

## Variações Circadianas Diárias e Semanais na Morte Súbita da Doença de Chagas

Edison Reis Lopes, Luiz Flávio Leite Rodrigues da Cunha, Taciana Arruda Modesto dos Santos, Adriana Vitor Resende, Beatriz Hallal Jorge, Lilianne Alves Salomão, Rogéria Tristão Rodrigues Uberaba, MG

**Objetivo** - Determinar a existência de variações circadianas diárias e semanais na morte súbita devida à doença de Chagas.

**Métodos** - Foram analisados o dia da semana e a hora em que ocorreu o óbito em 50 pacientes chagásicos crônicos falecidos subitamente. Como controles, utilizaram-se 473 indivíduos com morte natural, não-súbita. Empregaram-se testes estatísticos para determinar as diferenças entre proporções e médias.

**Resultados** - Caracterizaram-se no grupo chagásico valores altamente indicativos de um excesso de letalidade no período de 12 às 18h. A distribuição das mortes foi uniforme, nos diferentes dias da semana, nos dois grupos.

**Conclusão** - Os resultados observados sugerem que a morte súbita associada à doença de Chagas tem padrão circadiano com pico de frequência vespertino. Não detectamos variações circadianas semanais no óbito súbito do chagásico crônico.

**Palavras-chave:** doença de Chagas, morte súbita, variações circadianas

## Circadian Daily and Weekly Variations in Sudden Death Due to Chagas' Disease

**Purpose** - To determinate the circadian daily and weekly variations in the incidence of sudden death due to Chagas' disease.

**Methods** - In 50 chronic chagasic individuals with sudden death due to Chagas' disease and in 473 individuals with natural, not sudden death, we analyzed both the day of the week and the time of the death. Statistical tests were applied to determine the significance of the difference between proportions and averages.

**Results** - For the chagasic group the values indicated a highly significant excess of lethality for the period between 12 and 6pm. The occurrence of the sudden death was the same in the different days of the week for both groups.

**Conclusion** - The observed results suggest that the sudden death associated with Chagas' disease has circadian pattern with a vespertine peak. Weekly variations in the sudden death of chronic chagasic individuals were not detected.

**Key-words:** Chagas' disease, sudden death, circadian variations

Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 6, 345-348, 1993

O reconhecimento de variações circadianas (VC) no estudo das doenças é de utilidade pela contribuição que pode trazer ao melhor conhecimento da patogênese, fisiopatologia, profilaxia e terapêutica das enfermidades.

Nos últimos anos, particular interesse tem merecido o estudo das VC em alterações cardiovasculares, dentre as quais a morte súbita (MS) cardíaca. Nesta, a exemplo dos acidentes vasculares cerebrais, da isquemia miocárdica transitória e do infarto do miocárdio, tem-se descrito maior frequência no período matutino, entre 6 e 12h<sup>1-15</sup>.

Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba

Correspondência: Edison Reis Lopes - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro

Av. Getúlio Guaritá, 130 - CEP 38025440 - Uberaba, MG

Recebido para publicação em 9/8/93

Aceito em 18/10/93

A identificação de alguns fatores na determinação dos ritmos diários da MS isquêmica, tem permitido o melhor esclarecimento desta alteração cardiovascular e a implementação de medidas terapêuticas, com resultados promissores<sup>12,13</sup>. Por outro lado, realizando estudo cronobiológico em 3.983 homers, Rabkin e col<sup>16</sup> constataram na MS cardíaca, sem manifestação clínica progressiva, uma proporção excessiva de óbitos nas segundas-feiras, achado que contrasta com o observado nos cardiopatas isquêmicos sintomáticos, nos quais a distribuição semanal de MS foi mais uniforme.

Estudando há já alguns anos a MS em chagásicos crônicos, pareceu-nos de interesse pesquisar sua VC semanal e diária, na tentativa de procurar dados que possam contribuir para o melhor conhecimento de seu mecanismo.

**Métodos**

Foram estudados cinquenta chagásicos crônicos, 44 homers, com idades de 13 a 59 (média de 40,19) anos, falecidos subitamente, com diagnóstico estabelecido através dos achados necroscópicos, sorológicos e morfológicos<sup>17</sup>. O dia e a hora do óbito foram obtidos através dos protocolos de necrópsias e/ou fichas de entrada em pronto socorro e/ou declarações de óbito, e/ou informes fornecidos pelos familiares.

