

Sensor de variabilidade da frequência cardíaca como preditor de descompensação da insuficiência cardíaca e terapia de ressincronização cardíaca

Heart rate variability sensor as a predictor of heart failure decompensation and cardiac resynchronization therapy

Pedro Henrique Azeredo Bastos R. da Cunha¹, Luciana Lima Couto de Carvalho², Antonio da Silva Menezes Junior³

Resumo: A insuficiência cardíaca é a via final comum à maioria das doenças cardiovasculares, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Em 2007 foi a causa mais frequente de internações por doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a atividade neuro-hormonal previne o resultado cardiovascular. A variabilidade da frequência cardíaca é uma medida indireta do tônus autonômico e serve como forma de prever a possibilidade de morte súbita cardíaca e não súbita. A variabilidade da frequência cardíaca tem sido proposta não só para prever a falência cardíaca grave, mas também para conduzir o tratamento e talvez antecipar o diagnóstico da insuficiência cardíaca agudamente descompensada. A melhora clínica do paciente com insuficiência cardíaca após terapia de ressincronização cardíaca demanda algum tempo, independentemente da melhora rápida dos parâmetros ecocardiográficos, sugerindo ser o remodelamento cardíaco reverso um processo dinâmico e que deve ser aguardado após a terapia de ressincronização cardíaca. Neste trabalho é feita revisão bibliográfica complementada com a análise do prontuário de uma paciente com insuficiência cardíaca submetida a terapia de ressincronização cardíaca, demonstrando que há melhora ecocardiográfica rápida mas que a melhora clínica se dá após algum tempo do implante do ressincronizador cardíaco. Conclui-se que o remodelamento reverso necessita, em alguns casos, de maior espaço de tempo após o implante do ressincronizador cardíaco para que haja resultados clínicos, os quais podem não ocorrer ainda que haja melhora da fração de ejeção ao ecocardiograma.

Descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca; Frequência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca; Estimulação Cardíaca Artificial.

Abstract: Heart failure is the final common pathway for most cardiovascular diseases, being one of the most important current clinical challenges in healthcare. In 2007 it was the most frequent cause of hospital admissions for cardiovascular diseases in the Brazilian Public Healthcare System. In patients with heart failure, neurohormonal activity prevents cardiovascular outcome. Heart rate variability is an indirect measure of autonomic tone and serves as a way to predict the possibility of sudden and non-sudden cardiac death. Heart rate variability has been proposed not only as a predictor of severe heart failure, but also to conduct treatment and eventually anticipate the diagnosis of acute decompensated heart failure. The clinical improvement of patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy takes some time regardless of the rapid improvement in echocardiographic parameters suggesting that reverse cardiac remodeling is a dynamic process that takes time after cardiac resynchronization

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

1. Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia, GO, Brasil. 2. Graduanda em Medicina pela PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brasil. 3. Doutor em Cardiologia, professor adjunto I do Departamento de Medicina da PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Correspondência: Antonio da Silva Menezes Junior. Departamento de Medicina – Setor Universitário – Av. Universitária, s/n – Área 4 – Goiânia, GO, Brasil – CEP 74605-220
E-mail: a.menezes.junior@uol.com.br

Artigo submetido em 11/2014 e publicado em 12/2014.

therapy. This study reviewed the literature and evaluated the records of a patient with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy demonstrating that there is rapid echocardiographic improvement but that clinical improvement occurs sometime after the implantation of a cardiac resynchronizer. In conclusion, in some cases a longer time is required after cardiac resynchronization for the clinical outcomes of reverse remodelling to be observed, which is not always the case, despite ejection fraction improvements at the echocardiogram.

Keywords: Cardiac Resynchronization Therapy; Heart Rate; Heart Failure; Artificial Cardiac Pacing.

Epidemiologia

A insuficiência cardíaca, é a via final comum à maioria das doenças cardiovasculares, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Em 2007 a insuficiência cardíaca foi a causa mais frequente de internações por doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde (SUS). Em pacientes com insuficiência cardíaca, a atividade neuro-hormonal previne o resultado cardiovascular¹. É uma condição clínica de alta morbimortalidade e que acomete cerca de 23 milhões de pessoas no mundo, com aumento constante e progressivo de novos casos em decorrência do envelhecimento da população, causando maior número de internações hospitalares e gerando custos elevados para a saúde pública². As projeções indicam que em 2025 o Brasil terá a sexta maior população de idosos do planeta (15% da população total), o que provavelmente resultará na multiplicação dos casos de insuficiência cardíaca². Em 2009, segundo dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS)³, as doenças cardiovasculares representaram 10,97% (43.004) das internações hospitalares no estado de Goiás e 10,24% (1.139.140) das internações em todo o Brasil.

Caracterização da insuficiência cardíaca como síndrome clínica

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado aporte sanguíneo para atender às necessidades metabólicas tissulares ou que faz esse aporte somente com elevadas pressões de enchimento^{1,4}. A insuficiência cardíaca pode estar presente em indivíduos assintomáticos, desde que os mecanismos de compensação consigam manter débito cardíaco adequado. Nesse estágio assintomático está em desenvolvimento a hipertrofia ventricular e a dilatação cardíaca, elementos que definem o remodelamento do coração. Quando esses mecanismos não são mais capazes de manter um débito cardíaco adequado, iniciam-se os sintomas, que, na maioria das vezes, ocorrem por redução do débito cardíaco

(insuficiência cardíaca com débito cardíaco reduzido) ou com débito normal ou elevado (insuficiência cardíaca de alto débito)^{1,5}.

