

Influência da Idade, Sexo e Doença Coronária sobre a Modulação Autônômica do Coração

Paulo Roberto Barbosa, José Barbosa F^o, Carlos Alberto Morais de Sá
Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Verificar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (V-RR) em função da idade, do sexo e da doença coronária (IC).

Métodos - A V-RR foi estudada no domínio do tempo (DT) e no da frequência (DF) em 107 pacientes, sendo 77 normais (grupo I) e 30 com IC (grupo II). Os sinais do eletrocardiograma (ECG) foram captados durante 300s, com os pacientes respirando naturalmente e sob respiração controlada (RC).

Resultados - Tanto no DF quanto no DT, as médias das variáveis foram, estatisticamente, mais baixas no grupo II em comparação ao grupo I ($p < 0,001$). As variáveis do DF tiveram reduções significativas com a idade, não demonstrando diferenças entre os sexos. Durante a RC, a energia concentrou-se entre 0,16 a 0,25Hz, com aumento significativo dos valores somente no grupo I.

Conclusão - A V-RR mostrou-se importante meio de avaliação da influência autônômica sobre o coração e sofre significativas alterações com a idade e presença de IC, não havendo diferenças em função do sexo. A manobra RC permitiu separar conspicuamente os dois grupos de pacientes.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, idade, insuficiência coronária

Effects of Age, Sex and Coronary Heart Disease on the Autonomic Modulation of the Heart

Purpose - To establish the influence of age, sex and the presence of coronary heart disease on heart rate variability.

Methods - The heart rate variability was studied in the time and frequency domain in 77 normal (group I) and 30 coronary heart disease patients (group II). The ECG was recorded during 300 seconds with the patients breathing at their spontaneous rate and at a rate between 10 and 15/minutes (0.16 to 0.25Hz).

Results - Both time and frequency domain variables were lower in group II than in group I. Energy content in spectral bands decreased with increasing age. No change was observed in relation to the patient's gender. During controlled breathing we found that in both groups the energy concentrated in the range of 0.17 to 0.25Hz but it only increased in group I.

Conclusion - Heart rate variability is an important tool for studying the influence of the autonomic system on heart rate modulation. These influence decreases with age and with the presence of coronary heart disease. The controlled breathing maneuver enabled us to precisely separate normal from coronary heart disease patients.

Key-words: heart rate variability, aging, coronary heart disease

Arq Bras Cardiol, volume 67 (nº5), 325-329, 1996

As alterações do controle autônômico do coração têm sido observadas em várias enfermidades¹⁻⁸ e a variabilidade da frequência cardíaca (V-RR), que é modulada pelo sistema nervoso autônomo, é freqüentemente utilizada para estratificar os pacientes com insuficiência coronária (IC), quanto ao risco de desenvolvimento de arritmias.

Tem-se demonstrado⁹ que a determinação dos valores

normais da V-RR, tanto no domínio do tempo (DT) quanto no da frequência (DF), representa importante área de estudos, uma vez que servirá de base para avaliar as alterações da V-RR, nas diversas doenças que, direta ou indiretamente, afetam o órgão central da circulação. Esses estudos reconhecem a importância de se cotejar os dados obtidos em função do sexo e idade, tendo em vista que o controle autônômico do coração sofre importantes alterações na dependência destas duas variáveis fisiológicas.

O presente trabalho tem por objetivo verificar as alterações da V-RR, em função da idade e do sexo, em pacientes comprovadamente normais e compará-las com as observadas nos pacientes com IC.

Métodos

Foram estudados 107 pacientes, 77 comprovadamente normais (grupo I) e 30 com IC (grupo II). Do grupo I, 40 pertenciam ao sexo masculino, e a idade variou de 32 a 83 (média $65,0 \pm 12,8$ e mediana 69) anos. A história clínica, exame físico, radiografia do tórax, eletrocardiograma (ECG) de repouso, exames laboratoriais de rotina não apresentavam alterações significativas e nenhum estava em uso de medicamentos que pudesse alterar a modulação autonômica do coração. Do grupo II, 18 pertenciam ao sexo masculino, e a idade variou de 34 a 80 (média $62,4 \pm 10,8$ e mediana 63,5) anos. Todos tinham história clínica e alterações do ECG de infarto do miocárdio (IM) e os traçados, para os estudo da V-RR, foram realizados 432 ± 75 dias após o IM. Oito pacientes eram diabéticos tipo 2 (não-insulino dependente) e 12 tinham hipertensão arterial de leve a moderada. Todos os medicamentos que pudessem alterar o estudo foram retirados e os pacientes foram mantidos com os antagonistas dos canais de cálcio, aspirina, inibidores da ECA, diuréticos e nitratos. Todos estavam em classe funcional I e II.