Com finalidade comparativa, formou-se um grupo controle, constituído por 473 indivíduos com morte natural não-súbita, também necropsiados. A determinação da hora e do dia do óbito seguiu os mesmos critérios utilizados nos chagásicos. Em ambos os grupos, os casos foram distribuídos segundo os dias da semana e o período do dia em que o óbito ocorreu. Para esta última distribuição, as 24h foram divididas em 4 períodos iguais.

Para análise estatística, foi utilizado o teste do qui-quadrado para determinar o significado das diferenças entre proporções de óbitos em cada período. Consideraram-se significativas diferenças ao nível de 5%.

**Resultados**

A VC diária em que ocorreu a MS nos 50 chagásicos crônicos é indicada na figura 1. A figura 2 mostra o período do dia da MS nos 50 chagásicos e a figura 3 nos 473 casos de morte natural. As figuras 4 e 5 indicam, respectivamente, o dia da semana do óbito nos chagásicos e nos controles.

O estudo estatístico indicou valores altamente indicativos de um excesso de letalidade no período de 12 às 18h no grupo chagásico ( $\chi^2=9.605$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,0223$ ), o

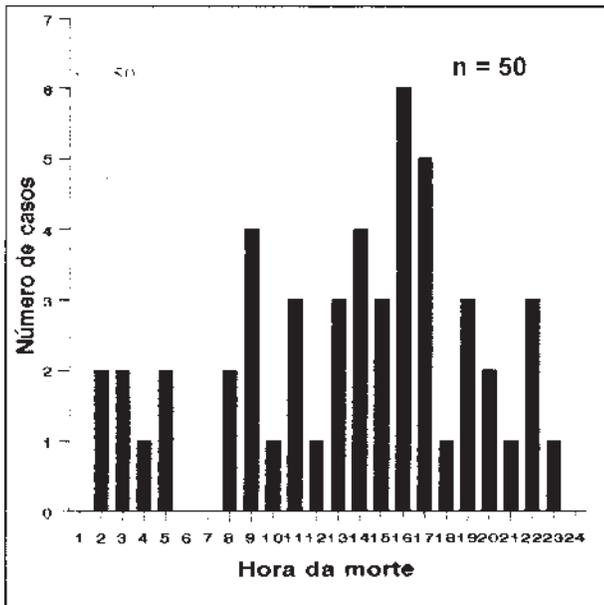


Fig. 1 - Variação circadiana diária da morte súbita nos chagásicos crônicos.

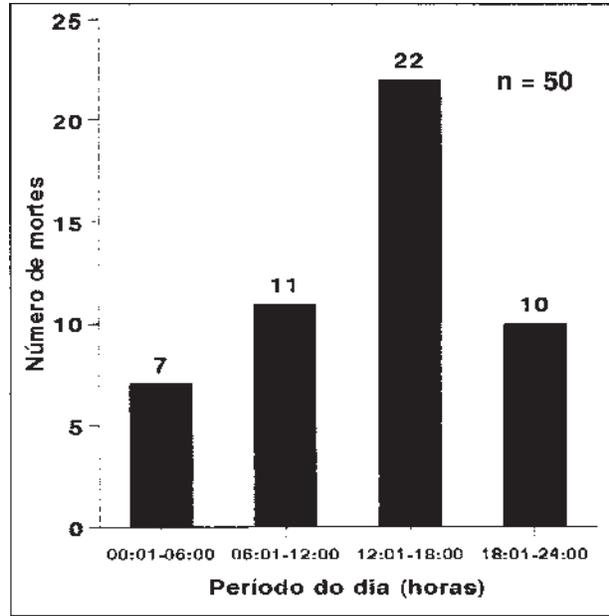


Fig. 2 - Período do dia em que ocorreu a morte súbita nos chagásicos crônicos.

