

AVALIAÇÃO DO RISCO DE MORTE ATRAVÉS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol

Barbosa

Rio de Janeiro

Junho de 2019

AVALIAÇÃO DO RISCO DE MORTE ATRAVÉS DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D.Sc.

Prof. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.

Prof. Roberto Coury Pedrosa, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

JUNHO DE 2019

Gomes, Bruno Ferraz de Oliveira

Avaliação do risco de morte através da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca/
Bruno Ferraz de Oliveira Gomes – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019

X, 64 p.: il.; 29,7cm

Orientador(es): Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2019

Referências Bibliográficas: p. 55-64

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca. 2. Insuficiência Cardíaca. I. Nadal, Jurandir *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradecer a Deus pela vida, pela família e por todas oportunidades concedidas. “Ainda que eu ande pelo vale da morte, o Senhor estará comigo” (Salmos 23:4).

Agradeço aos meus pais e irmão, pelo eterno acolhimento, pelos valores ensinados, por confiarem no poder transformador da educação e terem me permitido uma formação de qualidade. Todo meu esforço seria em vão sem vocês!

Agradeço à minha esposa e filhos, pela paciência e motivação, sem esquecer de desculpar-me pelas minhas ausências na construção desse trabalho. Foi por vocês!

Agradeço aos meus orientadores Prof. Jurandir e Prof. Paulo pela disponibilidade e orientação, assim como ao estímulo à pesquisa. Os ensinamentos me tornaram uma pessoa melhor. Certamente, serão sempre meus exemplos de ética e pesquisa.

Agradeço aos professores e funcionários do PEB que sempre se empenham em tornar o Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ uma referência internacional.

Agradeço à Rede D’Or São Luiz pela oportunidade de desenvolver pesquisa de qualidade assim como apoio de seus diretores, especialmente ao Dr. Plinio Resende.

Agradeço ao Dr. João Petriz e Dra. Olga de Souza por plantarem em mim a semente da pesquisa e por todo apoio concedido na construção dessa tese.

Agradeço ao Prof. Denilson Albuquerque, fundamental nos ajustes do protocolo de pesquisa e aprovação no CEP.

Agradeço ao Dr. Conrado e ao Informático Roque por toda ajuda na plataforma de extração de sinais e a disponibilidade para ajudar com que fosse preciso.

Agradeço ao Dr. Francisco Lourenço (Quinta D’Or) e Dr. Alvaro Pontes (Copa D’Or) pela ajuda na seleção e fornecimento de dados de pacientes.

Agradeço aos amigos do Hospital Barra D’Or pela paciência, pelas trocas e por todo apoio nessa caminhada.

Agradeço aos amigos que fiz no PEB pela ajuda com os estudos e pela parceria.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

AVALIAÇÃO DO RISCO DE MORTE ATRAVÉS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

Junho/2019

Orientadores: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho avaliou parâmetros de variabilidade de frequência cardíaca (VFC) de longa e curta duração em pacientes com diagnóstico suspeito de insuficiência cardíaca (IC) com pelo menos uma internação hospitalar e que realizam monitoramento de ECG por 24 horas (Holter). Após avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica os pacientes foram divididos em subgrupos: sem insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal, intermediária e reduzida. Os parâmetros de curta duração foram obtidos a partir da análise do menor SDNN, RMSSD e pNN50 obtidos em um período de 10 minutos em todo sinal. Os parâmetros de longa duração foram obtidos após análise do sinal de 24 horas e períodos de 6 horas durante o dia e à noite para avaliação do comportamento circadiano da VFC. Os principais resultados mostraram que o menor rMSSD de 10 minutos foi preditor independente de morte geral em toda população, especialmente nos pacientes mais idosos e com fração de ejeção reduzida. Esses dados permitiram a construção de um modelo preditivo de morte com boa acurácia. Dessa forma, momentos de curta duração de tônus parassimpático reduzido aumentaram o risco de morte na população estudada. Na avaliação do perfil circadiano, observou-se queda da FC média no período noturno em relação ao diurno em pacientes sem IC, fato não observado em pacientes portadores de IC. Os demais parâmetros não apresentaram variações circadianas. Na análise dos parâmetros da VFC dentro conforme a classificação de IC, não observamos mudanças significativas nos parâmetros de longa duração, mas o parâmetro menor SDNN de 10 min reduziu conforme a fração de ejeção.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

EVALUATION OF RISK OF DEATH USING HEART RATE VARIABILITY IN
HEART FAILURE PATIENTS

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

June/2019

Advisors: Jurandir Nadal

Paulo Roberto Benchimol Barbosa

Department: Biomedical Engineering

This study evaluated long-term and short-term heart rate variability (HRV) parameters in patients with suspected heart failure (HF) with at least one hospital admission and who underwent 24 hours ECG monitoring (Holter). After clinical, laboratory and echocardiographic assessment, the patients were divided into subgroups: without heart failure, heart failure with normal, midrange and reduced ejection fraction. The short duration parameters were obtained from the analysis of the lowest SDNN, RMSSD and pNN50 obtained in a period of 10 minutes in each signal. The long duration parameters were obtained after analysis of the 24 hours signal and 6 hours periods during the day and at night to evaluate the circadian behavior of HRV. The main results showed that the lowest 10-min rMSSD was an independent predictor of death especially in older patients with reduced ejection fraction. Thus, short periods of reduced parasympathetic tone increased the risk of death in the studied population. There was a decrease in mean heart rate at night compared to daytime in patients without HF, a fact not observed in patients with HF. The other parameters did not present circadian variations. In the analysis of HRV parameters within the analyzed subgroups, we did not observe significant changes in the long duration parameters, but the lower 10 min SDNN parameter reduced according to the ejection fraction.

ÍNDICE

Capítulo I. Introdução	1
I.1. Objetivos	2
II.1.1. Objetivo Geral.....	2
II.1.2. Objetivos Específicos.....	2
Capítulo II. Revisão da Literatura	3
II.1. Insuficiência Cardíaca (IC)	3
II.1.1. Definição e etiologia da IC.....	3
II.1.2. Classificação da IC.....	3
II.1.3. Epidemiologia da IC.....	4
II.1.4. IC e o sistema autonômico	5
II.1.5. Causas de morte na IC.....	6
II.1.6. Estratificação de risco de morte em IC	7
II.2. Marcadores de risco de morte súbita promissores em IC	7
II.2.1. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	8
II.2.2. Variabilidade da frequência cardíaca e insuficiência cardíaca.....	10
II.2.3. Perfil circadiano da VFC em pacientes com IC	11
Capítulo III. Materiais e Métodos	
III.1. Materiais (Equipamentos para a Realização do Exame)	12
III.2. Casuística (Critério de Seleção dos Pacientes).....	12
III.3. Processamento e análise dos sinais.....	13
III.4. Variáveis clínicas.....	17
III.5. Uso prévio de betabloqueador	18
III.6. Exames laboratoriais	18
III.7. Ecocardiograma transtorácico	18

III.8. Acompanhamento e desfechos dos pacientes.....	18
III.9. Aspectos éticos	19
III.10. Análise estatística	19
Capítulo IV. Resultados.....	20
IV.1. Fluxo de inclusão dos pacientes na pesquisa	20
IV.2. Características da população	20
IV.3. Parâmetros de curta duração e mortalidade.....	25
IV.4. Parâmetros de longa duração e mortalidade.....	26
IV.5. VFC nos períodos diurno e noturno, variação circadiana e mortalidade ...	28
IV.6. Análise dos parâmetros de VFC na curva ROC	30
IV.7. Regressão de Cox com os parâmetros dicotomizados para o desfecho com morte por todas as causas	35
IV.8. Construção de modelo preditivo.....	38
IV.9. Avaliação dos parâmetros de VFC entre período diurno e noturno	41
IV.10. Avaliação dos parâmetros de VFC conforme classificação de IC	44
Capítulo V. Discussão	46
Referências Bibliográficas.....	55

GLOSSÁRIO

AVC – acidente vascular cerebral

BNP – peptídeo natriurético cerebral

BRA – bloqueador do receptor da angiotensina

CDI – cardioversor-desfibrilador implantável

CEP – comitê de ética e pesquisa

CID10 – Classificação Internacional de Doenças, volume 10

DM – diabetes mellitus

ESSV – extrassístole supraventricular

ESV – extrassístole ventricular

FC – frequência cardíaca

FE – fração de ejeção

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HF – “*high frequency*” (refere-se aos componentes de alta frequência encontrados na análise da VFC no domínio da frequência)

IAM – infarto agudo do miocárdio

IC – insuficiência cardíaca

ICFEN – insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal

ICFEI – insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

ICFER – insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina

IRC – insuficiência renal crônica

LF – “*low frequency*” (refere-se aos componentes de baixa frequência encontrados na análise da VFC no domínio da frequência)

MS – morte súbita

MSC – morte súbita cardíaca

NHYA – “*New York Heart Association*” (escala de classificação de sintomas na IC)

pNN50 – proporção de quantidade absoluta de intervalos NN com diferença superior a 50 ms em relação ao anterior em relação a todos intervalos NN

QT – Quimioterapia

rMSSD – raiz da média da soma dos quadrados das diferenças dos intervalos NN subsequentes nas 24 h

SDANN – desvio padrão das médias dos intervalos NN a cada cinco minutos nas 24 h

SDNN – desvio padrão de todos intervalos RR normais consecutivos nas 24 h

SNA – sistema nervoso autônomo

TVNS – taquicardia ventricular não sustentada

ULF – “*ultra low frequency*” (refere-se aos componentes de ultrabaixa frequência encontrados na análise da VFC no domínio da frequência)

UTI – unidade de terapia intensiva

VE – ventrículo esquerdo

VFC – variabilidade da frequência cardíaca

VLF – “*very low frequency*” (refere-se aos componentes de muito baixa frequência encontrados na análise da VFC no domínio da frequência)

I. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica prevalente, sobretudo na população idosa, e sua incidência vem aumentando no Brasil e no mundo. Origina-se a partir de qualquer situação clínica que resulte em um prejuízo à função normal do coração (ejeção e relaxamento) [1]. Com isso, diversas patologias podem ser responsáveis pelo seu surgimento.

Apesar de avanços no tratamento, a mortalidade permanece elevada [2]. Alterações na modulação do sistema autonômico como maior ativação simpática e redução da modulação vagal parecem ter uma importante contribuição na gênese de eventos arrítmicos [3], assim como uma maior estimulação parassimpática no coração confere efeito antiarrítmico e antifibrilatório [4,5].

Existem dados conflitantes na literatura a respeito da capacidade de predição de morte utilizando informações oriundas do registro eletrocardiográfico de 24 horas. Os estudos disponíveis possuem limitações quanto ao número de pacientes avaliados e às variáveis do Holter que foram analisadas. Encontrar preditores de morte ou eventos arrítmicos cardíacos é importante no acompanhamento desses doentes, visto que podem estimular condutas específicas de prevenção destes eventos.

O Holter é um registro eletrocardiográfico de 24 horas que permite estudar a variabilidade do ritmo cardíaco diante de diversos estímulos, assim como avaliar a modulação autonômica cardíaca. Apesar de não ser utilizado para este fim atualmente, este dispositivo tem um elevado potencial em incorporar um novo espectro de informações que podem auxiliar na identificação de pacientes sob maior risco de morte.

I.1 Objetivos

II.1.1. Objetivo Geral

Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em registros de Holter 24h de pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada ou síncope através de parâmetros no domínio do tempo.

II.1.2. Objetivos Específicos

- Estabelecer preditores de morte por todas as causas para criação de modelo preditivo através de um escore.
- Correlacionar as características clínicas com os parâmetros oriundos da análise da VFC
- Avaliar as diferenças de modulação autonômica durante o período de sono e vigília
- Identificar se variáveis de curta duração tem impacto em mortalidade
- Avaliar a VFC nas diversas classificações de IC

II. REVISÃO DA LITERATURA

II.1. Insuficiência Cardíaca

II.1.1. Definição e etiologia da IC

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica causada por dano estrutural ou anormalidade funcional do coração, resultando em débito cardíaco reduzido e/ou pressões de enchimento elevadas durante o repouso ou aos esforços [1]. Apresenta-se como um conjunto de sinais (turgência jugular, crepitações pulmonares, edema periférico entre outros) e sintomas (cansaço, falta de ar, fadiga entre outros).

A IC apresenta diversos estágios, mas seu diagnóstico é apenas realizado na fase sintomática. Antes desta fase, existem alterações estruturais no coração que podem comprometer o seu funcionamento, assim como afetar o controle autonômico [1].

A IC representa um grupo heterogêneo de doentes que apresentam uma grande diversidade de causas com mecanismos de doença diferentes. Dentre as causas de IC pode-se citar: infarto agudo do miocárdio (IAM), miocardites, doenças valvares, hipertensão arterial, álcool, doenças do pericárdio, doenças infiltrativas, doença de Chagas entre outras. Quanto ao mecanismo de doença, a disfunção pode se manifestar na sístole, na diástole ou em ambas.

II.1.2. Classificação da IC

Em 2016, a Sociedade Européia de Cardiologia publicou um novo *guideline* com mudanças na classificação da IC. Foi introduzido o conceito de IC com fração de ejeção (FE) intermediária, que inclui a faixa de FE entre 40 e 49%. Desta forma, a IC pode ser classificada em três subtipos conforme a FE: ICFEN (IC com FE normal; $FE \geq 50\%$), ICFEI (IC com FE intermediária) e ICFER (IC com FE reduzida; $FE \leq 40\%$)[1].

Geralmente, o diagnóstico de ICFEN é mais difícil, uma vez que doentes com ICFER apresentam alterações ecocardiográficas exuberantes que justificam o quadro clínico. Em doentes com ICFEN, não é encontrado dilatação do VE, mas há hipertrofia das paredes e/ou aumento do átrio esquerdo, denotando aumento das pressões de enchimento, presentes na disfunção diastólica. Os pacientes com ICFEI apresentam disfunção diastólica com disfunção sistólica mais sutil.

II.1.3. Epidemiologia da IC

A prevalência da IC é variável e depende muito da população analisada. No entanto, de uma forma geral, corresponde por 1 a 2% da população adulta em países desenvolvidos. Na população idosa (>70 anos de idade), ela se torna mais prevalente, podendo atingir níveis superiores a 10% da população [6,7,8,9].

Existem projeções que mostram um aumento esperado na prevalência de IC na ordem de 46% até o ano 2030. Em termos numéricos, haverá mais de oito milhões de pessoas acima de 18 anos com IC [10]. Esse aumento é esperado pelo aumento da expectativa de vida, pois IC é mais prevalente em populações mais idosas [11].

Estudo utilizando amostragem populacional sul americana mostrou que a IC é a principal causa de internação hospitalar no continente [12]. Análise do banco de dados DATA-SUS mostra elevada taxa de óbitos nessa população, assim como a IC representa 21% das internações por doenças do aparelho circulatório [13]. Além disso, aproximadamente metade desses doentes serão readmitidos em até 90 dias após alta hospitalar, aumentando risco de morte e custos [14,15].

O maior registro brasileiro de insuficiência cardíaca aguda é o estudo BREATHE [16]. Foi um estudo multicêntrico que incluiu hospitais públicos e privados de todas regiões do Brasil. Assim como em estudos realizados em outros países, a maior prevalência de IC aguda foi observada em idosos, sendo 73,1% dos pacientes com idade superior a 75 anos, com predomínio de mulheres (60%). Houve predomínio da IC com fração de ejeção reduzida (58,7%) e um número significativo de doentes hipertensos (70,8%). As principais etiologias foram (Figura 1): isquêmica (30,3%) e hipertensiva (20,4%). Ressalta-se a importante prevalência de Doença de Chagas (10,8%), com amplo predomínio na região Norte, onde atinge prevalência de 42,4%. A mortalidade hospitalar encontrada foi superior à encontrada em países desenvolvidos (12,6%), enquanto a taxa de implante de cardiodesfibrilador implantável foi restrita a 1,2% de todas internações por IC. A taxa de utilização de betabloqueadores também foi considerada baixa (57,1%) assim como o uso de vasodilatadores (inferiores a 50%), refletindo falhas na abordagem terapêutica desses pacientes.

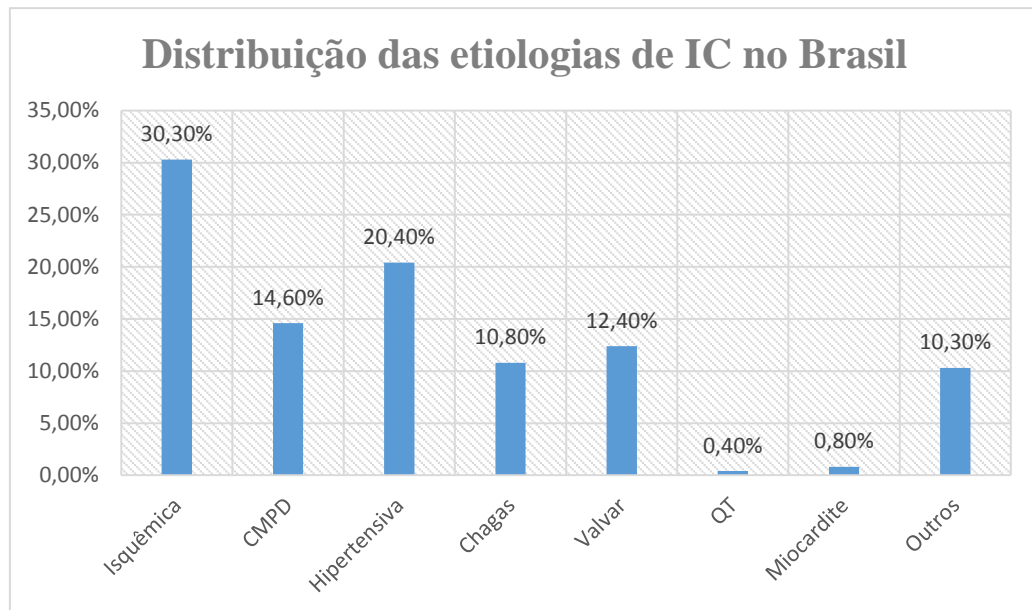


Figura 1. Distribuição das etiologias de IC no Brasil Baseada nos dados de Albuquerque *et al.* [16]). CMPD: cardiomiopatia dilatada; QT: IC secundária à quimioterapia

II.1.4. IC e o sistema autonômico

O sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável por manter a homeostase corporal. Uma diversidade de doenças, dentre elas a insuficiência cardíaca, podem causar distúrbios no controle efetuado pelo SNA, comprometendo a homeostase e gerando alterações na fisiologia cardiovascular [17]. Em cardiopatas, a associação dos distúrbios no SNA com pior prognóstico e mortalidade (morte súbita, principalmente) depende das condições cardíacas associadas e da presença de diabetes e insuficiência renal [3].

Estudos experimentais mostraram que um aprimoramento da influência parassimpática no coração tem efeito antiarrítmico e antifibrilatório [4,5], enquanto a atividade simpática é geralmente pró-arrítmica [5]. Com isso, a presença de uma dominância simpática associada a outro processo pró-arrítmico (infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca) pode aumentar o risco de morte súbita [18].

Apesar do grande número de testes capazes de avaliar a função autonômica do indivíduo, existem poucos dados mostrando qual teste ou combinações destes são mais adequadas em diferentes situações clínicas. Pacientes mais idosos apresentam maior disfunção autonômica, mas mesmo nesse subgrupo há trabalhos mostrando benefício da avaliação do SNA pós-infarto [19]. Alguns testes de avaliação do SNA, como a

turbulência da frequência cardíaca, não são influenciados pelo uso de betabloqueadores [20,21], mas podem ser influenciados por diversas outras situações, como distúrbios do sono [22]. O valor preditivo dos testes de avaliação do SNA parece ser independente da função ventricular [23] e, com isso, podem ser usados em pacientes com FE reduzida ou preservada [24,25]. Contudo, testes que envolvem medidas do intervalo RR necessitam de função do nodo sinusal normal.

II.1.5. Causas de morte na IC

Tanto causas cardíacas como não cardíacas contribuem para a mortalidade na IC. Dentre as causas cardíacas, o paciente portador de IC apresenta dois mecanismos de morte: falência cardíaca ou morte súbita. No primeiro caso, é mais prevalente em homens com fração de ejeção reduzida enquanto a morte súbita ocorre em todas classificações.

