

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO PREDITOR DE
MORTALIDADE CARDÍACA APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

ANDERSON WINÍCIUS DOS SANTOS GOMES DE SÁ
ERALDO BARBOSA DOS SANTOS NETO
LETÍCIA SAMPAIO GONÇALVES PORTO

RECIFE

2024

PARTICIPANTES DA PESQUISA

Anderson Winícius dos Santos Gomes de Sá

Estudante do 12º período do curso de Medicina

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; Recife, Brasil;

Telefone: (81) 97915-0061 / E-mail: anderson_ruandrs@hotmail.com

Eraldo Barbosa dos Santos Neto

Estudante do 10º período do curso de Medicina

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; Recife, Brasil;

Telefone: (81) 98837-1177 / E-mail: eraldobarbosan@gmail.com

Letícia Sampaio Gonçalves Porto

Estudante do 11º período do curso de Medicina

Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; Recife, Brasil;

Telefone: (88) 99726-7999 / E-mail: leticiasgporto@gmail.com

Rafael Alessandro Ferreira Gomes

Capitão Médico Cardiologista da Força Aérea Brasileira

Doutor e Mestre em Ciências da Saúde – Universidade de Pernambuco

Telefone: (81) 99296-1987 / E-mail: rgomesrecife@gmail.com

Cláudia Viana Henriques

Mestre em Saúde Materno-Infantil - IMIP

Docente da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (81) 99132-7561 / E-mail: cvhclaudia@fps.edu.br

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO PREDITOR DE
MORTALIDADE CARDÍACA APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para a
obtenção de grau de Bacharel em Medicina
pela Faculdade Pernambucana de Saúde.

Orientador: Rafael Alessandro Gomes

Co-Orientadora: Cláudia Henriques

ANDERSON WINÍCIUS DOS SANTOS GOMES DE SÁ
ERALDO BARBOSA DOS SANTOS NETO
LETÍCIA SAMPAIO GONÇALVES PORTO

RECIFE

2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: A variabilidade da frequência cardíaca consiste em um método não invasivo capaz de estratificar o risco de morte súbita cardíaca em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. Sabe-se que indivíduos com pouca variabilidade cardíaca apresentam desbalanço simpático-parassimpático e possuem, portanto, maior risco de desfechos cardiovasculares. No entanto, até o momento não se incorporou a avaliação rotineira de variabilidade cardíaca na prática clínica devido à incerteza na validade externa dos dados obtidos por metodologias e definições distintas. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão integrativa sobre a variabilidade da frequência cardíaca como preditor de eventos de risco cardiovascular em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. **MÉTODO:** Revisão integrativa baseada em uma busca do referencial teórico em dezembro de 2023 utilizando os descritores “*variabilidade de frequência cardíaca*” AND “*pós-infarto agudo do miocárdio*”. Utilizou-se a base de dados *MedLine* e *Google Scholar*, limitado a publicações dos últimos cinco anos, sem restrição de idioma. **RESULTADOS:** A variabilidade cardíaca pode estar reduzida no pós-infarto do miocárdio devido à desregulação autonômica. O uso de beta-bloqueadores nesses indivíduos foi benéfico e pode minimizar o risco de eventos adversos cardiovasculares. O desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais é o principal parâmetro da variabilidade cardíaca e está associado à morte por todas as causas e morte por origem cardiovascular, em especial quando esses níveis ficam abaixo de 50 ms. **CONCLUSÃO:** A variabilidade cardíaca é um método não invasivo que deve ser incorporado na prática clínica como preditor de desfechos cardiovasculares graves nos pacientes pós infarto agudo do miocárdio.

Palavras-chave (DeCS): *infarto do miocárdio; frequência cardíaca; fator prognóstico*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart rate variability is a non-invasive method capable of stratifying the risk of sudden cardiac death in patients post-acute myocardial infarction. It is known that individuals with low heart rate variability exhibit sympathetic-parasympathetic imbalance and therefore have a higher risk of cardiovascular outcomes. However, routine assessment of heart rate variability has not yet been incorporated into clinical practice due to uncertainty regarding the external validity of data obtained from different methodologies and definitions. **OBJECTIVE:** To conduct an integrative review on heart rate variability as a predictor of cardiovascular risk events in patients post-acute myocardial infarction. **METHOD:** Integrative review based on a theoretical framework search conducted in December 2023 using the descriptors "*heart rate variability*" AND "*post-acute myocardial infarction*". *MedLine* and *Google Scholar* databases were utilized, limited to publications from the last five years, with no language restrictions. **RESULTS:** Heart rate variability may be reduced post-acute myocardial infarction due to autonomic dysregulation. The use of beta-blockers in these individuals has been beneficial and may reduce the risk of adverse cardiovascular events. The standard deviation of the average of all normal RR intervals is the main parameter of heart rate variability and is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality, particularly when these levels fall below 50 ms. **CONCLUSION:** Heart rate variability is a non-invasive method that should be incorporated into clinical practice as a predictor of severe cardiovascular outcomes in patients post-acute myocardial infarction.

Keywords (DeCS): *myocardial infarction; heart rate; prognostic factor*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BF-VFC	Biofeedback Móvel da Variabilidade Cardíaca
CD	Capacidade de Desaceleração
CDI	Cardioversor implantável
CR6	Concorrência Respiratória 6
DeCS	Descritores em ciência da saúde
DPMNN	Desvio padrão do intervalo NN médio em divisões de tempo curtas
DPNN	Desvio padrão de todos os intervalos NN
ECG	Eletrocardiograma
ECMI	Exercícios continuados de moderada intensidade
EIAI	Exercícios intervalados de alta intensidade
EP	Ectopia Primária
FE	Fração de Ejeção
FRNI	Fatores de risco não invasivos
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supra de ST
MA	Mortalidade arritmica
MNA	Mortalidade não arritmica
MSC	Morte súbita cardíaca
PAF	Potência de alta frequência
PBF	Potência de baixa frequência
PFMB	Potência de frequência muito baixa
RMSSD	Raiz quadrada das diferenças quadráticas médias de intervalos NN consecutivos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURA 1. Fluxograma da Revisão de Literatura 11

QUADRO 1. Resumo das publicações selecionadas para análise 11

SUMÁRIO

•	INTRODUÇÃO	08
•	MÉTODO	10
•	RESULTADOS	10
•	DISCUSSÃO	17
•	DESAFIOS E LIMITAÇÕES	21
•	CONCLUSÃO	21
•	REFERÊNCIAS	22

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços expressivos no tratamento clínico da cardiopatia isquêmica, esta doença ainda representa a principal causa de morte no mundo, devido à maior prevalência de fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólica e envelhecimento. ^[1] Os pacientes que sofrem de infarto agudo do miocárdio (IAM) têm risco aumentado de morte súbita cardíaca (MSC) e seu manejo permanece um desafio.

