

Variabilidade de R-R no Infarto Agudo Anterior Após a Terapêutica Trombolítica

Sílvia H. C. Boghossian, Ivan G. Maia, Rubens Costa F^o, Paulo A. G. Alves
Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Avaliar os efeitos da trombólise sobre a integridade do sistema nervoso autônomo, em pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede anterior, através da determinação da variabilidade de R-R.

Métodos - Em 31 pacientes com infarto agudo de parede anterior, submetidos a terapêutica trombolítica (25 masculinos; idade 59 ± 14 anos), determinou-se por gravações de Holter de 24 h, as variabilidades de R-R. Utilizou-se um sistema de medidas algorítmicas, acoplado a um micro 286, determinando-se as flutuações de R-R durante ritmo sinusal e por períodos sucessivos de 5 min. Os resultados foram expressos como a média global de todos os períodos determinados, o desvio padrão da média de todos os períodos computados e a média dos desvios padrões dos intervalos processados. Valores inferiores a 50 ms dos desvios padrões das médias e das médias dos desvios padrões foram considerados anormais. Utilizou-se como critério de reperfusão a associação de um pico enzimático precoce de CKMB (≤ 12 h), com a redução em 50% ou mais no grau de supra desnível de segmento ST dentro da 1^a hora após o início da terapêutica trombolítica e o aparecimento de ritmo idioventricular acelerado dentro do mesmo período. Separaram-se os pacientes em reperfundidos (grupo 1; n: 16) e não reperfundidos (grupo 2; n: 15).

Resultados - Média de R-R: grupo 1 = 716 ± 84 ms (variações de 540 a 820 ms); grupo 2: 595 ± 115 ms (variações de 390 a 870 ms - $p < 0,01$). Desvio padrão de R-R: grupo 1 = 67 ± 19 ms (variações de 34 a 92 ms); grupo 2: 50 ± 14 ms (variações de 23 a 67 ms - $p < 0,01$). Variações de R-R inferiores a 50 ms: grupo 1 = 2 pacientes; grupo 2 = 5 pacientes. Média dos desvios padrões de R-R: grupo 1 = 44 ± 14 ms (variações de 26 a 65 ms); grupo 2: 39 ± 17 ms (variações de 19 a 69 ms - p : ns).

Conclusão - Pacientes com infarto agudo anterior beneficiados por trombólise química, apresentam maior variabilidade de R-R; esses resultados sugerem uma resposta mais adequada do sistema nervoso autônomo frente a patência vascular, havendo possíveis efeitos sobre o prognóstico.

Heart Rate Variability in Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction and Thrombolytic Therapy

Purpose - To analyse the effects of thrombolysis on the integrity of the autonomic nervous system, in patient with acute myocardial infarction (AMI) of the anterior wall, using the determination of the heart rate variability.

Methods - We prospectively evaluated the R-R variability of the 31 consecutive patients with anterior AMI submitted to coronary thrombolysis (625 males; mean age 59 ± 14 years) from Holter tapes. An algorithm in a 286 computer program was used for heart rate variability (HRV). With this system, R-R variations during sinus rhythm and for a five consecutive minutes periods was determined. The results were expressed as the mean of the total determined periods; the standard deviation of the mean of all determined periods and the mean of the standard deviation.

The reperfusion criteria was the early enzymatic rise of the CKMB activity levels (≤ 12 h) combined with a 50% or more reduction in the ST segment elevation within the first hour after thrombolytic therapy and the presence of an accelerated idioventricular rhythm at the same time.

The reperfused group (group 1 = 16 patients) and non-reperfused group (group 2 = 15 patients) were compared in terms of R-R variability.

Results - Mean R-R: group 1 = 716 ± 84 ms (540 - 820 ms); group 2 = 595 ± 115 ms (390 - 870 ms) - $p < 0.02$. SD of the R-R: group 1 = 67 ± 19 ms (34 - 92 ms); group 2 = 50 ± 14 ms (23 - 77 ms) - $p < 0.01$. HRV 50 ms: group 1 = 2 patients; group 2 = 5 patients. Means SD of the R-R: group 1 = 44 ± 14 ms (26 - 65 ms); group 2 = 39 ± 17 ms (19 - 69 ms) - p : ns.