Morte súbita (MS) é definida por um evento fatal não-traumático, inesperado, que ocorre dentro de uma hora após o início dos sintomas em indivíduos aparentemente saudáveis. Em eventos não presenciados, considera-se como evento fatal em vítima com boa saúde 24 horas antes do evento. O termo morte súbita de origem cardíaca (MSC) é usado em três situações: (1) MS em paciente com condição cardíaca congênita ou adquirida sabidamente presente e potencialmente fatal; (2) autópsia identificando causa cardiovascular como provável causa da MS; e (3) nenhuma outra causa óbvia e extracardíaca identificada no exame pós-morte, sendo um evento arritmico a principal hipótese de MS [26].

Apesar da redução da mortalidade cardiovascular nos últimos anos, as doenças cardiovasculares ainda causam aproximadamente 17 milhões de mortes todo ano no mundo, sendo a MSC responsável por 25% dessas mortes [27]. O risco de MSC é maior em homens, aumenta com a idade, principalmente pelo aumento da prevalência de doença arterial coronariana em idosos.

Arritmias ventriculares estão presentes em muitos pacientes com IC, sendo a MSC comum nessa população [28]. A presença e a gravidade das arritmias ventriculares aumentam com a severidade da IC, mas seu valor como preditor de MSC ainda não é claro [29,30]. Atualmente, a principal indicação de profilaxia primária de MSC em pacientes com IC inclui o subgrupo ICFER com fração de ejeção $\leq 35\%$, sintomáticos em classe funcional II-III NYHA apesar de três meses de terapia clínica otimizada [1]. O maior benefício foi observado nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. No

entanto, esse subgrupo representa apenas 13% de todas MSC. A grande maioria dos eventos de MSC ocorre em pacientes cardiopatas com função sistólica preservada (em torno de 40% dos casos) e doentes sem diagnóstico de doença cardíaca (45% dos casos) [31].

II.1.6. Estratificação de risco de morte em IC

Vários marcadores de risco de MSC têm sido propostos, sendo os principais: estimulação ventricular programada, potenciais tardios de ativação ventricular, variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa, dispersão do intervalo QT, microalternância da onda T e turbulência do ritmo cardíaco. No entanto, apesar de desfechos promissores em estudos prévios, nenhum desses marcadores influencia a prática clínica atual [31]. O único marcador que mostrou uma relação consistente com MSC e que vem sendo utilizado amplamente é a FE do ventrículo esquerdo [32,33]. Este marcador é utilizado para indicação de profilaxia primária de MSC em portadores de IC. No entanto, trata-se de um marcador pouco acurado e de baixa reprodutibilidade por ser dependente de janela ecocardiográfica adequada e da experiência do examinador quando estimado pelo ecocardiograma, método mais utilizado para este fim. A FE também pode ser estimada pela cintilografia miocárdica e pela ressonância magnética com resultados mais acurados, porém com custo mais elevado.

II.2. Marcadores de risco de morte súbita promissores em IC

Como o único marcador amplamente utilizado para predição de MSC em IC é limitado, novos marcadores estão sendo estudados, como a variabilidade da frequência cardíaca e a turbulência do ritmo cardíaco. Como o SNA têm conhecida importância nos mecanismos de MSC, parâmetros que revelam indiretamente o status autonômico podem ser marcadores promissores.

O Holter é um dispositivo portátil, não invasivo, que realiza um registro eletrocardiográfico contínuo, geralmente em três canais, onde pode-se avaliar diversas propriedades de condução cardíaca, assim como a resposta autonômica. O exame é realizado geralmente em 24 horas e os dados são gravados em um cartão de memória para posterior análise em programa específico. Para a avaliação do SNA dispõe-se da avaliação

da variabilidade da frequência cardíaca, da turbulência do ritmo cardíaco e da microalternância da onda T.

II.2.1. Variabilidade da frequência cardíaca

Em uma situação normal, o débito cardíaco deve ser suficiente para manter a adequada perfusão de todos órgãos e tecidos. Como há variações durante o dia, onde o organismo e determinados órgãos mudam sua demanda, torna-se necessário promover adaptações da frequência cardíaca para garantir o suprimento sanguíneo. Essas alterações podem ser secundárias à diversas situações tais como exercício, estresse, alimentação e até mesmo a respiração.

A variabilidade da frequência cardíaca é definida como a variação no intervalo RR no período de 24 h e reflete o status autonômico do organismo em regular a frequência cardíaca (FC) de acordo com sua demanda. Estudos prévios relacionaram uma baixa VFC à mortalidade em doentes após infarto agudo do miocárdico, insuficiência cardíaca, neuropatia diabética e pós-transplante cardíaco. Para a análise, são excluídas as interferências e as extrassístoles, sendo computados apenas os batimentos com origem no nodo sinusal, ditos normais, gerando o intervalo NN (entre batimentos normais). A VFC pode ser avaliada tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência [34].

No domínio do tempo, os índices são calculados através de métodos estatísticos e podem ser divididos em duas categorias [34]: índices baseados na análise individual dos intervalos NN (MNN, SDNN, SDANN) e os índices baseados na análise comparativa de intervalos NN subsequentes (NN50, pNN50 e rMSSD), definidos a seguir:

- (1) MNN: reflete a média dos intervalos NN, expresso em ms;
- (2) SDNN: reflete o desvio padrão da média dos intervalos NN, expresso em ms;
- (3) SDANN: reflete o desvio padrão das médias dos intervalos NN a cada 5 min, expresso em ms;
- (3) NN50: quantidade de intervalos NN com diferença absoluta superior a 50 ms em relação ao anterior;
- (4) pNN50: fornece a proporção de NN50 em relação a todos intervalos NN, expresso em %;
- (5) rMSSD: raiz da média da soma dos quadrados das diferenças dos intervalos NN subsequentes, expresso em ms.

A resposta parassimpática é rápida e de curta duração. Desta forma, é melhor avaliada através dos parâmetros que identificam variações em intervalos NN subsequentes (rMSSD e pNN50). Por outro lado, a resposta simpática é mais lenta e mais duradoura. Assim, os parâmetros de análise individual (SNNN, SDANN) serão melhores para identificar tanto a atuação simpática como a parassimpática.

No domínio da frequência, utiliza-se a função densidade espectral de potência, analisando-se as bandas de frequência relacionadas aos diversos componentes do registro eletrocardiográfico (Figura 2). São avaliados os componentes de:

- (1) Alta frequência (HF: 0,15 a 0,40 Hz) que correspondem a variações da frequência cardíaca relacionadas ao ciclo respiratório, moduladas principalmente pelo parassimpático;
- (2) Baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15 Hz) que é modulada tanto pelo simpático como parassimpático, refletindo variações do sistema barorreceptor;
- (3) Muito baixa frequência (VLF: 0,003 a 0,04Hz) que é modulada pelo simpático e parassimpático e depende de mecanismos de mais longo prazo, incluindo termorreguladores e do sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- (4) Ultrabaixa frequência (ULF: $\leq 0,003$ Hz) que parece ter alguma relação com o sistema neuroendócrino e ritmo circadiano e tem influência tanto do simpático como parassimpático [22].

A predominância das contribuições do sistema simpático e parassimpático variam conforme a frequência de oscilação, como exemplificado na figura 3.

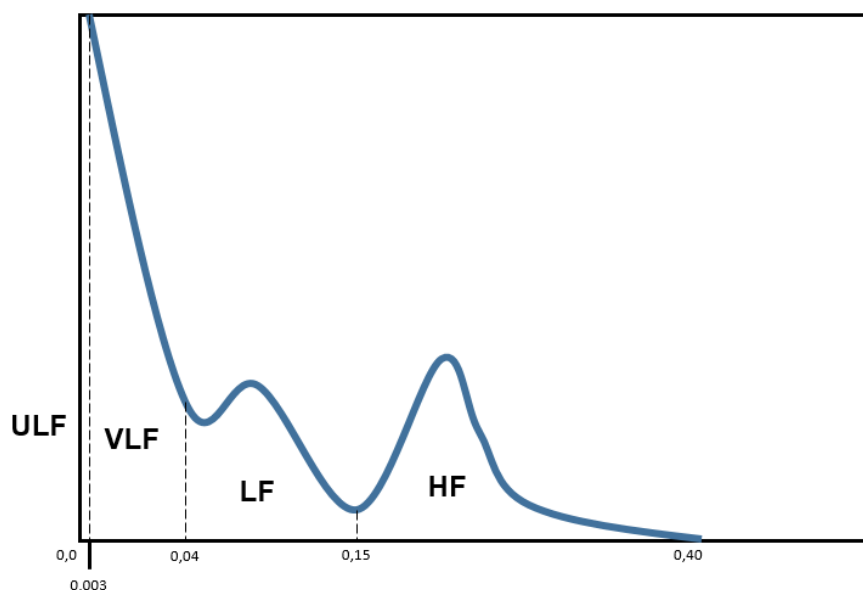


Figura 2. Representação de análise espectral com seus componentes e faixas de frequência.

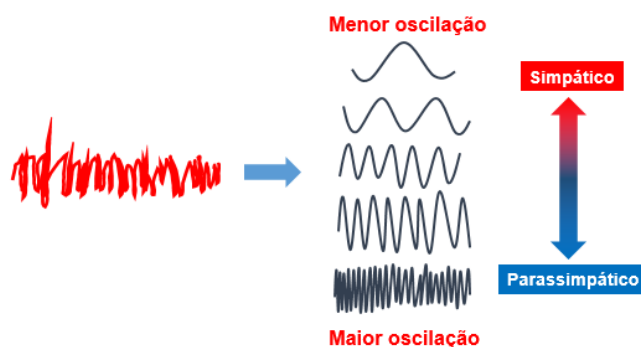


Figura 3. Análise espectral a partir de sinal eletrocardiográfico. Adaptado de <https://www.ans-analysis.com/hrv/hrv-measuring-parameter.html> (acesso em 22/02/2019)

II.2.2. Variabilidade da frequência cardíaca e insuficiência cardíaca

As alterações hemodinâmicas presentes na IC levam a modificações do sistema autonômico com maior ativação simpática e inibição parassimpática e, provavelmente, contribuem para a progressão da doença. Essa descoberta foi fundamental para estudos subsequentes que mostraram os benefícios dos betabloqueadores nesta população [35].

O primeiro estudo prospectivo a avaliar a VFC em pacientes portadores de IC foi publicado em 1998. Foram recrutados 433 pacientes ambulatoriais com classe funcional I-III NYHA e fração de ejeção reduzida. Todos os pacientes realizaram Holter 24 h e tiveram os indicadores de VFC avaliados. O seguimento mínimo desse estudo foi de um ano. Dentre os principais resultados, o SDNN foi preditor independente de morte por todas as causas. Quando divididos em subgrupos conforme o SDNN, pacientes com $SDNN < 50$ ms exibiram mortalidade de 51,4%, enquanto com $SDNN$ entre 50 e 100 ms, 12,7% e, por fim, com $SDNN > 100$ ms, 5,5%. Neste mesmo estudo, foi observada uma fraca correlação do SDNN com a fração de ejeção, sinalizando que as alterações autonômicas da IC poderiam estar presentes no grupo com fração de ejeção preservada [36].

A maioria dos estudos com IC e VFC abordam pacientes com FE reduzida. A disfunção autonômica também é observada em pacientes com FE preservada, porém com menor intensidade [37]. Desta forma, a VFC está alterada em todas classificações de IC [38,39].

A cardiopatia isquêmica também está fortemente associada com alterações na VFC, assim como possui correlação com morte súbita e ocorrência de eventos cardiovasculares, tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida ou preservada [40,41,42,43]. Como observado previamente, a principal etiologia de IC no Brasil é a isquêmica. No entanto, estudos que abordaram pacientes sem cardiopatia isquêmica também associaram a redução na VFC a desfecho desfavorável [44].

Em uma análise retrospectiva de pacientes incluídos no registro CHS (Cardiovascular Health Study), Patel *et al.* [45] mostraram que valores reduzidos de VFC estão associados ao surgimento de IC em pacientes assintomáticos com mais de 65 anos. Trata-se de um estudo com 1401 participantes que realizaram Holter 24h com um seguimento médio de 10,4 anos. O número de batimentos ventriculares prematuros, quando adicionado ao modelo com parâmetros de VFC, aumentou o poder preditivo do escore Health ABC (escore preditivo de surgimento de IC) [45].

Existem poucos estudos que abordam o paciente com IC descompensada. Rydlewska *et al.* [46] mostraram que pacientes com esta condição apresentam VFC reduzida com um incremento após compensação do quadro. Quando comparados com pacientes com IC estável, pacientes após estabilização da IC descompensada apresentaram níveis semelhantes de VFC.

II.2.3. Perfil circadiano da VFC em pacientes com IC

Em indivíduos normais, é esperado uma variação circadiana do tônus simpático e parassimpático. Durante o dia, há predomínio do tônus simpático enquanto à noite há maior tônus vagal [47].

Em pacientes com IC, esse tema é pouco abordado assim como não existem estudos avaliando o impacto prognóstico desse comportamento. Amadopoulos *et al.* [48] estudaram o perfil circadiano em pacientes com insuficiência cardíaca em treinamento físico e não encontraram variações circadianas. Por outro lado, Guzzetti *et al.* [49] observaram que a redução do componente noturno de VLF na análise espectral estava associada à maior risco de morte em pacientes com IC.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

III.1. Materiais

Os sinais foram adquiridos previamente através do aparelho de Holter de três canais, modelo DR200/HE (NorthEast Monitoring, EUA). Este aparelho é capaz de gravar exames de até 14 dias. A largura de banda de gravação varia de 0,05 a 70 Hz com resolução de 12 bits, com taxa de amostragem 180 amostras por segundo.

A transferência dos arquivos foi efetuada com um computador com sistema Windows 8, onde estes foram descompactados e posteriormente desmembrados em arquivos menores correspondentes ao sinal de cada canal do Holter em formato binário. O processamento do sinal foi realizado através de programa baseado no aplicativo Matlab (The Mathworks, EUA).

III.2. Casuística (Critério de Seleção dos Pacientes)

Este é um estudo retrospectivo com pacientes internados em dois hospitais privados no Rio de Janeiro (Hospital Barra D'Or e Hospital Quinta D'Or), com diagnóstico suspeito de insuficiência cardíaca cujo motivo de internação foi IC descompensada ou síncope, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Foram identificados os pacientes que realizaram Holter durante a internação ou após, em um banco com 4179 exames.

Critérios de Inclusão

1. Pacientes com diagnóstico suspeito de insuficiência cardíaca (portador de dispnéia, cansaço a esclarecer bem como edema simétrico de membros inferiores)
2. Pelo menos uma internação hospitalar (por insuficiência cardíaca descompensada ou síncope) – Para a análise, será considerada a primeira internação
3. Ter realizado Holter durante a internação ou após
4. Idade superior a 18 anos.

Critérios de Exclusão

1. Insuficiência cardíaca terminal

2. Evidência de outra doença cujo prognóstico não forneça perspectiva de sobrevida em um ano
3. Síndrome coronariana aguda há menos de dois meses
4. Registro de Holter com gravação inferior a 18 horas
5. Ritmo cardíaco não sinusal
6. Portadores de marcapasso
7. Total de Extrassístoles (atriais + ventriculares) ≥ 5000 .

O número de extrassístoles ≥ 5000 foi arbitrado após a observação que os sinais de pacientes com estas características tinham maior falha na classificação de batimentos, tornando os resultados de longa duração menos fidedignos.

Após inclusão do paciente no estudo, foram avaliadas todas características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas através de consulta de prontuário eletrônico, ficha de admissão e sumário de alta. Após análise, o paciente foi incluído em um dos subgrupos a seguir:

1. **Paciente sem IC:** Paciente sem sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca e/ou ecocardiograma sem disfunção sistólica e diastólica e/ou níveis séricos de BNP abaixo da referência do laboratório.
2. **Paciente com ICFEN:** Paciente com sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca e ecocardiograma sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FE $\geq 50\%$).
3. **Paciente com ICFEI:** Paciente com sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca e ecocardiograma com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e FE entre 40 e 49%
4. **Paciente com ICFER:** Paciente com sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca e ecocardiograma com disfunção sistólica e FE $\leq 40\%$.

III.3. Processamento e análise dos sinais

Todos sinais foram disponibilizados em arquivo extensão DAT que possuía toda informação do sinal. Através de programa disponibilizado pelo fabricante (LxAnalysis), os sinais foram fragmentados em três arquivos contendo o sinal de cada um dos três canais em formato binário. Os sinais foram unificados em um arquivo extensão WAV através

de conversor baseado em Matlab® desenvolvido pelo laboratório. Essa conversão do arquivo em formato WAV permitiu a utilização do aplicativo analisadorhrv também desenvolvido pelo laboratório. A figura 4 mostra a tela do aplicativo.

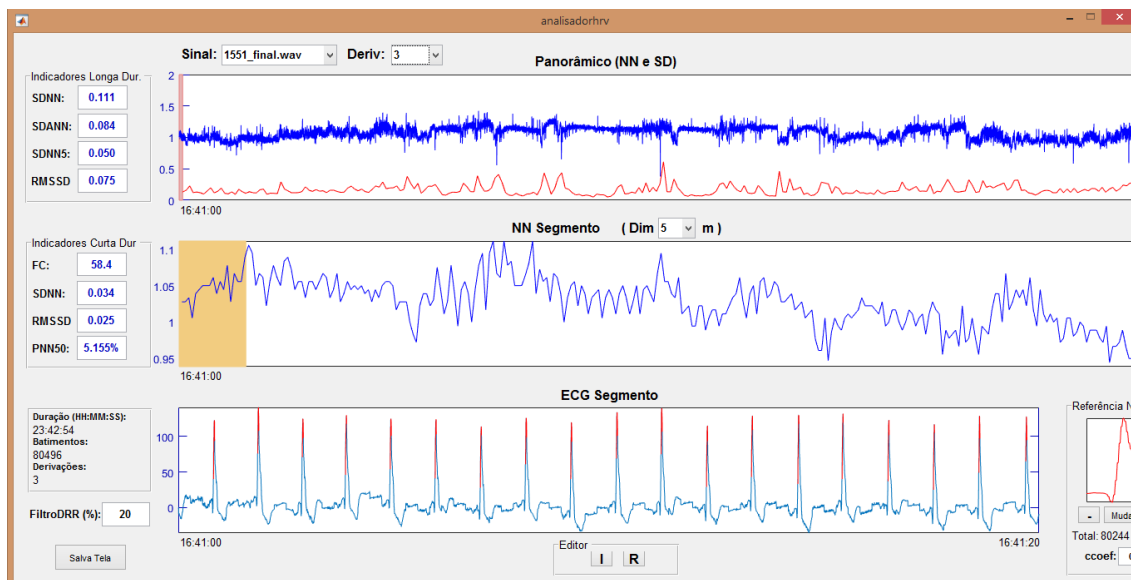


Figura 4. Tela principal do aplicativo analisadorhrv. A primeira janela fornece a apresentação visual do sinal de 24 h, registrando os intervalos NN (azul) e o desvio padrão SD (vermelho). À esquerda desta tela, são fornecidos os indicadores de longa duração (SDNN, SDANN, SDNN5 e rMSSD). A segunda janela permite selecionar intervalos específicos com durações variadas (5, 10, 60, 360 e 720 min). À esquerda desta janela, são fornecidos os indicadores obtidos no período selecionado (FC média, SDNN, rMSSD e pNN50). Na terceira janela é exibido o sinal de ECG em um período de 20 s selecionado na segunda janela. Com o editor, é possível incluir e excluir batimentos classificados erroneamente.

Para padronização da análise do sinal, foi selecionado o canal 3 exceto quando esse canal não apresentava boa qualidade. Foram registrados, por um observador cego quanto aos desfechos, os indicadores de HRV em três situações: parâmetros de longa duração, parâmetros de avaliação circadiana (diurno e noturno) e parâmetros de curta duração. Cada um desses indicadores será descrito a seguir.

