A1 do ciclo sinusal básico e dividindo-se tudo por 2. Essa divisão por 2 deve-se ao fato de que, ao subtrairmos o ciclo sinusal do ciclo de retorno, obteremos o tempo de entrada e de saída do estímulo no nódulo sinusal; admitindo-se que sejam idênticos, teremos metade do tempo para penetrar e metade para sair do nódulo sinusal. Entretanto, há dados que sugerem não ser válida essa afirmativa, pois tem sido demonstrado que a condução no interior do nódulo é mais lenta do que aquela fora do mesmo¹³². O valor normal do TCSA varia de acordo com os diferentes autores¹¹⁴, de 40 a 156ms. Entretanto, diversos estudos têm utilizado o TCSA não dividido por 2^{115,116}, como seus valores normais (169 ± 46 ms), e estimados com a média de soma total dos tempos anterógrado e retrógrado.

Recentemente foi descrito um novo método para determinação do TCSA por Narula e cols.¹³³; em vez de utilizar extra-estímulos, é produzida rápida aceleração da FC com parada brusca, em níveis levemente superiores aos da frequência basal. Os resultados obtidos, quando comparados com os do método de Strauss, diferiram muito pouco. A sua vantagem seria a de

empregar um simples marca-passo artificial em vez de um complexo gerador de extra-estímulos.

O TCSA não parece ser um método sensível para reconhecer a DNS, pois ele se mostra prolongado em apenas 40% dos pacientes com achados clínicos de DNS, sendo ainda menor a sua incidência anormal em pacientes com bradicardia sinusal isolada^{86,114,121}. Na síndrome braditaquiarrítmia, respostas anormais são mais freqüentes, podendo ser observadas em até 78% dos pacientes¹³⁴. A atropina na maioria dos pacientes com DNS diminui o TCSA e por vezes o reduz a valores normais^{135,136}.

c) Tempo de recuperação do nóculo sinusal (TRNS) - A análise da resposta do nóculo sinusal à supressão por hiperestimulação atrial ("overdrive suppression") desse nóculo é a técnica mais amplamente utilizada para a avaliação eletrofisiológica do seu automatismo e da medida do seu tempo de recuperação.

O mecanismo dessa supressão se faz provavelmente através de influências neuro-humorais, embora ele ainda não esteja perfeitamente esclarecido; entretanto, dois fatores que parecem estar envolvidos são representados pela liberação de acetilcolina dos seus depósitos no miocárdio e terminações nervosas, bem como pela saída de potássio celular durante a estimulação atrial rápida por marca-passos¹³⁷⁻¹⁴⁰. O grau de prolongamento do ciclo sinusal que se segue à estimulação por marca-passo atrial, em comparação com os valores dos ciclos basais, tem sido aceito como refletindo o grau de depressão do automatismo sinusal. Contudo, o TRNS é um fenômeno mais complexo, no qual muitos outros fatores estão envolvidos, além do automatismo. Entre eles se incluem: 1) a proximidade do sítio de estimulação do nóculo sinusal. 2) as concentrações locais de acetilcolina e noradrenalina e 3) o tempo de condução dentro e fora do nóculo sinusal. Em particular, a condução sinoatrial pode afetar de modo significativo o TRNS. Assim, um bloqueio de entrada durante a estimulação atrial rápida pode encurtá-lo, enquanto que um bloqueio de saída após interrupção da estimulação atrial rápida pode prolongá-lo de modo acentuado. A despeito dessas limitações, o TRNS constitui provavelmente, até o momento, o melhor índice de avaliação do automatismo do nóculo sinusal e possivelmente da totalidade de sua função.

A estimulação atrial direta por marca-passo deve ser feita muito próxima ao nóculo sinusal, com freqüência de estimulação progressivamente maior (em geral até 150 bpm), iniciando-se com freqüência ligeiramente acima da sinusal, excedendo-a em média de 20 bpm. É indispensável que entre cada período de estimulação atrial haja pelo menos um minuto de intervalo para que seja assegurada a completa recuperação do nóculo sinusal. Registros eletrocardiográficos simultâneos, intra e/ou extracavitários permitem determinar com precisão se os batimentos de escape são de origem sinusal ou juncional.

O TRNS é medido em milissegundos (ms) e compreende o intervalo entre o último estímulo atrial, determinado pelo marca-passo externo e o primeiro estímulo de origem sinusal, quando esse nóculo reassume

a sua função de marca-passo. Diversos intervalos têm sido utilizados para a medida do TRNS, os quais incluem: 1) TRNS máximo, o qual representa maior pausa entre a última onda P induzida pelo marca-passo atrial e o 1.º batimento S sal de retorno, com qualquer freqüência de estimulação atrial^{93,96}; 2) TRNSc (corrigido) para a freqüência sinusal básica, o qual é obtido subtraindo-se a duração média do ciclo sinusal básico do TRNS máximo^{71,76,141}; 3) TRNS %, representado como um valor percentual do ciclo sinusal básico^{27,96a}; 4) TRNS total, representa do pelo tempo necessário à volta do ritmo sinusal à freqüência básica^{114,141}.

Os valores normais obtidos por essas técnicas variam de acordo com os diversos investigadores, sendo considerado para o TRNS máximo índices inferiores a 1600ms^{91,142}, para o TRNSc valores iguais ou inferiores a 375^{71,143} ou a 525ms¹⁴¹; para o TRNS % valores inferiores a 159%^{144,145} e para o TRNS total valores iguais ou inferiores a 3800ms¹⁴⁶ ou mesmo a 5000ms¹¹⁴. Desde que se tem demonstrado que o TRNS é proporcional à duração do ciclo sinusal básico, aceita-se que o TRNSc é talvez o mais preciso e o mais utilizado dos parâmetros acima assinalados.

Os resultados da repetição do teste em diferentes ocasiões têm se mostrado concordantes e com valores semelhantes^{115,141,146} nunca tendo sido observado a normalização de um TRNS anormalmente prolongado em testes realizados subsequentemente com intervalos de tempo variáveis^{30,93}. A duração da estimulação por marca-passo atrial não influencia de modo significativo o TRNS, utilizando-se geralmente de um tempo de pelo menos 30 segundos.

É da maior importância, entretanto, para a determinação do TRNS a freqüência da estimulação atrial. Em indivíduos normais o TRNS se prolonga apenas ligeiramente com o aumento da freqüência da estimulação atrial, sendo alcançado o valor máximo com uma freqüência de 120-130/minuto^{142,147}, além da qual o seu valor tende a diminuir, admitindo-se que isso decorra de um bloqueio de entrada sinoatrial¹⁴⁸. Esse fato apoia a teoria de que a estimulação atrial excessiva exerce um efeito sobre o automatismo sinusal por uma ação direta sobre os seus mecanismos intrínsecos e salienta a importância da estimulação com múltiplas freqüências¹¹⁶. Contudo, a freqüência de estimulação atrial para se conseguir os valores mais longos do TRNS varia de indivíduo para indivíduo.