A insuficiência cardíaca pode ser clinicamente dividida em: anterógrada, aquela em que predomina o aumento de pós-carga com sintomas de cansaço, hipotensão, redução do débito urinário, palidez e pele fria e úmida; e retrógrada, em que o aumento da pré-carga é predominante, resultando em congestão pulmonar da insuficiência cardíaca esquerda e/ou congestão sistêmica da insuficiência cardíaca direita^{1,5}.

São manifestações da insuficiência cardíaca congestiva esquerda: tosse seca, dispneia progressiva (inicialmente aos esforços e em fases mais avançadas atingindo o repouso), ortopneia e dispneia paroxística noturna. Ao exame físico, podem ser encontrados estertores crepitantes em bases e, posteriormente, subcrepitantes, podendo atingir os ápices.

A insuficiência cardíaca congestiva direita tem como causa mais importante a insuficiência cardíaca congestiva esquerda, podendo também ser ocasionada por afecções pulmonares. Manifesta-se com edema de membros inferiores, dor ou desconforto em hipocôndrio direito, plenitude pós-prandial e aumento do volume abdominal. Ao exame físico, pode-se observar estase jugular a 45 graus, hepatomegalia e edema dos membros inferiores^{1,4}.

Abordagem do paciente com insuficiência cardíaca

Os sinais e sintomas são de grande importância para a suspeita clínica, mas possuem sensibilidade e/ou especificidade limitadas. Alguns exames são importantes para concluir o diagnóstico, caracterizar a etiologia e o grau de acometimento da doença, estabelecer prognóstico e propor terapêutica^{1,5}. Os testes laboratoriais devem incluir hemograma completo para avaliar anemia e doenças sistêmicas com manifestações hematológicas, ureia e creatinina para avaliação da função renal, eletrólitos, que avaliam os efeitos adversos da terapêutica com diuréticos e digitálicos, testes de função hepática, que avaliam o comprometimento desse

órgão, e sorologia para Chagas, que pode definir a etiologia da insuficiência cardíaca.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP), apesar de pouco específico, demonstra sobrecarga ventricular e auxilia no diagnóstico, de forma que valores > 400 tornam a insuficiência cardíaca provável¹. A radiografia de tórax é capaz de identificar congestão pulmonar, fazer diagnóstico diferencial ou complementar com demais afecções pulmonares, além de ser usada para calcular o índice cardiotorácico, que, se $> 0,5$, sugere cardiomegalia. O eletrocardiograma pode demonstrar a sobrecarga ventricular e sugerir a etiologia da insuficiência cardíaca conforme os achados do traçado, e, ainda, auxiliar na proposta terapêutica. A largura do QRS é um importante fator prognóstico independente e ajuda a identificar candidatos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC)¹.

Além dos já citados, um dos principais exames utilizados na abordagem da insuficiência cardíaca é a ecocardiografia, útil na confirmação diagnóstica e na avaliação da etiologia, do modelo fisiopatológico, do modelo hemodinâmico e do prognóstico, e que também ajuda a indicar possíveis alternativas terapêuticas¹. O parâmetro mais importante para quantificação da função sistólica do ventrículo esquerdo é a fração de ejeção, fundamental para diferenciar a insuficiência cardíaca diastólica da insuficiência cardíaca sistólica e para definir o tratamento¹.

Tratamento

O tratamento da insuficiência cardíaca baseia-se em abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Cada paciente terá uma adequação terapêutica aos tipos de sintoma e à classe funcional^{1,3}. Entre as opções farmacológicas destacam-se inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, antagonistas da aldosterona, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, digitálicos, antiarrítmicos, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários^{1,3}. Além do controle dietético, são alternativas não farmacológicas o tratamento cirúrgico, como revascularização miocárdica, valvoplastia, transplante cardíaco e colocação de dispositivos de estimulação cardíaca, entre os quais o marcapasso, a TRC e o cardioversor^{1,3}.

A TRC tenta corrigir disfunções eletromecânicas em pacientes com insuficiência cardíaca em estágios avançados. Alguns estudos, como *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION) e *Cardiac Resynchronization in Heart Failure* (CARE-HF), avaliaram os efeitos desse tipo de terapêutica e demonstraram aumento de sobrevida dos pacien-

tes acometidos. O primeiro foi um estudo randomizado que avaliou o benefício da TRC somente quando associada a implante de cardiodesfibrilador, sendo, portanto, limitado. O segundo, por sua vez, evidenciou melhora significativa dos sintomas em relação ao uso da TRC. Esses estudos demonstraram a importância da nova modalidade terapêutica, sem, no entanto, apresentar conclusões que possam ser generalizadas e aplicadas na realidade prática da insuficiência cardíaca^{6,7}. A TRC tornou-se, então, uma opção terapêutica adjuvante nos pacientes com distúrbios de condução e refratários à terapia medicamentosa otimizada⁸.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis, de 2007, recomendação I e nível de evidência A na escolha pela TRC são para pacientes em classe funcional III ou IV, com terapia medicamentosa otimizada, fração de ejeção $\leq 35\%$, ritmo sinusal e duração do complexo QRS > 150 ms ou QRS entre 120 ms e 150 ms, com comprovação de dissincronia por método de imagem². A TRC melhora a classe funcional, a capacidade de exercício e a qualidade de vida, e reduz as internações e a mortalidade^{8,9}.