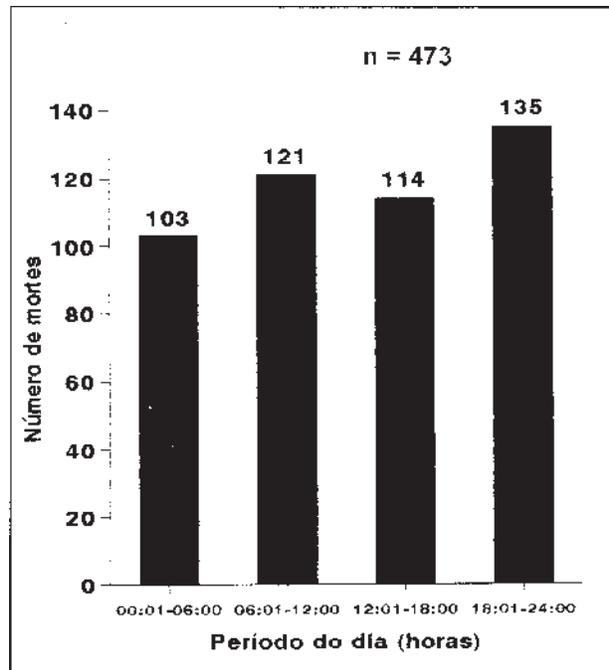


Fig. 3 - Período do dia em que ocorreu o óbito nos casos de morte natural não-súbita.

que não sucedeu nos controles. No referente a VC semanal, a análise estatística demonstrou que a MS distribuiu-se uniformemente segundo os dias da semana, nos dois grupos.

**Discussão**

Na DC, a MS, esperada ou inesperada, é complicação temida e freqüente e, em áreas endêmicas da tripanossomíase americana, é, ao lado da cardiopatia

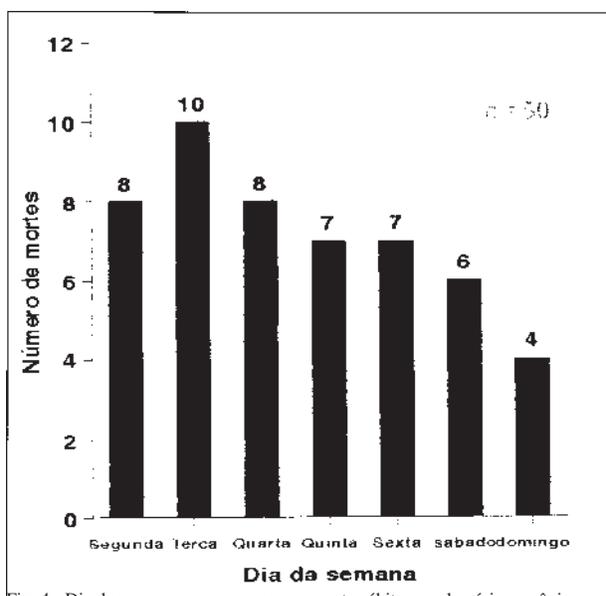


Fig. 4 - Dia da semana em que ocorreu a morte súbita nos chagásicos crônicos.

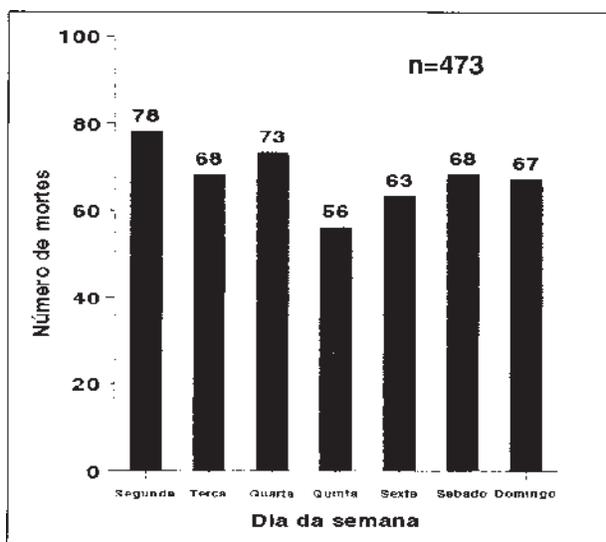


Fig. 5 - Dia da semana em que ocorreu o óbito nos casos de morte natural não-súbita

isquêmica, a causa mais freqüente da subitaneidade de óbitos<sup>17,18</sup>. A exemplo da cardiopatia isquêmica, há também muitas dúvidas sobre seu mecanismo<sup>18,19</sup>. A observação de que a MS na DC é mais freqüente entre 12 e 18h e se distribui de modo uniforme durante os dias da semana, talvez possa fornecer algum dado para o melhor conhecimento deste tipo de óbito. Nossos resultados sugerem que a MS associada à DC tem padrão circadiano diário, com pico de freqüência vespertino, fato não observado no grupo controle. Entretanto, não temos elementos para concluir se este padrão é peculiar à DC. Para melhor esclarecimento seriam necessários outros dois grupos controles: um constituído por chagásicos que não faleceram subitamente e outro, por pacientes portadores de doenças cardíacas, que não a chagásica, e com óbito súbito. As

dificuldades para se constituir estes grupos são grandes e apesar de nossa tentativa, não obtivemos sucesso.