Portanto, os pacientes pós-IAM com risco aumentado de eventos adversos devem ser identificados precocemente para garantir um acompanhamento rigoroso e uma intervenção terapêutica oportuna. ^[2, 3] Alguns estudos afirmam que a análise da variabilidade cardíaca (VFC), brevemente caracterizada como a variação fisiológica dos intervalos RR entre despolarizações sucessivas do nó sinusal, pode contribuir significativamente para a estratificação do risco de sobrevivência em doenças cardiovasculares, particularmente após IAM. Desse modo, constituindo uma ferramenta útil de medida não invasiva, de forma a avaliar a função autonômica do coração em diversas situações sem riscos adicionais ao paciente. ^[1, 4, 5, 6] Além disso, dispositivos que analisam automaticamente a VFC a partir de eletrocardiogramas (ECGs), e também de ondas de pulso, são amplamente utilizados nos últimos anos. ^[7]

A VFC é o fenômeno fisiológico da variação dos batimentos cardíacos. Mesmo em estados de repouso, ocorrem flutuações espontâneas nos intervalos entre dois batimentos cardíacos sucessivos. ^[8] Ela descreve a modificação complexa da frequência cardíaca pela coordenação de fatores autonômicos, respiratórios, circulatórios, endócrinos e mecânicos, podendo ser considerada um marcador indireto da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), refletindo o equilíbrio entre os sistemas nervosos simpático (SNS) e parassimpático (SNP), que permite uma visão relativamente superficial da estrutura complexa da conexão coração-cérebro. ^[2, 5, 6]

O SNP é responsável por 80% da VFC e o SNS é responsável pelos outros 20%. No entanto, em condições patológicas, a influência do SNS é significativamente maior. Essa hiperatividade simpática parece ser o gatilho básico para provocar alterações hemodinâmicas, arritmias e anormalidades metabólicas, o que induz ainda mais a morbidade e mortalidade por causa cardiovascular. ^[6]

Dessa forma, o desbalanço simpático-parassimpático, representado pela baixa variabilidade da frequência cardíaca, que reflete o aumento da modulação simpática e/ou parassimpática inadequada da frequência cardíaca, é um forte preditor de mortalidade em pacientes com doença coronariana. ^[9]

A VFC constitui mais do que uma simples variação dos intervalos RR, pois pode ser expressa por diferentes parâmetros usando métodos de medição no domínio do tempo, no domínio da frequência ou não lineares. Quatro parâmetros no domínio do tempo foram recomendados para avaliação da VFC pela Task Force da Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia, sendo eles o desvio padrão de todos os intervalos NN (DPNN), o índice triangular da VFC, o desvio padrão do intervalo NN médio em divisões de tempo curtas (DPMNN) e a raiz quadrada das diferenças quadráticas médias de intervalos NN consecutivos (RMSSD). A potência de baixa frequência (PBF), a potência de alta frequência (PAF) e a relação PBF/PAF representam os parâmetros derivados de frequência mais utilizados e endossados pelas diretrizes. ^[5]

Considerando a relação entre a variabilidade cardíaca, seus diversos parâmetros e o desbalanço simpático-parassimpático, os tratamentos que visam aumentar a VFC ganharam atenção. Como uma intervenção comportamental, o treinamento de biofeedback da variabilidade cardíaca (BF-VFC) ajuda os indivíduos a alterar processos fisiológicos, por exemplo, frequência cardíaca. ^[6]

O BF-VFC representa uma intervenção de treinamento respiratório que modifica a atividade de diferentes regiões cerebrais com efeitos benéficos documentados em estudos clínicos sobre marcadores autonômicos, níveis de estresse e ansiedade. ^[5] Sendo assim, aumenta as medidas da VFC e os aspectos do funcionamento psicológico, como o funcionamento cognitivo ou a regulação emocional no tratamento de doenças cardiovasculares. ^[6]

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa das evidências científicas mais recentes sobre a influência dos parâmetros da VFC como preditor de eventos adversos em pacientes após IAM, além do uso de técnicas para modular os parâmetros da VFC, objetivando um melhor desfecho cardiovascular. O conhecimento resultante deste estudo pode viabilizar o embasamento e o aprimoramento de futuras pesquisas.

MÉTODO

Para alcançar os objetivos propostos, foi utilizado como recurso metodológico uma revisão de literatura integrativa a partir de artigos científicos com base no protocolo PRISMA 2020. A aprovação ética não foi necessária por se tratar de um artigo de revisão. Para a busca de estudos relevantes foram utilizadas as bases de dados *PubMed/MedLine* e *Google Scholar*. As buscas foram realizadas em 7 de dezembro de 2023, restritas a artigos publicados entre 2018 até a data descrita anteriormente, sem restrição de idiomas. Foram empregados descritores em ciências da saúde (DeCS), suas derivações e traduções em inglês, assim como operadores booleanos. Os termos empregados foram (“*variabilidade de frequência cardíaca*” AND “*pós-infarto agudo do miocárdio*”). Foram considerados critérios de inclusão artigos originais completos, com enfoque no uso da variabilidade da frequência cardíaca como preditor de risco após infarto agudo do miocárdio. Como critérios de exclusão foram considerados estudos realizados em animais e artigos não disponíveis para leitura integral nas bases de dados escolhidas.