Apesar dos benefícios comprovados da TRC, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes não respondem a essa terapêutica, o que leva à necessidade de adotar critérios de seleção adicionais para identificar os que serão beneficiados com o procedimento⁸. Diversas técnicas ecocardiográficas têm sido investigadas para avaliação, quantificação e localização de dissincronias interventricular e intraventricular, bem como para orientação e otimização da TRC, com o objetivo de reduzir a taxa de pacientes não respondedores ou melhorar seus sintomas e a qualidade de vida. O papel exato da ecocardiografia para essa indicação, no entanto, ainda não foi estabelecido^{1,8}. Recentemente, os investigadores do estudo *Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy* (PROSPECT) concluíram que nenhuma medida ecocardiográfica isolada pode ser recomendada para melhorar a seleção de pacientes candidatos à TRC¹⁰. A avaliação ecocardiográfica antes do implante de marcapasso biventricular consiste, preferencialmente, em confirmar a presença de deterioração da função ventricular esquerda, avaliar a presença de dissincronias atrioventricular, interventricular e intraventricular, e avaliar as anormalidades estruturais associadas que possam dificultar o implante do marcapasso.

São critérios ecocardiográficos de melhora utilizados na avaliação dos pacientes submetidos a TRC: aumento da fração de ejeção, diminuição da regurgitação mitral, regressão do remodelamento ventricular caracterizada pela diminuição de pelo

menos 15% do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, e presença de sincronias atrioventricular, interventricular e intraventricular. As ondas E e A caracterizam a fase de enchimento rápido e a contração atrial, respectivamente⁸. A otimização do intervalo atrioventricular é recomendada quando a onda A do fluxo mitral não é identificada, quando as ondas E e A estão fusionadas ou quando a onda E é truncada pelo fechamento mitral⁸. Em portadores de ressincronizador cardíaco a programação adequada dos intervalos atrioventricular e interventricular pode resultar em benefícios decorrentes do funcionamento pleno do dispositivo e do melhor desempenho sistólico do ventrículo esquerdo¹¹.

Embora a importância da sincronia atrioventricular seja inquestionável, a necessidade de otimização do intervalo atrioventricular pela ecocardiografia Doppler é controversa, por indefinição quanto à abordagem ideal. Atualmente, muitos centros utilizam empiricamente configurações de intervalo atrioventricular entre 100 ms e 130 ms para TRC. Outros contam com algoritmos de otimização de intervalo atrioventricular com base em dados do eletrocardiograma para otimizar o atraso atrioventricular¹¹. Existem diversas maneiras ecocardiográficas de tentar atingir uma programação ideal do intervalo atrioventricular para melhor desempenho cardíaco promovido pela TRC. O método proposto por Ritter e o método iterativo utilizam o Doppler pulsátil no fluxo mitral e o Doppler pulsátil ou contínuo no fluxo aórtico para avaliar ejeção ventricular esquerda durante os ajustes do intervalo atrioventricular¹¹. O grupo de Ritter propôs sincronizar o término da contração atrial com o início da sístole ventricular, o que requer uma programação com intervalos atrioventriculares curto (aproximadamente 50 ms) e longo (entre 200 ms e 250 ms) para avaliar o impacto do enchimento diastólico final¹¹. O atraso atrioventricular foi determinado corrigindo-se o intervalo atrioventricular longo pela diferença do tempo no traçado do Doppler entre os intervalos longo e curto. O intervalo atrioventricular que resultou em melhor enchimento ventricular correlacionou-se com a melhora da aceleração endocárdica máxima determinada por um sensor posicionado no ápice do ventrículo direito para mensurar a função sistólica global¹¹.

O método iterativo é mais simples e começa com a programação do ressincronizador com intervalos atrioventriculares em geral longos, que são gradualmente reduzidos (por exemplo, a cada 20 ms) até aproximadamente 60 ms. O menor intervalo atrioventricular que permite a separação adequada das ondas E e A e o término da onda A

aproximadamente 40 ms a 60 ms antes do início do próximo QRS é considerado um atraso atrioventricular otimizado, correspondendo geralmente ao grau I do padrão de disfunção diastólica¹¹.

O *Multisite Stimulation in Cardiomyopathies* (MUSTIC) empregou o método de Ritter, enquanto o *Cardiac Resynchronization Therapy in Chronic Heart Failure* (MIRACLE) e o CARE-HF realizaram a avaliação pela característica do Doppler do fluxo mitral, o que resultou em melhor separação das ondas E e A, que caracterizam, respectivamente, a fase de enchimento rápido e a contração atrial¹¹. Com base nesses grandes estudos, a American Society of Echocardiography recomenda o uso do método de Ritter ou iterativo para a otimização da TRC¹¹.