A intensidade do estímulo atrial (MA) não influencia a duração do TRNSc¹⁴¹.

O TRNS em crianças e indivíduos idosos normais não difere de modo significativo dos 7 valores médios da população em geral^{142,147}, o que não está de acordo com a afirmativa de outros autores^{149,110}.

Na DNS sintomática, o TRNSc é geralmente mais prolongado do que nas suas formas assintomáticas (fig. 2), embora existam exceções. A sua associação com distúrbios da condução A-V e/ou intraventricular condiciona maior incidência de TRNS anormal^{98,150,151}. É freqüente que, nos pacientes com DNS, o primeiro batimento após o fim da estimulação atrial seja um escape de origem ectópica (fig. 7), na maioria das vezes juncional^{141,143,152,153}, bem co-

mo que a frequência sinusal prévia à estimulação atrial seja alcançada como um retardo muito maior do que nos indivíduos normais¹⁵⁴. A maioria dos autores assinala que com o aumento da frequência de estimulação atrial na DNS, TRNS se prolonga de maneira gradativa^{27,155}. A frequência sinusal basal desempenha um papel crucial, na duração do TRNS em indivíduos normais, o que não ocorre na DNS.



Fig. 7 - Mesmo caso das figuras 3a e b. O TRNSc realizado alguns dias após, ainda com a paciente em bradicardia sinusal e escapes juncionais (I), mostrou valores anormais (J), com o aparecimento de batimento juncional logo após se interromper a estimulação atrial, e que veio dar forte apoio ao diagnóstico de DNS. A colocação de um marca-passo ventricular de demanda foi julgada necessária para a terapêutica adequada dessa paciente (K).

Recentemente tem sido questionado o valor TRNS como teste diagnóstico da DNS, principalmente pelo fato de nem todos os pacientes apresentarem um prolongamento desse tempo¹⁴³. Em verdade, pretender encontrar um TRNS prolongado em todos os casos de DNS pressupõe que a supressão por estimulação excessiva avalie um mecanismo fisiopatológico único em jogo; entretanto é improvável que a DNS constitua uma entidade homogênea em termos de mecanismos fisiopatológicos⁶¹. A função sinusal normal depende da interação equilibrada, sensível e complexa, entre as propriedades eletrofisiológicas intrínsecas do nó sinusal da condução sinoatrial e de fatores extrínsecos à região sinoatrial. Entre esses últimos, o papel do sistema nervoso autônomo talvez um dos mais importantes.

Considerando que a maioria das diferentes propriedades eletrofisiológicas intrínsecas do automatismo do nódulo sinusal podem ser influenciadas diferentemente pela estimulação excessiva e que a mesma ocorre em níveis diferentes da atividade autônoma, não é de surpreender que nem todos os doentes com DNS demonstrem TRNS prolongado. Nesse sentido a utilização de provas farmacológicas em associação à determinação do TRNS tem sido recomendada e a da atropina e a do propranolol são as mais freqüentemente empregadas prática.

A atropina encurta o TRNS na grande maioria dos casos com função sinusal normal; baseado no fato de que em grande número de pacientes DNS ela modera a aceleração da FC, essa ela tem sido empregada para distinguir a DNS intrínseca, da decorrente de uma influência vagal exagerada¹¹³. Em verdade os efeitos da atropina sobre o TRNS nos pacientes com DNS é variável, podendo se encurtar em alguns, não se alterar em outros e paradoxalmente se prolongar em um pequeno número^{88a,141,156}. A resposta paradoxal é explicada por uma melhora

da condução sino-atrial retrógrada induzida pela atropina, permitindo que maior número de estímulos atriais penetrem no nódulo sinusal, induzindo a maior depressão. Um outro efeito da atropina é condicionar escapes juncionais mais freqüentes após a estimulação atrial do que antes da sua administração¹⁵⁴, o que já é indicativo de DNS¹¹⁵, a qual seria de natureza intrínseca, de acordo com estudos experimentais¹⁵⁷.

Nos casos de DNS e TRNS prolongado, a atropina pode eventualmente normalizar esse tempo, o que não exclui a disfunção desse nódulo, principalmente se o mesmo não estiver associado a uma aceleração significativa da frequência sinusal¹¹⁵.

Essas respostas diversas à atropina podem representar diferenças no tônus vagal residual, que deve ser levado em consideração antes de comparar o efeito do bloqueio parassimpático sobre o TRNS em casos individuais.

O **propranolol** prolonga o TRNS em indivíduos normais¹⁵⁸, enquanto que na maioria dos pacientes com DNS não ocorrem maiores alterações do TRNS^{115,121}. É digno de nota que em alguns casos com TRNS prolongado o propranolol poderá acentuá-lo ainda mais.

A maioria das desvantagens da administração isolada da atropina e do propranolol pode ser contornada pela sua administração simultânea e determinação da frequência sinusal intrínseca por ocasião da realização da estimulação atrial por marca-passo. Um bloqueio autônomo aparentemente completo pode ser conseguido, usando-se uma alteração no protocolo de José e Collison¹⁵⁹, a qual consiste em administrar o propranolol (0,2 mg/kg) na veia (1mg/ minuto), seguido, 10 minutos após, de sulfato de atropina endovenoso durante dois minutos (0,04 mg/kg). Após essa última, a FC intrínseca permanece estabilizada por 30 minutos. Utilizando essa técnica, os pacientes com DNS intrínseca podem ser distinguidos daqueles com distúrbios da regulação autônoma. Assim, naqueles casos de DNS sintomática em que o TRNS e a FC intrínseca são normais, está em jogo uma alteração da regulação autônoma do nódulo sinusal; aqueles pacientes com TRNS e FC intrínseca anormais representariam o grupo com alterações intrínsecas do nódulo sinusal⁶¹.

O prolongamento do TRNSc tem sido encontrado em 35 a 100% dos pacientes com suspeita de DNS^{143,149,160}, sendo diversas as razões para essa ampla variação. As investigações que incluem a bradicardia sinusal assintomática têm a menor incidência de respostas positivas¹⁴³, e as maiores incidências de respostas anormais ocorrem em pacientes com síndrome braditaquiarrítmia e bloqueio sino-atrial^{134,143,149}.

É de notar que embora a determinação do TRNS continue sendo o melhor método indireto de avaliação diagnóstica da DNS, o teste pode ser falso negativo em alguns casos; da mesma forma um TRNS anormalmente prolongado não firma categoricamente o diagnóstico de DNS, o qual é geralmente estabelecido quando sintomas significativos são devidos a uma função anormal desse nódulo⁹⁸.