Parâmetros de longa duração

Foram avaliados os indicadores clássicos de HRV:

- (1) SDNN24h: desvio padrão de todos intervalos RR normais consecutivos nas 24 h;
- (2) SDANN24h: desvio padrão das médias dos intervalos NN a cada 5 min nas 24 h, e
- (3) rMSSD24h: raiz da média da soma dos quadrados das diferenças dos intervalos NN subsequentes nas 24 h

Além desses parâmetros, também foram registradas informações fornecidas pelo laudo do Holter:

- (1) Tempo de exame: duração do exame, em minutos;
- (2) FC média: média da frequência cardíaca no registro de 24 h;
- (3) FC mínima: menor valor de frequência cardíaca no registro de 24 h;
- (4) FC máxima: maior valor de frequência cardíaca no registro de 24 h;
- (5) ESV total: número total de extrassístoles ventriculares nas 24 h
- (6) ESSV total: número total de extrassístoles supraventriculares nas 24 h.

Parâmetros de avaliação circadiana

Com o objetivo de avaliar o comportamento circadiano da HRV na população de estudo, foram selecionados dois períodos (diurno x noturno) para comparação dos indicadores de HRV em toda amostra assim como nos subgrupos conforme classificação.

O período diurno foi arbitrariamente escolhido como o período iniciado às 09h00m e com término às 15h00m (duração de 6 h). Esse horário foi selecionado pois é o horário de visita habitual da equipe médica e realização de exames de rotina. Dessa forma, com maior chance de encontrar o paciente desperto e, assim, com maior tônus simpático.

O período noturno foi arbitrariamente escolhido como o período iniciado à 01h00m e com término às 07h00m. A opção por esse horário foi para garantir a maior parte do sono do paciente, período onde se espera que haja maior tônus vagal.

Os parâmetros analisados estão descritos a seguir:

- (1) SDNN dia: desvio padrão de todos intervalos RR normais consecutivos no período diurno
- (2) SDNN noite: desvio padrão de todos intervalos RR normais consecutivos no período noturno
- (3) rMSSD dia: raiz da média da soma dos quadrados das diferenças dos intervalos NN subsequentes no período diurno

- (4) rMSSD noite: raiz da média da soma dos quadrados das diferenças dos intervalos NN subsequentes no período noturno
- (5) pNN50 dia: proporção de quantidade absoluta de intervalos NN com diferença superior a 50 ms em relação ao anterior em relação a todos intervalos NN, no período diurno
- (6) pNN50 noite: proporção de quantidade absoluta de intervalos NN com diferença superior a 50 ms em relação ao anterior em relação a todos intervalos NN, no período noturno
- (7) FC média dia: frequência cardíaca média do período diurno
- (8) FC média noite: frequência cardíaca média do período noturno
- (9) Δ SDNN: diferença entre o SDNN dia e SDNN noite
- (10) Δ rMSSD: diferença entre o rMSSD dia e rMSSD noite
- (11) Δ pNN50: diferença entre o pNN50 dia e pNN50 noite
- (12) Δ FC média: diferença entre a FC média dia e FC média noite.

A escolha da avaliação do perfil circadiano através da diferença entre os indicadores da VFC se deu por conta do esperado aumento da VFC no período noturno. Desta forma, será avaliado se a não ocorrência deste comportamento é prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca e se há impacto prognóstico nesses doentes.

Parâmetros de curta duração

As variáveis de VFC expressam um comportamento por um longo período. Situações breves de aumento do tônus simpático não são detectadas através de medidas de 24 h. Visando estudar esse comportamento, foram analisados parâmetros de curta duração no sinal de 24 h.

As janelas de 10 min onde foi identificado o momento de menor VFC no período diurno (7 às 19h) e noturno (19h às 7h) foram selecionadas. Todo sinal de 10 min foi analisado quanto à presença de extrassístoles, artefatos ou registros inadequados de batimento normal. As variáveis que foram geradas são descritas a seguir:

- (1) FC média 10min dia: Frequência cardíaca média do período de 10 min de menor VFC registrada durante o dia;
- (2) FC média 10min noite: Frequência cardíaca média do período de 10 min de menor VFC registrada durante a noite;

- (3) SDNN 10min dia: Menor SDNN registrado em um período de 10 min durante o dia;
- (4) SDNN 10min noite: Menor SDNN registrado em um período de 10 min durante a noite;
- (5) Menor SDNN 10min: Menor SDNN registrado em um período de 10 min durante o sinal de 24 h;
- (6) rMSSD 10min dia: Menor rMSSD registrado em um período de 10 min durante o dia;
- (7) rMSSD 10min noite: Menor rMSSD registrado em um período de 10 min durante a noite;
- (8) Menor rMSSD 10min: Menor rMSSD registrado em um período de 10 min durante o sinal de 24 h;
- (9) pNN50 10min dia: Menor pNN50 registrado em um período de 10 min durante o dia;
- (10) pNN50 10min noite: Menor pNN50 registrado em um período de 10 min durante a noite;
- (11) Menor pNN50 10min: Menor pNN50 registrado em um período de 10 min durante o sinal de 24 h;

III.4. Variáveis clínicas

As variáveis clínicas estudadas são importantes para definir o perfil de pacientes com VFC reduzida assim como encontrar fatores confundidores que foram incluídos na análise multivariada. Os dados foram obtidos a partir de banco de dados do setor, preenchido na admissão do paciente.

As variáveis clínicas incluídas no estudo foram:

- (1) Idade: idade do paciente na data de realização do Holter
- (2) Gênero: masculino ou feminino
- (3) Peso: peso informado pelo paciente na admissão
- (4) Altura: altura informada pelo paciente na admissão
- (5) Motivo da internação
- (6) Insuficiência cardíaca prévia: paciente que afirma ser portador de insuficiência cardíaca prévia e/ou utiliza medicamentos compatíveis com esse diagnóstico

- (7) Insuficiência renal prévia: paciente afirma ser portador de insuficiência renal dialítica ou não.
- (8) Hipertensão arterial: paciente afirma ser portador de hipertensão arterial e utiliza medicação anti-hipertensiva
- (9) Diabetes mellitus: paciente afirma ser portador de diabetes e utiliza tratamento antidiabético.
- (10) Causa da insuficiência cardíaca: isquêmica ou não-isquêmica
- (11) Tabagismo: paciente afirma ser tabagista

III.5. Uso prévio de betabloqueador

A terapêutica padrão de insuficiência cardíaca inclui o uso de betabloqueadores. Os dados são controversos quanto à interferência destes na VFC.

III.6. Exames laboratoriais

Alguns exames laboratoriais em pacientes com IC tem valor prognóstico. A creatinina é o marcador de disfunção renal mais amplamente utilizado e já demonstrou impacto em prognóstico na IC. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é um marcador de sobrecarga cardíaca. Níveis elevados estão associados à maior mortalidade. Foram avaliados dos seguintes exames laboratoriais na admissão: Creatinina e BNP (quando disponível).

III.7. Ecocardiograma transtorácico

Foi considerado o primeiro ecocardiograma realizado na internação. Os dados registrados foram: análise subjetiva da função sistólica do VE de acordo com a impressão do ecocardiografista (preservada, disfunção leve, moderada ou grave), função diastólica (normal, disfunção grau I, grau II, grau III ou indeterminada) e fração de ejeção (método de Simpson foi o método de escolha quando disponível).

III.8. Acompanhamento e desfechos dos pacientes

O tempo de seguimento mínimo no estudo foi de 12 meses. Os óbitos foram checados através de consulta do banco de dados de óbitos do estado do Rio de Janeiro, disponível no sítio do TJRJ (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDWEB/default.aspx>). Após identificação do óbito, a causa foi acessada através de banco disponibilizado pela assessoria de dados vitais da secretaria estadual de saúde. Trata-se de um banco de dados

com todas informações contidas na declaração de óbito. Foram fornecidos os dados de 01 de janeiro de 2014 a 31 de março de 2018.

Desfechos primários:

- 1) Mortalidade cardiovascular – Óbito por causa de origem cardiovascular, definida por causa básica ou causa imediata/terminal do óbito pertencente às causas cardiovasculares conforme o CID10 (Capítulo IX – Doenças do aparelho circulatório)
- 2) Mortalidade geral – Óbito por qualquer outra causa

III.9. Aspectos éticos

O protocolo de estudo está cadastrado na Plataforma Brasil com o CAAE 63827617.5.0000.5249, tendo sido aprovado pelo CEP do Hospital Copa D'Or em 27/04/17. Por se tratar de um estudo retrospectivo, houve dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido.

III.10. Análise estatística

Os resultados serão exibidos através de média \pm desvio padrão em variáveis contínuas e número de ocorrência (com percentual) em variáveis categóricas. Foram avaliadas as características clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas além das variáveis da VFC entre os subgrupos conforme classificação de IC, nos sobreviventes e óbitos e nos períodos diurno e noturno. Foram utilizados o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas. Quando à distribuição da amostra, não exibiu um comportamento de normalidade, sendo utilizada a transformação logarítmica para análise. Nas situações onde não foi possível utilizar a transformação logarítmica, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Todas as variáveis com $p < 0,05$ foram avaliadas através do método de regressão de Cox univariado. As variáveis com $p < 0,01$ neste método foram avaliadas no modelo multivariado de Cox.

As variáveis da VFC com $p < 0,05$ para o desfecho mortalidade também foram avaliadas através de curva ROC visando determinar ponto de corte ótimo para criação de modelo preditivo.

As curvas de sobrevida foram apresentadas nos subgrupos, conforme modelo preditivo.

Para a análise foram utilizados os aplicativos MedCalc[®] e SPSS[®] 23ª edição.

IV. RESULTADOS

IV.1. Fluxo de inclusão dos pacientes na pesquisa

O fluxo de inclusão está resumido na figura 5. Foram identificadas 2049 internações por síncope ou insuficiência cardíaca em ambos os hospitais. Destes, 206 realizaram Holter. 90 pacientes foram excluídos da amostra, totalizando 116 pacientes para avaliação clínica. Após esta avaliação, foram identificados 48 (41,4%) pacientes sem IC, 33 (29,4%) com ICFEN, 15 (12,9%) com ICFEI e 20 (17,2%) com ICFER.

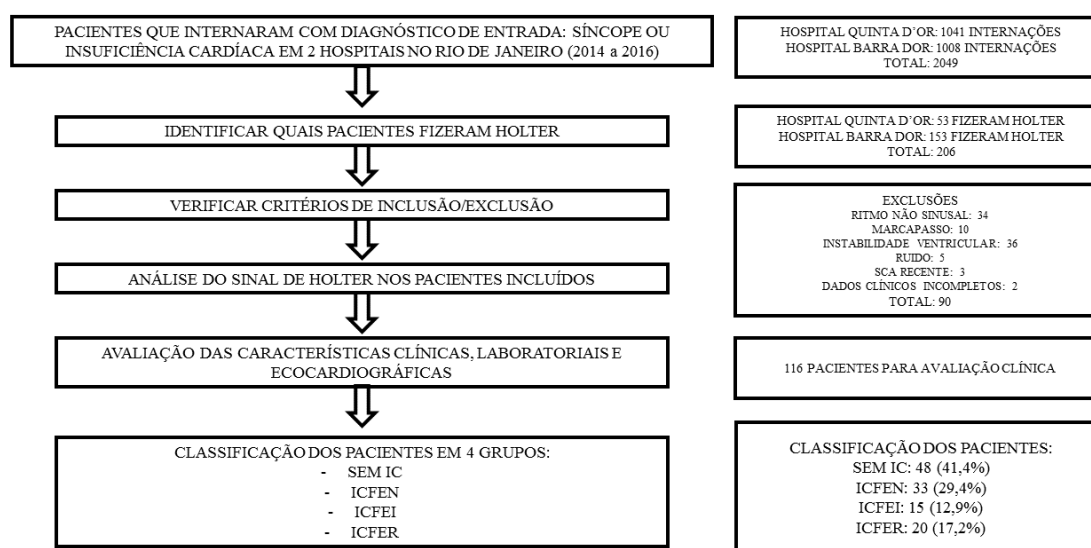


Figura 5. Fluxo de inclusão de pacientes no estudo

IV.2. Características da população

As características estão sumarizadas na Tabela 1. Houve predomínio de idosos (idade média de 71,92 anos) e do gênero feminino (54,3%). A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial, presente em 77,6%, seguida de diabetes (33,6%) e cardiopatia isquêmica (18,1%).

Quando à função ventricular, a maioria dos pacientes apresentavam função ventricular preservada (63,8%). O uso de betabloqueadores só foi identificado em 32,8% da população. Apenas 17,2% manifestaram taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao exame.

O tempo médio de exame foi de $23,23 \pm 1,48$ horas e o tempo médio de seguimento dos doentes $2,83 \pm 1,27$ anos. 60,3% dos exames foram realizados no hospital e 50,9% foram realizados na UTI.

Tabela 1. Características da população incluída no estudo

Idade média (anos)	71,92 ± 16,28
Sexo masculino	53 (45,7%)
HAS	90 (77,6%)
DM	39 (33,6%)
Cardiopatia isquêmica	21 (18,1%)
IRC	13 (11,2%)
AVC prévio	10 (8,6%)
Função ventricular:	
• Função preservada	74 (63,8%)
• Disfunção leve	10 (8,6%)
• Disfunção moderada	12 (10,3%)
• Disfunção grave	20 (17,2%)
Uso de betabloqueadores	38 (32,8%)
Tempo médio do exame (horas)	23,23 ± 1,48
Holter realizado na UTI	59 (50,9%)
Holter realizado no hospital	70 (60,3%)
TVNS ao exame	20 (17,2%)
Tempo médio de seguimento (anos)	2,83 ± 1,27 anos
Hospital onde internou:	
• Barra D'Or	94 (81%)
• Quinta D'Or	22 (19%)
Mortalidade geral	39 (33,6%)
Morte cardiovascular	13 (11,2%)

HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

As características também foram avaliadas conforme a classificação final dos pacientes e estão demonstradas na Tabela 2. Não houve diferença de idade entre os

grupos. Houve um aumento da prevalência de homens conforme piora da fração de ejeção. A hipertensão arterial foi mais prevalente entre os pacientes com IC, especialmente no grupo ICFEN e ICFEI. A prevalência de cardiopatia isquêmica foi similar à encontrada no registro BREATHE (30,9%). A utilização de betabloqueadores foi maior em pacientes com disfunção mais grave. A mortalidade encontrada foi superior nos pacientes com IC, sendo mais prevalente no grupo ICFER (55,0% de óbitos).

Tabela 2. Características dos pacientes conforme classificação da IC

	Sem IC (n=48)	ICFEN (n=33)	ICFEI (n=15)	ICFER (n=20)	p
Idade média (anos)	68,27±21,27	76,58±11,29	74,60±12,51	71,00±8,79	0,133
Sexo masculino	15 (31,3%)	16 (48,5%)	8 (53,3%)	14 (70,0%)	0,026
HAS	31 (64,6%)	30 (90,9%)	12 (92,3%)	17 (85,0%)	0,014
DM	9 (18,8%)	19 (57,6%)	5 (33,3%)	6 (30,0%)	0,004
Cardiopatia isquêmica	0 (0,0%)	9 (27,3%)	5 (38,5%)	7 (35,0%)	<0,001
IRC	1 (2,1%)	10 (30,3%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	<0,001
AVC prévio	2 (4,2%)	2 (6,1%)	3 (20,0%)	3 (15,0%)	0,173
Função ventricular sistólica:					
• Função preservada	48 (100,0%)	25 (75,8%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
• Disfunção leve	0 (0,0%)	8 (24,2%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
• Disfunção moderada	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (73,3%)	1 (5,0%)	<0,001
• Disfunção grave	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	19 (95,0%)	
Uso de betabloqueadores	10 (20,8%)	11 (33,3%)	6 (40,0%)	11 (55,0%)	0,047
Holter realizado na UTI	37 (77,1%)	13 (39,4%)	5 (33,3%)	4 (20,0%)	<0,001
Holter realizado no hospital	39 (81,3%)	17 (51,5%)	8 (53,3%)	6 (30,0%)	<0,001
TVNS ao exame	2 (4,2%)	7 (21,2%)	5 (33,3%)	6 (30,0%)	0,011
FEVE (%)	68,46±6,82	62,27±8,85	43,33±6,84	26,95±5,52	<0,001

Mortalidade geral	6 (12,5%)	16 (48,5%)	6 (40,0%)	11 (55,0%)	0,001
-------------------	-----------	------------	-----------	------------	-------

HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Considerando o desfecho morte por todas as causas, as características estão expostas na Tabela 3. A idade média foi mais elevada no grupo dos óbitos, assim como a FEVE foi mais reduzida, sendo esses os dois fatores que apresentaram significância na regressão univariada de Cox.

Tabela 3. Características dos pacientes conforme o desfecho óbito por todas as causas

	Sobreviventes (n = 77)	Óbito por todas as causas (n = 39)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
Idade média (anos)	68,64 ± 17,96	78,41 ± 9,58	0,002	1,04 (p = 0,003)
Sexo masculino	32 (41,6%)	21 (53,8%)	0,145	
HAS	58 (75,3%)	32 (86,5%)	0,130	
DM	24 (31,2%)	15 (38,5%)	0,280	
IAM prévio	14 (18,2%)	7 (18,9%)	0,557	
IRC	3 (3,9%)	10 (25,6%)	0,001	
AVC prévio	4 (5,2%)	6 (15,4%)	0,07	
Função ventricular:				
• Função preservada	54 (70,1%)	20 (51,3%)		
• Disfunção leve	8 (10,4%)	2 (5,1%)		
• Disfunção moderada	7 (9,1%)	5 (12,8%)	0,031	
• Disfunção grave	8 (10,4%)	12 (30,8%)		
Uso de betabloqueadores	24 (31,2%)	14 (35,9%)	0,378	
FEVE (%)	59,85 ± 15,85	49,26 ± 17,72	0,002	0,98 (p = 0,003)
FC controlada (FC média ≤ 60bpm)	10 (13,0%)	5 (12,8%)	0,614	

TVNS ao exame	10 (13,0%)	10 (25,6%)	0,076
---------------	------------	------------	-------

HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca

No caso do desfecho morte cardiovascular, as características estão expostas na Tabela 4. Nesse caso, as variáveis de interesse não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 4. Características dos pacientes conforme o desfecho óbito cardiovascular

	Sobreviventes (n = 103)	Óbito Cardiovascular (n = 13)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
Idade média (anos)	71,69 ± 16,78	74,40 ± 9,70	0,617	
Sexo masculino	50 (47,2%)	3 (30,0%)	0,241	
HAS	82 (78,1%)	8 (80,0%)	0,396	
DM	33 (31,1%)	6 (60,0%)	0,070	
IAM prévio	18 (17,1%)	3 (30,0%)	0,215	
IRC	9 (8,5%)	4 (40,0%)	0,014	
AVC prévio	9 (8,5%)	1 (10,0%)	0,610	
Função ventricular:				
• Função preservada	70 (66,0%)	4 (40,0%)		
• Disfunção leve	9 (8,5%)	1 (10,00%)		
• Disfunção moderada	11 (10,4%)	1 (10,0%)	0,031	
• Disfunção grave	16 (15,1%)	4 (40,0%)		
Uso de betabloqueadores	31 (29,5%)	2 (22,2%)	0,487	
FEVE (%)	57,23±16,78	46,40±17,40	0,056	
FC controlada (FC média ≤ 60bpm)	12 (11,3%)	3 (30,0%)	0,120	
TVNS ao exame	19 (17,9%)	1 (10,0%)	0,456	

HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca

IV.3. Parâmetros de curta duração e mortalidade

Foram analisados os parâmetros de menor VFC tanto no período diurno como noturno, assim como a menor VFC de todo sinal de 24h. Eles serão comparados entre óbitos (por todas as causas e cardiovascular) e sobreviventes. Os resultados de mortalidade por todas as causas estão na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação dos parâmetros de VFC para o desfecho morte por todas as causas

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES				
VARIÁVEIS DE CURTA DURAÇÃO				
	Sobreviventes (n = 77)	Óbito geral (n = 39)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
SDNN 10min diurno (ms)	21,55 ± 12,41	14,26 ± 6,57	0,001	0,92 (p = 0,0006)
rMSSD 10min diurno (ms)	16,71 ± 13,59	11,49 ± 7,23	0,008	0,94 (p = 0,0163)
pNN50 10min diurno (%)	3,12 ± 10,35	0,65 ± 1,74	0,143	
SDNN 10min noturno (ms)	22,30 ± 15,23	15,62 ± 11,28	0,009	0,95 (p = 0,017)
rMSSD 10min noturno (ms)	19,71 ± 17,01	13,77 ± 17,42	0,084	
pNN50 10min noturno (%)	4,61 ± 10,31	2,31 ± 11,10	0,282	
Menor SDNN 10min (ms)	18,73 ± 11,42	12,3 ± 5,24	0,001	0,90 (p = 0,001)
Menor rMSSD 10min (ms)	14,14 ± 10,68	9,77 ± 6,10	0,020	0,92 (p = 0,012)
Menor pNN50 10min (%)	1,44 ± 4,35	0,43 ± 1,60	0,165	

Os resultados são expressos em média ± desvio-padrão.