RESULTADOS

O resultado inicial das buscas nas bases de dados resultou em 102 artigos, utilizando como base os descritores (“*variabilidade de frequência cardíaca*” AND “*pós-infarto agudo do miocárdio*”). Na busca descrita, 99 publicações foram encontradas no *PubMed* e 3 no *Google Scholar*. Após uma revisão independente pelos três pesquisadores deste estudo, foram removidos 76 artigos por meio da filtragem manual pelo título. Por meio da filtragem manual pelo título e resumo e utilizando os critérios de inclusão e exclusão acima citados, foram removidos 9 dos 26 artigos restantes. Por fim, 3 publicações que não se encontravam disponíveis para leitura de forma gratuita também foram excluídas. Dessa forma, 14 artigos referentes ao objetivo proposto foram selecionados, lidos integralmente e utilizados para análise.

A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão narrativa. O Quadro 1 exibe os pontos principais descritos nos artigos analisados: autores principais, ano de publicação, título do artigo, objetivos do estudo e principais resultados.

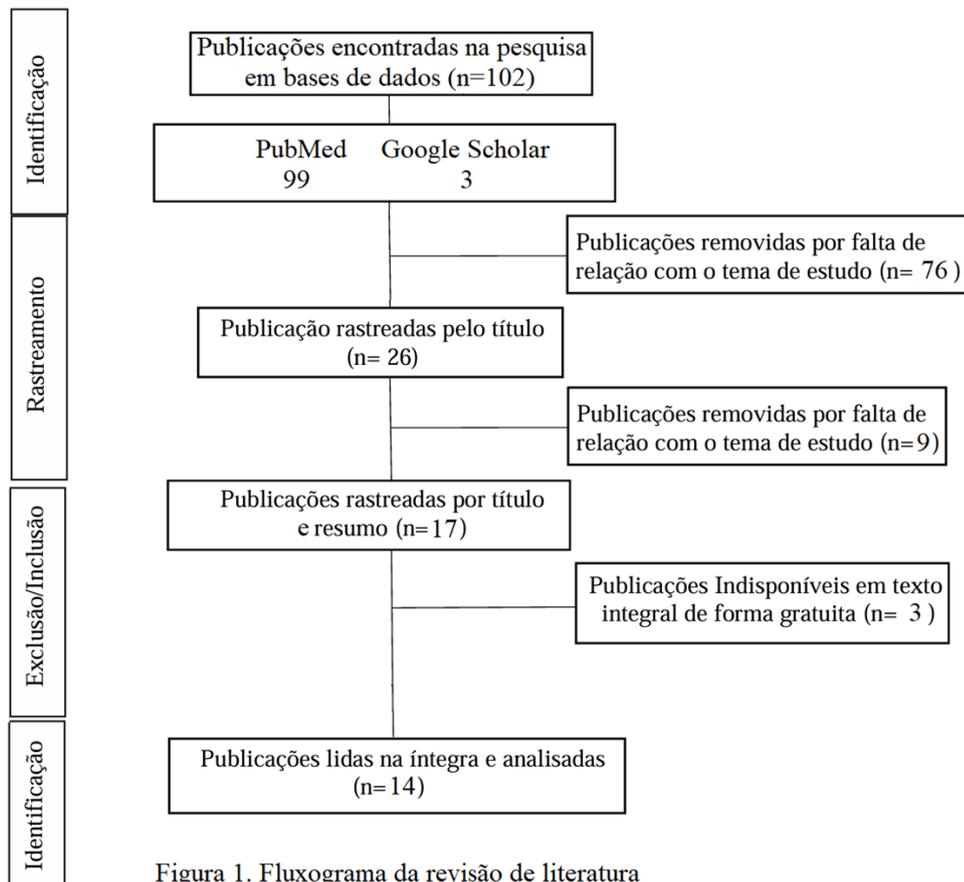


Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura

Quadro 1. Resumo das publicações selecionadas para análise

Autor/Ano	Título	Resumo
<i>Gañán-Calvo et al. (2018)</i>	Risk stratifiers for arrhythmic and non-arrhythmic mortality after acute myocardial infarction	Este estudo de coorte retrospectivo baseado na análise da base de dados do European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT) avalia a capacidade de estratificação de risco cardíaco de dois novos parâmetros de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC): Concorrência Respiratória 6 (CR6), que consiste na variabilidade RR sinusoidal de 6 batimentos cardíacos por ciclo respiratório, e Ectopia Primária (EP), sendo definida pela presença de contrações ventriculares precoces de qualquer etiologia. Esses parâmetros foram avaliados juntamente com a Capacidade de Desaceleração (CD) com o intuito de aprimorar a estratificação de risco e diferenciar risco de mortalidade arritmica (MA) e mortalidade não arritmica (MNA). Como resultados, foi observado que o CR6 é o único parâmetro que