Sintetizando os conhecimentos atuais relativos ao valor dos testes eletrofisiológicos de avaliação da função do nódulo sinusal, podemos dizer que os pacientes com DNS sintomática apresentam percentual elevado de função alterada, embora alguns pacientes com bradiarritmias paroxísticas severas apresentem estudo eletrofisiológico normal ou quase normal entre as crises ^{116,153}.

Pacientes com DNS sintomática questionável (períodos de tonteiras sem causa aparente e sem relação demonstrável a bradiarritmias) podem ou não ter reconhecida essa disfunção pelo estudo eletrofisiológico, sendo de assinalar que com frequência a mesma tem sido reconhecida.

Nos casos assintomáticos mas com sinais eletrocardiográficos de DNS, os estudos eletrofisiológicos podem igualmente ser normais ou anormais. Existem poucos estudos prospectivos quanto à significação desses achados, entretanto, quando os mesmos forem acentuados a indicação de implantação de marca-passo deve ser aconselhada.

Finalmente, nos pacientes assintomáticos e sem evidências eletrocardiográficas de DNS, os estudos eletrofisiológicos serão normais na maioria dos casos ¹⁶¹. Ocasionalmente DNS pode ser reconhecida e, tratando-se de atletas treinados com bradicardia sinusal, os achados anormais serão significativamente maiores.

Queremos ressaltar que as decisões terapêuticas só raramente dependem do estudo eletrofisiológico isolado. A anamnese, o exame físico, investigações laboratoriais, eletrocardiografia dinâmica, provas de esforço e outras contribuem para se tomar uma decisão clínica. Devemos reconhecer que a história natural da DNS depende frequentemente de doença miocárdica em causa, a qual é indispensável reconhecer e avaliar sua significação.

F - Contribuição experimental ao estudo da DNS

Ao terminar essa revisão atualizada da DNS queremos apresentar uma pequena **contribuição experimental ao seu estudo**, a qual nos foi possível realizar com a colaboração de Antonio Paes de Carvalho e seus auxiliares no Instituto de Biofísica do Centro de Ciências da Saúde da UFRJ. Em dois corações isolados de coelho adaptados à preparação de Langendorff, registramos o ECG de superfície e o TRNSc, lesando em seguida o “nódulo sinusal” com uma injeção de 0,8ml de formalina a 10%. Registramos, após alguns minutos, alterações eletrocardiográficas acentuadas compatíveis com DNS além de um TRNSc anormalmente prolongado; as figuras 8, 9 e 10 representam algumas das alterações encontradas no coração isolado de um dos coelhos, e que traduzem provavelmente alterações intrínsecas do nódulo sinusal. Procuramos correlacionar esses achados com o estudo anátomo-patológico, visando particularmente a região do átrio direito onde seria de esperar que estivesse localizado o nódulo sinusal. Os resultados da microscopia óptica vieram mostrar diversas alterações, consistentes principalmente de melhor fixação do tecido impregnado pela formalina, com núcleos mais nítidos e densos, mantendo-se preservada a estrutura reticular desse tecido

(fig. 11). Essas duas observações dão apoio aos critérios eletrocardiográficos utilizados para o reconhecimento DNS, bem como ao TRNSc como um bom índice da função automática do nódulo sinusal e elas constituirão certamente o ponto de partida para o planejamento de novas investigações sobre a função do nódulo sinusal.

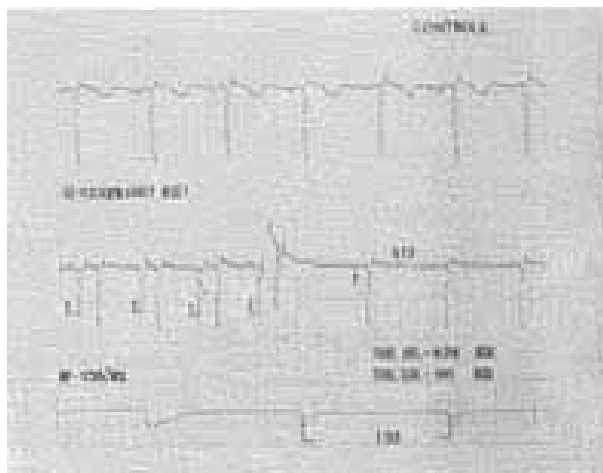


Fig. 8 - Registros eletrocardiográficos do coração isolado do coelho 1, observando-se no traçado de controle o ECG basal e o TRNSc após estimulação atrial por marca-passo. Ver figura 9 e 10.



Fig. 9 - Após um minuto da “lesão do nódulo sinusal” pela formalina, notamos redução da FC e grande prolongamento do TRNSc, com acentuada bradicardia sinusal subsequente.

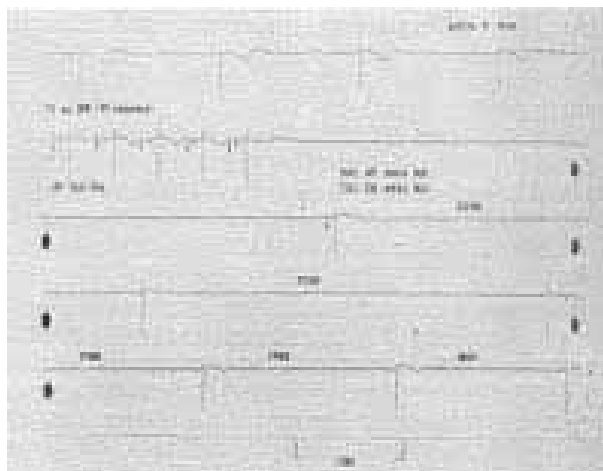


Fig. 10 - Observar ainda no coelho 1 que, após 5 minutos, persista a acentuada bradicardia e que o TRNSc então realizado mostrou-se notavelmente mais prolongado, seguido de maior bradicardia, persistindo o ritmo sinusal.