Tanto o menor SDNN diurno como noturno exibiram menores médias no grupo dos óbitos. Apenas o rMSSD diurno mostrou associação com morte nessa população. Na

regressão univariada de Cox, o menor SDNN exibiu melhor associação com óbito por todas as causas.

Quanto ao desfecho morte cardiovascular, os resultados estão expostos na Tabela 6. Foi realizada transformação logarítmica neste caso. Desta forma, não foram expressos os resultados do pNN50 visto que esse valor foi igual a zero em diversos casos.

A variável SDNN 10min diurno teve associação com óbito cardiovascular, exibindo menores valores nesses casos.

Tabela 6. Comparação dos parâmetros de VFC para o desfecho óbito cardiovascular

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES				
VARIÁVEIS DE CURTA DURAÇÃO				
	Sobreviventes (n=103)	Óbito cardiovascular (n=13)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
SDNN 10min diurno	17,0 [15,4-18,9]	11,5[8,2-16,0]	0,027	0,90 (0,046)
rMSSD 10min diurno	12,7 [11,3-14,2]	8,8 [6,3-12,3]	0,058	
SDNN 10min noturno	17,2 [15,3-19,2]	12,6 [8,9-17,8]	0,11	
rMSSD 10min noturno	14,2 [12,5-16,1]	9,8 [7,0-13,5]	0,083	
Menor SDNN 10min	14,6 [13,2-16,3]	10,3 [7,3-14,4]	0,0501	
Menor rMSSD 10min	10,9 [9,8-12,2]	8,1 [6,0-10,9]	0,098	

Os resultados são expressos em média geométrica [IC 95% para a média].

IV.4. Parâmetros de longa duração e mortalidade

Foram avaliados os parâmetros clássicos de longa duração (SDNN, SDANN, rMSSD) além da FC média. Foi realizada transformação logarítmica neste caso. Desta forma, não foram expressos os resultados do pNN50 visto que esse valor foi igual a zero em diversos casos. As médias foram comparadas no grupo morte por todas causas e morte cardiovascular. Observou-se também a ocorrência de extrassístoles ventriculares e

supraventriculares, que foram analisadas através do teste Mann-Whitney. Os resultados estão na Tabela 7 (morte por todas as causas) e 8 (morte cardiovascular).

Apenas SDNN e o número de extrassístoles ventriculares exibiram associação com mortalidade por todas as causas. No entanto, na regressão univariada de Cox, nenhum desses índices obteve resultado significativo. Considerando as mortes de origem cardiovascular, nenhum índice apresentou associação significativa.

Tabela 7. Comparação dos parâmetros de VFC para o desfecho morte por todas as causas

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES				
VARIÁVEIS DE LONGA DURAÇÃO				
	Sobreviventes (n = 77)	Óbito geral (n = 39)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
FC média (bpm)	69,7 [67,6-71,9]	69,9 [66,6-73,3]	0,94	
SDNN 24h (ms)	92,3 [84,6-100,7]	78,2 [67,0-91,2]	0,046	0,99 (0,123)
SDANN 24h (ms)	80,2 [73,2-87,9]	69,8 [57,3-85,0]	0,20	
RMSSD 24h (ms)	26,6 [23,0-30,7]	24,6 [18,7-32,5]	0,62	
ESV	15 (1-181) [‡]	156,5 (22-678) [‡]	0,002	1,0003 (0,11)
ESSV	60 (22-90,5) [‡]	94 (33-161) [‡]	0,206	

FC: frequência cardíaca; ESV: extrassístoles ventriculares; ESSV: extrassístoles supraventriculares. Os resultados são expressos em média geométrica [IC 95% para a média]. [‡] mediana e intervalo interquartil.

Tabela 8. Comparação dos parâmetros de VFC para o desfecho óbito cardiovascular

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES				
(VARIÁVEIS DE LONGA DURAÇÃO)				
	Sobreviventes (n = 103)	Óbito cardiovascular (n = 13)	p	Regressão Cox Exp(b); (p)
FC média (bpm)	69,6 [67,7-71,6]	68,6 [63-74,7]	0,73	
SDNN 24h (ms)	89,3 [82,2-96,9]	83,9 [61,2-115]	0,63	
SDANN 24h (ms)	78,7 [71,6-86,4]	70,7 [49,9-100]	0,47	
RMSSD 24h (ms)	25,7 [22,3-29,7]	35,4 [25,7-48,9]	0,14	

ESV	31 (11-91)¥	129 (5-245)¥	0,35
ESSV	60 (23,4-91)¥	148 (29-665)¥	0,18

FC: frequência cardíaca; ESV: extrassístoles ventriculares; ESSV: extrassístoles supraventriculares. Os resultados são expressos em média geométrica [IC 95% para a média]. ¥ mediana e intervalo interquartil.

IV.5. VFC no períodos diurno e noturno, variação circadiana e mortalidade

Foram comparados os parâmetros de VFC em períodos de 6 h tanto no período diurno como noturno em ambos grupos (sobreviventes e óbitos). Os resultados são apresentados nas Tabelas 9 (morte por todas as causas) e 10 (morte cardiovascular).

Tabela 9. Variáveis de VFC no período diurno e noturno com o desfecho morte por todas as causas

PERÍODO DIURNO			
	Sobreviventes (n = 77)	Óbito geral (n = 39)	P
FC média (bpm)	71,22 ± 10,64	71,87 ± 10,80	0,758
SDNN diurno (ms)	78,61 ± 42,21	77,13 ± 57,51	0,887
RMSSD diurno (ms)	29,87 ± 25,64	31,01 ± 29,28	0,838
pNN50 diurno (%)	7,03 ± 12,50	5,06 ± 10,05	0,362
PERÍODO NOTURNO			
FC média (bpm)	66,96 ± 10,49	69,71 ± 10,45	0,185
SDNN noturno (ms)	79,58 ± 37,75	66,15 ± 34,75	0,060
RMSSD noturno (ms)	30,68 ± 28,48	25,82 ± 21,87	0,353
pNN50 noturno (%)	9,43 ± 14,88	5,02 ± 11,12	0,105

Os resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

Os parâmetros de avaliação de variação circadiana estudados foram: Δ SDNN, Δ rMSSD e Δ FC média. Os valores foram comparados nos grupos de mortalidade geral e mortalidade cardiovascular. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação dos

grupos. Os resultados estão sumarizados nas tabelas 10 (morte por todas as causas) e 11 (morte cardiovascular).

Tabela 10. Variáveis de VFC no período diurno e noturno com o desfecho morte cardiovascular

PERÍODO DIURNO			
	Sobreviventes (n = 103)	Óbito cardiovascular (n = 13)	P
FC média (bpm)	71,0 ± 10,7	72,9 ± 10,7	0,55
SDNN diurno (ms)	79,2 ± 50,3	75,2 ± 34,5	0,887
RMSSD diurno (ms)	29,87 ± 25,64	31,01 ± 29,28	0,838
pNN50 diurno (%)	7,03 ± 12,50	5,06 ± 10,05	0,362
PERÍODO NOTURNO			
FC média (bpm)	66,96 ± 10,49	69,71 ± 10,45	0,185
SDNN noturno (ms)	79,58 ± 37,75	66,15 ± 34,75	0,060
RMSSD noturno (ms)	30,68 ± 28,48	25,82 ± 21,87	0,353
pNN50 noturno (%)	9,43 ± 14,88	5,02 ± 11,12	0,105

Os resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

Tabela 11. Associação das variáveis circadianas e mortalidade por todas as causas

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES (VARIÁVEIS CIRCADIANAS)				
	Sobreviventes (n = 77)	Óbito geral (n = 39)	P	Regressão Cox Exp(b); (p)
ΔSDNN	-5,0 (-17,3;7,25)	6 (-12,5;18,8)	0,048	1,003 (0,138)
ΔrMSSD	-3 (-7,3;3,25)	0 (-3;8)	0,055	
ΔFC média	4,9 (0,6;8,3)	2,2 (-3,4;6,5)	0,093	

Os resultados são expressos em mediana e intervalo interquartil.

Tabela 12. Associação das variáveis circadianas e mortalidade

PARÂMETROS DA VFC ENTRE ÓBITOS E SOBREVIVENTES (VARIÁVEIS CIRCADIANAS)			
	Sobreviventes (n = 103)	Óbito cardiovascular (n = 13)	Regressão Cox P Exp(b); (p)
Δ SDNN	-3 (-17;10)	10 (-14,5;31)	0,265
Δ rMSSD	-1 (-6;5)	-2 (-15;13,75)	0,617
Δ FC média	4,15 (0,1;8,1)	0,7 (-4,4;9,1)	0,582

Os resultados são expressos em mediana e intervalo interquartil.

De todas as variáveis estudadas, apenas o parâmetro Δ SDNN exibiu diferença estatística entre sobreviventes e óbitos sobre todas as causas. Pacientes que não aumentaram a VFC no período noturno apresentaram maior mortalidade por todas as causas. No entanto, na regressão univariada de Cox, não houve significância estatística.

IV.6. Análise dos parâmetros de VFC na curva ROC

Os parâmetros que exibiram diferença estatística para o desfecho morte por todas as causas foram: menor SDNN 10min, menor rMSSD 10min, SDNN 24h, número de ESV, Δ SDNN, idade e FEVE. Para morte cardiovascular, apenas houve diferença nos parâmetros: menor SDNN 10min e menor rMSSD 10min.

Todos parâmetros com impacto em morte por todas as causas foram avaliados através da curva ROC. Os resultados da área sobre a curva (AUC), os pontos de corte e a significância estatística desta análise estão sumarizadas na Tabela 12. Os pontos de corte foram definidos automaticamente pelo aplicativo MedCalc através da identificação do índice de Youden. Todas as curvas estão expostas a seguir (Figuras 6-12).

Tabela 13. Estudo da área sobre a curva com as variáveis que exibiram diferença estatística para mortalidade por todas as causas

	AUC (IC 95%)	Ponto de corte	p	Sensibilidade	Especificidade
Menor SDNN 10min	0,687 (0,594-0,770)	≤12ms	0,0003	58,97%	68,83%
Menor rMSSD 10min	0,668 (0,575-0,753)	≤12ms	0,0012	87,18%	44,16%
SDNN 24h	0,621 (0,524-0,712)	≤98ms	0,0408	77,14%	46,67%
Número de ESV	0,673 (0,579-0,758)	>60	0,0012	71,05%	62,34%
ΔSDNN	0,612 (0,517-0,701)	>5	0,0491	53,85%	71,43%
Idade	0,658 (0,564-0,744)	>69 anos	0,0021	82,05%	44,16%
FEVE	0,681 (0,588-0,764)	≤57%	0,0006	64,10%	71,43%

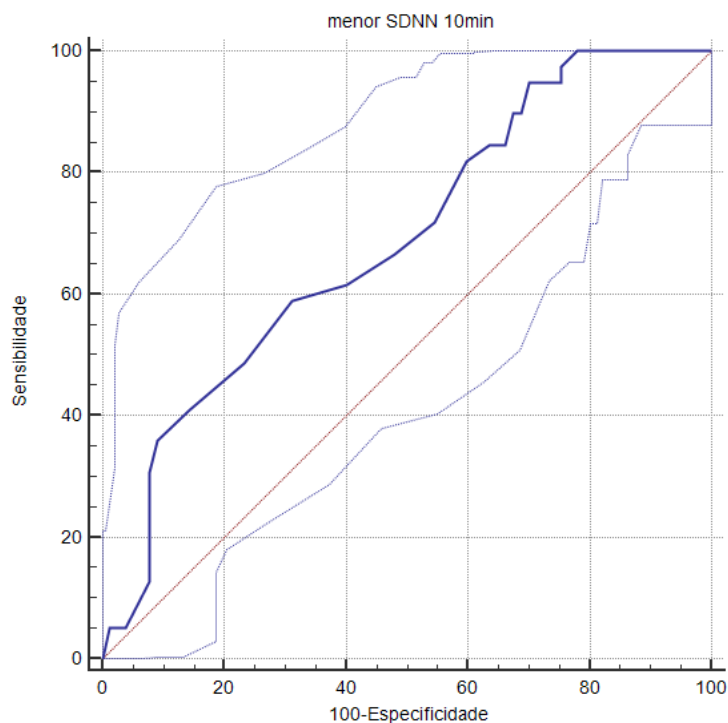


Figura 6. Curva ROC do menor SDNN 10 min para o desfecho mortalidade por todas as causas.

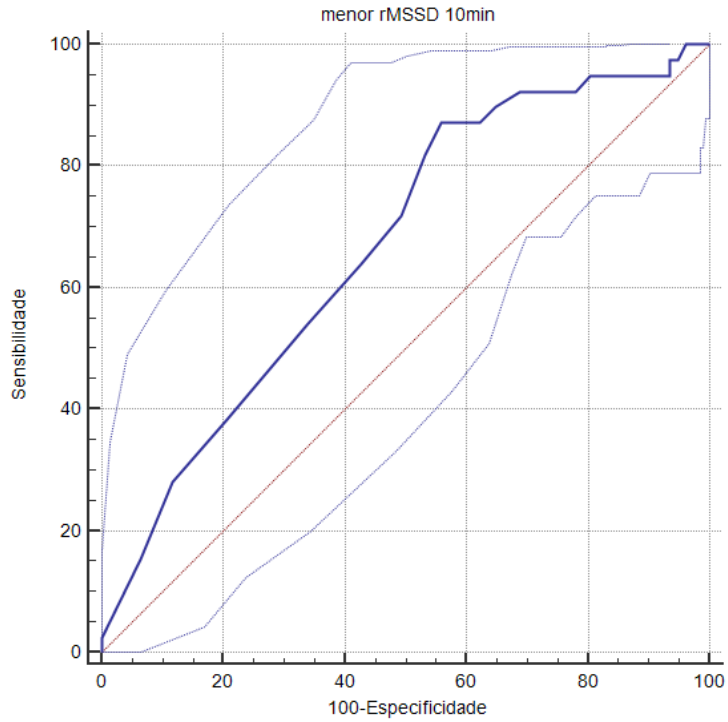


Figura 7. Curva ROC do menor rMSSD 10 minutos para o desfecho mortalidade por todas as causas

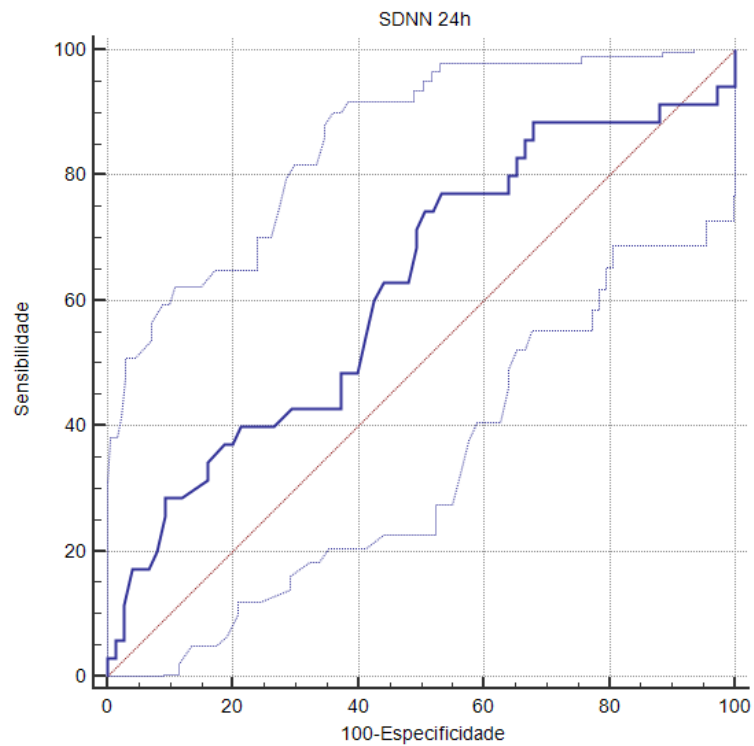


Figura 8. Curva ROC do SDNN 24 horas para o desfecho mortalidade por todas as causas

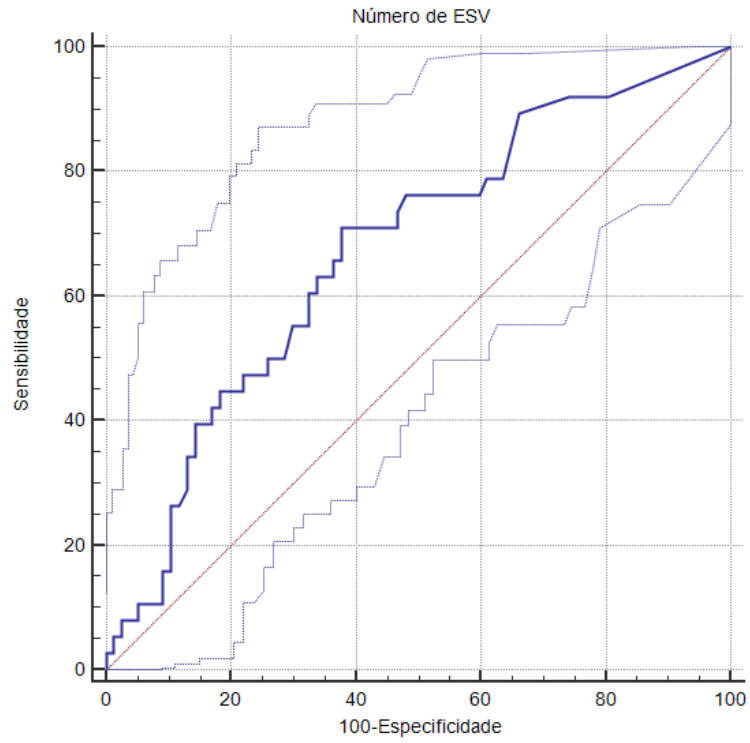


Figura 9. Curva ROC do número de ESV para o desfecho mortalidade por todas as causas