		diferencia significativamente entre MA e MNA. Já a EP, embora relacionada com a atividade ectópica, não demonstrou capacidade prognóstica com MA, mas sim com MNA.
<i>Johnston et al. (2019)</i>	Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine	Esta revisão narrativa teve como objetivo rever o entendimento atual sobre a base fisiológica da variabilidade da frequência cardíaca, os métodos disponíveis para sua medição, o uso emergente da análise da VFC na medicina intensiva e as condições nas quais a variabilidade da frequência cardíaca se mostrou promissora como um potencial marcador físico de doença. Como resultados, aponta que a diminuição do DPNN, definido como desvio padrão das diferenças entre intervalos NN, e a resposta prejudicada da frequência cardíaca a um aumento na pressão arterial (sensibilidade dos barorreceptores) são preditores de mortalidade cardíaca em pacientes após infarto agudo do miocárdio. Também foi demonstrado que o uso de estatinas, antagonistas do canal de cálcio e catecolaminas tem efeitos variáveis na VFC em pacientes após IAM. No entanto, o uso do metoprolol, medicação da classe dos betabloqueadores, causa uma diminuição do parâmetro PBF nesses mesmos pacientes. Apesar do potencial da medição da VFC, o artigo afirma que tal prática ainda não se tornou parte da monitorização de rotina em cuidados intensivos devido aos fatores de confusão que podem influenciar a VFC presentes na UTI, como uso de ventilação mecânica e medicações utilizadas na terapia intensiva, além da falta de estudos considerando essas variáveis.
<i>Eser et al. (2020)</i>	Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial	O presente ensaio clínico randomizado avaliou os efeitos agudos e crônicos do exercício intervalado de alta intensidade (EIAI) e exercício contínuo de moderada intensidade (ECMI) na VFC e FC de repouso em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST) recente. Os resultados desse estudo demonstraram que os efeitos nos pacientes do grupo EIAI não foram superiores ao grupo ECMI na melhoria dos parâmetros da VFC, apresentando redução dos parâmetros de FC de repouso, PAF e PBF de forma aguda ou crônica. Já nos pacientes do grupo ECMI, foi observado uma elevação desses parâmetros, indicando o ECMI como uma estratégia mais benéfica para a recuperação autonômica pós-infarto.

<p><i>Wilkowska et al. (2019)</i></p>	<p>Heart rate variability and incidence of depression during the first six months following first myocardial infarction</p>	<p>Este estudo de relato de caso teve como objetivo avaliar a mudança durante o período de 6 meses em um dos parâmetros no domínio do tempo da VFC, a DPNN, em pacientes após o primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM), de acordo com a presença ou não de depressão. A população estudada foi composta por 22 pacientes internados em um centro de referência terciário em cardiologia após o primeiro evento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de depressão. Dessa forma, 8 pacientes compuseram o grupo com depressão e 14, o grupo sem depressão. Como resultados, foi observado que o valor de DPNN foi significativamente menor no grupo com depressão durante o 3º-5º dia e no 3º mês de acompanhamento, o que indica maior disfunção autonômica nesses pacientes. Além disso, também foi observado um aumento gradual mais lento do parâmetro DPNN nesse grupo. Nenhuma diferença foi observada 6 meses após o IAM. Dessa forma, este estudo conclui que a presença de depressão após IAM está associada com uma redução importante do DPNN e ao aumento mais lento desse parâmetro durante pelo menos 3 meses, apoiando o conceito que a depressão aumenta o distúrbio autonômico após IAM por um período mais longo.</p>
<p><i>Hayano & Yuda (2019)</i></p>	<p>Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability</p>	<p>Essa revisão narrativa aborda as armadilhas causadas pela estrutura fundamental antiga, que liga os componentes de baixa e alta frequência às divisões do sistema nervoso simpático e parassimpático de forma simplificada, muitas vezes incompatível com o conhecimento atual. Entre os problemas identificados, estão a variabilidade nas metodologias de medição, a influência de fatores externos como betabloqueadores, atividade física, estresse e postura, e a falta de protocolos bem definidos e uniformes, comprometendo a confiabilidade do resultado. Apesar de suas limitações, o artigo aponta a VFC como uma medida válida da função autonômica, com potencial de se tornar cada vez mais fiel e imparcial em pesquisas futuras.</p>

<p><i>Brinza et al. (2021)</i></p>	<p>Measuring Heart Rate Variability in Patients Admitted with ST-Elevation Myocardial Infarction for the Prediction of Subsequent Cardiovascular Events: A Systematic Review</p>	<p>Esse estudo de revisão sistemática objetivou investigar a variabilidade cardíaca como fator de risco para eventos cardiovasculares adversos após infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST). A seleção dos estudos foi realizada nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane, sendo incluídos 9 artigos para a análise final. Como resultados, foi observada a associação dos níveis significativamente mais baixos dos parâmetros de tempo e frequência (DPNN e RMSSD) com mortalidade por todas as causas ($p < 0,001$). Os pacientes falecidos apresentavam valores mais baixos de PAF e mais elevados de PBF ($p < 0,001$), denotando um aumento do tônus simpático. Ainda em relação a mortalidade por todas as causas, foi demonstrado que uma relação PBF/PAF maior que 2 foi associado a boa sensibilidade, especificidade e um valor preditivo negativo, mas um baixo valor preditivo positivo, em comparação com $DPNN < 50$ ms, que apresentou melhor especificidade e valor de predição positivo, mas menor sensibilidade e valor de predição negativo. Já os pacientes que apresentaram morte súbita cardíaca dentro de 1 ano de acompanhamento apresentaram valores mais baixos de RMSSD, DPNN e PAF, mas uma relação PBF e PBF/PAF mais elevada, também refletindo um alto tônus simpático nos pacientes falecidos. Por fim, o estudo também afirma que o tratamento a longo prazo com betabloqueadores pode aumentar os parâmetros no domínio do tempo e da frequência (PAF), reduzindo a atividade do sistema nervoso autônomo simpático, melhorando assim os resultados clínicos.</p>
<p><i>Brinza et al. (2022)</i></p>	<p>The Usefulness of Assessing Heart Rate Variability in Patients with Acute Myocardial Infarction (Heart-V-AMI)</p>	<p>O artigo é um estudo coorte prospectivo e observacional realizado para investigar a eficácia da VFC como fornecedora de informações sobre a função autonômica e o risco de complicações em 200 pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio. A metodologia incluiu a coleta de dados do VFC utilizando dispositivos de monitoramento cardíaco, modelos de regressão linear e logística para associar o resultado com os desfechos clínicos, análise de sobrevivência, incluindo curvas de Kaplan-Meier e testes de log-rank, teste de significância estatística e análise de sensibilidade. O resultado mostrou que a baixa VFC está associada a piores desfechos clínicos, confirmando a utilização da VFC como ferramenta de estratificação de risco para esses pacientes. Além disso, destacaram a importância de novos métodos de avaliação da VFC, como a fotopletismografia com dispositivos de pulso.</p>