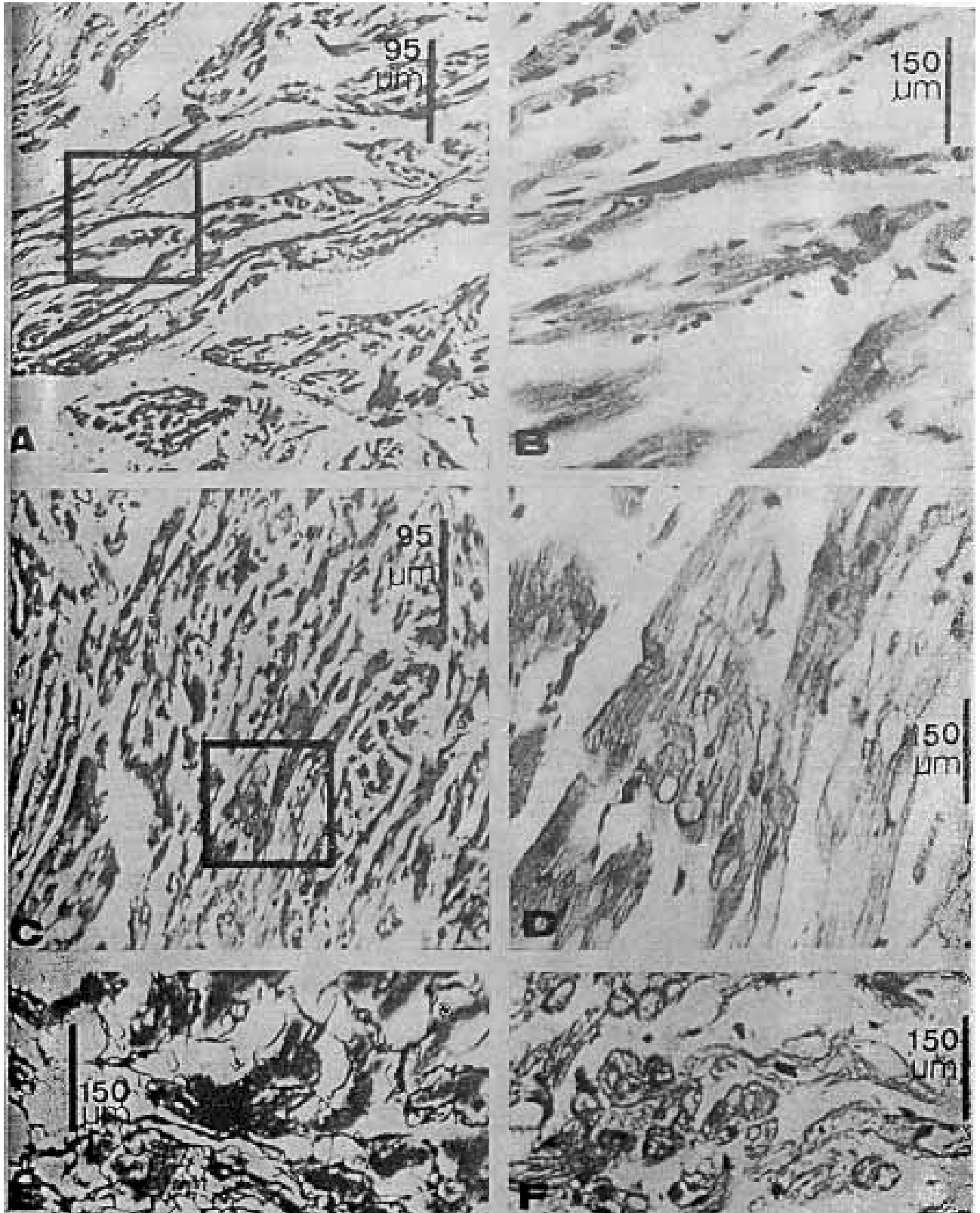


Fig. 11 - Fotomicrografias em microscópio de luz de região perisinusal do átrio direito em coelho normal (A e B), e formalizada a 10% em vida (C, D, E e F). (A) Tecido conjuntivo interposto às fibras cardíacas formando feixes. Núcleos bem corados. (B) Maior aumento da região indicada no quadrado em A. Preservação da estriação transversa e dos núcleos celulares das fibras musculares. (C) Pequeno aumento das fibras musculares e tecido conjuntivo do coração formalizado "in vivo". (D) Maior aumento da região indicada no quadrado em C. Fibras musculares com estriação transversa bem preservada e maior espaço entre as miofibrilas. Núcleos maiores mostrando cromatina mais frouxa. (E) Fibras reticulares do estroma conjuntivo, envolvendo fibras musculares cardíacas. (F) Fibras musculares cardíacas pobres em miofibrilas, em corte transverso.