Conclusion - Patients with anterior AMI and thrombolytic therapy demonstrate greater HRV; this finding suggested better integrity of the autonomic nervous system, with possible effects on prognosis.

Key-words: heart rate variability, myocardial infarction, thrombolysis

Palavras-chave: *variabilidade de R-R, infarto do mi-ocárdio, trombólise*

Arq Bras Cardiol, volume 59, nº 5, 365-368, 1992

Durante ritmo sinusal, observam-se flutuações fisiológicas dos ciclos R-R, conseqüentes a uma modulação imposta pelo sistema parassimpático. A determinação e quantificação das flutuações, expressas como “variabilidade de R-R(VRR)” têm sido utilizadas para avaliação da integridade do sistema nervoso autônomo cardíaco¹⁻³ Baixas variabilidades expressariam uma depressão do sistema parassimpático com conseqüente aumento da atividade simpática. Esta, por sua vez, exporia o miocárdio ventricular a uma maior vulnerabilidade, inclusive com diminuição do limiar fibrilatório. Assim, a determinação da VRR funcionaria como um índice na seleção de pacientes com maior risco de morte súbita. Diversos trabalhos da literatura⁴⁻⁷ têm confirmado esses postulados, indicando ser a VRR um importante índice independente, previsor de morte súbita em sobreviventes de infarto do miocárdio.

No presente estudo, tentamos avaliar através da determinação das VRR de pacientes com infarto agudo anterior, os efeitos da trombólise química sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco.

Métodos

Foi estudado um grupo de 31 pacientes, com infarto agudo anterior, internados em nossa Unidade Coronariana. Vinte e cinco pacientes eram do sexo masculino, idades variando de 45 a 74 (média de 59 ± 14) anos. Todos apresentavam critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico da condição⁸, sendo submetidos a terapêutica trombolítica. Em 21 pacientes foi utilizado como agente trombolítico a estreptoquinase e em 10, rTPA. O intervalo médio entre o início dos sintomas e da terapêutica foi de 180 ± 70 min. Nenhum paciente fazia uso de drogas com ação específica sobre frequência cardíaca. Utilizou-se como critério para o diagnóstico de reperfusão miocárdica, a associação de três parâmetros⁹: involução de J-ST em 50% ou mais na 1ª hora após o início da infusão da droga; pico enzimático de CKMB inferior a 12 h; presença de arritmias de reperfusão, entendidas como o aparcimento exclusivo de ritmo idioventricular acelerado¹⁰ Em função desses achados, os pacientes foram divididos em reperfundidos (grupo 1) e não reperfundidos (grupo

2). Através de um sistema algorítmico de leitura, acoplado a um micro 286, determinaram-se por gravações de Holter obtidas nas primeiras 24 h do IAM, as VRR dos 31 pacientes. O sistema de leitura determina os valores dos intervalos R-R normais por períodos sucessivos de 5 min. abandonando aqueles adjacentes a complexos QRS alargados e os intervalos que excedam $\pm 20\%$ dos imediatamente precedentes. Os resultados são expressos pela média global de todos os intervalos R-R analisados (média dos ciclos cardíacos); o desvio padrão das médias de todos os períodos avaliados (DP Md) e a média dos desvios padrões computados (Md DP). Determinou-se em cada paciente um período mínimo de 4 h diurnas e noturnas das VRR, sendo os resultados expressos globalmente. Consideraram-se como baixa VRR valores inferiores a 50 ms nos DP da Md¹¹ Para testar o sistema algorítmico utilizado, confrontamos os resultados obtidos no grupo de pacientes com IAM, separando-se os reperfundidos e os sem reperfusão miocárdica, com os observados em um grupo de 18 indivíduos não cardiopatas, com idades entre 20 e 40 anos, submetidos voluntariamente ao procedimento, com ecocardiogramas normais.