O intervalo atrioventricular ótimo de um marcapasso é definido como o período que permite a conclusão da contribuição atrial para o enchimento diastólico, resultando em pré-carga favorável antes da contração ventricular. A necessidade de otimização do intervalo atrioventricular pela ecocardiografia Doppler é controversa, por indefinição quanto à abordagem ideal. Auricchio et al.¹² concluíram que, embora muitas vezes o ajuste do intervalo atrioventricular produza melhora hemodinâmica, a ressincronização intraventricular é o fator mais importante. A despeito da falta de validação, a otimização do intervalo atrioventricular foi utilizada nos grandes estudos, tendo sido avaliada por meio de Doppler transmitral. É difícil separar os benefícios da ressincronização combinada à otimização do intervalo atrioventricular da ressincronização isolada. Diante dessas informações, a otimização do intervalo atrioventricular é aconselhável após TRC, empregando-se o fluxo mitral, e periodicamente, no acompanhamento evolutivo do paciente^{11,13}. Sabendo-se que 20% a 30% dos pacientes submetidos a TRC não respondem de maneira satisfatória ao procedimento, os autores propuseram um estudo em que se avalia a otimização dos parâmetros ecocardiográficos (intervalos atrioventricular e interventricular) para a TRC, com o objetivo de observar a melhora clínica do paciente, de sua qualidade de vida e, até mesmo, de sua classe funcional. O estudo de Parro et al.¹¹ concluiu que o método Doppler (ou seja, a mudança dos parâmetros do ressincronizador baseada na eletrocardiografia) pode ajudar a encontrar o melhor intervalo atrioventricular, otimizando a pré-carga para aumentar o volume sistólico, seguindo o conhecido mecanismo de Frank-Starling. Assim, o efeito da modificação do ressincronizador (intervalos atrioventricular e interventricular) pode ser avaliado

na função diastólica, por meio da análise do fluxo mitral, diretamente pela mudança relativa do volume sistólico ou pela observação do fluxo aórtico. No entanto, ainda são necessários mais estudos para saber se a otimização pela eletrocardiografia oferece vantagem quando comparada ao intervalo atrioventricular fixo em termos funcionais ou clínicos e se a reprogramação do intervalo atrioventricular pode ser benéfica a longo prazo em pacientes não respondedores ao tratamento medicamentoso otimizado¹¹.

Variabilidade da frequência cardíaca

O sistema nervoso autônomo controla o sistema cardiovascular, fornecendo nervos aferentes e eferentes ao coração na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular¹⁴. A influência do sistema nervoso autônomo no coração depende de informações que partem, por exemplo, de barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador^{15,16}.

Esse controle do sistema nervoso está ligado à frequência cardíaca e à atividade reflexa barorreceptora. A partir das informações aferentes, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a frequência cardíaca, adaptando-se à necessidade de cada momento. O aumento da frequência cardíaca resulta da maior ação simpática e da menor ação parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto a redução da frequência cardíaca depende do predomínio da atividade vagal^{14,17,18}.

Alterações da frequência cardíaca, definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais^{14,19}. Alta VFC significa boa adaptação cardíaca, caracterizando um coração com mecanismos autonômicos eficientes. A baixa VFC, frequentemente, é indicador de adaptação anormal e insuficiente do sistema nervoso autônomo, resultando em mau funcionamento fisiológico do indivíduo²⁰.

Os índices de VFC são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R. Para análise da VFC no domínio do tempo, expressando resultados em unidades de tempo (milissegundos), mede-se cada intervalo RR sinusal durante determinado intervalo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão, mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos²¹.

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação de intervalos RR correspondentes em qualquer ponto no tempo são^{20,22-24}:

- a) SDNN – desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo, expresso em milissegundos;
- b) SDANN – desvio padrão das médias dos intervalos RR normais gravados a cada 5 minutos, expresso em milissegundos;
- c) SDNNi – média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expresso em milissegundos;
- d) rMSSD – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo, expresso em milissegundos;
- e) pNN50 – porcentagem dos intervalos RR adjacentes, com diferença de duração > 50 ms.

Outra possibilidade de processar intervalos RR no domínio do tempo é a partir dos métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou plot de Poincaré) os mais conhecidos. Os métodos geométricos apresentam os intervalos RR em padrões geométricos e várias aproximações são usadas para derivar as medidas de VFC a partir delas¹⁴.

O índice triangular é calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, que mostra o comprimento dos intervalos RR e a frequência em que cada um deles ocorreu nos eixos horizontal e vertical, respectivamente. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo e a largura da base desse triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR. O índice triangular pode ser calculado dividindo-se a área e a altura do triângulo^{17,21}. Esse índice tem relação com o desvio padrão de todos os intervalos RR e não sofre influência dos batimentos ectópicos e artefatos, os quais ficam fora do triângulo¹⁷.

O plot de Poincaré é um método para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e define um ponto no plot²⁵⁻²⁸.

Os métodos não lineares são os que predominam no sistema humano, que não pode ser descrito adequadamente por métodos lineares. Esses métodos têm se mostrado bons preditores de morbimortalidade clínica, mas necessitam de estudos mais complexos. Dentre os métodos não lineares utilizados para análise da VFC, destacam-se: análise de flutuação depurada de tendências, função

de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e expoente de Lyaounov^{17,29}.