REFERÊNCIAS

1. Kaplan, B. M. - Sick sinus syndrome. *Arch. Intern. Med.* 138: 28, 1978.
2. Hudson, R. E. B. - The human pacemaker and its Pathology. *Br. Heart J.* 22: 153, 1960.
3. James, T. N.; Sherf, L.; Fine, G. - Comparative ultra-structure of the sinus node in man and dog. *Circulation*, 34: 139, 1966.
4. Paes de Carvalho, A. - Cellular electrophysiology of the atrial specialized tissues. In Paes de Carvalho, A.; Mello, W. C.; Hoffman, B. F. (eds.) - *The specialized tissues of the heart*. Elsevier, Amsterdam, New York, 1961. p. 115.
5. Hoffman, B. F.; Cranefield, P. F. - The physiological basis of cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.* 37: 670, 1964.
6. Strauss, H. C.; Bigger Jr., J. T. - Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. *Circ. Res.* 31: 490, 1972.
7. Brooks, C. M.; Lu, H. H. - The sinoatrial pacemaker of the heart. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1972.
8. Statler, W. A.; McMahon, R. A. - The innervation and structure of the conductive system of the human heart. *J. Comp. Neurol.* 85: 57, 1947.
9. Chung, E. K. - Artificial cardiac pacing: practical approach. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1979.
10. Wenckebach, K. F. - Beitarge Zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. *Arch. Anal. Physiol.* 297: 297, 1906.
11. Laslett, E. E. - Syncopal attacks associated with Prolonged arrest of the whole heart. *Quart. J. Med.* 2: 347, 1908.
12. Eyster, J. A. E.; Evans, J. S. - Sino-auricular heart block: with report of a case in man. *Arch. Intern. Med.* 10: 832, 1915.
13. Levine, S. A. - Observations on sino-auricular heart block. *Arch. inter. Med.* 17: 153, 1916.
14. Lown, B. - Electrical reversion of atrial fibrillation. In Dreifus, L. S.; Likoff, W. (eds.) - *Mechanisms and Therapy of Cardiac Arrhythmias*. Grune & Stratton, 1966. p. 182
15. Lown, B. - Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br. Heart J.* 29: 469, 1967.
16. Tabatznik, B.; Mower, M. M.; Samson, E. B.; Prempre, A. - Syncope In the "sluggish sinus node syndrome". *Circulation (Suppl. 3)* 40: 200, 1969.
17. Easley, R. M. Jr.; Goldstein, S. - Sinoatrial syncope. *Circulation (Suppl. 3)* 40: 74, 1969.
18. Bouvarin, Y.; Slams, R.; Tomkine, J. - Le bloc sinoauriculaire et les maladies du sinus. *Reflexions à propos de 63 observations*. *Arch. Mal. Coeur* 60: 753, 1967.
19. Eraut, D.; Shaw, D. B. - Sinus bradycardia. *Br. Heart J.* 33: 742, 1971.
20. Cassiano Netto, J.; Carvalho Azevedo, A. de - *Disfunção do nóculo sinoatrial*. Editora Rio Bonito, Goiás, 1975.
21. Ferrer, M. I. - Sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 206: 645, 1968.
22. Mandel, W. J.; Laks, M. M. - Overview of the sick sinus syndrome. *Chest*, 66: 223, 1974.
23. Rosen, K. M.; Loeb, H. S.; Rahimtoola, S. H.; Gunnar, R. M. - Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease. *Circulation*, 42: 836, 1971.
24. Narula, O. S. - Atrioventricular conduction defects in patients with sinus bradycardia. Analysis by His bundle recordings. *Circulation*, 44: 1096, 1971.
25. Rubenstein, J. J.; Schulman, C. L.; Yurchak, P. M.; DeSanctis, R. W. - Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation*, 46: 5, 1972.
26. Bigger Jr., J. T.; Reiffel, J. A. - Sick sinus syndrome. *Ann. Rev. Med.* 30: 91, 1979.
27. Ferrer, M. I. - The sick sinus syndrome. *Circulation*, 47: 635, 1973.
28. Chung, E. K. - Disturbances of sinus impulse and formation. In *Principles of cardiac arrhythmias*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1979. p. 62.
29. Banka, V. S.; Helfant, R. H. - Arrhythmias related to the sinus node. In Helfant, R. H. (ed.) - *Bellet's Essentials of cardiac arrhythmias*. 2 ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1980. p. 58.
30. Moss, A. J.; Davis, R. J. - "Brady-tachy" syndrome. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 16: 439, 1974.
31. Bigger Jr., J. T. - Mechanisms and diagnosis of arrhythmias. In Braunwald, E. (ed.) - *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Vol. I. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980. p. 630.
32. Kulbertus, H. E.; Leval-Rutten, F.; Demoulin, J. C. - Sino-atrial disease. A report on 13 cases. *J. Electrocardiol.* 6: 303, 1973.
33. Wan, S. H.; Lee, G. S.; Ton, C. S. - The sick sinus syndrome. A study of 15 cases. *Br. Heart J.* 34: 942, 1972.
34. Surawicz, B.; Kenneth, C. L. - Effect of the electrocardiogram. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 13: 26, 1970.
35. Rokseth, R.; Hatle, L. - Sinus arrest in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 33: 639, 1971.
36. James, T. N. - The coronary circulation and conduction system in acute myocardial infarction. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 10: 410, 1968.
37. Kulbertus, H. E.; Demoulin, J. C. - The conduction system: anatomical and pathological aspects. In Krikler, D. M.; Goodwin, J. F. (eds.) - *Cardiac miss. The modern electrophysiological approach*. B. Saunders Co Ltd., London, 1975. P. 16.
38. Thery, C.; Gosselin, B.; Lekieffre, J.; Warembourg, H. - Pathology of sino-atrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am. J.* 93: 735, 1977.
39. Evans, R.; Shaw, D. B. - Pathological studies sinoatrial disorders (sick sinus syndrome). *Br. J.* 39: 778, 1977.
40. Demoulin, J. C.; Kulbertus, H. E. - Histopathological correlates of sinoatrial disease. *Br. Heart J.* 40: 1334, 1978.
41. Metzger, A. L.; Goldberg, A. N.; Hunter, R. L. - Sick sinus node syndrome as the presenting manifestation of reticulum cell sarcoma. *Chest*, 60: 602.
42. Suryaprasal, A. G.; Sluck, E. J. W.; James, T. N. - The sinus node in chronic granulocytic leukemia *Chest*, 61: 494, 1972.
43. James, T. N. - Myocardial infarction and arrhythmias. *Circulation*, 24: 761, 1961.
44. James, T. N. - Observations on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system in progressive muscular dystrophy. *Am. Heart J.* 63: 49, 1962.
45. James, T. N.; Reynolds Jr., E. W. - Pathology of cardiac conduction system in a case of diphtheria associated elated with atrial arrhythmias and heart block. *Circulation* 28: 263, 1963.
46. James, T. N.; Rupe, C. E.; Motoro, R. W. - Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* 63: 402, 1966.
47. James, T. N.; Birk, R. E. - Pathology of the cardiac conduction system in polyarthritis nodosa. *Arch. Intern. Med.* 117: 54, 1966.
48. Fraser, G. R.; Froggart, P.; James, T. N. - Congenital deafness associated with electrocardiographic abnormalities, fainting attacks and sudden death. A recessive syndrome. *Quart. J. Med.* 33: 361, 1964.
49. Ward, P. C. - A new familial cardiac syndrome to children. *J. Irish Med. Assoc.* 54: 103, 1964.
50. Barks, J. B.; Bosman, C. K.; Cochrane, J. W. C. - Congenital cardiac arrhythmias. *Lancet* 2: 531, 1964.
51. Davies, M. J.; Pomerance, A. - Quantitative study of aging changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br. Heart J.* 34: 150, 1972.
52. Rokseth, R.; Hatle, L. - Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease, with follow-up. *Br. Heart J.* 36: 582, 1974.
53. Hartel, G. - Talvensaari, T. - Treatment of sino-atrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta. Med. Scand.* 198: 341, 1975.
54. Chung, E. K. - Sick sinus syndrome: current views. *Mod. Concep. Cardiovasc. Dis.* 49: 61 (Part. I), 1980.
55. Yoneda, S.; Murata, M.; Ueda, A.; Sato, M.; Takahashi, M.; Ito, T.; Sada, T.; Matsumoto, S.; Ito, Y.; Furuta, S.; Kamiyama, A.; Akaike, A. - Persistent atrial standstill developed in a patient with rheumatic heart disease: electrophysiological and histological study. *Clin. Cardiol.* 1: 43, 1978.
56. Rasmussen, K. - Chronic sinoatrial heart block. *Am. Heart J.* 83: 38, 1971.
57. Spellberg, R. D. - Familial sinus node disease. *Chest* 60: 246, 1971.
58. Phillips, J.; Ichinose, H. - Clinical and pathological studies in the hereditary syndrome of a long Q-T interval, syncopal spells and sudden death. *Chest* 58: 236, 1970.
59. Jervell, A.; Lange-Nielsen, P. - Congenital deaf-mutism: functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am. Heart J.* 54: 59, 1957.
60. James, T. N.; Froggart, P.; Marshall T. K. - Sudden death in young athletes. *Ann. intern. Med.* 67: 1013, 1967.
61. Jordan, J. L.; Yamaguchi, I.; Mandel, W. J. - Function and dysfunction of the sinus node: clinical studies in the evaluation of sinus node function. In Bonk, F. I. M. (ed.) - *The Sinus Node. Structure, Function and Clinical Relevance*. Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978. p. 3.