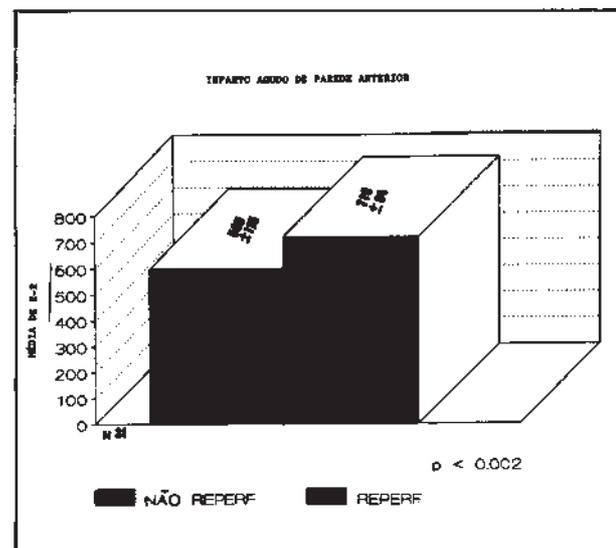


Fig. 1- Gráfico comparativo entre as médias dos ciclos cardíacos nos grupos não reperfundidos e reperfundidos.

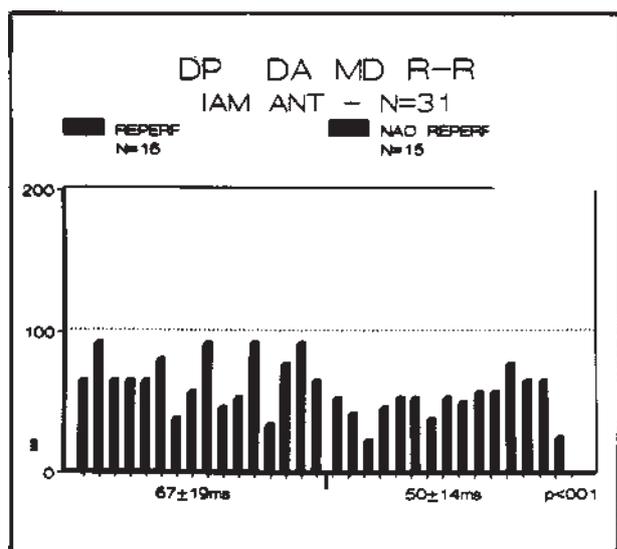


Fig. 2 - Gráfico comparativo das diferenças nos DP das médias dos intervalos R-R no grupo reperfundido e não reperfundido.

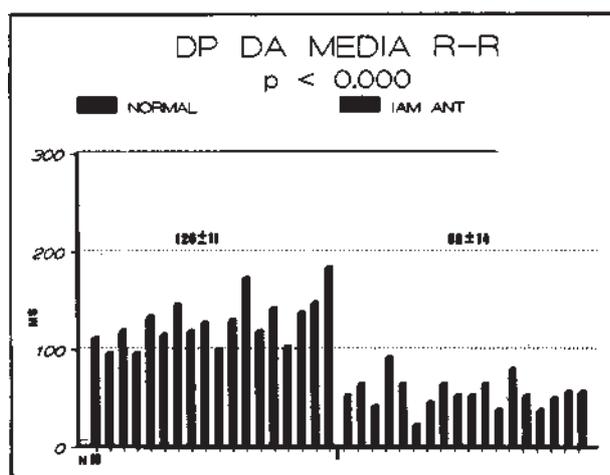


Fig. 3 - Gráfico comparativo entre as diferenças dos DP das médias dos intervalos R-R em um grupo de pacientes não cardiopatas e o grupo com IAM anterior. Detalhes no texto.