Além de fatores como batimentos ectópicos e artefatos³⁰, outras condições, como transplantes cardíacos, presença de arritmias e marcapassos, produzem intervalos RR inadequados para avaliação da VFC, limitando o uso dessa ferramenta nessas condições. Também limitante para a análise da VFC é a presença de bloqueio atrioventricular, pois o impulso não é conduzido ao ventrículo de forma adequada, impossibilitando a análise dos intervalos RR³¹.

Atualmente, os índices da VFC têm sido utilizados para compreensão de diversas condições, entre as quais doença arterial coronária³²⁻³⁴, cardiomiopatia^{22,35}, hipertensão arterial^{36,37}, infarto do miocárdio³⁸⁻⁴⁰, morte súbita⁴¹, doença pulmonar obstrutiva crônica^{15,42}, insuficiência renal⁴³, insuficiência cardíaca⁴⁴, diabetes⁴⁵, acidente vascular encefálico⁴⁶, doença de Alzheimer⁴⁷, leucemia⁴⁸, apneia obstrutiva do sono⁴⁹, e epilepsia⁵⁰.

Variabilidade da frequência cardíaca, insuficiência cardíaca e terapia de resincronização cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a atividade neuro-hormonal previne o resultado cardiovascular. A VFC é uma medida indireta do tônus autonômico e serve como forma de prever a possibilidade de morte súbita cardíaca e não súbita. Tem sido proposta não só para prever a falência cardíaca grave, mas também para conduzir o tratamento e talvez antecipar o diagnóstico da insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

Em um estudo randomizado de 50 pacientes utilizando um dispositivo de TRC implantado, a VFC foi medida no modo de detecção atrial (VDD a 30 bpm) com o dispositivo ligado ou desligado. A VFC, medida como o desvio padrão da duração do ciclo atrial de todos os batimentos atriais detectados, foi 25% maior na TRC com o dispositivo ligado quando comparada ao braço TRC desligado, e 27% maior quando os pacientes estavam recebendo bloqueador beta-adrenérgico. Assim, no domínio do tempo, a VFC melhora com a TRC, o que provavelmente reflete mudanças em ambas as atividades simpática e parassimpática, com melhora da insuficiência cardíaca.

Em dispositivos Boston Scientific, a VFC é obtida por meio do desvio padrão das médias, avaliado em 5 minutos, podendo chegar até 288 em média, observado, por exemplo, em mais de uma semana de mensuração, representando o SDANN, como descrito anteriormente. Se a porcentagem intrínseca de batimentos for < 67% durante 24 horas, os dados para esse dia são des-

cartados. Usando o SDANN em 113 pacientes com insuficiência cardíaca, a TRC reduziu a frequência cardíaca média e aumentou o SDANN (de 69 ± 23 ms para 93 ± 27 ms) após 3 meses (Figura 1). Além disso, a falta de melhora da VFC pode ser indicador indireto de não respondedores à TRC.

A VFC pode ser plotada em cada frequência cardíaca durante um período de 24 horas, resultando em um gráfico. O tamanho normalizado de cada ponto é o número *footprint* (gráfico de marcas), que permite uma compreensão fácil do nível da VFC: “quanto maior, melhor” (Figura 2).

Em outro estudo de coorte, a VFC foi avaliada utilizando-se SDANN ou gráfico de marcas numa amostra de 842 pacientes submetidos a implante de dispositivo de TRC em acompanhamento de 11,8 meses. Um escore clínico foi obtido com base em duas semanas de dados de diagnóstico pós-implante (SDANN < 43 ms, com média de frequência cardíaca > 74 bpm). No estudo *Cardiac Resynchronization Therapy Registry Evaluating*

Counters - heart failure/Brady			Counters - heart failure/Brady		
04-SEP-2008 to 15-JAN-2009			14-FEB-2009 to 28-APR-2009		
Atrial	Percent	Since last reset	Atrial	Percent	Since last reset
Paced	0%	2.9 K	Paced	67%	4.9 M
Sensed	100%	14.2 M	Sensed	33%	2.5 M
ATR switches		1	ATR switches		0
Minimum duration		00:31 m:s	Minimum duration		00:00 m:s
Maximum duration		00:31 m:s	Maximum duration		00:00 m:s
Mode switch time		0%	Mode switch time		0%
PMT		2	PMT		0
Right ventricular			Right ventricular		
Right paced	88%	13.2 M	Right paced	97%	7.4 M
Tracked	100%	13.2 M	Tracked	31%	2.3 M
BV triggered	0%	1	BV triggered	0%	0
Device determined	0%	19.2 K	Device determined	69%	191.3 K
Right sensed	12%	1.8 M	Right sensed	3%	0
Left ventricular			Left ventricular		
Left paced	88%	13.2 M	Left paced	97%	7.4 M
Tracked	100%	13.2 M	Tracked	31%	2.3 M
BV triggered	0%	0	BV triggered	0%	0
Device determined	0%	19.2 K	Device determined	68%	5.1 M
Left sensed	12%	1.7 M	Left sensed	3%	199.3 K
Single or double PVCs		1.3 M	Single or double PVCs		176.0 K
Three or more PVCs		759	Three or more PVCs		0

Figura 1: Apresentação gráfica dos contadores de insuficiência cardíaca apresentados pela leitura telemétrica dos dados do marcapasso Boston Scientific.