Os sinais de ECG foram obtidos com equipamento amplificador para ECG Lynx (Lynx Tecnologia Eletrônica Ltda, São Paulo) e analisados através do software ECGAR (Tecso - Tecnologia de Software Ltda, Rio de Janeiro) na derivação CM5 e utilizados eletrodos convencionais de sucção, de prata. Os sinais foram digitalizados à frequência de 240Hz e armazenados em disco rígido, para análise posterior.

Os sinais do ECG foram captados durante 300s, com o paciente em decúbito dorsal e respirando na sua frequência natural. Em 19 pacientes (11 do grupo I e 8 do grupo II) novo registro foi realizado sob respiração controlada (RC), a uma frequência entre 10 e 15 incursões/minuto ($0,16$ a $0,25$ Hz).

A análise da V-RR foi dividida em duas etapas: análise no DT e no DF. Para a análise DF, os intervalos RR normais foram interpolados linearmente e remostrados. O espectro de potência (EP) foi então gerado utilizando a transformada rápida de Fourier (FFT), sendo a média da série retirada, previamente. Empregou-se a janela de compensação de Hanning, com o objetivo de amenizar as descontinuidades dos extremos da série e evitar a geração de artefatos em frequências altas¹⁰. Os componentes de V-RR foram calculados nas faixas de 0,01Hz a 0,05Hz ou muito baixa frequência (MBF), de 0,05Hz a 0,15Hz ou baixa frequência (BF) de 0,15Hz a 0,40Hz ou alta frequência (AF). Para análise DT, foi utilizado o desvio-padrão dos intervalos RR normais (DP). A escolha deste parâmetro recaiu sobre o fato de que, enquanto cada variável DF representa a influência daquela faixa de frequência sobre a V-RR, o desvio-padrão, por outro lado, representa a variabilidade total.

A média e o desvio-padrão foram calculados para cada parâmetro DF e DT, nos grupos I e II, sendo os valores DF previamente transformados em seus logaritmos naturais (LnT). Todas as variáveis DF tiveram os histogramas de

frequência calculadas antes e após a transformação logarítmica, a fim de evidenciar as propriedades de assimetria de distribuição. Foi utilizado o índice de assimetria de Pearson (\underline{A}) para destacar a assimetria das distribuições. Valores do módulo de \underline{A} maiores de 0,15 foram tomados como indicadores de assimetria.

Cada variável DF LnT teve sua distribuição de probabilidade comparada à distribuição normal, através do teste qui-quadrado. As curvas de função de densidade de probabilidade Gaussiana (DPG) das variáveis DF LnT dos grupos I e II foram calculadas e sobrepostas, empregando-se, em seguida, o teste t de Student bicaudal para comparar as médias amostrais nesses grupos. A comparação das médias dos parâmetros DF LnT no grupo I, entre sexos diferentes, foi realizada utilizando o mesmo teste. A comparação dos desvios-padrão das distribuições amostrais dos parâmetros DF LnT foi realizada através do teste da variável F de Snedecor.

Para comparar a distribuição de indivíduos por faixa de idade entre os grupos I e II foi empregado o teste K-S.

A influência da respiração controlada sobre AF LnT foi analisada através do teste t de Student bicaudal pareado, tanto para o grupo I quanto para o II, antes e durante a manobra respiratória.

Para a análise do comportamento dos parâmetros de V-RR DT e DF LnT em função da idade foi utilizado o processo de ajustamento de uma função linear empírica (regressão linear) sobre a curva de variação de cada parâmetro com a idade. O ajustamento dos dados na reta de regressão foi calculado através do coeficiente de correlação linear de Pearson r , utilizando o teste de análise da variância para descartar a ausência de correlação. Exclusivamente neste aspecto, a variável DP foi analisada LnT. Nível de significância foi fixado em 0,01 para todos os testes.

Resultados

A média e o desvio-padrão da idade dos grupos I e II apresentaram valores estatisticamente semelhantes ($p=NS$). Quanto ao sexo, a distribuição nos dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=NS$). A comparação da distribuição de indivíduos por faixa etária, entre os dois grupos, não mostrou diferença em sua composição, com $p=NS$. Observamos, também, que as medianas, em ambos os grupos, identificavam uma concentração maior de indivíduos em idades mais avançadas, >60 anos. Os valores da V-RR, tanto nos pacientes do grupo I como nos do grupo II, quer no DT quer no DF, tiveram as suas distribuições, no histograma de frequência, desviadas para a esquerda. Os valores de \underline{A} foram de 0,7, 0,3 e 0,7 para AF, BF e MBF, respectivamente, no grupo I, e 0,4, 0,16 e 0,19, no grupo II. Assim, para os pacientes do grupo I, a AF, BF e MBF mostraram valores, respectivamente, de 70ms^2 em 31,8% dos pacientes, 90ms^2 em 24,7% e 200ms^2 em 40%. Para os pacientes do grupo II, esses mesmos valores foram encontrados, respectivamente, em 87%, 77% e 87%. No DT o DP, com valores <25ms, foi encontrado em 35,1% dos

pacientes do grupo I e em 81,3% dos do grupo II.