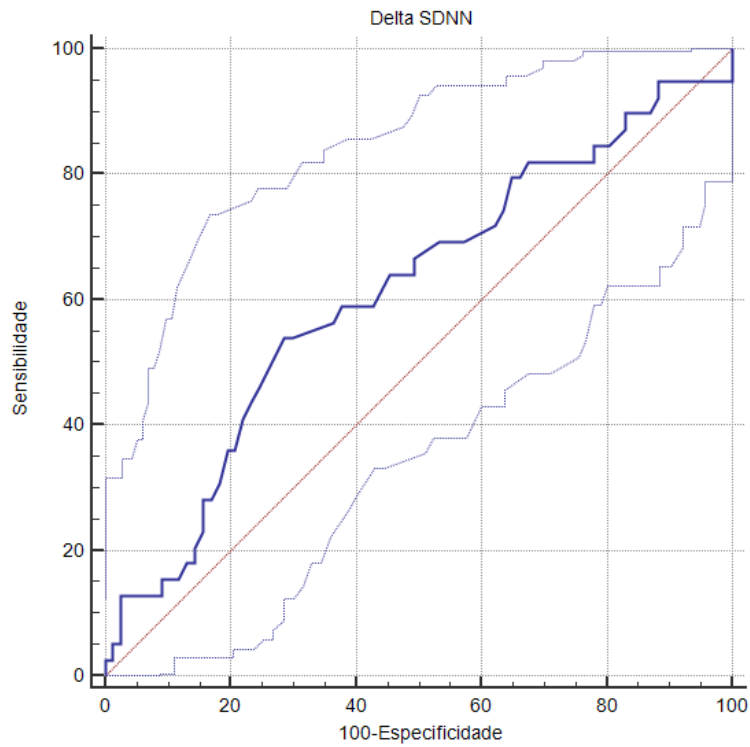


Figura 10. Curva ROC do Δ SDNN para o desfecho mortalidade por todas as causas

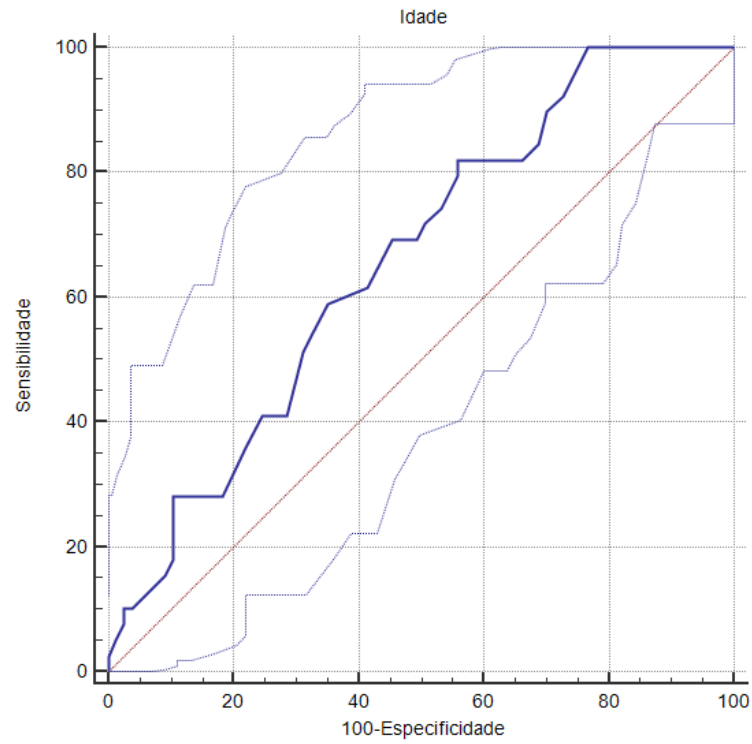


Figura 11. Curva ROC da idade para o desfecho mortalidade por todas as causas

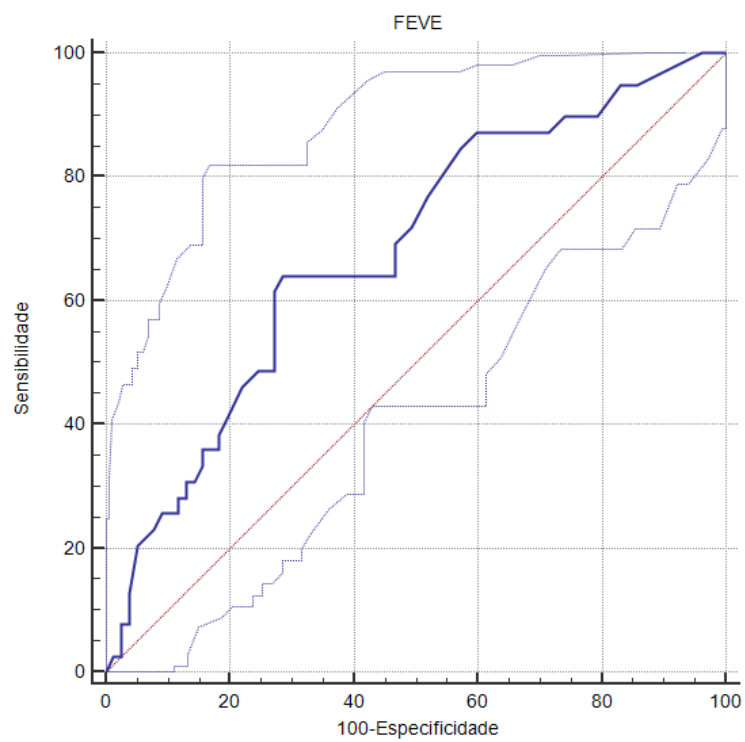


Figura 12. Curva ROC da FEVE para o desfecho mortalidade por todas as causas

Para o parâmetro mortalidade cardiovascular, apenas o SDNN 10min diurno demonstrou diferença estatística. Sua curva ROC é apresentada a seguir (Figura 13), assim como os parâmetros de AUC, ponto de corte, sensibilidade e especificidade (Tabela 13).

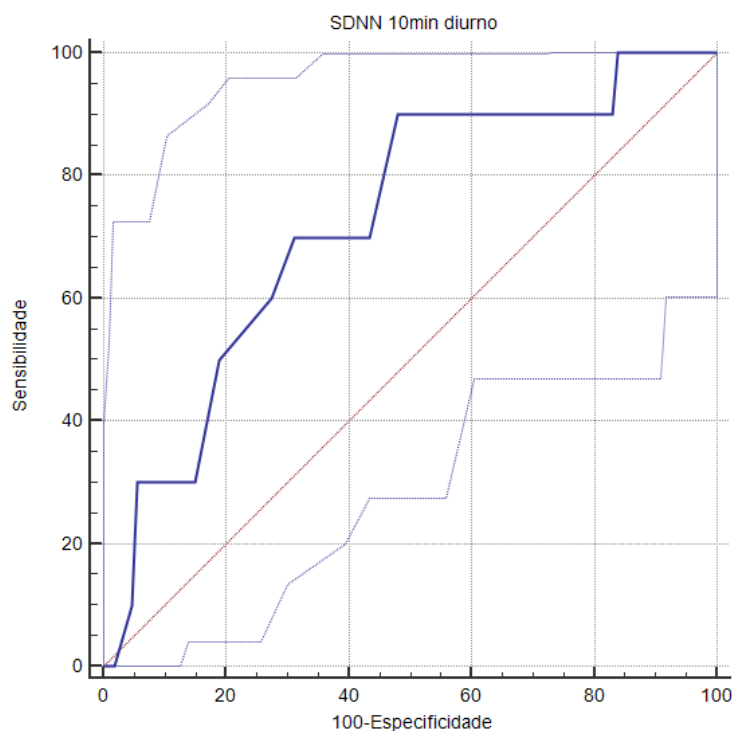


Fig 13. Curva ROC do SDNN 10min diurno para o desfecho mortalidade cardiovascular

Tabela 14. Estudo da área sobre a curva com a variável que exibiu diferença estatística para mortalidade cardiovascular

	AUC (IC 95%)	Ponto de corte	p	Sensibilidade	Especificidade
SDNN 10min diurno	0,725 (0,634-0,804)	≤16 ms	0,0003	90,0%	51,89%

IV.7. Regressão de Cox com os parâmetros dicotomizados para o desfecho morte por todas as causas

Todos os parâmetros que apresentaram $p < 0,01$ na análise da curva ROC foram incluídos no modelo de regressão de Cox. Os parâmetros foram: menor SDNN 10 minutos, menor rMSSD 10 minutos, número de ESV, idade e FEVE. A Tabela 14 expressa a frequência dos parâmetros dicotomizados a partir dos pontos de corte obtido a partir da curva ROC.

Tabela 15. Frequência de distribuição dos parâmetros dicotomizados a partir da curva ROC entre sobreviventes e óbitos por todas as causas

	Sobreviventes (n = 77)	Óbitos (n = 39)	p
Menor SDNN 10 min ≤ 12 ms	24 (31,2%)	23 (59,0%)	0,0073
Menor rMSSD 10 min ≤ 12 ms	43 (55,8%)	34 (87,2%)	0,0015
Número de ESV > 60	29 (37,7%)	27 (69,2%)	0,0025
Idade > 69 anos	43 (55,8%)	32 (82,1%)	0,0098
FEVE $\leq 57\%$	22 (28,6%)	25 (64,1%)	0,0005

O modelo de regressão de Cox é exibido na Tabela 15. As curvas de sobrevivência são exibidas para todos os parâmetros avaliados (Figuras 14-18)

Tabela 16. Regressão de Cox para as variáveis dicotomizadas

	b	HR (IC 95%)	p
Menor SDNN 10 min ≤ 12 ms	-0,1104	0,90 (0,44-1,82)	0,7623
Menor rMSSD 10 min ≤ 12 ms	1,7685	5,86 (2,13-16,16)	0,0007
Número de ESV > 60	0,6429	1,90 (0,95-3,83)	0,0728
Idade > 69 anos	1,3575	3,89 (1,61-9,36)	0,0026
FEVE $\leq 57\%$	1,4280	4,17 (2,07-8,42)	0,0001

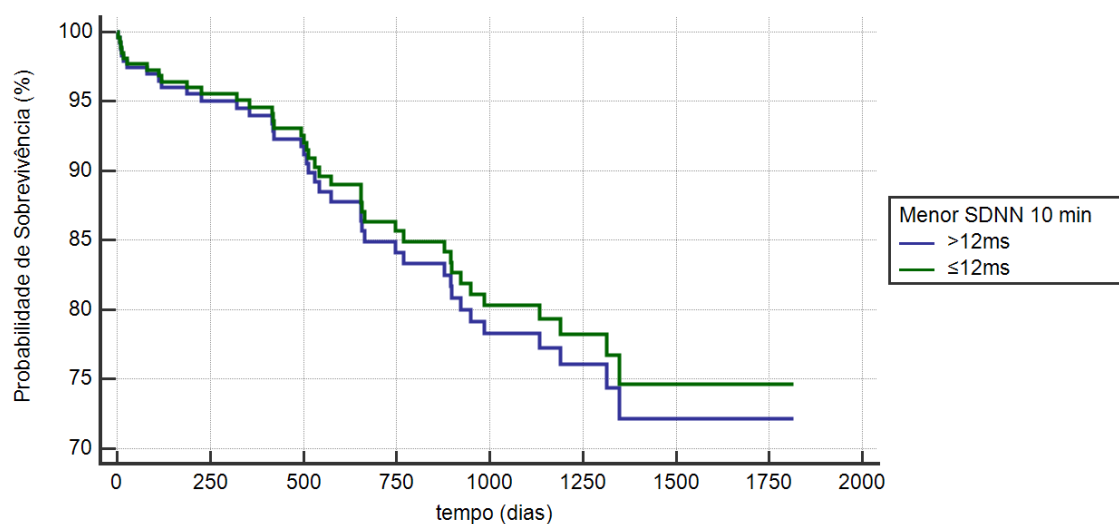


Figura 14. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada menor SDNN 10 min.

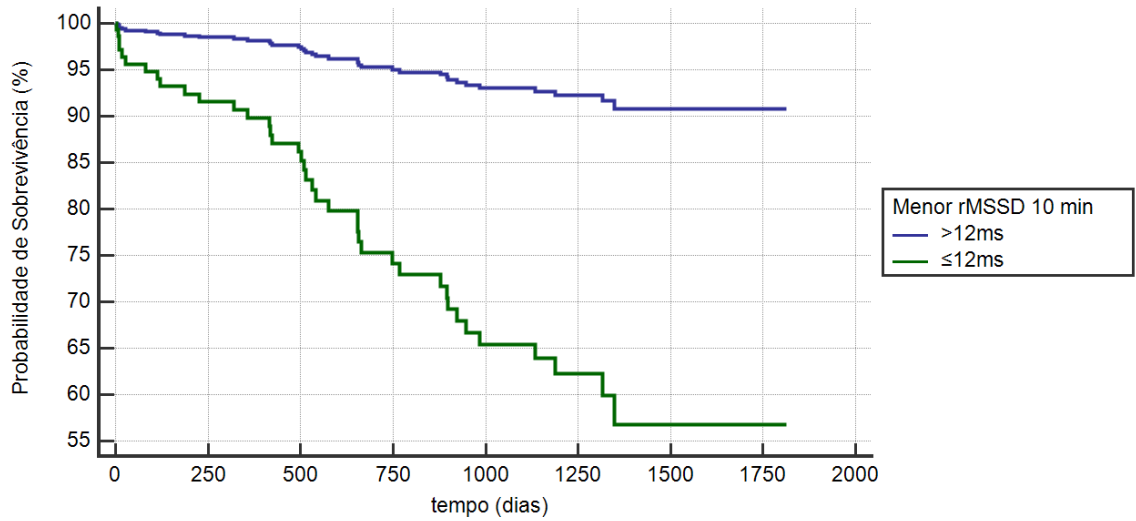


Figura 15. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada menor rMSSD 10 min

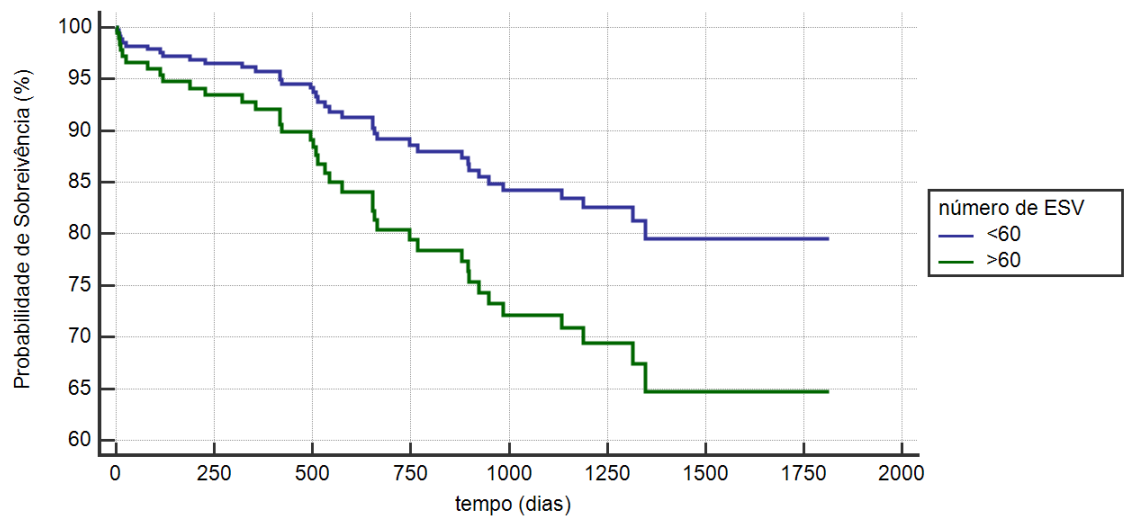


Figura 16. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada número de ESV

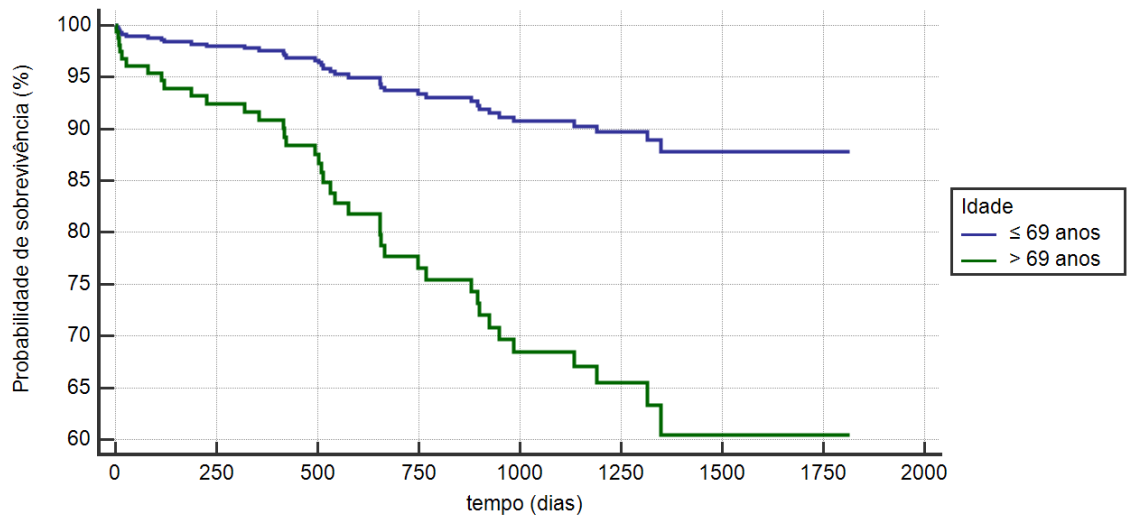


Figura 17. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada idade

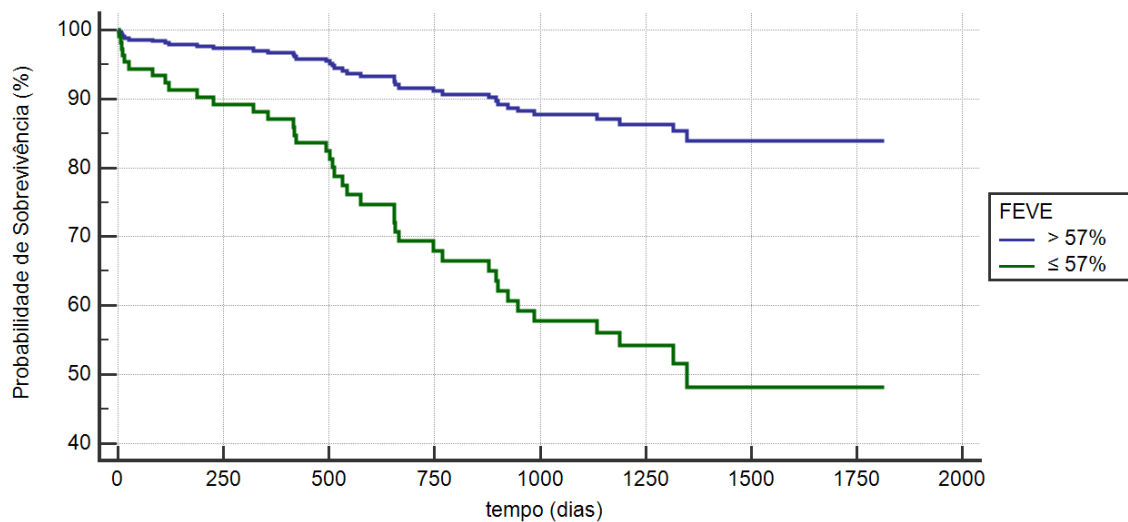


Figura 18. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada FEVE

IV.8. Construção de modelo preditivo

Os mesmos parâmetros que foram avaliados através da regressão de Cox no modelo dicotomizado e apresentaram significância estatística foram contemplados no modelo preditivo. Cada variável, quando além do ponto de corte, recebeu o valor inteiro correspondente ao seu coeficiente beta (b) obtido na regressão de Cox exibido previamente na Tabela 15. O modelo preditivo foi construído a partir do escore da Tabela 16.

Tabela 17. Escore construído a partir das variáveis da regressão de Cox

rMSSD \leq 12ms?	1
FEVE \leq 57%?	1
Idade $>$ 69?	1
ESCORE	SOMA

Esse escore foi avaliado através da curva ROC (Figura 19) visando estimar sua acurácia assim como determinar o melhor ponto de corte (Tabela 17).

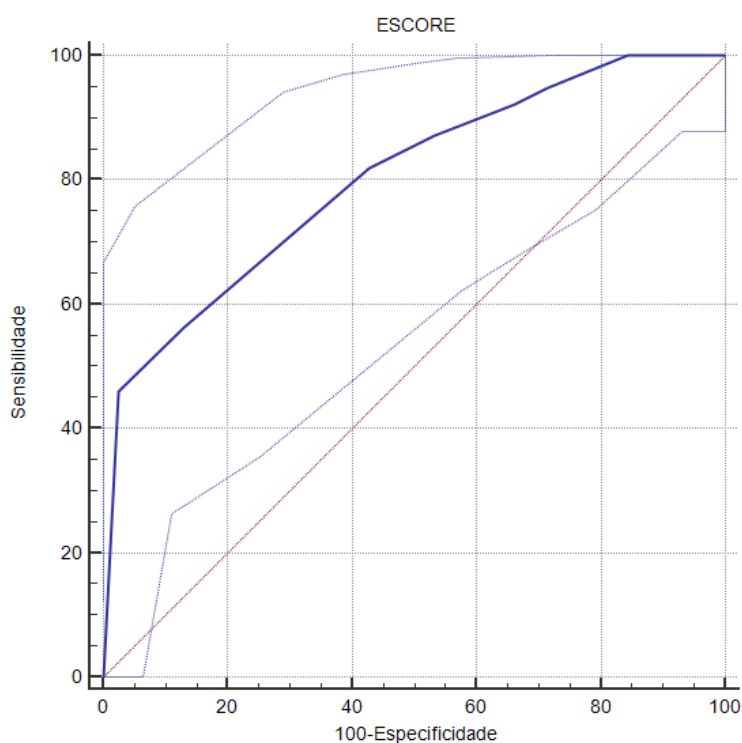


Fig 19. Curva ROC do escore para o desfecho mortalidade por todas as causas

Tabela 18. Estudo da área sobre a curva com o escore criado a partir da regressão de

Cox					
	AUC (IC 95%)	Ponto de corte	p	Sensibilidade	Especificidade
ESCORE	0,802 (0,717-0,870)	$>$ 2	$<$ 0,0001	46,15%	97,40%

O escore também foi avaliado através da regressão de Cox após sua dicotomização a partir do ponto de corte obtido na curva ROC (Tabela 17), assim como através de curvas de sobrevivência (Figura 20).