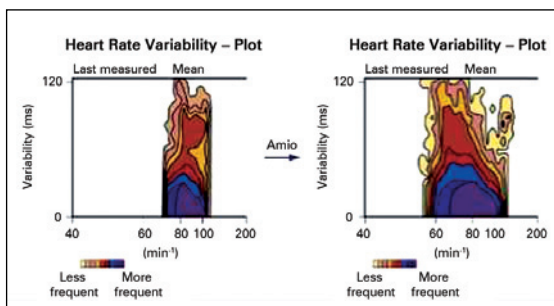


Figura 2: Variabilidade da frequência cardíaca e número de footprint (gráfico de marcas).

Patient Response with RENEWAL Family Devices (CRT RENEWAL), usando esse sistema de pontuação, os pacientes poderiam ser classificados como de riscos baixo, moderado e alto. Quando aplicado a um grupo separado de portadores de dispositivo de TRC nas coortes HF-VFC, esse sistema de pontuação previu com precisão o nível de risco de mortalidade (2,8%, baixa; 10,1%, moderada; e 13,4%, alta), dependendo dos tercís de sua pontuação.

Em dispositivos Medtronic, o SDANN é utilizado na medida a longo prazo da VFC. O algoritmo calcula a média do desvio padrão de 24 horas de duração do ciclo atrial intrínseco e exclui os dados do dia caso o percentual de estimulação atrial seja > 80% ou se um episódio de alta taxa atrial for detectado. A mudança no SDANN é comparada com uma média de evolução dos 6 meses anteriores. SDANN, frequência cardíaca noturna e nível de atividade foram utilizados para prever o resultado e para detectar hospitalização por insuficiência cardíaca em 397 pacientes. SDANN < 50 ms é preditor de mortalidade global (Figura 3).

Além disso, o valor absoluto do SDANN permaneceu baixo em pacientes que foram hospitalizados ou que vieram a falecer. O SDANN diminuiu de 76 ± 27 ms para 64 ± 26 ms em hospitalização, e a mudança foi evidente até 3 semanas antes do evento. Um algoritmo foi desenvolvido para a utilização do SDANN para prever a hospitalização (Figura 4). Em um limite de 200 ms/dia, a taxa de sensibilidade de 70% foi associada a 2,4 eventos falsos positivos por paciente-ano de acompanhamento, em média 16 dias antes do evento. A sensibilidade não é afetada pelo uso de bloqueio beta.

A VFC é limitada quando há alta porcentagem de estimulação atrial e durante taquiarritmias atriais, além do uso de determinados medicamentos.

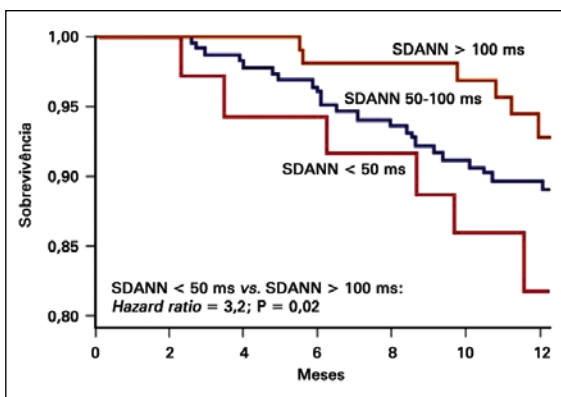


Figura 3: Curva de sobrevivência (curva de Kaplan-Meier) para todas as causas de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.

Hipóteses

A melhora clínica do paciente com insuficiência cardíaca após TRC demanda certo tempo, independentemente da melhora rápida dos parâmetros ecocardiográficos, o que sugere que o remodelamento cardíaco reverso é um processo dinâmico, que deve ser acompanhado tanto do ponto de vista clínico como ecocardiográfico, além do uso de sensores especiais, como o SDANN, após a TRC.

Metodologia e Resultado

Foi feita a análise do prontuário de uma paciente com insuficiência cardíaca submetida a TRC. Demonstrou-se que houve melhora ecocardiográfica acelerada, mas a melhora clínica ocorreu algum tempo após o implante de ressincronizador cardíaco.

Paciente com 65 anos de idade, do sexo feminino, com cardiopatia idiopática, apresentava, em maio de 2009, quadro clínico típico de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III e bloqueio de ramo esquerdo. A fração de ejeção pelo ecocardiograma transtorácico e pelo método de Simpson era de 31%. Nessa data, após implante de ressincronizador cardíaco e otimização medicamentosa, a paciente apresentou melhora dos sintomas (classe funcional I).