<p><i>Limmer, A., Laser, M. & Schütz (2021)</i></p>	<p>Mobile Heart Rate Variability Biofeedback as a Complementary Intervention After Myocardial Infarction: a Randomized Controlled Study</p>	<p>Esse estudo randomizado controlado teve como objetivo avaliar os efeitos e a viabilidade do Treinamento em Biofeedback Móvel da Variabilidade Cardíaca (BF-VFC) em pacientes após infarto agudo do miocárdio, avaliando as melhorias no parâmetro de DPNN e o bem-estar após 12 meses com a intervenção terapêutica. Esse treinamento consiste na combinação da respiração lenta e feedback sobre as alterações resultantes na VFC, o efeito desejado é de oscilações rítmicas da frequência cardíaca com amplitude multiplicada. Como resultados, o DPNN de curto prazo, a frequência respiratória e a frequência cardíaca, bem como o estresse crônico melhoraram significativamente após BF-VFC, enquanto nenhuma alteração significativa do DPNN foi encontrada no grupo controle. Por fim, o estudo confirma os efeitos benéficos do BF-VFC nos índices de VFC de curta duração e nos aspectos de saúde psicológica, mas não conseguem demonstrar efeitos nos índices de VFC de longa duração, especialmente o DPNN de longa duração como um fator de risco cardíaco independente.</p>
<p><i>Li, K., Rüdiger, H., & Ziemssen, T. (2019)</i></p>	<p>Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters</p>	<p>Esse estudo de revisão narrativa objetivou analisar as características dos estudos espectrais de VFC usando diferentes durações de janelas de tempo. Como resultados, foi destacado que na análise da VFC de longo prazo dos registros de ECG de 24 horas, o DPNN e todos os parâmetros do domínio da frequência foram associados à mortalidade, especialmente o PBF, sendo o preditor mais forte em um modelo multivariado. Dessa forma, a análise de VFC de longo prazo realizados nos estágios agudo, subagudo e crônico do infarto do miocárdio pode prever a mortalidade nesses pacientes. Também foi observado que o DPNN de um registro de ECG de 5 minutos pode prever a mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio, mas é inferior aos índices de VFC de longo prazo. Por fim, o estudo conclui que apesar das medidas de VFC de curto prazo serem boas preditores de risco, a análise de longo prazo deve ser preferida para a previsão de prognóstico, se aplicável.</p>
<p><i>Hayano et al. (2021)</i></p>	<p>Risk stratification after acute myocardial infarction by amplitude–frequency mapping of cyclic variation of heart rate</p>	<p>O estudo de coorte retrospectivo investigou se o poder preditivo do Acv para mortalidade pós-IAM poderia ser melhorado, considerando o efeito da gravidade da apneia do sono, que simula um maior risco de mortalidade diminuindo a amplitude da CVHR. A análise foi feita em 3 etapas. Primeiro, para investigar as associações entre a Acv, a gravidade da apneia do sono e a dessaturação de O₂, foram examinadas usando um banco de dados de polissonografias noturnas em 862 participantes, aprovado pelo conselho de revisão institucional da Fujita Health University, e pelo Comitê de Revisão de Ética da Universidade da Cidade de Nagoya. Na segunda etapa, para analisar a relação entre Acv e Fcv, foi utilizado uma grande amostra de ECG de 24 horas</p>

		do Mapeamento do Estado Alostático por Ambulatório Projeto Repositório de ECG (ALLSTAR), contendo 430.169 Holter, registrados dos pacientes por seus respectivos médicos para indicação clínica. Por fim, fizeram um estudo de coorte retrospectivo de um subconjunto de pacientes do Enhancing Recovery in Coronary, analisando mortalidade por todas as causas por 30 meses, com uma mortalidade de 6,5%. Este estudo indicou que o poder preditivo do Acv para mortalidade pós-IAM é melhorado considerando sua relação com a gravidade da apneia do sono estimada pelo Fcv.
<i>Hayano et al. (2021)</i>	Survival Predictors of Heart Rate Variability After Myocardial Infarction With and Without Low Left Ventricular Ejection Fraction	Este trabalho consiste em um coorte retrospectivo com o propósito de investigar se o preditor de sobrevivência da VFC e da dinâmica da FC depende da fração de ejeção após um IAM. Para este fim, foram estudados 687 pacientes pós-IAM, destes foram 147 com FE<35% e 540 com FE>35% acompanhados por 25 meses. No fim deste período, 23 (16%) do primeiro grupo e 22 (4%) do segundo foram a óbito. Preditores de risco foram calculados em todos os pacientes e divididos em 3 clusters independentes para prever mortalidade. Desta forma, foi possível concluir que a mortalidade em pacientes pós-IAM com FE reduzida é prevista pela redução da VFC e envolvimento do SNP. Já em pacientes com FE preservada é prevista pela combinação de preditores e sugere envolvimento do SNS.
<i>Triantafyllou et al. (2023)</i>	Risk assessment of post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction using 45-min short resting Holter electrocardiographic recordings	Este artigo de coorte prospectivo teve como foco avaliar o potencial dos fatores de risco não invasivos (FRNI) extraídas de Holter de curta duração (45 minutos) associado ao estudo eletrofisiológico para prever o risco de MSC em 99 pacientes pós-IAM com FE preservada. Destes pacientes, 24 foram passíveis de indução pelo estudo eletrofisiológico, sendo observado neste grupo uma menor VFC (avaliada pela DPNN). Não foi encontrada relação com outros FRNI, porém diabetes, história de IAMCSST e FE<50% também se associaram a possibilidade de indução pelo estudo eletrofisiológico. Com isso, conclui-se que o uso dos FRNI associado com outras medidas não invasivas pode se tornar um método de rastreio rápido de risco arritmico em pacientes pós-IAM com FE preservada.
<i>Liu, X., Xiang, L., & Tong, G. (2020)</i>	Predictive values of heart rate variability, deceleration and acceleration capacity of heart rate in	Este estudo de coorte prospectivo teve como objetivo investigar o potencial preditivo de MSC da VFC, desaceleração e aceleração da FC em 138 pacientes pós-IAM com FE ≥35%. Para este fim, foi utilizado o Holter 24h para estudo eletrocardiográfico dinâmico e realizado seguimento por mais de 24 meses desses pacientes. Dos 138 indivíduos, 10 apresentaram arritmias cardíacas súbitas, sendo observado nestes pacientes níveis mais baixos de DPNN, PFMB, CD e DRs anormais. Como conclusão, foi observado que a redução