Tabela 19. Regressão de Cox para o escore

	HR (IC 95%)	p
Escore = 3	9,31 (4,89-17,75)	<0,0001

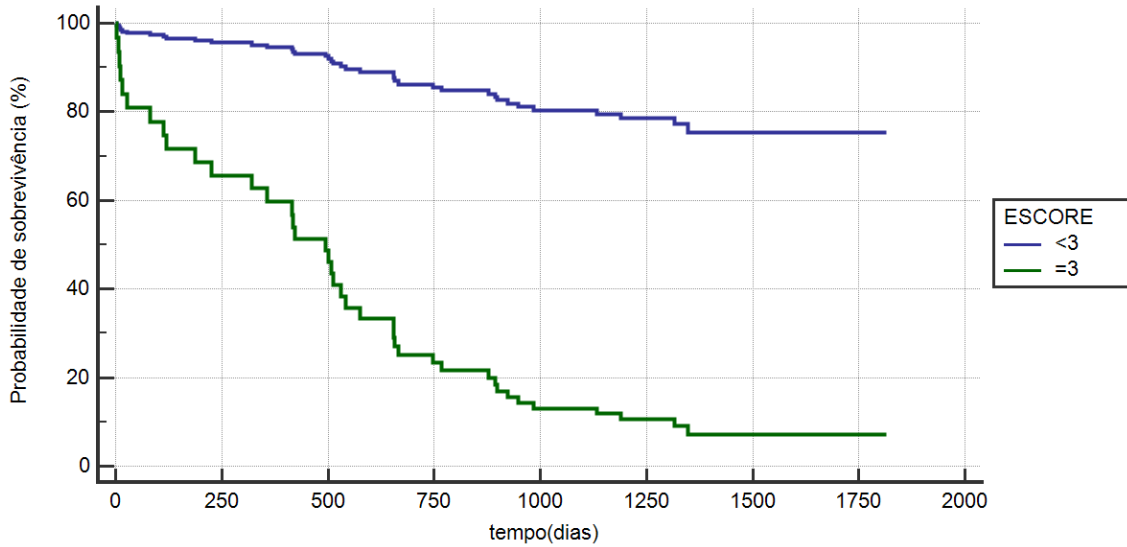


Fig 20. Curva de sobrevivência na variável dicotomizada escore

O modelo preditivo criado através do escore obteve boa acurácia em prever morte por todas as causas, conforme exibido na sua curva ROC. Com isso, quem possui 3 pontos, apresenta risco 9,31 vezes maior de morrer por qualquer causa. As curvas de sobrevivência de cada pontuação do escore são exibidas na figura. 21.

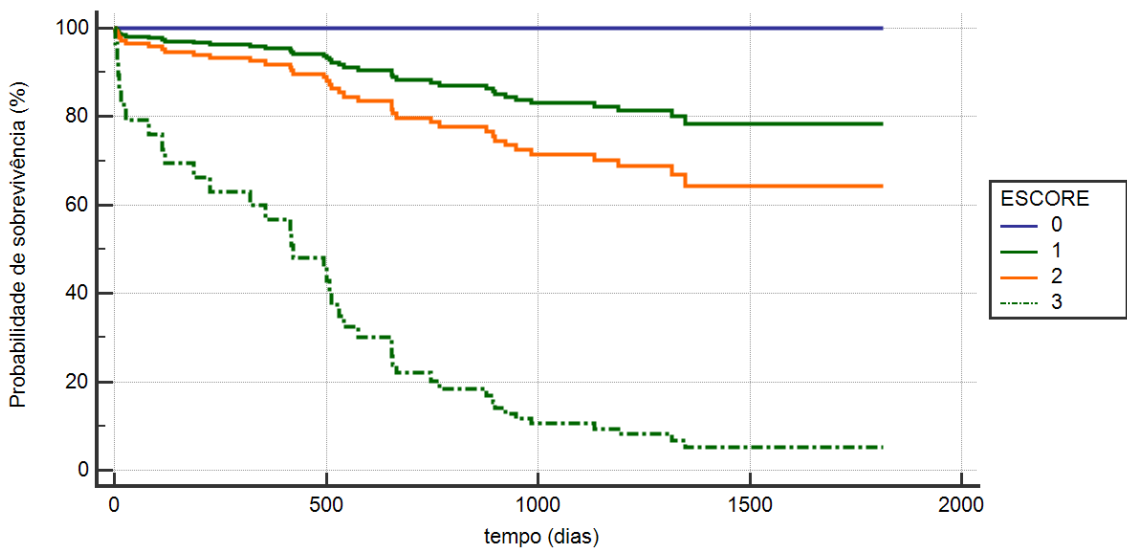


Fig 21. Curva de sobrevivência de todos subgrupos

IV.9. Avaliação dos parâmetros de VFC entre período diurno e noturno

Os parâmetros de VFC foram avaliados em períodos de 6 h tanto no período diurno como noturno através do teste t de Student. A análise foi realizada em toda a população e nos subgrupos conforme classificação da IC. Os resultados estão descritos na Tabela 19.

Tabela 20. Comparação dos parâmetros de VFC no período diurno e noturno

	Diurno (n=116)	Noturno (n=116)	p
TODOS (N=116)			
FC média (bpm)	71,44 ± 10,65	67,89 ± 10,51	0,011
SDNN (ms)	78,11 ± 47,65	75,07 ± 37,17	0,588
RMSSD 24h (ms)	30,25 ± 26,80	29,04 ± 26,45	0,730
pNN50 (%)	6,37 ± 11,72	7,95 ± 13,4	0,348
PACIENTES SEM IC (N=48)			
FC média (bpm)	73,31 ± 10,00	67,95 ± 9,82	0,009
SDNN (ms)	84,08 ± 64,37	83,18 ± 34,09	0,932
RMSSD (ms)	29,92 ± 29,67	29,90 ± 27,51	0,997
pNN50 (%)	7,53 ± 13,11	10,47 ± 16,38	0,333
PACIENTES COM IC FEN (N=33)			
FC média (bpm)	73,27 ± 10,39	70,39 ± 10,50	0,266
SDNN (ms)	76,58 ± 34,81	73,91 ± 45,66	0,791
RMSSD (ms)	36,04 ± 31,82	33,30 ± 34,64	0,740
pNN50 (%)	7,41 ± 14,46	7,90 ± 15,50	0,893
PACIENTES COM IC FEI (N=15)			
FC média (bpm)	66,88 ± 12,07	64,39 ± 11,82	0,573
SDNN (ms)	76,60 ± 35,61	60,40 ± 30,26	0,190
RMSSD (ms)	26,20 ± 16,86	24,93 ± 11,80	0,813
pNN50 (%)	4,74 ± 5,61	5,83 ± 6,35	0,621
PACIENTES COM IC FER (N=20)			
FC média (bpm)	67,34 ± 10,08	66,23 ± 10,88	0,739
SDNN (ms)	67,45 ± 17,41	68,50 ± 30,26	0,894
RMSSD (ms)	24,55 ± 12,19	23,05 ± 12,35	0,701
pNN50 (%)	3,10 ± 3,58	3,56 ± 4,53	0,717

Em pacientes sem insuficiência cardíaca, foi observado redução da frequência cardíaca no período noturno, provavelmente relacionado à maior tônus vagal no período. No entanto, não foi observado alterações nos parâmetros de VFC. Em pacientes com IC, esse comportamento não foi observado. As figuras 22-25 exibem esses parâmetros assim como seus respectivos desvio-padrão.

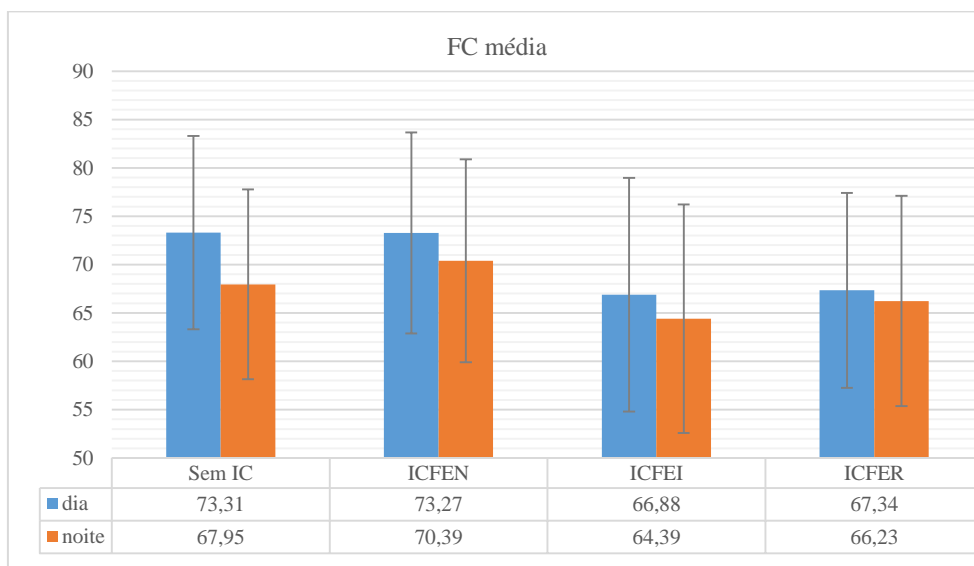


Figura 22. Comportamento da FC média conforme classificação da IC.

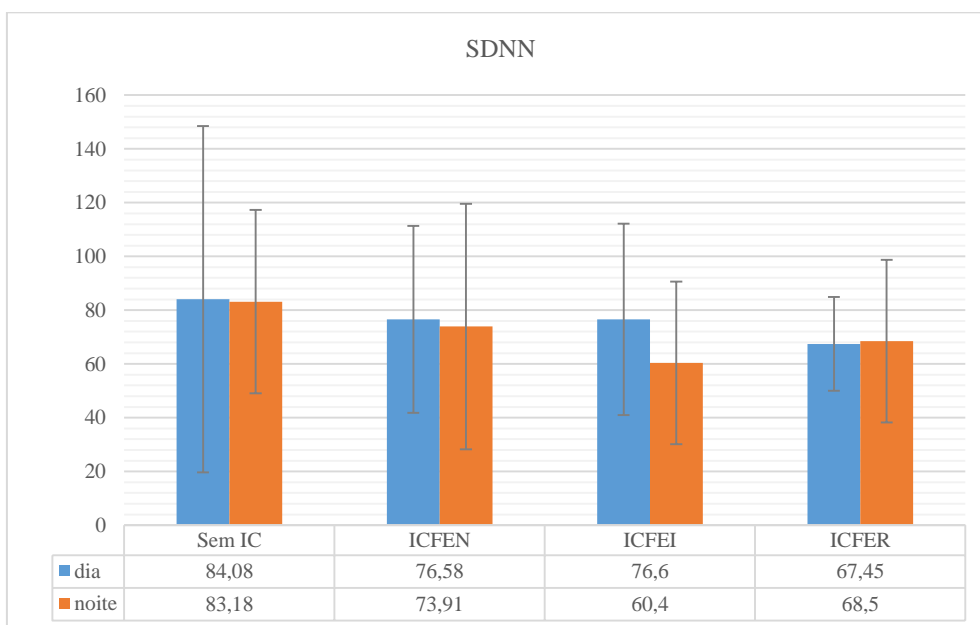


Figura 23. Comportamento do SDNN conforme classificação da IC.

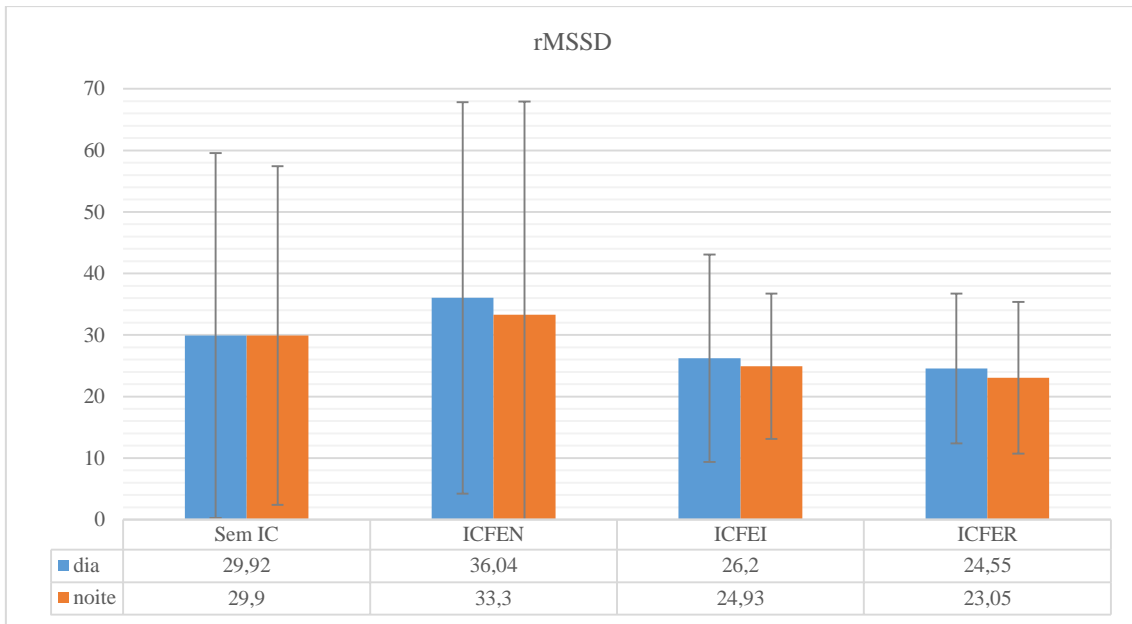


Figura 24. Comportamento do rMSSD conforme classificação da IC.

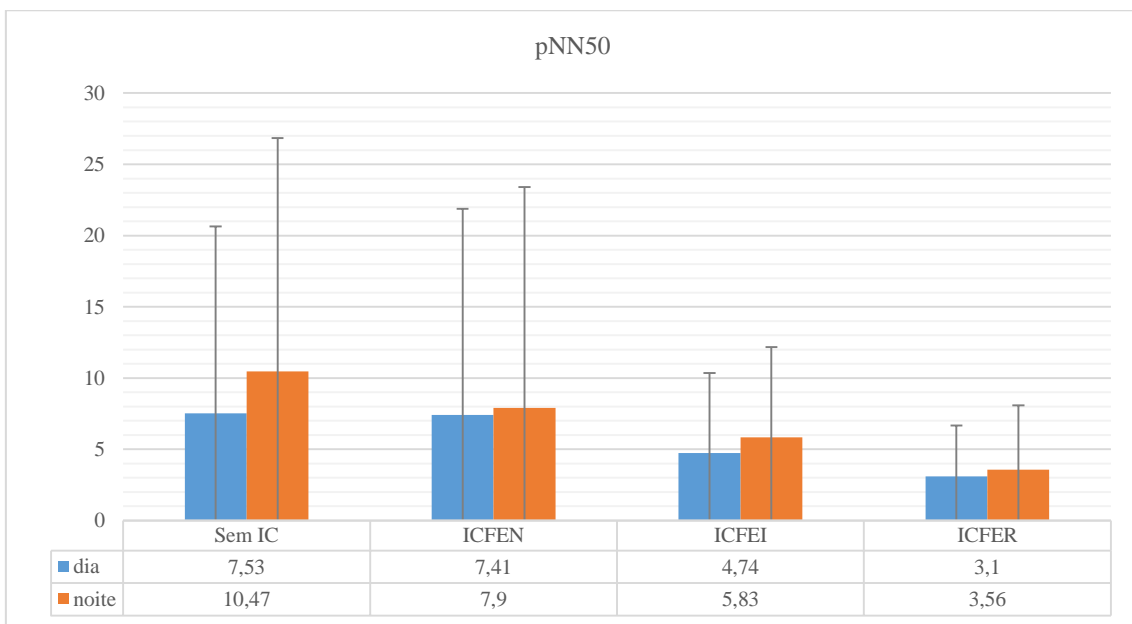


Figura 25. Comportamento da pNN50 conforme classificação da IC.

IV.10. Avaliação dos parâmetros de VFC conforme classificação de IC

Os parâmetros de VFC também foram avaliados conforme a classificação de IC. As análises foram realizadas para parâmetros de curta e longa duração, em todo o sinal e nos períodos diurno e noturno. A Tabela 20 mostra as variáveis de curta duração e a Tabela 21, de longa duração.

Tabela 21. Comparação dos parâmetros de longa duração da VFC conforme classificação da IC

VARIÁVEIS DA VFC NOS SUBGRUPOS DE CLASSIFICAÇÃO DE IC					
<i>PARÂMETROS DE LONGA DURAÇÃO</i>					
	Sem IC (n=48)	ICFEN (n=33)	ICFEI (n=15)	ICFER (n=20)	p
SDNN 24h (ms)	104,35 ± 41,84	91,07 ± 38,27	92,27 ± 37,60	80,26 ± 27,57	0,120
SDANN 24h (ms)	102,09 ± 75,82	78,03 ± 33,53	78,26 ± 32,02	69,47 ± 25,76	0,091
RMSSD (ms)	33,77 ± 25,33	36,23 ± 29,90	27,20 ± 13,43	27,26 ± 15,05	0,483
FC média (bpm)	71,85 ± 9,21	72,24 ± 9,94	65,13 ± 11,01	68,20 ± 10,33	0,064
<i>PERÍODO DIURNO</i>					
FC média (bpm)	73,31 ± 10,00	73,27 ± 10,39	66,88 ± 12,07	67,34 ± 10,08	0,040
SDNN (ms)	84,08 ± 64,37	76,58 ± 34,80	76,60 ± 35,61	67,45 ± 17,41	0,619
RMSSD (ms)	29,91 ± 29,67	36,03 ± 31,82	26,20 ± 16,86	24,55 ± 12,19	0,429
pNN50 (%)	7,53 ± 13,11	7,41 ± 14,46	4,73 ± 5,61	3,09 ± 3,58	0,465
<i>PERÍODO NOTURNO</i>					
FC média (bpm)	67,95 ± 9,82	70,39 ± 10,50	64,39 ± 11,82	66,23 ± 10,88	0,260
SDNN (ms)	83,18 ± 34,08	73,91 ± 45,66	60,40 ± 30,26	68,50 ± 30,28	0,152
RMSSD (ms)	29,90 ± 27,51	33,30 ± 34,64	24,93 ± 11,80	23,05 ± 12,35	0,519
pNN50 (%)	10,47 ± 16,38	7,90 ± 15,50	5,83 ± 6,35	3,56 ± 4,53	0,268

Tabela 22. Comparação dos parâmetros de curta duração da VFC conforme classificação da IC

VARIÁVEIS DA VFC NOS SUBGRUPOS DE CLASSIFICAÇÃO DE IC					
<i>PARÂMETROS DE CURTA DURAÇÃO</i>					
	Sem IC (n=48)	ICFEN (n=33)	ICFEI (n=15)	ICFER (n=20)	P
Menor SDNN 10min (ms)	20,15 ± 12,01	13,64 ± 7,22	16,93 ± 12,30	12,40 ± 3,47	0,006
Menor RMSSD 10min (ms)	15,25 ± 12,83	10,30 ± 5,83	12,73 ± 8,00	10,35 ± 3,56	0,082
Menor pNN50 10min (ms)	2,11 ± 5,41	0,53 ± 1,65	0,48 ± 0,98	0,06 ± 0,21	0,094
<i>PERÍODO DIURNO</i>					
Menor SDNN 10min (ms)	23,21 ± 13,09	15,82 ± 8,27	18,27 ± 12,77	15,25 ± 6,21	0,008
Menor RMSSD 10min (ms)	18,06 ± 16,06	12,58 ± 7,67	13,13 ± 7,88	12,80 ± 7,47	0,141
Menor pNN50 10min (ms)	4,20 ± 12,75	1,10 ± 3,31	0,74 ± 1,38	0,84 ± 2,24	0,251
<i>PERÍODO NOTURNO</i>					
Menor SDNN 10min (ms)	23,94 ± 14,95	17,79 ± 15,79	19,47 ± 14,92	14,90 ± 5,59	0,071
Menor RMSSD 10min (ms)	21,36 ± 21,25	15,03 ± 17,44	18,20 ± 10,52	13,00 ± 5,63	0,219
Menor pNN50 10min (ms)	6,27 ± 14,34	2,48 ± 8,13	2,77 ± 5,59	1,04 ± 2,90	0,202

Nos parâmetros de longa duração, observa-se redução da VFC conforme a piora da função ventricular. No entanto, esse resultado não tem significância estatística. A FC média exibiu valores mais elevados em pacientes sem IC e ICFEN no período diurno, comportamento que não foi observado no período noturno.