Os dados da literatura<sup>1-15</sup> têm demonstrado que na cardiopatia isquêmica, o óbito súbito tem pico de freqüência matutino. Os nossos achados de que a MS associada à DC ocorre preferentemente no período vespertino, nos leva a indagar quais as razões desta diferença. Tem-se atribuído à maior freqüência de MS na cardiopatia isquêmica nas primeiras horas do dia ao aumento do nível de catecolaminas plasmáticas, da agregação plaquetária e à diminuição da atividade fibrinolítica nesse período<sup>20-23</sup>. As condições capazes de alterar as necessidades de oxigênio pelo miocárdio, como a pressão arterial, a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica, também se elevam pela manhã<sup>10,14,24</sup>, exercendo algum papel no desenvolvimento do óbito súbito isquêmico. Finalmente, acumulam-se dados demonstrando a importância dos distúrbios do sistema nervoso autônomo no desencadear da MS, não só na cardiopatia isquêmica<sup>25-27</sup>, mas também na MS do diabético<sup>28</sup> e nas miocardiopatias dilatada e hipertrófica<sup>29</sup>.

Quais seriam os fatores responsáveis pela maior freqüência vespertina por nós observada na MS da DC? Segundo Junqueira Jr<sup>19</sup>, é altamente provável uma relação entre arritmogênese autonômica e óbito súbito na DC. Talvez, quanto mais discreta a disfunção autonômica e mais fino o desequilíbrio simpático-parassimpático sobre o coração, maior a susceptibilidade arritmogênica e o potencial para a MS. Segundo esse autor, fatores como o exercício físico, constante ou intenso, atuando em corações com atividades autonômicas alteradas, como no chagásico, podem determinar instabilidades elétricas cardíacas e MS.

Alguns estudos demonstram que as arritmias cardíacas dependentes do sistema autonômico são mais freqüentes pela manhã, o que poderia ser explicado, em parte, pelo aumento da atividade simpática<sup>5,12</sup>. Neste contexto, diante de nossos achados, poderia parecer paradoxal ou contraditório atribuir à disfunção autonômica maior freqüência vespertina de óbitos súbitos na tripanosomiose. Entretanto, dados preliminares sugerem que indivíduos normais apresentam atividade simpática, em relação à vagal, relativamente mais elevada no período vespertino. Acresce, ainda, que o maior número de MS nos chagásicos observados neste estudo ocorreu entre 16 e 17h, período que corresponde ao término das atividades de trabalho. Este dado reforça suspeitas de que o esforço físico, atuando em órgão com disfunção autonômica poderia ser um dos fatores responsáveis pelo maior número no período vespertino de MS por nós encontrada na DC. Observações experimentais e em humanos sugerem que o esforço físico pode desempenhar papel na patogênese da MS na cardiopatia chagásica crônica<sup>17</sup>. Em nossa Junqueira Jr LF - comunicação pessoal 1993, experiência com 32 chagásicos falecidos subitamente, constatamos que 13 (40%) desenvolviam esforço físico no momento do

óbito.

Dos outros fatores aos quais se têm atribuído eventual papel na MS da DC, convém lembrar que a liberação de catecolaminas tem seu pico temporal matutino<sup>10</sup> e o óbito súbito do chagásico crônico, vespertino, o mesmo sucedendo com a agregabilidade plaquetária.

Na MS isquêmica alguns autores<sup>1,4,30</sup> têm referido um segundo pico diário, entre 18h e meia noite. Este, em relação ao matutino, engloba menor número de pacientes e é formado especialmente por mulheres fumantes, maiores de 70 anos, com insuficiência cardíaca congestiva. Tem-se conjecturado que pacientes com alterações cardiovasculares isquêmicas, na dependência de características clínicas específicas, poderiam constituir diferentes subgrupos, cada um com comportamento circadiano próprio<sup>10</sup>. É possível que fato similar ocorra na DC. Nossa casuística não permite esta análise. Quanto às VC semanais da MS do chagásico crônico, elas não foram detectadas em nossa casuística. Somente um estudo<sup>16</sup> refere predomínio nas segundas-feiras.