Comparando a média das variáveis AF LnT, BF LnT e MBF LnT, e os do DP, entre os pacientes dos grupos I e II, verificamos que esses valores eram significativamente diferentes, para todas as variáveis ($p < 0,001$). Entretanto, os desvios-padrão dos valores da AF LnT, BF LnT e MBF LnT, comparados, entre os grupos I e II, não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Desta forma, a função DPG, computada através das médias e desvios-padrão das variáveis AF LnT, BF LnT e MBF LnT, mostrou que as distribuições no grupo II sobrepunham-se na parte superior da cauda com as distribuições no grupo I e se separavam na parte inferior ($p < 0,01$).

Analisando a distribuição relativa de cada componente espectral, embora a potência total e suas frações LnT (AF, BF e MBF) fossem significativamente mais baixas no grupo II, a distribuição relativa destas frações era semelhante em ambos os grupos, ressaltando uma discreta redução do componente AF e aumento do componente BF, para o grupo II.

Analisando o comportamento das três variáveis no DF LnT em função da idade, pudemos observar, que, para o grupo I, houve uma diminuição significativa dos valores da AF LnT, BF LnT e MBF LnT com o aumento da idade, com r de -0,68, -0,63 e -0,48, respectivamente ($p < 0,01$ para todas as correlações). Para cada 10 anos, houve queda de 52,0% nos valores da energia em AF LnT, de 58,6% na BF LnT e de 39,4% na MBF LnT. Para os pacientes do grupo II, essa relação foi também significativa e os coeficientes de correlação foram de -0,57, -0,72 e -0,36, respectivamente ($p < 0,01$ para todas as correlações, exceto MBF LnT, onde $p = 0,05$). Assim, para cada 10 anos, houve queda de 65,3% nos valores de AF LnT, de 86,3% em BF LnT e de 33,2% em MBF LnT. Analisando o comportamento da variável DP LnT, verificamos que nos grupos I e II houve redução significativa dos valores com a idade, com r -0,60 e -0,56 ($p < 0,01$ para ambas as correlações), respectivamente. Para cada 10 anos, houve queda de 18,7% para o grupo I e 25,5% para o grupo II. Os coeficientes angulares das retas de regressão não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos para todas as variáveis do DT LnT e DF LnT, exceto para BF LnT, onde no grupo I os valores foram $-0,059 \pm 0,0084$ e no grupo II $-0,086 \pm 0,016$, com $p < 0,01$.

A influência do sexo sobre as variáveis só foi avaliada no grupo I. No DT, os valores do DP dos homens e das mulheres não foram significativamente diferentes. No DF o coeficiente angular e os intervalos de confiança das retas de regressão, que relacionavam idade versus variáveis do DF, não foram estatisticamente diferentes, quando estudados para cada sexo, separadamente.

Em 11 pacientes do grupo I e 8 do grupo II, analisamos as alterações do espectro de AF LnT antes e durante a RC, a qual era mantida por 2min em 10 a 15 incursões/minuto. Tanto no grupo I quanto no grupo II, o espectro de AF concentrou-se entre as frequências de 0,16 a 0,25Hz. Para o grupo I, o valor de AF LnT, aumentou significativamente ($p < 0,001$), passando de $4,9 \pm 1,4$ para $6,7 \pm 1,5$. Para o grupo II, os valores de AF LnT elevaram-se de $1,6 \pm 1,0$ para

$2,5 \pm 1,3$, apresentando um nível de significância inferior ao do grupo I, com $0,05 > p > 0,01$. Os valores de AF LnT no grupo I, antes e durante a RC, foram estatisticamente superiores ao do grupo II, com $p < 0,01$. Utilizando o valor de 65ms^2 , durante a RC, como ponto de corte entre os grupos, 100% dos pacientes do grupo II estavam abaixo deste valor enquanto 100% dos indivíduos do grupo I encontravam-se acima.