62. Lima, A. B.; Rassi, A. - Parasitic heart disease. In Luisada, A. A. (ed.) *Cardiology - An Encyclopedia of the Cardiovascular System*. McGraw Hill Book Co, New York, 3 (suppl. 1): 100, 1962.
63. Hernández-Pieretti, O.; Lozano-Wilson, J. R.; Urbina-Quintana, A.; Villoria, G.; Hernández, M. I.; Gómez-Amundarain, E. - Sick sinus syndrome in Chronic Chagas' Heart Disease. *Am. J. Cardiol.* 33: 144, 1974.
64. Porto, C. C. - Contribuição do eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. Tese. Belo Horizonte, 1963.
65. Rosenbaum, M. B. - Chagasic myocardiopathy. *Frog. Cardiovasc. Dis.* 7: 199, 1964.
66. Roura, A. H.; Riera, J. E.; Rios, O.; Roura, A. G. - Sinus node dysfunction in Chagas' disease. In Watanabe, Y. (ed.) - *Cardiac Pacing*. Proceedings of the 5th International Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1977. p. 140.
67. Laranja, F. S.; Dias, E.; Nobrega, G.; Miranda, A. - Chagas' Disease. A clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035, 1956.
68. Brasil, A. - Autonomical sino-atrial block: a new disturbance of the heart mechanism. *Arq. Bras. Cardiol.* 8: 159, 1955.
69. Benchimol, A. B. - O eletrocardiograma na miocardite chagásica crônica. *Bol. Acad. Nac. Med.* 133: 9, 1962.
70. Benchimol, C. B.; Schlesinger, P.; Ginefra, P.; Barbosa, J.; Saad, E. A.; Benchimol, A. B. - Persistent atrial standstill. *Acts, Cardiologica* 30: 303, 1975.
71. Benchimol, C. B.; Kreuzig, G.; Ginefra, P.; Schlesinger, P.; Benchimol, A. B. - A disfunção do nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 337, 1977.
72. Kreuzig, R.; Benchimol, C. B.; Schlesinger, P.; Lopes, J. S.; Ginefra, P.; Benchimol, A. B. - O tempo de recuperação do nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 29 (supl. 1): 88, 1976.
73. Gizzi, J. C.; Vergara, G.; Kormann, D. S.; Jatene, A. D.; Souza, J. E. M. R. - O sistema de condução na doença de Chagas. X Congresso Interamericano de Cardiologia. Resúmenes de Trabajos Científicos (Caracas), Setembro, p. 128, 1976.
74. Almeida, J. P.; Miranda, M.; Silva, L. L. - Emprego do marcapasso elétrico artificial na cardiopatia chagásica crônica. *J.B.M.* 35: 61, 1978.
75. Benchimol, C. B. - Distúrbios da condução na cardiopatia chagásica crônica. Estudo eletrofisiológico em 81 casos. *Ars Curandi Cardiologia*, 2: 10, 1980.
76. Benchimol, C. B. - Disfunção do nódulo sinusal na doença de Chagas. Contribuição clínica, eletrofisiológica e farmacológica. Correlação com a hemodinâmica e cineangiocardiografia do ventrículo esquerdo. Tese de Doutorado, UFRJ, Rio de Janeiro, 1981.
77. Miziara, L. J.; Almeida, H. O.; Teixeira, V. P. A.; Calil, L. C.; Almeida, J. A. - Alterações cardíacas em pacientes chagásicos crônicos com e sem "megas". *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 197, 1980.
78. Marmor, B. M.; Black, M. M. - Unusual manifestation of severe sick sinus syndrome. *Am. Heart J.* 100: 95, 1980.
79. Obel, I. W. P.; Cohen, E.; Millar, R. N. S. - Chronic symptomatic sinoatrial block: a review of 34 patients and their treatment. *Chest* 65: 4, 1974.
80. Bralow, B. A. - Supraventricular paroxysmal tachycardia interrupted by repeated episodes of total cardiac standstill with syncopal attacks. *Chest* 58: 122, 1970.
81. Aroesty, S. M.; Cohen, S. I.; Markin, E. - Bradycardia - tachycardia syndrome: results in twenty-eighth patients treated by combined pharmacologic therapy and pacemaker implantation. *Chest* 66: 257, 1974.
82. Fairfa, A. J.; Lambert, C. D.; Leatham, A. - Systemic embolism in chronic sinoatrial disorders. *N. Engl. J. Med.* 295: 190, 1976.
83. Kaplan, B. M.; Langendorf, R.; Lev, M.; Pick, A. - Tachycardia bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). Pathology, mechanisms and treatment. *Am. J. Cardiol.* 31: 497, 1973.
84. Gomes, J. A. C.; Kang, P. S.; Matheson, M.; Gough Jr., W. B.; El-Sherif, N. - Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation. *Circulation*, 63: 80, 1981.
85. Brito, A. H. X.; Bozza, A. E.; Studart, P. C. C. - Importância da eletrocardiografia dinâmica para o diagnóstico da isquemia cerebral transitória. *Ars Curandi Cardiologia*, 2: 10, 1979.
86. Crook, B.; Kitson, D.; McComish, M.; Jewitt, D. - Indirect measurement of sinoatrial conduction time in patients with sinoatrial disease and in controls. *Br. Heart J.* 30: 771, 1977.
87. Brodsky, M.; Wu, D.; Denes, P.; Kanakis, C.; Rosen, K. M. - Arrhythmias documented by 24 hours continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.* 39: 390, 1979.