Em abril de 2013, a paciente persistia, clinicamente, em classe funcional I, com exames laboratoriais sem alterações, inclusive a medida do BNP, ao ecocardiograma com Doppler transtorácico com fração de ejeção de 73% e QRS de 120 ms. No entanto, em setembro de 2013, com a evolução do caso, durante avaliação telemétrica do sistema de estimulação, observou-se exaustão da bateria do ressincronizador cardíaco, apresentando ritmo de *backup* em VVI. Concomitan-

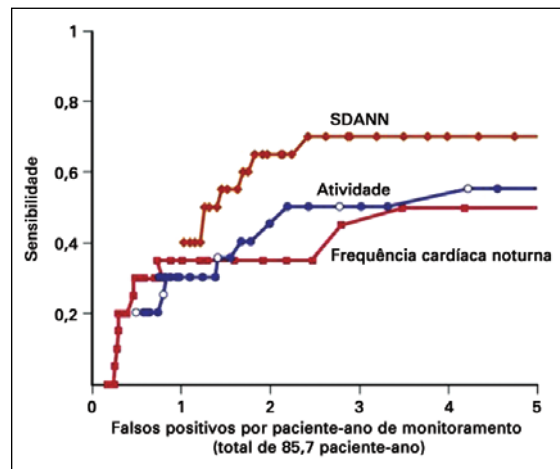


Figura 4: Comparação do desempenho detector para SDANN, frequência cardíaca noturna e atividade.

temente, os sintomas de dispneia aos mínimos esforços reapareceram, e a paciente retornou para classe funcional III. Os resultados dos exames laboratoriais apresentaram aumento do BNP ao ecocardiograma com Doppler transtorácico com fração de ejeção de 45%, observando-se, ao ele-

trocardiograma, padrão de bloqueio de ramo esquerdo e QRS > 150 ms.

Depois de realizada a troca do ressinchronizador, a paciente apresentou fração de ejeção de 73%, a despeito de pouca melhora clínica. A paciente foi acompanhada, demonstrando melhora somente de forma progressiva dos sintomas no decorrer de seis meses, ao voltar a classe funcional I e fração de ejeção de 62%. Em junho de 2014, o gráfico de porcentual ativo diário demonstrou melhora progressiva após a troca do ressinchronizador, estabilizando-se após cerca de seis meses. O SDANN também foi comparado, ratificando que, após a troca do ressinchronizador, a paciente apresentou pouca VFC, mesmo com melhora ecocardiográfica, mas após seis meses houve aumento significativo compatível com a melhora clínica. Após a troca do ressinchronizador, em 20 de setembro de 2013, o SDANN foi de 46 ms. Em 16 de junho de 2014, o SDANN foi de 116 ms. As Figuras 5 a 7 ilustram os dados relatados no caso clínico descrito.

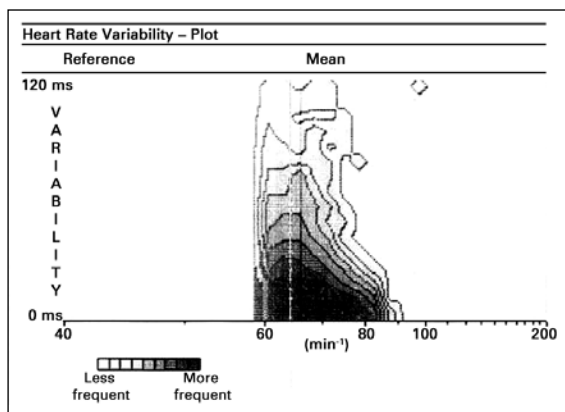


Figura 5: SDANN antes da troca do ressinchronizador.

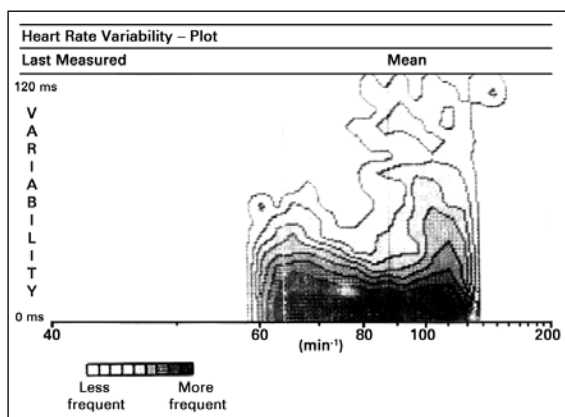


Figura 6: SDANN seis meses após a troca do ressinchronizador.

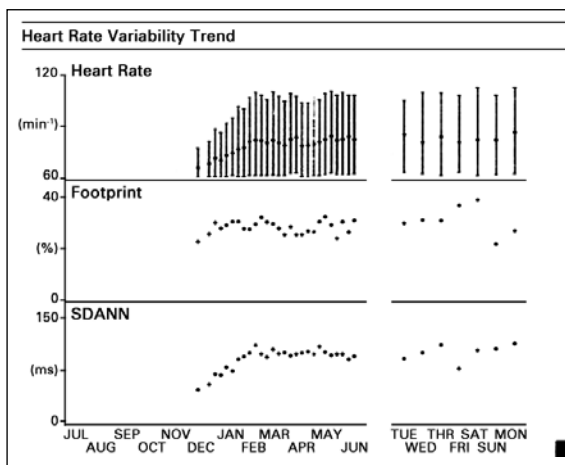


Figura 7: Dados da variabilidade da frequência cardíaca indicando melhora progressiva da insuficiência cardíaca.