	post-infarction patients with LVEF $\geq 35\%$	de DPNN, VLF, CD e DRs anormais são independentemente associados à MSC em pacientes pós-IAM com FE $\geq 35\%$. Além disso, ao se combinar parâmetros de DPNN, PFMB e CD, pode-se identificar um grupo de alto risco de arritmias malignas em pacientes pós-IAM, dentro do grupo de pacientes com FE preservada.
<i>Gatzoulis et al. (2019)</i>	Arrhythmic Risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study	Trata-se de um coorte observacional, prospectivo e multicêntrico com o objetivo de ponderar o potencial da avaliação de alto risco cardíaco pós-IAM em pacientes com FE $\geq 40\%$ com um método multifatorial de duas etapas. Esse método consiste na avaliação de presença de fatores de risco não invasivos em exame eletrocardiográfico, os FRNI, associados ao estudo eletrofisiológico para identificar pacientes que se beneficiariam de CDI. Participaram 575 pacientes, divididos em 3 grupos: sem FRNI e sem realizar estimulação ventricular programada (371 pacientes, nenhum evoluiu com eventos arrítmicos maiores); com FRNI e não induzível no estudo eletrofisiológico (111 pacientes, nenhum evoluiu com eventos arrítmicos maiores); e com pelo menos 1 FRNI e induzível no estudo eletrofisiológico (41 pacientes, 4 destes recusaram a colocação de CDI e indução, deste grupo 9 evoluíram com eventos arrítmicos maiores). Foi observado que a avaliação da VFC e outros marcadores autonômicos é eficaz para a estratificação de risco arrítmico desse grupo de pacientes. Além disso, os resultados sugerem que o estudo eletrofisiológico associado à presença de pelo menos 1 FRNI possui potencial na identificação de pacientes pós-IAM com FE $\geq 40\%$ de alto risco vascular que seriam favorecidos pelo uso de CDI. O algoritmo utilizado apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 93,8%, valor preditivo positivo de 22% e valor preditivo negativo de 100%.

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa reúne os estudos dos últimos cinco anos sobre o uso da variabilidade cardíaca como preditor de risco em pacientes após infarto agudo do miocárdio. Diante dos 14 artigos selecionados, foi analisado e constatado que as pesquisas encontradas apoiam a utilização da VFC nesse contexto, uma vez que a sua análise não traz riscos adicionais ao paciente, além da facilidade de obter os dados desejados e o seu potencial de estratificar os pacientes de alto risco nessa população. ^[6]

Uma das aplicações clínicas mais antigas da estratificação de risco cardiovascular decorrente da medição da VFC em pacientes com IAM é apresentada em um estudo publicado em 1987 envolvendo 808 pacientes. Nele foi observado que um valor de DPNN menor que 50 ms foi associado com um aumento de mortalidade em 4 vezes, quando comparado com pacientes com DPNN maior que 100 ms (34% e 9% respectivamente), durante um acompanhamento por 4 anos. ^[5]

Esse achado foi reiterado na atualidade pela revisão sistemática realizada por *Brinza et al.* ^[5], que reuniu todas as informações sobre a variabilidade cardíaca como fator de risco para eventos cardiovasculares após infarto nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane* até o ano de 2021. Em sua análise foi observada a associação de níveis mais baixos dos parâmetros de tempo e frequência (DPNN e RMSSD) como preditor de risco de mortalidade por todas as causas, com significância estatística. Esses dados são corroborados por outros estudos, entre eles o de *Johnston et al.* ^[4], que também aponta o parâmetro de tempo DPNN como importante preditor de mortalidade cardíaca após IAM.

Em se tratando de parâmetros de tempo e frequência, conforme *Brinza et al.* ^[5], o DPNN < 50 ms apresentou-se como o mais específico e com maior valor preditivo positivo para mortalidade por todas as causas, enquanto a relação PBF/PAF > 2 é o mais sensível e de maior valor preditivo negativo. Estas circunstâncias também se refletem em pacientes com morte súbita cardíaca dentro de 1 ano, que apresentaram valores de DPNN e PAF mais baixos além de PBF e PBF/PAF mais elevados, o que reflete um maior tônus simpático. Os autores também observaram que o tratamento a longo prazo com betabloqueadores pode aumentar os parâmetros no domínio do tempo e da frequência, reduzindo a atividade do SNS, melhorando assim os resultados clínicos.

Considerando a importância do DPNN evidenciada anteriormente, *Wilkowska et al.* ^[9] observaram que o transtorno depressivo maior aumenta o distúrbio autonômico após IAM por um período mais longo. Esse fato foi comprovado pelos achados de valores de DPNN mais baixos no grupo com depressão no início do estudo e durante os primeiros 3 meses. Além disso, também se observou a elevação mais lenta desse parâmetro durante o acompanhamento dos pacientes.

Já *Liu, X., Xiang, L., & Tong, G.* ^[10], apresentaram a relação de níveis mais baixos de DPNN, PFMB e CD como fatores independentes de morte súbita cardíaca em pacientes após IAM, incluindo aqueles com fração de ejeção preservada. Ademais, os autores também sugerem a combinação dos parâmetros citados anteriormente para identificar os pacientes com alto risco de arritmias malignas dentro desse grupo.