88. Reiffel, A.; Bigger, J. T.; Cramer, M.; Reid, D. S. - Ability of Holter electrocardiographic recording and atrial stimulation to detect sinus nodal dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with sinus bradycardia. *Am. J. Cardiol.* 40: 189, 1977.
- 88a. Reiffel, J. A.; Bigger Jr., J. R.; Giardina, E. G. V. - "Paradoxical" prolongation of sinus nodal recovery time after atropine in the sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.* 36: 98, 1975.
89. Balke, B.; Ware, R. W. - An experimental study of physical fitness of air force personnel. *U.S. Armed Forces Med. J.* 10: 675, 1959.
90. Goldberg, A. N.; Moran, J. E.; Resnekov, L. - Multistage electrocardiographic tests. *Am. J. Cardiol.* 26: 84, 1970.
91. Holden, W.; Mcanulty, J. H.; Rahimtoola, S. H. - Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br. Heart J.* 40: 923, 1978.
92. Arguss, N. S.; Rosin, E. Y.; Adolph, A. J.; Fowler, N. O. - Significance of chronic sinus bradycardia in elderly people. *Circulation*, 46: 924, 1972.
93. Mandel, W. J.; Hayakawa, H.; Allen, H. N.; Danzig, G.; Kermaier, A. I. - Assessment of sinus node function in patients with sick sinus syndrome. *Circulation*, 46: 761, 1972.
94. Vallin, H. O.; Edhag, K. O. - Heart rate responses in patients with sinus node disease compared to controls; physiological implications and diagnostic possibilities. *Clin. Cardiol.* 3: 391, 1980.
95. Hartzler, G. O.; Maloney, J. D. - Cardioinhibitory sinus hypersensitivity: intracardiac recordings and clinical assessment. *Arch. Int. Med.* 137: 727, 1977.
96. Thormann, J.; Schwarz, F.; Ensslen, R. R.; Sesto, N. - Vagal tone, significance of electrophysiologic findings and clinical course in symptomatic sinus node dysfunction. *Am. Heart J.* 95: 725, 1978.
- 96a. Mandel, W. J.; Hayakawa, H.; Danzig, R.; Marcus, H. S. - Evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation*, 44: 59, 1971.
97. Hamilton, W. F.; Woodbury, R. A.; Harper, H. T. Jr. - Physiologic relationships between intrathoracic, intraspinal and arterial pressures. *JAMA* 107: 853, 1936.
98. Chung, E. K. - Sick Sinus Syndrome: current views. *Mod. Concep. Cardiovasc. Dis.* 49: 67 (Part. II), 1980.
99. Thompson, P. D.; Melmon, K. L. - Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiology*, 29: 724, 1968.
100. Nies, A. S. - Alteration of arterial pressure and regional blood flow. In Malmon, K. L.; Morrely, H. S. (eds.) - *Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics*. MacMillan Co., New York, 1st ed. 1972. p. 140.
101. Dighton, D. H. - Sinoatrial block: autonomic influence and clinical assessment. *Br. Heart J.* 37: 321, 1975.
102. Hamlin, R. L.; Smith, C. R.; Smetzer, D. L. - Sinus arrhythmia in the dog. *Am. J. Physiol.* 210: 321, 1966.
103. Covell, J. W.; Chidsey, C. A.; Braunwald, E. - Reductions of the cardiac response to postganglionic sympathetic nerve stimulation in patients with cardiac decompensation. *Circ. Res.* 19: 51, 1966.
104. Goldstein, R. E.; Beiser, D. G.; Stampfer, M.; Epstein, S. E. - Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with impaired cardiac function. *Circ. Res.* 36: 571, 1975.
105. Mandel, W. J.; Laks, M. M.; Obayashi, K. - Sinus node function: evaluation in patients with and without sinus node disease. *Arch. Int. Med.* 135: 388, 1975.
106. Schweitzer, P.; Mark, H. - The effect of atropine on cardiac arrhythmias and conduction. Part 1 e 2, *Am. Heart J.* 100: 119 e 255, 1980.
107. Morton, H. J. V.; Thomas, E. T. - Effect of atropine on the heart rate. *Lancet* 2: 1313, 1958.
108. Mango, J. C. - Respostas autonômicas do coração na cardiopatia chagásica crônica. Manobra de Valsalva e atropinização aguda. Tese de Doutorado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), S. Paulo, 1969.
109. Alencar, S. M. - Controle autonômico e distúrbios de automatismo e condução na miocardiopatia chagásica crônica - Tese de Mestrado, UFRJ, Rio de Janeiro, 1978.
110. Martin, T. R.; Kastor, J. A.; Kershbaum, K. L.; Engelman, K. - The effects of atropine administered with standard syringe and a self-injector device. *Am. Heart J.* 99: 282, 1980.
111. Averil, K. H.; Lamb, L. E. - Less commonly recognized action of atropine on cardiac rhythm. *Am. J. Med. Sci.* 237: 304, 1959.
112. Das, G.; Talmers, F. N.; Weissler, A. M. - Observations of the effects of atropine on the sinoatrial and atrioventricular nodes in man. *Am. J. Cardiol.* 36: 281, 1975.