É necessário que outras pesquisas sejam feitas para confirmar a maior frequência vespertina de MS na DC. A identificação dos fatores responsáveis poderá fornecer novos conhecimentos e trazer subsídios para a profilaxia deste tipo de óbito no chagásico.

### Agradecimentos

Aos Prof Euclides Ayres de Castilho e Uilho Antonio Gomes, pelo estudo estatístico.

### Referências

- Pell S, D'Alonso CA - Acute myocardial infarction in a large industrial population. Report of a 6-year study of 1356 cases. *JAMA*, 1963; 185: 831-8.
- Johansson BW - Myocardial infarction in Malmo. 1960-1968. *Acta Med Scand*, 1972; 191: 505-15.
- Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gil SK, Beevers DG - Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery*, 1985; 17: 901-4.
- Müller JE, Stone PH, Turi ZG et al - Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 87:1315-22.
- Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Müller JR - Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population. *Am J Cardiol*, 1987;60: 801-6.
- Müller JE, Ludmer PL, Willich SN et al - Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 1987; 75: 131-8.
- Rocco MB, Barry J, Campbell S et al - Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1987; 75: 395-400.
- Marler JR, Price TR, Clark GL et al - Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*, 1989; 20: 473-6.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P et al - Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with myocardial infarction. *Circulation*, 1989; 80: 267-75.
- Quyyumi AA - Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J*, 1990; 120: 726-33.
- Hansen O, Johansson BW, Gullberg B - Acute myocardial infarction: seasonal and circadian variation and the relation to meteorologic variables. *Prog Biome Teorol*, 1991; 8: 99-108.
- Müller JE, Tofler GH - Circadian variation on cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1991; 325-1038-9.
- Mulcahy D, Purcell H, Fox K - Should we get up in the morning? Observations on circadian variations in cardiac events. *Br Heart J*, 1991; 65: 299-301.
- Benhorin J, Banai S, Moriel M et al - Circadian variations in ischemic threshold and their relation to the occurrence of ischemic episodes. *Circulation*, 1993; 87: 808-14.
- Marchand B, Ranjadayalan K, Stevenson R, Wilkison P, Timmis AD - Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of temperature. *Br Heart J*, 1993; 69: 385-7.
- Rabkin SW, Mathenson FAL, Tate RB - Chronobiology of cardiac sudden death in man. *JAMA*, 1980;244: 1357-8.
- Lopes ER - Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. Sua importância médico legal. (Tese). Uberaba, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, 1981.
- Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E - Morte súbita. In: Cançado Jr, Chuster M, eds - *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985;11:20.
- Junqueira Jr LF - Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada a doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56: 420-34.
- Turton ND, Deegan T - Circadian variation of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chic Acta*, 1974; 55: 389-97.
- Millar-Craig MW, Bishop CN - Circadian variation of blood pressure. *Lancet*, 1978; 1: 795-7.
- Floras JS, Jones JV, Johnston JA, Brooks DE, Hassan MO, Sleight P - Arousal and the circadian rhythm of blood pressure. *Clin Sci Mol Med*, 1978; 55: 395-7.
- Toller GH, Brezinski D, Schafer AI et al - Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 1987;316: 1514-58.
- Mulcahy D, Keegan J, Fingret A et al - Circadian variation of heart rate is affected by environment: a study of continuous electrocardiographic monitoring in members of a symphony orchestra. *Br Heart J*, 1990; 64: 388-92.
- Anhue S, Vallin H - Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation*, 1982; 65: 435-9.
- Bexton RS, Vallin HO, Camm JA - Diurnal variations of the QT interval-influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J*, 1986; 55: 253-8.
- La Rovere MT, Specchia G, Montara A, Schartz N - Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: A prospective study. *Circulation*, 1988; 78: 816-24.
- Ong JJC, Sarma JSM, Venratanaman K, Levin SR, Singh BN - Circadian rhythmicity of heart rate and QT interval in diabetic autonomic neuropathy. Implications on the mechanism of sudden death. *Am Heart J*, 1993; 125: 744-52.
- Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa A et al - Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1992;71: 1316-20.
- Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross Jr J - Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 66: 7G-11G