| Tabela I - Dados clínicos e resultados gerais dos pacientes | | | | | | |
|---|------|-------------------|-------|-----------|--------------|---------|
| Caso | Sexo | Trombo- lítico | Média | DP R-R | MD DP R-R | Efeitos |
| 1 | M53 | STK | 660 | 53 | 46 | NR |
| 2 | M61 | rTPA | 750 | 65 | 30 | R |
| 3 | M55 | STK | 420 | 42 | 65 | NR |
| 4 | M66 | STK | 820 | 92 | 65 | R |
| 5 | M58 | rTPA | 670 | 65 | 38 | R |
| 6 | M65 | STK | 510 | 23 | 19 | NR |
| 7 | M68 | STK | 510 | 46 | 23 | NR |
| 8 | M66 | STK | 810 | 65 | 42 | R |
| 9 | M72 | rTPA | 760 | 53 | 57 | NR |
| 10 | M74 | rTPA | 710 | 53 | 23 | NR |
| 11 | M54 | STK | 760 | 65 | 57 | R |
| 12 | M71 | STK | 630 | 38 | 30 | NR |
| 13 | M64 | rTPA | 640 | 80 | 34 | R |
| 14 | M49 | STK | 550 | 53 | 26 | NR |
| 15 | F53 | rTPA | 670 | 38 | 30 | R |
| 16 | F69 | rTPA | 730 | 50 | 34 | NR |
| 17 | M56 | STK | 620 | 57 | 30 | NR |
| 18 | M59 | STK | 560 | 57 | 26 | NR |
| 19 | M66 | STK | 710 | 57 | 26 | R |
| 20 | M67 | STK | 760 | 92 | 57 | R |
| 21 | M58 | STK | 870 | 77 | 69 | NR |
| 22 | M74 | STK | 590 | 46 | 26 | R |
| 23 | M59 | rTPA | 680 | 53 | 53 | R |
| 24 | M45 | STK | 770 | 92 | 57 | R |
| 25 | F53 | STK | 700 | 34 | 26 | R |
| 26 | M49 | STK | 660 | 65 | 65 | NR |
| 27 | M49 | STK | 640 | 65 | 42 | NR |
| 28 | M50 | STK | 790 | 77 | 53 | R |
| 29 | F57 | rTPA | 820 | 92 | 65 | R |
| 30 | M47 | rTPA | 390 | 25 | 27 | NR |
| 31 | M51 | STK | 620 | 65 | 38 | R |

Resultados

Em 16 pacientes (grupo 1) ocorreram sinais indicativos de reperfusão miocárdica e em 15 pacientes (grupo 2) os sinais observados não permitiram tal diagnóstico. A média global dos intervalos R-R analisados foi de 716 ± 84 ms (variações de 540 a 820 ms)

para o grupo 1 e de 595 ± 115 ms (variações de 34 a 92 ms) e para o grupo 2 - $p < 0,02$ (fig. 1). A média global dos DP da Md no grupo 1 foi de 67 ± 19 ms (variações de 34 a 92 ms) e no grupo 2 de 50 ± 14 ms (variações de 23 a 77 ms) - $p < 0,01$ (fig. 2). Dois pacientes do grupo 1 apresentaram VRR inferiores a 50 ms e 5 pacientes do grupo 2 mostraram achados semelhantes. A média global da Md DP para o grupo 1 foi de 44 ± 14 ms (variações de 26 a 65 ms) e para o grupo 2 de 39 ± 17 ms (variações de 19 a 69 ms) $p = ns$. A tabela I nos mostra os resultados individualizados. No grupo controle de não cardiopatas, a média global dos intervalos R-R analisados foi de 728 ± 138 ms (variações de 590 a 900 ms); a média global dos DP Md foi de 126 ± 11 ms (variações de 96 a 184 ms) e a média global da Md DP de 64 ± 13 ms (variações de 42 a 103 ms). Confrontando-se os valores dos DP Md deste grupo com os observados nos pacientes em que se obtiveram ou não sinais de reperfusão miocárdica, os resultados foram altamente significativos em ambos os grupos (fig. 3 - global).

Discussão

Diversos métodos têm sido utilizados para determinação da VRR: medidas diretas em traçados eletrocardiográficos de superfície; análise computadorizada usando-se programas específicos com métodos de medidas algorítmicas; análise espectral usando-se funções matemáticas que permitem separar os intervalos R-R em suas frequências características¹² A análise espectral parece ser o método ideal para determinação das VRR, no entanto, usando-se gravações tecnicamente adequadas e tendo-se o cuidado de correlacionar os momentos das determinações das VRR com a qualidade dos registros, pode-se obter resultados corretos usando-se mé-