Nos parâmetros de curta duração, o parâmetro menor SDNN 10min apresentou uma redução significativa de acordo com a piora da função ventricular. Esse comportamento é mais evidente no período diurno, mas também ocorre no período noturno, porém sem significância estatística.

V. DISCUSSÃO

Morte súbita de origem cardíaca ocorre com frequência em pacientes com insuficiência cardíaca [50,51]. Estudos anteriores indicam que a VFC é capaz de prever a morte súbita de origem cardíaca, assim como morte por todas as causas [52,53,54,55,56,57,58,59]. Apesar disso, o uso da VFC não foi incorporado à prática clínica atual nem como modelo prognóstico, nem visando estratégias terapêuticas que poderiam reverter esse cenário.

As duas causas principais de morte em paciente com insuficiência cardíaca são: falência de bomba e evento arritmico que leva à morte súbita [60]. Em ambas situações há comprometimento do sistema autonômico. Desta forma, a avaliação da VFC através do Holter 24 h agrega informação do status autonômico, permitindo identificar pacientes sob maior risco.

O presente estudo analisou pacientes internados com diagnóstico suspeito de insuficiência cardíaca e que fizeram Holter. Essa abordagem metodológica proporcionou a inclusão de pacientes sem insuficiência cardíaca, permitindo a criação de um grupo controle com algumas características semelhantes à população de interesse (portadores de insuficiência cardíaca).

A maioria dos estudos seleciona um subgrupo específico dentro do amplo espectro que é a insuficiência cardíaca. Esse estudo contemplou todas as classificações de IC assim como todas etiologias, trazendo grande heterogeneidade para a amostra. Essa inclusão permitiu obter resultados que foram pouco explorados pela literatura, especialmente o comportamento do VFC conforme a classificação da IC.

Houve predomínio de idosos nesta população, acompanhando as características de outros estudos. 65% dos pacientes deste estudo possuíam idade superior a 70 anos. Este dado, aliado à importante morbidade presente na insuficiência cardíaca, ressalta a fragilidade da população estudada, estando, assim, mais vulnerável à morte por qualquer causa.

Quanto à etiologia da IC, existem dados conflitantes sobre as principais etiologias, uma vez que diversos fatores de risco para IC podem coexistir e impactar diretamente em seu surgimento. Fox *et al.* [61] mostraram que a doença arterial coronariana é causa de 52% dos novos casos em pacientes com menos de 75 anos. No entanto, este estudo não submeteu todos pacientes à coronariografia e excluiu pacientes mais idosos [61]. A etiologia pode variar ao se considerar países desenvolvidos e em desenvolvimento [62].

Até o presente, foram estimadas mais de 17 causas primárias para IC [63], mas quase dois terços dos casos são causadas por quatro etiologias: doença arterial coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial e doença reumática [64]. O maior estudo brasileiro que avaliou pacientes admitidos por IC descompensada foi o BREATHE [16]. Nesse estudo a prevalência de cardiopatia isquêmica foi 30,3%, semelhante à prevalência encontrada na população com IC do presente estudo. A incidência de doença arterial coronariana varia muito conforme o sexo e a população estudada, sendo encontrado em poucos pacientes no estudo Framingham e com elevada prevalência no estudo Olmsted, especialmente em homens, conforme a figura 26 [65].

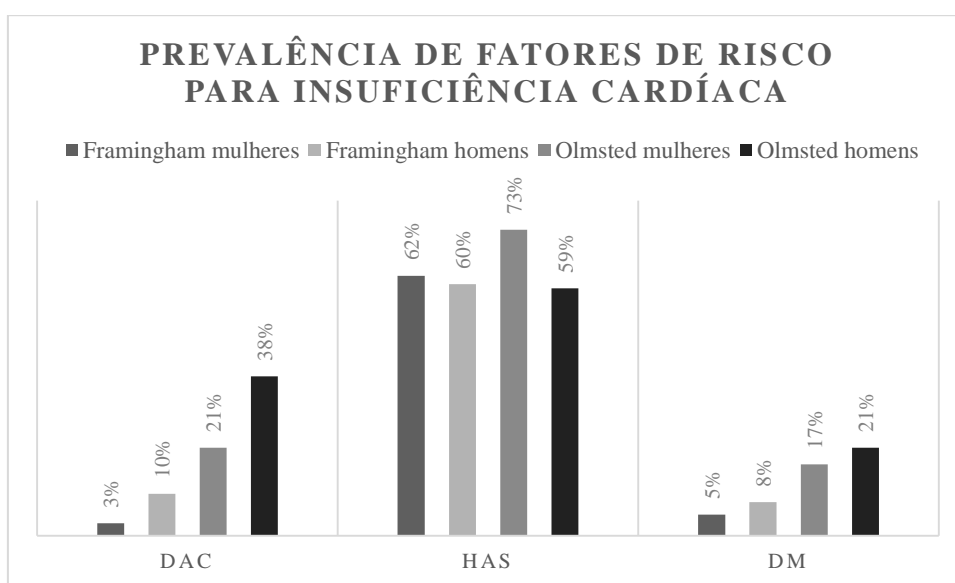


Figura 26. Prevalência de fatores de risco para fatores de risco em grandes coortes.

Adaptado de Véronique L. Roger.

A ampla maioria dos pacientes apresentava função ventricular preservada (63,8%), sendo que 64,8% desses pacientes não possuíam IC. Apesar disso, existiam indivíduos com alterações na VFC nesse subgrupo. Utilizando a subdivisão clássica proposta por Nolan *et al.* [36], apenas 41,6% dos pacientes sem IC apresentam SDNN 24h > 100 ms na presente amostra. Esse achado pode ser justificado pela idade avançada dos pacientes.

O tempo médio de duração do monitoramento foi elevado, assim como a maioria dos exames foi realizado dentro do hospital (60,3%). Destes exames, 84% foram realizados na UTI. Essa característica traz implicações peculiares ao estudo especialmente na avaliação circadiana. A internação hospitalar é um período de maior

estresse, com pior qualidade de sono, especialmente na UTI [66]. Com isso, é esperado um maior tônus simpático nesse período. Utilizando o modelo preditivo apenas nos pacientes que fizeram Holter internado, pacientes com o escore igual a 3 apresentaram chance 42,4 vezes maior de morrer por qualquer causa ($p < 0,0001$) enquanto nos pacientes que realizaram o exame ambulatorialmente, esse risco foi apenas 3,9 vezes maior ($p = 0,0009$). Da mesma forma, comparando a área sobre a curva ROC em ambas situações, a utilização do escore em pacientes internados apresentou maior capacidade preditiva ($AUC \text{ internados} = 0,982 \times AUC \text{ ambulatoriais} = 0,740$). As figuras 27 e 28 apresentam as curvas de sobrevivência de Cox em ambos cenários.

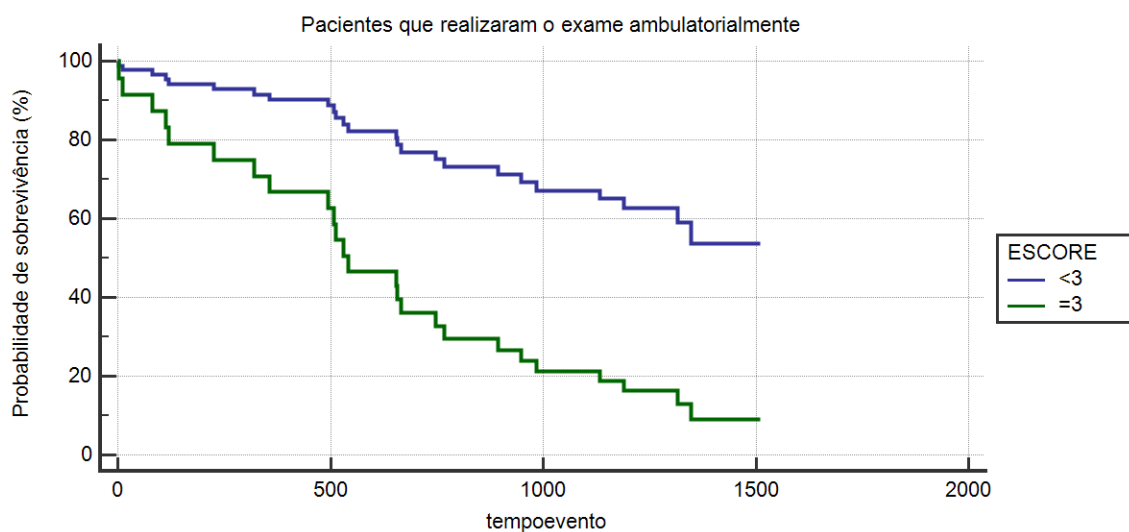


Figura 27. Curva de sobrevivência de Cox de acordo com o escore nos pacientes que realizaram o Holter ambulatorialmente.

Analisando as características dos subgrupos conforme a classificação de IC, há um aumento esperado da prevalência de homens em pacientes com função ventricular mais comprometida. A população mais idosa foi a portadora de ICFEN, dado similar ao encontrado na literatura [67]. A prevalência de cardiopatia isquêmica na população portadora de IC foi semelhante à encontrada em registros brasileiros. Diabetes, conhecido marcador de disautonomia, foi mais prevalente na população com ICFEN. No entanto, não foi observado impacto da diabetes na detecção de alterações na VFC. A proporção de diabéticos com $SDNN \text{ 24h} > 100 \text{ ms}$ foi 35,9%, enquanto nos não-diabéticos foi de 37,7% ($p = 0,98$). Por fim, foi observado maior número de mortes por todas as causas no subgrupo ICFER, corroborando dados previamente publicados [67].

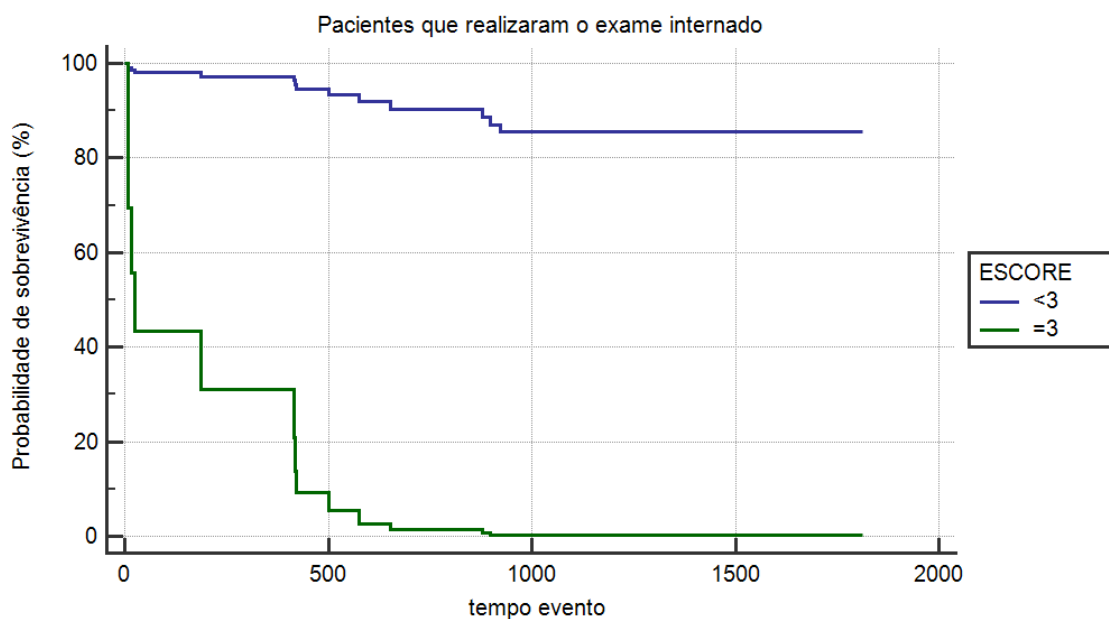


Figura 28. Curva de sobrevivência de Cox de acordo com o escore nos pacientes que realizaram o Holter durante internação.

Na construção do modelo preditivo de morte por todas as causas, foram analisadas diversas características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas. Apenas idade e FEVE apresentaram diferença estatística quanto ao desfecho morte por todas as causas. Considerando morte cardiovascular, nenhum deles exibiu significância estatística.

Na análise dos parâmetros de curta duração com desfecho morte por todas as causas, diversas variáveis apresentaram $p < 0,01$ (condição para inclusão na análise multivariada). Como muitos deles expressavam o mesmo parâmetro, optou-se por selecionar, para a análise multivariada, as variáveis com resultados mais expressivos: menor rMSSD 10min e menor SDNN 10min. Na análise de morte cardiovascular, apenas o SDNN 10min diurno exibiu diferença estatística no teste t com transformação logarítmica e na regressão univariada de Cox.

Analisando os parâmetros de longa duração para o desfecho morte por todas as causas, apenas o SDNN 24h e o número de ESV exibiram diferença estatística. No entanto, após a regressão univariada de Cox, apenas o número de ESV foi selecionado para o modelo multivariado. No desfecho morte cardiovascular, nenhum parâmetro de longa duração exibiu diferença. A literatura diverge quanto aos parâmetros de longa duração na predição de morte por todas as causas e morte cardiovascular. Sandercock e Brodie [68] publicaram uma revisão sistemática de trabalhos que analisaram o papel da VFC nos diferentes tipos de morte em pacientes com IC. Diversos estudos indicaram que

parâmetros de longa duração predizem morte cardiovascular e por todas as causas nessa população. No entanto, as metodologias são diferentes, assim como os parâmetros utilizados e seus pontos de corte. Utilizando os pontos de corte propostos por Nolan *et al.* [36] no presente estudo, também observa-se uma maior proporção de óbitos na população com SDNN 24h < 50 ms (66,7%) comparado com SDNN entre 50 e 100 ms (36,2%) e SDNN > 100 ms (18,6%) com $p = 0,0027$. Na análise da curva ROC, obteve-se uma área sobre a curva de 0,621, com ponto de corte proposto em ≤ 98 ms, com sensibilidade de 77,1% e especificidade de 46,7%. Utilizando esses cortes na regressão univariada de Cox, a população com SDNN < 50 ms apresentou maior risco de morte (HR 4,81 [IC95% 1,90-12,2]). No entanto, a inclusão desta informação no modelo preditivo não agregou maior capacidade preditiva ao escore (AUC: 0,809 x 0,802, $p = 0,45$). A Figura 29 permite compara ambas as curvas ROC.

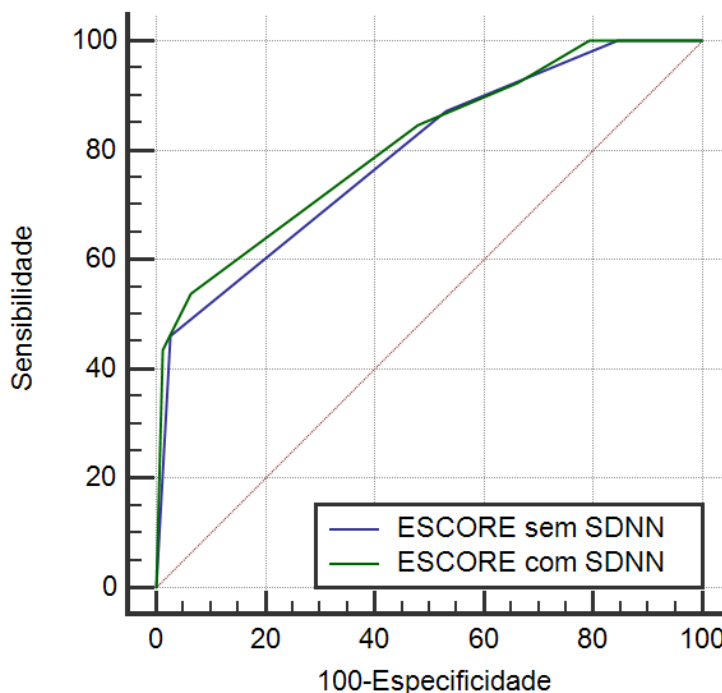


Figura 29. Comparação das curvas ROC com e sem a inclusão do SDNN 24h.

A análise do comportamento circadiano das variáveis de VFC através de suas médias não revelaram diferenças quanto ao desfecho morte por todas as causas e cardiovascular. A variável Δ SDNN mostrou diferença quanto ao desfecho morte por todas as causas, sugerindo que pacientes que não aumentam a variabilidade no período noturno (maior tônus vagal), estariam expostos a maior risco de morte. Usando a dicotomização através da curva ROC, obteve-se os seguintes pontos de corte: Δ SDNN > 5, Δ rMSSD > -3

e ΔFC média $\leq 2,5$. Na regressão univariada de Cox, pacientes com ΔFC média $\leq 2,5$ apresentaram maior risco de morte (HR 2,35 [IC95% 1,24-4,47]), assim como $\Delta SDNN > 5$ (HR 2,39 [IC95% 1,28-4,50]) e $\Delta rMSSD > -3$ (HR 2,23 [IC95% 1,13-4,39]). Entretanto, esses achados não tiveram significância estatística na análise multivariada. Esse tema é muito pouco abordado na literatura. Zhao *et al.* [69] estudaram 318 pacientes portadores de CDI somente no período noturno (2:00 às 6:00) através de monitoramento domiciliar. Foram analisados apenas a média da frequência cardíaca nesse período e a média e o desvio padrão das coletas realizadas por 30 dias consecutivos. Esse desvio padrão $\geq 3,685$ bpm foi preditor independente de morte por todas as causas e ocorrência de arritmias ventriculares. Nenhum outro estudo abordou morte como desfecho, nem utilizou a variação dos parâmetros de VFC entre os períodos diurno e noturno.

Na construção do modelo preditivo de morte por todas as causas, sete variáveis foram analisadas através da curva ROC: menor SDNN 10min, menor rMSSD 10min, SDNN 24h, número de ESV, $\Delta SDNN$, idade e FEVE. As variáveis que apresentaram melhor desempenho foram: menor SDNN 10min, menor rMSSD 10min, número de ESV, idade e FEVE. Essas variáveis foram incluídas no modelo multivariado de regressão de Cox como variáveis dicotomizadas. Após a análise, apenas o menor rMSSD 10min, idade e FEVE foram preditores independentes de morte por todas as causas. O escore construído com essas variáveis apresentou uma boa capacidade preditiva, com área sobre a curva ROC de 0,802. Ouwerkerk *et al.* [70] compararam modelos preditivos de morte e/ou hospitalização por IC em uma revisão sistemática. Foram identificados 117 modelos diferentes em 55 artigos. Quanto ao desfecho mortalidade, a área sobre a curva média foi $0,71 \pm 0,001$ mostrando que os modelos disponíveis para prever mortalidade têm acurácia apenas moderada. O presente estudo apresentou acurácia superior usando apenas três variáveis. A presença de idade superior a 69 anos, uma fração de ejeção do VE $\leq 57\%$ e menor rMSSD 10min ≤ 12 ms conferiu um risco de morte 9,31 vezes maior aos pacientes com insuficiência cardíaca. Ressalta-se a participação do rMSSD no modelo proposto visto que ele denota tônus parassimpático. Este, quando reduzido, mesmo que por um breve momento, influenciou diretamente em morte por todas as causas.