Com o intuito de aprimorar a estratificação de risco e diferenciar risco de mortalidade arritmica (MA) e mortalidade não arritmica (MNA), *Gañán-Calvo et al.* ^[11] investigaram na base de dados do European Myocardial Infarct Amiodarone, juntamente com a capacidade de desaceleração (CD), dois novos parâmetros de VFC: Concorrência Respiratória 6 (CR6) e Ectopia Primária (EP), sendo observado que o CR6 é o único parâmetro que diferencia significativamente entre MA e MNA. A importância de realizar tal distinção entre as causas de mortalidade é devido a identificação de pacientes dentro do grupo de FE preservada que se beneficiariam do implante de CDI, dado que as atuais diretrizes para a seleção de candidatos ao implante de CDI baseiam-se na baixa fração de ejeção ventricular esquerda e não fazem muita distinção entre MA e MNA, excluindo os pacientes com alto risco de mortalidade arritmica e fração de ejeção preservada. ^[1, 3, 11, 12]

Os estudos realizados por *Gatzoulis et al.* ^[12] e *Triantafyllou et al.* ^[3] confirmam a existência de pacientes com FE preservada com alto risco de mortalidade arritmica, que seriam favorecidos com intervenções precoces para evitar efeitos adversos, como o implante de CDI. Além disso, introduzem o uso de fatores de risco não invasivos (FRNI), obtidos na leitura do Holter, associados ao exame de estudo eletrofisiológico para identificar esse grupo de risco com mais acurácia. Dessa forma, os autores consideraram pacientes de alto risco de MA, mesmo com FE preservada, aqueles que apresentam pelo menos a presença de 1 FRNI e também alteração ao exame de estudo eletrofisiológico.

De forma paralela à análise da VFC como preditor de risco cardiovascular em pacientes após IAM, *Li, K., Rüdiger, H., & Ziemssen, T.* ^[8] investigaram a influência da janela de tempo utilizada para análise de VFC. Foi observado que os parâmetros DPNN e PBF foram excelentes preditores de mortalidade cardíaca na análise em janela de tempo de curto e longo prazo, o que permite a identificação de pacientes de alto risco sem atrasos. No entanto, os autores alertam

sobre a superioridade da análise de exames de longo prazo, sendo preferível a utilização destes quando aplicável.

Devido à preocupação da não padronização da análise de VFC, o artigo de *Hayano & Yuda* ^[7] alerta sobre várias fragilidades na avaliação da função autonômica por esse meio. Entre os problemas identificados, além da necessidade de padronização dos protocolos de análise, estão a variabilidade nas metodologias de medição e a influência de fatores externos, como betabloqueadores, atividade física, estresse e postura, e a falta de protocolos bem definidos e uniformes. Apesar das possíveis dificuldades, os autores ainda apontam a VFC como uma medida válida da função autonômica.

Tendo em vista a influência respiratória na variabilidade cardíaca, *Hayano et al.* ^[13] avaliaram a melhoria do poder preditor de mortalidade cardíaca da VFC ao se considerar a influência da apneia do sono na amplitude da CVHR (Acv), visto que tal condição também diminui esse parâmetro, tornando-se um elemento confundidor na avaliação de risco. Os autores concluíram que ao se considerar a presença e gravidade da apneia do sono, na avaliação da VFC, o valor preditivo do Acv é de fato aprimorado.

Partindo do mesmo princípio, *Limmer, A., Laser, M., & Schütz, A.* ^[6] investigaram o Treinamento em Biofeedback Móvel da Variabilidade Cardíaca (BF-VFC) em pacientes após infarto agudo do miocárdio. Esse treinamento consiste na combinação da respiração lenta e o feedback sobre as alterações resultantes na VFC, favorecendo oscilações rítmicas da frequência cardíaca com amplitude multiplicada. Contudo, o estudo confirma os efeitos benéficos do BF-VFC apenas no DPNN de curto prazo, na frequência respiratória, na frequência cardíaca e no estresse crônico em relação ao grupo controle, mas não foram observados efeitos benéficos nos índices de VFC de longa duração.

Da mesma forma, a influência de exercícios físicos na VFC também foi estudada. *Eser et al.* ^[14] compararam os efeitos agudos e crônicos do EIAI (exercício intervalado de alta intensidade) e do ECMI (exercício contínuo de moderada intensidade) na VFC de pacientes com IAM recente. Os autores evidenciaram a superioridade do exercício contínuo em relação ao intervalado, demonstrando o aumento significativo da VFC de forma mais sustentável nos

efeitos agudos e crônicos, destacando essa estratégia como uma forma positiva de recuperação autonômica pós-infarto.

Por fim, de acordo com os resultados do estudo realizado por *Brinza et al.* ^[2], a avaliação da VFC em pacientes com infarto agudo do miocárdio pode fornecer informações valiosas sobre a função autonômica e o risco de complicações. A VFC reduzida foi associada a piores desfechos clínicos, sugerindo que o monitoramento desta pode ajudar a identificar pacientes de alto risco e a orientar estratégias de tratamento. Além disso, *Hayano et al.* ^[1] mostraram que a VFC é um preditor significativo de sobrevivência em pacientes após um IAM, independente da FE ventricular esquerda, de forma que, quanto mais alta a VFC, melhores as taxas de sobrevivência.

DESAFIOS E LIMITAÇÕES

A VFC, embora seja uma ferramenta valiosa para entender a regulação autonômica, é sujeita a desafios e limitações que requerem atenção crítica. Fatores como artefatos na coleta de dados, influências respiratórias, medicações e métodos de análise podem introduzir distorções nos resultados da VFC. ^[7] Além disso, a complexidade da interpretação dos dados da VFC, enfatiza a necessidade de uma compreensão aprofundada dos contextos clínicos e das características individuais dos pacientes, como também a necessidade da realização de estudos mais robustos e mais padronizados. ^[5]

CONCLUSÃO

A análise da variabilidade cardíaca se mostrou extremamente útil como preditor de risco cardiovascular no paciente pós-IAM por avaliar o desbalanço simpático-parassimpático sem provocar nenhum risco adicional ao paciente. Os estudos analisados apresentaram a influência da VFC no contexto de pacientes com FE preservada, depressão e terapia intensiva, além de levar em consideração o papel das atividades físicas, medicações utilizadas e outras intervenções. Embora a análise da VFC apresente dificuldades, mais estudos padronizados podem evitar elementos confundidores em pesquisas futuras. É evidente a associação entre a

VFC e mortalidade cardíaca, novos infartos e outros eventos adversos cardiovasculares maiores. Dessa forma, conclui-se que a análise dos parâmetros da VFC, principalmente o DPNN, é um método não invasivo que deve ser incorporado na prática clínica como preditor de desfechos cardiovasculares graves nos pacientes pós infarto agudo do miocárdio, levando em consideração as possíveis influências externas nos parâmetros analisados.