113. Dhingra, R. C.; Amat-y-Leon, F.; Wyndham, C.; Denes, P.; Wu, D.; Rosen, K. M. - Electrophysiologic effects of atropine on sinus node and atrium in patients with sinus node dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 38: 848, 1976.
114. Josephson, M. E.; Seides, S. F. - Sinus node function. In Josephson, M. E.; Seides, S. F. (eds.) - *Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and Interpretations.* Lea & Febiger, Philadelphia, 1979. p. 61.
115. Narula, O. S.; Shanta, N.; Narula, L. K.; Alboni, P. - Clinical and electrophysiological evaluation of sinus node function. In Narula, O. S. (ed.) - *Cardiac Arrhythmias. Electrophysiology, Diagnosis and Treatment.* Williams and Wilkins, Baltimore, 1979. p. 176.
116. Strauss, H. C.; Bigger Jr., J. T.; Saroff, A. L.; Giardina, E. G. V. - Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, 53: 763, 1976.
117. Cleveland, C. R.; Ragno, R. E.; Shand, D. G. - A standardized isoproterenol sensitive test: the effect on sinus arrhythmia, atropine and propranolol. *Arch. Intern. Med.* 130: 47, 1972.
118. Katoh, Y. - An experimental study on the shift of pacemaker. *Jap. Circ. J.* 28: 733, 1964.
119. Seides, S. P.; Josephson, M. E.; Ratsford, W. P.; Weisfogel, G. M.; Lau, S. H.; Damato, A. N. - The electrophysiology of propranolol in man. *Am. Heart J.* 88: 733, 1974.
120. Vasquez, M.; Chuquimia, R.; Shunts, N.; Khan, M. Narula, O. S. - Clinical electrophysiologic effects of propranolol on normal sinus node function. *Br. Heart J.* 41: 339, 1979.
121. Strauss, H. C.; Bigger Jr., J. T.; Saroff, A. L.; Giardina, E. G. V. - Electrophysiologic effect of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, 54: 452, 1976.
122. Narula, O. S.; Vasquez, M.; Shantha, N.; Chuquimia, R.; Towne, W. D.; Linhart, J. W. - Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node function. In Bonke, F. I. M. (ed.) - *The Sinus Node. Structure, Function and Clinical Relevance.* Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978. p. 112.
123. Dighton, D. H. - Sinus bradycardia: autonomic influences and clinical assessment. *Br. Heart J.* 36: 791, 1974.
124. José, A. D. - Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am. J. Cardiol.* 18: 476, 1966.
125. Jordan, J. L.; Mandel, W. J. - Disorders of sinus function. In Mandel, W. J. (ed.) - *Cardiac Arrhythmias. Their Mechanism, Diagnosis and Management.* J. B. Lippincott Co, Philadelphia, 1980. p. 107.
126. Cramer, M.; Hariman, R. J.; Boxer, R.; Hoffman, B. F. - Electrograms from the canine sinoatrial pacemaker recorded in vitro and in situ. *Am. J. Cardiol.* 42: 939, 1978.
127. Castillo Fenoy, A.; Valère, P. E.; Tricot, R. - Identification du potentiel sinusal chez le chien par électrocardiographie épicaudique. *Arch. Mal. Coeur.* 71: 334, 1978.
128. Castillo Fancy, A.; Thébaut, J. F.; Achard, F.; Delangenhagen, B. - Identification du potentiel sinusal par électrocardiographie endocavitare chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur.* 72: 948, 1979.
129. Reiffel, J. A.; Gang, E.; Gliklich, J.; Weiss, M. V.; Davis, J. C.; Patton, J. N.; Bigger Jr., J. T. - The human sinus node electrogram: a transvenous catheter technique and an indirectly comparison of directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time in adults. *Circulation*, 62: 1324, 1980.
130. Hariman, R. J.; Krongrad, E.; Boxer, R. A.; Bowman Jr., F. O.; Malm, J. R.; Hoffman, B. F. - Methods for recording electrograms of the sinoatrial node during cardiac surgery In man. *Circulation*, 61: 1024, 1980.
131. Strauss, H. C.; Saroff, A. L.; Bigger Jr., J. T.; Giardina, E. G. V. - Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of literature. *Circulation*, 47: 86, 1973.
132. Miller, H. C.; Strauss, H. C. - Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit. *Circ. Res.* 35: 935, 1974.
133. Narula, O. S.; Shanta, N.; Vasquez, M.; Downe, W. D.; Linhart, J. W. - A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation*, 58: 706, 1078.
134. Breithardt, G.; Seipel, L.; Loogen, F. - Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, 56: 43, 1977.
135. Breithardt, G.; Seipel, L.; Both, A.; Loogen, F. - The effect of atropine on calculated sinoatrial conduction time in man. *Eur. J. Cardiol.* 4: 49, 1976.
136. Steinbeck, G.; Lüderitz, B. - Comparative study of sinoatrial conduction time and sinus node recovery time. *Br. Heart. J.* 37: 956, 1975.
137. Amory, D. W.; West, T. C. - Chronotropic response following direct electrical stimulation of the isolated sinoatrial node: a pharmacological evaluation. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 137: 14, 1962.
138. Vicenzi, F. F.; West, T. C. - Release of mediators in cardiac tissue by direct subthreshold stimulation. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 141: 185, 1963.
139. Lu, H. H.; Lange, G.; Brooks, C. M. - Factors controlling pacemaker action in cells of the sinoatrial node. *Circ. Res.* 17: 460, 1965.
140. Lange, G. - Action of driving stimuli from intrinsic and extrinsic sources on in situ cardiac pacemaker tissues. *Cir. Res.* 17: 449, 1965.
141. Narula, O. S.; Samet, P.; Javier, R. P. - Significance of sinus node recovery time. *Circulation*, 45: 1972.
142. Kulbertus, H. E.; Leval-Rutten, F.; Mary L; Casters, P. - Sinus node recovery time in elderly. *Br. Heart J.* 37: 420, 1975.
143. Gupta, P. K.; Lichstein, E.; Chadda, K. D.; Badui, E. - Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.* 3: 265, 1974.
144. Narula, O. S. - Disorders of sinus node function electrophysiologic evaluation. In Narula, O. S. (ed) - *His Bundle Electrocardiography and Clinical Electrophysiology.* F. A. Davis Co, Philadelphia, 1975. p. 275.
145. Curry, P. V. L. - Fundamentals of arrhythmias: modern methods of investigation. In Krikler, D. M. Goodwin, J. F. (eds.) - *Cardiac Arrhythmias. The Modern Electrophysiological approach.* W. B. Saunders Co. Ltd. Philadelphia, 1975. p. 39.
146. Delius, W.; Wirtzfeld, A. - The significance of the sinus node recovery time in the sick sinus syndrome. In Lüderitz, B. (ed.) - *Cardiac Pacing. Diagnostic and Therapeutic Tools.* Springer-Verlag, Berlin, 1976. p. 25.
147. Yabek, S. M.; Jarmakani, J. M.; Robert, N. K. - Sinus node function in children. Factors influencing its evaluation. *Circulation*, 53: 28, 1976.
148. Goldreyer, B. N.; Damato, A. N. - Sinoatrial node entrance block. *Circulation*, 44: 789, 1971.
149. Pop, T.; Fleischmann, D. - Measurement of shad node recovery time after atrial pacing. In Bonke, P. I. M. (ed.) - *The Sinus Node. Structure, Function and Clinical Relevance.* Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978. P. 23.
150. Okimoto, T.; Veda, K.; Kamata, C.; Yoshida, H.; Ohkana, S.; Hiracka, K.; Kuwajima, L; Sugiura, M.; Murakami, M.; Matsuo, H. - Sinus node recovery time and abnormal post-pacing phase in the aged patients with sick sinus syndrome. *Japan. Heart J.* 17: 290, 1976.
151. Wyse, D. G.; Mcanulty, J. H.; Rahimtoola, S. H.; Murphy, E. S. - Electrophysiologic abnormalities of the sinus node and atrium in patients with bundle branch block. *Circulation*, 60: 413, 1979.
152. Engel, T. R.; Schaal, S. F. - Digitalis in the sick sinus syndrome. The effects of digitalis on sinoatrial automatically, and atrioventricular conduction. *Circulation*, 48: 1201, 1973.
153. Scheinman, M. M.; Kunkel, F. W.; Peters, R. W.; Hirschfeld, D. S.; Schoenfeld, P. L.; Abbott, J. A.; Modin, G. - Atrial pacing in patients with sinus node dysfunction. *Am. J. Med.* 61: 641, 1976.
154. Delius, W.; Wirtzfeld, A.; Sebening, H. R.; Blömer, H. - Bedeutung der Sinusknotenerholungszeit beim sinus knotensyndrom. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 100: 2305, 1975.
155. Seipel, L.; Breithardt, G.; Both, A.; Loogen, F. - Diagnostische Probleme beim Sinusknotensyndrom. *Z. Kardiol.* 64: 1, 1975.
156. Bashour, T.; Hemb, R.; Wickramasekaran, R.; Strauss, H. C.; Bigger Jr., J. R. - An unusual effect of atropine on overdrive suppression. *Circulation*, 48: 911, 1973.
157. James, T. N. - The sinus node. *Am. J. Cardiol.* 40: 965, 1977.
158. Rich, J. M.; Meisner, M. H.; Fontana, M. E.; Wooley, C. F. - Electrophysiologic stress tests in man: sinoatrial node suppression and recovery (Abstract). *J. Lab. Clin. Med.* 78: 805, 1971.
159. José, A. D.; Collison, D. - The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc. Res.* 4: 160, 1970.
160. Simonin, P.; Niederhauser, H. V.; Duchosal, P. W. - Contribution de l'exploration électrique endocavitare a l'étude de la dysrhythmie auriculaire. *Arq. Mal. Coeur* 69: 341, 1976.
161. Dhingra, R. C.; Wyndham, C.; Amat-y-Leon, F.; Denes, P.; Wu, D.; Rosen, K. M. - Sinus node responses to atrial extrastimuli in patients without W parent sinus node disease. *Am. J. Cardiol.* 36: 4451, 1975.