Conclusão

O remodelamento cardíaco é o desarranjo da arquitetura do coração, que leva o paciente a exprimir a síndrome de insuficiência cardíaca. Fazem parte desse remodelamento distribuição de colágeno no miocárdio, perda de sua integridade e mudanças moleculares e celulares, expressas por hipertrofia e apoptose de miócitos, com alteração da composição, da massa, do volume e da geometria cardíaca.

A avaliação dos volumes ventriculares após TRC é importante no reconhecimento do remodelamento ventricular reverso, definido como a redução dos volumes diastólico e sistólico e melhora da fração de ejeção de ventrículo esquerdo. A identificação do remodelamento reverso pela ecocardiografia tem importância prognóstica, já que a resposta volumétrica tem apresentado bom valor preditivo de sobrevida livre de eventos e mortalidade.

Observa-se, no caso clínico relatado, que, mesmo após a troca do ressinchronizador, apesar do remodelamento reverso indicado por parâmetros ecocardiográficos, a paciente permaneceu sintomática, como verificado pela VFC, melhorando gradativamente por seis meses até estabilizar-se. Isso pode indicar que o remodelamento reverso demanda um tempo após a TRC para que haja resultados clínicos, não apenas mecânicos como demonstrado pela ecocardiografia.

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 Supl 1):1-71.

2. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa KS. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):392-8.
3. Portal da Saúde – SUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> [acesso em 11/2012].
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Supl 1):1-33.
5. Goldman L, Ausiello D. Cecil, tratado de medicina interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 399-411.
6. Kalil C, Nery PB, Bartholomay E, Albuquerque LC. Tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável e resincronização cardíaca: isolados ou associados? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006;21(1):85-91.
7. Martinelli Filho M. Terapia de resincronização cardíaca. *J Diag Cardiol.* 2008;38.
8. Veiga VC, Abensur H, Rojas SSO. O ecocardiograma na terapia de resincronização cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):441-5.
9. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):e210-e238.
10. Yu C, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) - study design. *Am Heart J.* 2005; 149:600-5.
11. Parro Júnior A, Ribeiro BC, Meneghini JAM, Sincos IC, Oliveira FF, Fontes ACF, et al. Otimização do marcapasso na resincronização cardíaca: importância da ecocardiografia. *Relampa.* 2012;25(2):107-16.
12. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1163-9.
13. Oliveira BG, Melendez JG, Ciconelli RM, Rincón LG, Torres AA, de Sousa LA, et al. [The Portuguese version, cross-cultural adaptation and validation of specific quality-of-life questionnaire - AQUAREL - for pacemaker patients]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):75-83.
14. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919.
15. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Ciênc Med.* 2002; 11(1):27-37.
16. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE 4th, et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 2):H709-18.
17. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
18. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Controle autonômico cardíaco durante a execução de atividade física dinâmica de baixa intensidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003;13(5 Supl A):S1-11.
19. Santos MDB, Moraes FR, Marães VRFS, Sakabe DI, Takashi ACM, Oliveira L, et al. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia-idade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003;13(3 Supl A):S15-24.
20. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):1-14.
21. Rassi Jr A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol.* 2000;8.
22. Bittencourt MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):388-96.
23. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens.* 2005;12(1):14-20.
24. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
25. Brunetto AF, Rosenguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte.* 2005; 11(1):22-7.
26. Smith AL, Reynolds KJ, Owen H. Correlated Poincaré indices for measuring heart rate variability. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2007;30(4):336-41.
27. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamics adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(2):72-80.
28. Makikallio TH, Tapainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):250-5.
29. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
30. Thuraingham RA. Reprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed.* 2006;83(1):78-82.
31. Hsiao HC, Chiu HW, Lee SC, Kao T, Chang HY, Kong CW. Esophageal PP intervals for analysis of short-term heart rate variability in patients with atrioventricular block before and after insertion of a temporary ventricular inhibited pacemaker. *Int J Cardiol.* 1998;64(3):271-6.
32. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Stei nmeyer B, Rich MW, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):463-7.
33. Takashi ACM, Novais LD, Silva E, Sakabe DI, Oliveira L, Milan LA, et al. Avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis e coronariopatas. *Rev Bras Fisioter.* 2005;9(2):157-64.

34. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability which an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J*. 2002;143(5):808-13.
35. Limongelli G, Miele T, Pacileo G, Di Salvo G, Calabro P, Ancona R, et al. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93(1):117-8.
36. Novais LD, Shakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(3):207-13.
37. Karas M, Larochelle P, LeBlanc RA, Dubé B, Nadeau R, Champlain J. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):97-104.
38. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, Infusino F, Niccoli G, Lamendola P, et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(1):76-80.
39. Pecyna MB. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 4:283-7.
40. Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romeu Filho LJM, Nóbrega ACL. Disfunção parassimpática, variabilidade de frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):193-7.
41. Kudaiberdieva G, Gorenek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7 Suppl 1:68-70.
42. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borgui-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):35-41.
43. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*. 2008;21(1):45-52.
44. Silva VJD, Januário EM. Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):21-6.
45. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
46. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg*. 2005;105(1):39-42.
47. Zulli R, Nicosia F, Barroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):3125-9.
48. Nevruz O, Yokusoglu M, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Baysan O, et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leucemia, assessed by heart rate variability. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(2):121-6.
49. Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. 2008;23(2):226-31.
50. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(6):377-84.