Em revisão sistemática publicada em 2014, Wu *et al.* [71] analisaram 138 publicações sobre o uso da VFC na predição de morte súbita cardíaca. Há uma grande heterogeneidade quanto ao uso das variáveis de VFC que foram estudadas de forma contínua ou dicotomizadas com cortes variados. De qualquer forma, a variável que mais foi estudada e mostrou maior correlação com morte súbita cardíaca foi o SDNN. Em

diversos estudos não foram encontradas correlações das variáveis de VFC com morte súbita cardíaca. Quando encontrada, essa correlação é fraca e tem pouco papel preditivo em pacientes com insuficiência cardíaca [71]. Apenas um estudo obteve fraca correlação do rMSSD com morte súbita cardíaca. Na análise multivariada, não foi associado valor preditivo a esta variável [72]. De qualquer modo, nenhum estudo abordou o menor rMSSD em todo sinal, tornando este achado relevante.

Na análise do perfil circadiano da VFC, não foram observadas variações nos parâmetros na comparação das médias do período diurno e noturno, exceto por uma queda na média de frequência cardíaca observada em pacientes sem IC. A literatura aborda muito pouco esse tema, especialmente em pacientes portadores de IC. Estudos prévios indicam uma dominância da atividade simpática durante o dia e dominância vagal durante a noite em indivíduos normais, exibindo, dessa forma, uma variação circadiana [73,74]. Entretanto, em pacientes com IC, os resultados são conflitantes. Amadopoulos *et al.* [75] concluíram que a variação circadiana nesses pacientes é similar ao encontrado em indivíduos normais, utilizando componentes de alta e baixa frequência da VFC. No entanto, Casolo et al. [76] demonstraram que não houve nenhuma variação significativa das medidas de VFC durante o período de 24 h. Esses estudos abordaram apenas pacientes ambulatoriais. O presente estudo foi o primeiro que incluiu pacientes internados em sua análise. A internação hospitalar pode ter influência direta no tônus simpático, exacerbando-o. Além disso, há efeito prejudicial no período do sono, onde espera-se maior tônus vagal. Realizando apenas a análise dos pacientes que fizeram Holter ambulatorialmente, também não foi observado variação circadiana conforme as Tabelas 21 (pacientes sem IC) e 22 (pacientes com IC).

Tabela 23. Comparação dos parâmetros circadianos em pacientes sem IC utilizando o teste de Mann-Whitney

	Pacientes internados (n=39)			Pacientes ambulatoriais (n=9)		
	Dia	Noite	p	Dia	Noite	p
FC média	74,0	68,4	0,008	70,6	67,9	0,354
SDNN	71,0	82,0	0,265	62,0	67,0	0,537
RMSSD	21,0	19,0	0,730	19,0	19,0	0,894
pNN50	1,69%	1,98%	0,315	2,22%	1,83%	0,895

Tabela 24. Comparação dos parâmetros circadianos em pacientes com IC utilizando o teste de Mann-Whitney

	Pacientes internados (n=31)			Pacientes ambulatoriais (n=37)		
	Dia	Noite	p	Dia	Noite	p
FC média	70,6	64,7	0,186	69,0	67,1	0,709
SDNN	74,0	70,0	0,838	66,0	54,0	0,053
RMSSD	24,0	26,0	0,751	20,0	21,0	0,439
pNN50	3,58%	4,81%	0,602	1,86%	1,56%	0,978

É conhecido que qualquer grau de insuficiência cardíaca afeta os parâmetros de VFC [36] mas com intensidade diferente [37,38,39]. Com a introdução recente de um novo conceito chamado insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI), tornaram-se necessários estudos de análise da VFC nesse subgrupo. Assim, foram avaliados os parâmetros de curta e longa duração, além dos parâmetros circadianos nos indivíduos sem IC e foram comparados em todas as classificações de IC (ICFEN, ICFEI e ICFER). Na avaliação dos parâmetros de longa duração, houve uma tendência de redução do SDNN e do SDANN conforme piora da FEVE, porém sem significância estatística. O subgrupo ICFEI apresentou resultados similares ao grupo ICFEN. Já na análise do rMSSD (avalia tônus parassimpático), também foi observado uma tendência de queda da VFC conforme piora da FEVE, também sem significância estatística. No entanto, na ICFEI este parâmetro apresentou níveis similares ao grupo ICFER. Tal comportamento também foi observado quando analisado apenas o período diurno ou noturno. Por sua vez, os parâmetros de curta duração apresentaram níveis reduzidos em todos os grupos de IC, na mesma magnitude, quando comparados aos pacientes sem IC. Dessa forma, ao avaliar os parâmetros de VFC, os pacientes com ICFEI apresentam características tanto de pacientes com ICFEN como com ICFER. O número de indivíduos em cada amostra limitou maiores conclusões nesta análise.

As principais limitações deste estudo residem no fato de ser um estudo retrospectivo, onde foram selecionados doentes que realizaram Holter para outro fim, gerando um viés de seleção. A diretriz europeia de insuficiência cardíaca não recomenda a utilização do Holter em nenhuma situação específica. Com isso, as principais indicações de realização do Holter são relacionadas à investigação de eventos arrítmicos, seja por sintomatologia característica (palpitações ou síncope) ou por arritmias documentadas. Em

ambos os casos, são pacientes sob potencial maior risco de morte súbita e maior chance de apresentarem distúrbios na VFC.

Outra limitação foi a heterogeneidade da população. Foram incluídos pacientes com causas diferentes de IC e que realizaram o Holter em momentos diferentes. Nem todos apresentavam quadro de IC descompensada e nem todos realizaram o exame na unidade de terapia intensiva.

Apesar do tamanho amostral reduzido, a maioria dos estudos nesta área utilizou um número similar ou inferior ao presente estudo. Ainda assim, foi possível identificar o impacto prognóstico das alterações encontradas na VFC em pacientes com insuficiência cardíaca, utilizando uma avaliação pouco usual. Novos estudos são necessários para confirmar esses achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”. *European Heart Journal* 2016; 37, 2129-2200.
- [2] The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). “2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death”. *European Heart Journal* 2015; 36, 2793-2867
- [3] BARTHEL P, BAUER A, MÜLLER A, JUNK N, HUSTER K, ULM K, MALIK M, SCHMIDT G. “Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction”. *Diabetes Care* 2011;34:1833–1837.
- [4] VANOLI E, FERRARI GM, STRAMBA-BADIALE M, HULL SS, FOREMAN RD, SCHWARTZ PJ. “Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction”. *Circ Res* 1991;68:1471–1481.
- [5] LOWN B, VERRIER RL. “Neural activity and ventricular fibrillation”. *N Engl J Med* 1976; 294:1165–1170.
- [6] MOSTERD A, HOES AW. “Clinical epidemiology of heart failure”. *Heart* 2007;93:1137–1146.
- [7] REDFIELD MM, JACOBSEN SJ, BURNETT JC, MAHONEY DW, BAILEY KR, RODEHEFFER RJ. “Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic”. *JAMA* 2003;289:194–202.
- [8] BLEUMINK GS, KNETSCH AM, STURKENBOOM MCJM, STRAUS SMJM, HOFMAN A, DECKERS JW, WITTEMAN JCM, STRICKER BHC. “Quantifying

the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study”. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614–1619.

- [9] CEIA F, FONSECA C, MOTA T, MORAIS H, MATIAS F, DE SOUSA A, OLIVEIRA AG. “Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study”. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539
- [10] GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BLAHA MJ, ET AL; “American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association”. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
- [11] HEIDENREICH PA, ALBERT NM, ALLEN LA, BLUEMKE DA, BUTLER J, FONAROW GC, ET AL; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. “Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association”. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
- [12] BOCCHI EA. “Heart failure in South America”. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
- [13] Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. [citado em 2014 dez 03]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- [14] ROGER VL. “Epidemiology of heart failure”. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59.
- [15] SOLOMON SD, DOBSON J, POCOCK S, SKALI H, MCMURRAY JJ, GRANGER CB, ET AL. “Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure”. *Circulation*. 2007; 116(113):182-7.
- [16] ALBUQUERQUE DS, NETO JDS, BACAL F, ROHDE LEP, BERNARDEZ-PEREIRA S, BERWANGER O, ALMEIDA DR, INVESTIGADORES DO

ESTUDO BREATHE. “I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares”. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(6):433-42.

- [17] ECKBERG D, DRABINSKY M, BRAUNWAULD E. “Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease”. *N Engl J Med* 1971;285:877–883.
- [18] SCHWARTZ PJ, LA ROVERE MT, VANOLI E. “Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification”. *Circulation* 1992;85(Suppl. D):I77–I91.
- [19] DE FERRARI GM, SANZO AM, BERTOLETTI A, SPECCHIA G, VANOLI W, SCHWARTZ PJ. “Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function”. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2285–2290.
- [20] BAUER A, MALIK M, SCHMIDT G, BARTHEL P, BONNEMEIER H, CYGANKIEWICZ I, GUZIK P, LOMBARDI F, MÜLLER A, OTO A, SCHNEIDER R, WATANABE M, WICHTERLE D, ZAREBA W. “Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus”. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1353–1365
- [21] WICHTERLE D, SIMEK J, LA ROVERE MT, SCHWARTZ PJ, CAMM J, MALIK M. “Prevalent low frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction”. *Circulation* 2004;110:1183–1190.
- [22] STEIN PK, PU Y. “Heart rate variability, sleep and sleep disorders”. *Sleep Med Rev* 2012; 16:47–66
- [23] ODEMUYIWA O, MALIK M, FARREL T, BASHIR Y, POLONIECKI J, CAMM J. “Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction”. *Am J Cardiol* 1991;68:434–439

- [24] BAUER A, BARTHEL P, SCHNEIDER R, ULM K, MÜLLER A, JOEINIG A, STICH R, KIVINIEMI A, HNATKOVA K, HUIKURI H, SCHÖMIG A, MALIK M, SCHMIDT G. “Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)”. *Eur Heart J* 2009;30:576–583.
- [25] LA ROVERE MT, SCHWARTZ PJ. “Cardiac electrophysiology. From Cell to Bedside”, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000, pp. 771–781.
- [26] The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). “2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death”. *Eur Heart J* 2015; 36, 2793-2867
- [27] MENDIS SPP, NORRVING B. “Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control”. *Geneva: World Health Organization*, 2011
- [28] CLELAND JG, BARRY M, MILTON P. “Sudden death in heart failure: vascular or electrical?” *Eur J Heart Fail* 1999;1:41–45.
- [29] GRADMAN A, DEEDWANIA P, CODY R, MASSIE B, PACKER M, PITT B, GOLDSTEIN S. “Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group”. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564–570.
- [30] SZARÓ BM, VAN VELDHUISEN DJ, CRUNS HJGM, WIESFELD ACP, HILLEGE HL, LIE KI. “Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure”. *Eur Heart J* 1994;15:928–933.
- [31] WELLENS HJJ, SCHWARTZ PJ, LINDEMANS FW, BUXTON AE, GOLDBERGER JJ, HOHNLOSER SH, HUIKURI HV, KÄÄB S, LA ROVERE MT, MALIK M, SIMOONS ML, SWEDBERG K, TIJSSEN J, VOORS AA, WILDE AA. “Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future”. *Eur Heart J* 2014; 35:1642-1651.

- [32] MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, KLEIN H, WILBER DJ, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, BROWN MW, ANDREWS ML, MULTICENTER AUTOMATIC DEFIBRILLATOR IMPLANTATION TRIAL II INVESTIGATORS. “Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction”. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
- [33] BARDY GH, LEE KL, MARK DB, POOLE JE, PACKER DL, BOINEAU R, DOMANSKI M, TROUTMAN C, ANDERSON J, JOHNSON G, MCNULTY SE, CLAPP-CHANNING N, DAVIDSON-RAY LD, FRAULO ES, FISHBEIN DP, LUCERI RM, IP JH FOR THE Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. “Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure”. *N Engl J Med* 2005;352: 225–237.
- [34] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. “Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”. *Eur Heart J* 1996;17: 354-381
- [35] FLOREA VG, COHN JN. “The Autonomic Nervous System and Heart Failure”. *Circ Res* 2014;114:1815-1826)
- [36] NOLAN J, BATIN PD, ANDREWS R, LINDSAY SJ, BROOKSBY P, MULLEN M, BAIG W, FLAPAN AD, COWLEY A, PRESCOTT RJ, NEILSON JMM, FOX KAA. “Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure”. *Circulation* 1998;98:1510-1516.
- [37] ZI M, WISNIACKI N, DELANEY J, DONNELLAN C, LYE M. “Autonomic function in elderly patients with chronic heart failure”. *Eur. J. Heart Fail.* 4, 605–611 (2002).
- [38] LA ROVERE MT, PINNA GD, MAESTRI R ET AL. “Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients”. *Circulation* 107,565–570 (2003).
- [39] ARORA R, KRUMMERMAN A, VIJAYARAMAN P ET AL. “Heart rate variability and diastolic heart failure”. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 27, 299–303 (2004).

- [40] MARTIN GJ, MAGID NM, MYERS G, BARNETT PS, SCHAAD JW, WEISS JS, ET AL. “Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring”. *Am J Cardiol* 1987;60:86-9
- [41] KLEIGER RE, MILLER JP, BIGGER TJ, MOSS AJ, AND THE MULTICENTER POSTINFARCTION RESEARCH GROUP. “Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction”. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
- [42] ALGRA A, TIJSSEN JGP, ROELANDT JRTC, POOL J, LUBSEN J. “Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death”. *Circulation* 1993;88:180-5.
- [43] BOVEN, JV, JUKEMA JW, HAAKSMA J, ZWINDERMAN AH, CRIJNS JGM, LIE KI, BEHALF OF THE REGRESS STUDY GROUP. “Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function”. *Am Heart J* 1998; 135(4):571-576.
- [44] RASHBA EJ, ESTES NAM, WANG P, SCHAECHTER A, HOWARD A, ZAREBA WOJCIECH, COUDERC JP, PERKIOMAKI J, LEVINE J, KADISH A AND DEFIBRILLATORS IN NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY TREATMENT EVALUATION (DEFINITE) INVESTIGATORS. “Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Results from the DEFINITE trial”. *Heart Rhythm* 2006;3(3):281-286.
- [45] PATEL VN, PIERCE BR, BODAPATI RK, BROWN DL, IVES DG, STEIN PK. “Association of Holter-derived heart rate variability parameters with the development of congestive heart failure in the cardiovascular health study”. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:423–31.
- [46] RYDLEWSKA A, JANKOWSKA EA, PONIKOWSKA B, BORODULIN-NADZIEJA L, BANASIAK W, PONIKOWSKI P. “Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure”. *Clin Auton Res* 2011;21:47–54

- [47] SAPOZNIKOV D, LURIA MH, MAHLER Y, GOTSMAN MS. “Day vs Night ECG and Heart Rate Variability Patterns in Patients Without Obvious Heart Disease”. *J Electrocardiology* 1992;25(3):175-184.
- [48] ADAMOPOULOS S, PONIKOWSKI P, CERQUETANI E, PIEPOLI M, ROSANO G, SLEIGHT P, COATS AJS. “Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training”. *Eur Heart J*. 1995 Oct;16(10):1380-6.
- [49] GUZZETTI S, LA ROVERE MT, PINNA GD, MAESTRI R, BORRONI E, PORTA A, MORTARA A, MALLIANI A. “Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure”. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):357-62. Epub 2004 Dec 9.
- [50] KANNEL WB, PLEHN JF, CUPPLES LA. “Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study”. *Am Heart J*. 1988; 115:869–75.
- [51] LANE RE, COWIE MR, CHOW AW. “Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure”. *Heart*. 2005; 91:674–80.
- [52] BINDER T, FREY B, PORENTA G, *ET AL*. “Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation”. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:2215–2220.
- [53] PONIKOWSKI P, ANKER SD, CHUA TP, *ET AL*. “Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy”. *Am J Cardiol* 1997; 79:1645–1650.
- [54] BONADUCE D, PETRETTA M, MARCIANO F, *ET AL*. “Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure”. *Am Heart J* 1999; 138:273–284.
- [55] BOVEDA S, GALINIER M, PATHAK A, *ET AL*. “Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure”. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5:181–187.36.

- [56] MAKIKALLIO TH, HUIKURI H, HINTZE U, ET AL. “Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure”. *Am J Cardiol* 2001; 87:178–182.37.
- [57] BILCHICK KC, FETICS B, DJOUKENG R, ET AL. “Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs’ Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure)”. *Am J Cardiol* 2002; 90:24–28.
- [58] ARONSON D, MITTLEMAN MA, BURGER AJ. “Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure”. *Am J Cardiol* 2004; 93:59–63.
- [59] HO KK, MOODY GB, PENG CK, ET AL. “Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics”. *Circulation* 1997; 96:842–848.
- [60] DOUGLAS S. LEE, MD, PHD; PHILIMON GONA, PHD; IRENE ALBANO, MD; MARTIN G. LARSON, SCD; EMELIA J. BENJAMIN, MD, SCM; DANIEL LEVY, MD; WILLIAM B. KANNEL, MD; RAMACHANDRAN S. VASAN, MD. “A Systematic Assessment of Causes of Death After Heart Failure Onset in the Community Impact of Age at Death, Time Period, and Left Ventricular Systolic Dysfunction”. *Circ Heart Fail.* 2011;4:36-43
- [61] FOX KF, COWIE MR, WOOD DA, COATS AJ, GIBBS JS, UNDERWOOD SR, TURNER RM, POOLE-WILSON PA, DAVIES SW, SUTTON GC. “Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population”. *Eur Heart J.* 2001; 22:228–236
- [62] YUSUF S, ET AL. “Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries”. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:818–827.
- [63] HAWKINS NM, ET AL. “Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology”. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11:130–139.

- [64] BOBACK ZIAEIAN AND GREGG C. FONAROW. “Epidemiology and aetiology of heart failure”. *Nat Rev Cardiol*. 2016 June; 13(6): 368–378.
- [65] VÉRONIQUE L. ROGER. “Epidemiology of Heart Failure”. *Circ Res*. 2013 August 30; 113(6): 646–659
- [66] NAIK RD, GUPTA K, SONEJA M, ELAVARASI A, SREENIVAS V, SINHA S. “Sleep Quality and Quantity in Intensive Care Unit Patients: A Cross-sectional Study”. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(6):408–414.
- [67] TSUJI K, SAKATA Y, NOCHIOKA K, MIURA M, YAMAUCHI T, ONOSE T, ABE R, OIKAWA T, KASAHARA S, SATO M, SHIROTO T, TAKAHASHI J, MIYATA S, SHIMOKAWA H; ON BEHALF OF THE CHART-2 INVESTIGATORS. “Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study”. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1258-1269.
- [68] SANDERCOCK GRH and BRODIE DA. “The Role of Heart Rate Variability in Prognosis for Different Modes of Death in Chronic Heart Failure”. *PACE* 2006; 29:892-904.
- [69] ZHAO S, CHEN K, SU Y, HUA W, PU J, LI H, DAI Y, TANG M, FAN X, ZHAO Y, ZHENG X, CAI C, LI Z, AND ZHANG S. “The role of variability in nighttime mean heart rate on the prediction of ventricular arrhythmias and all-cause mortality in implantable cardioverter defibrillator patients”. *Europace* (2015) 17, ii76–ii82.
- [70] OUWERKERK W, VOORS AA AND ZWINDERMAN AH. “Factors Influencing the Predictive Power of Models for Predicting Mortality and/or Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure”. *JACC Heart Fail*. 2014 Oct;2(5):429-36.
- [71] WU L, JIANG Z, LIC C AND SHUB M. “Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: A systematic review”. *Int J Cardiol*. 2014 July 1; 174(3): 857–860.

- [72] GALINIER M, PATHAK A, FOURCADE J, *ET AL.* “Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure”. *Eur Heart J.* 2000; 21:475–82.
- [73] PAGANI M, FURLAN R, DELL’ORTO S, *ET AL.* “Simultaneous analysis of beat to beat systemic arterial pressure and heart rate variabilities in ambulatory patients”. *J Hypertens* 1985;3:S83 – 5.
- [74] FURLAN R, GUZZETTI S, CRIVELLARO W, *ET AL.* “Continuous 24-h assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects”. *Circulation* 1990;81:537 – 47.
- [75] ADAMOPOULOS S, PONIKOWSKI P, CERQUETANI E, *ET AL.* “Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients—effects of physical training”. *Eur Heart J* 1995;16:1380 – 6.
- [76] CASOLO G, BALLI E, FAZI A, GORI C, FRENI A, GENSINI G. “Twenty-four hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease”. *Am J Cardiol* 1991;67:1154 – 8.