todo algorítmico como demonstrado na literatura¹³⁻¹⁵. Assim, nossos achados expressam diferenças conseqüentes ao fenômeno da trombólise. As diferenças entre os ciclos médios ($p < 0,02$) do grupo 1 e 2, muito provavelmente refletem melhores condições elétricas do grupo reperfundido (fig. 1). DP Md funciona como índice sensível às flutuações de R-R, decorrentes de respiração, baro-receptores, termo-receptores e respostas locais. As diferenças observadas entre os dois grupos (fig. 2 - $p < 0,001$) sugerem a existência de uma maior depressão do sistema parassimpático no grupo não reperfundido. Não sabemos se tal estado persiste durante todo o processo evolutivo ou se é somente temporário, pois nossas determinações foram muito precoces, nas primeiras 24 h de evolução do IAM. No entanto, trabalho recente¹⁶ colocou em evidência a importância do IAM como fator de denervação autonômica em regiões miocárdicas abaixo da zona de necrose e cicatricial. Tecido denervado apresenta classicamente excesso de resposta a seus hormônios adrenérgicos ou colinérgicos. Assim, criam-se condições adversas ao miocárdio ventricular: depressão parassimpática levando a um conseqüente aumento da atividade simpática, denervação autonômica com tecido miocárdico hiperresponsivo aos hormônios adrenérgicos. Tal estado, associado à presença de zonas isquêmicas, representa substrato ideal para desenvolvimento de arritmias graves ou fatais, inclusive de gênes e fibrilatória, por baixa de limiar. A persistência durante a evolução do processo das condições anormais enumeradas, naturalmente produzirá nítida interferência sobre o prognóstico tardio da condição. Justifica-se portanto ser a VRR um dos índices importantes de prognóstico, pois o fator "modulação autonômica" é primordial como elemento protetor miocárdico (parassimpático) ou arritmogênico (simpático).

A Md DP nos define basicamente as diferenças de freqüências cardíacas em cada 5 min de medida. Representa índice especialmente reativo às mudanças de postura e a atividade. Assim, na população estudada, imobilizada no leito pelo processo agudo, a não significância entre os dois grupos encontra-se plenamente justificada.

A base de nossos resultados apoia-se na presença ou ausência de reperusão miocárdica. Utilizamos critérios não invasivos para definir e diferenciar os grupos. Embora saibamos que a forma mais adequada de avaliação seria a constatação anatômica da patência do vaso correlacionada com a região miocárdica comprometida, no caso a artéria descendente anterior, a combinação de critérios não

invasivos atingem níveis de sensibilidade de 100%, de especificidade de 90%, com valor preditivo positivo de 97% e negativo 100%⁹. Mesmo assim, seria natural impor restrições aos resultados, prosseguindo-se na avaliação até atingirmos um número mais expressivo de pacientes, permitindo uma avaliação estatística mais ampla.

Em resumo, nossos resultados sugerem a existência de benefícios da trombólise química sobre a interação autonômica cardíaca. Com o seguimento clínico dos pacientes, poderemos estabelecer se os achados representam um fato momentâneo no conjunto do processo ou sinal de uma evolução tardia comprometida e correlacionável com os achados.

Referências

1. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S et al - Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 1239-45.
2. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen J - Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 1292-9.
3. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P - New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiogram. *Br Heart J*. 1984; 52: 396-402.
4. Farel TG, Bashir Y, Cripps T et al - Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory, electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 687-97.
5. Singer DH, Martin GJ, Magid N et al - Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol*, 1988; S46-S55.
6. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland E - Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 714-7.
7. Malik M, Camm AJ - Heart rate variability. *Clin Cardiol*, 1990; 13: 570-6.
8. Schamroth L - The 12 Lead Electrocardiogram. London, Blackwell, 1989, p. 164.
9. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H - Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 44-9.
10. Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bar FW, Janssen JAH, Wellens HJJ - Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 231-5.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ - Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 256-62.
12. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA et al - Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 1985; 248: H151-H153.
13. McAreavey D, Neilson JMM, Ewing DJ, Russel DC - Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 1989; 62: 165-70.
14. Pipilis A, Flather M, Ormerod DM, Sleight P - Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 1137-9.
15. Martin GJ, Magid NM, Myers G et al - Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 86-9.
16. Mahmoud MT, Radtke NL, Heger JL et al - Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in human detected noninvasively using I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1519-26.