REFERÊNCIAS

1. Hayano J, Ueda N, Kishihara M, Yuda E, Carney RM, Blumenthal JA. Survival Predictors of Heart Rate Variability After Myocardial Infarction With and Without Low Left Ventricular Ejection Fraction. *Front Neurosci.* 2021;15(January):1–10. DOI: 10.3389/fnins.2021.610955
2. Brinza C, Floria M, Covic A, Covic A, Scripcariu DV, Burlacu A. The Usefulness of Assessing Heart Rate Variability in Patients with Acute Myocardial Infarction (HeaRt-V-AMI). *Sensors.* 2022 May 1;22(9). DOI: 10.3390/s22093571
3. Triantafyllou K, Fragakis N, Gatzoulis KA, Antoniadis A, Giannopoulos G, Arsenos P, et al. Risk assessment of post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction using 45-min short resting Holter electrocardiographic recordings. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2023;28(6):1–10. DOI: 10.1111/anec.13087
4. Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *J Intensive Care Soc.* 2020;21(2):148–57. DOI: 10.1177/1751143719853744
5. Brinza C, Floria M, Covic A, Burlacu A. Measuring heart rate variability in patients admitted with st-elevation myocardial infarction for the prediction of subsequent cardiovascular events: A systematic review. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2021. DOI: 10.3390/medicina57101021

6. Limmer A, Laser M, Schütz A. Mobile Heart Rate Variability Biofeedback as a Complementary Intervention After Myocardial Infarction: a Randomized Controlled Study. *Int J Behav Med*. 2022 Apr 1;29(2):230–9. DOI: 10.1007/s12529-021-10000-6
7. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):1–8. DOI: 10.1186/s40101-019-0193-2
8. Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: Time window matters. *Front Neurol*. 2019;10(MAY):1–12. DOI: 10.3389/fneur.2019.00545
9. Wilkowska A, Rynkiewicz A, Wdowczyk J, Landowski J, Cubała WJ. Heart rate variability and incidence of depression during the first six months following first myocardial infarction. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1951–6. DOI: 10.2147/NDT.S212528
10. Liu X, Xiang L, Tong G. Predictive values of heart rate variability, deceleration and acceleration capacity of heart rate in post-infarction patients with LVEF $\geq 35\%$. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(6):1–8. DOI: 10.1111/anec.12771
11. Gañán-Calvo AM, Hnatkova K, Romero-Calvo Á, Fajardo-López J, Malik M. Risk stratifiers for arrhythmic and non-arrhythmic mortality after acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-018-28327-8
12. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: The PRESERVE EF study. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2940–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz260
13. Hayano J, Ueda N, Kishihara M, Yuda E, Watanabe E, Carney RM, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by amplitude–frequency mapping of cyclic variation of heart rate. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(3):1–7. DOI: 10.1111/anec.12825
14. Eser P, Jaeger E, Marcin T, Herzig D, Trachsel LD, Wilhelm M. Acute and chronic effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on heart rate and its variability after recent myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med [Internet]*. 2022;65(1). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.09.008>

15. Feigofsky S, Fedorowski A. Defining Cardiac Dysautonomia - Different Types, Overlap Syndromes; Case-based Presentations. *J Atr Fibrillation*. 2020 Jun 30;13(1):2403. DOI: 10.4022/jafib.2403. PMID: 33024503; PMCID: PMC7533131.
16. Lopes P, Oliveira M, André S, Nascimento D, Silva C, Rebouças G, et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Rev Neurociências*. 2014;21(04):600–3. DOI: 10.4181/rnc.2013.21.870.4p
17. Dos Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romêo Fo LJM, Da Nóbrega ACL. Disfunção Parassimpática, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Estimulação Colinérgica após Infarto Agudo do Miocárdico. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):193–9. DOI: 10.1590/s0066-782x1998000300011
18. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Jul 7;11(1):14042. DOI: 10.1038/s41598-021-93546-5. PMID: 34234251; PMCID: PMC8263555.
19. Tang M, He Y, Zhang X, Li H, Huang C, Wang C, Gao Y, Li Y, Kan H, Hu J, Chen R. The acute effects of temperature variability on heart rate variability: A repeated-measure study. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110655. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110655. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33358871.
20. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, de Carvalho TD, de Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2009;24(2):205–17. DOI: 10.1590/s0102-76382009000200018
21. Tang M, He Y, Zhang X, Li H, Huang C, Wang C, Gao Y, Li Y, Kan H, Hu J, Chen R. The acute effects of temperature variability on heart rate variability: A repeated-measure study. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110655. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110655. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33358871.
22. Li K, Cardoso C, Moctezuma-Ramirez A, Elgalad A, Perin E. Heart Rate Variability Measurement through a Smart Wearable Device: Another Breakthrough for Personal Health Monitoring? *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(24). DOI: 10.3390/ijerph20247146

23. De Toledo Ferraz Alves TC, Fráguas R, Wajngarten M. Depressão e infarto agudo do miocárdio. *Rev Psiquiatr Clin.* 2009;36(SUPPL. 3):88–92. DOI: 10.1590/S0101-60832009000900004

24. Martins NJN, Moraes EIM, Alves JG NR, Serra ACB, Santos MS. Effect of high-intensity interval training in individuals after myocardial infarction: a systematic review. *Concilium.* 2023;23(23):341–51. DOI: 10.53660/clm-2645-23u46