Discussão

Pela análise dos nossos resultados, podemos observar que a modulação autonômica do coração sofre importantes alterações em função da idade e da presença de IC. Embora a quantificação da modulação autonômica do coração, através das alterações da V-RR, seja um teste relativamente novo, tem-se demonstrado¹¹⁻¹⁷ que é capaz de estratificar os pacientes com IC, em especial após IM, quanto ao risco de desenvolver arritmias não fatais e fatais.

Em nosso estudo, os parâmetros analisados, tanto no DT quanto no DF, foram calculados através do registro do ECG de curta duração e optamos pelo tempo de 300s. Acreditamos que este tempo de registro seja bastante adequado, pois os estudos realizados por Bigger e col¹⁶ demonstraram que os resultados alcançados com os traçados de curta duração eram muito semelhantes aos obtidos a partir dos registros contínuos com 24h de duração.

Embora os valores da V-RR tenham um peso preditivo bem estabelecido¹¹⁻¹⁷, no período imediato após IM, permanecem, no entanto, dúvidas quanto a sua importância nos pacientes com IC crônica. Tem-se observado que, embora os valores, no DT e no DF, comecem a aumentar a partir da 2ª semana e se estabilizem no 3º mês pós IM, estes valores permanecem mais baixos do que os observados nos indivíduos normais, quando comparados com pacientes da mesma idade e sexo¹⁸. A necessidade de se analisar a V-RR em função da idade e sexo surgiu da observação de que estas duas variáveis fisiológicas, em especial a idade, exercem influência sobre o controle autonômico do coração¹⁸.

No presente estudo, pudemos constatar que, para o grupo I, o aumento da idade determinou diminuição de todas as bandas do EP. Assim, a cada 10 anos, observamos uma queda de 52,0% na faixa de AF LnT, 58,6% na de BF LnT e 39,4% na de MBF LnT, com r de -0,68, -0,63 e -0,48, respectivamente. No DT, a diminuição do DP LnT teve um índice de queda de 18,7% para cada 10 anos, com r igual a -0,60. Analisando os valores das variáveis em função do sexo, no DT e no DF, verificamos que os valores não foram diferentes, demonstrando que o comportamento da V-RR não depende desta variável.

Quanto à ação da idade sobre a V-RR, nossos resultados foram, até certo ponto, diferentes dos observados por Bigger e col¹⁸, uma vez que para as três variáveis do DF estes autores observaram que para cada 10 anos a queda foi de 10%, 22% e 12%, respectivamente. Esta diferença se deveu, fundamentalmente, às faixas etárias dos pacientes estudados. Assim, enquanto a faixa etária de nossos paci-

entes variou de 32 a 83 anos para os do grupo I e de 34 a 80 para os do grupo II, os pacientes de Bigger estavam dentro de uma faixa que ia de 40 aos 70 anos. Esses números demonstram não só a queda progressiva da modulação autonômica do coração com a idade, mas também, permitem separar, dentro de uma determinada faixa etária, os que apresentam risco maior de desenvolver arritmias graves. Assim, se os valores dessas variáveis estiverem significativamente mais baixos do que os esperados para uma determinada faixa etária, mesmo na inexistência de comemorativos de doença cardíaca, estes dados deverão ser cuidadosamente analisado e confrontados com outros fatores de risco. Como a queda da V-RR atinge seu valor mais crítico nas fases mais avançadas da vida, é provável que a perda progressiva do controle autonômico do coração, com o avançar da idade, possa, por si só, justificar alguns episódios de morte súbita em idosos com aparelho cardiovascular aparentemente normal.

Analisando as médias dos pacientes do grupo II, pudemos verificar que as variáveis analisadas, tanto no DF como no DT, foram significativamente mais baixas, quando comparados ao grupo I. Entretanto, nesse grupo as alterações com a idade foram semelhantes às observadas no grupo I, isto é, os valores dos coeficientes angulares das retas de regressão que correlacionaram idade, foram semelhantes exceto para BF LnT, onde no grupo II apresentou queda maior. Assim, os pacientes do grupo II, como os do grupo I, sofrem, com a idade, quedas semelhantes das variáveis do DF e DT, porém, com valores absolutos significativamente mais baixos ($p < 0,001$).

Para as três faixas do EP, pudemos verificar que valores $\leq 70\text{ms}^2$ para a AF, 90ms^2 para a BF e 200ms^2 para a MBF tiveram, respectivamente, uma sensibilidade de 87%, 77% e 87%, uma especificidade de 68,2%, 75,3% e 60% e acurácia total de 73,5%, 75,8% e 67,6%, na separação dos pacientes dos grupos I e II. Pela análise destes números, os valores de 70ms^2 para a AF e de 90ms^2 para a BF foram os de maior significado para separar esses grupos. Como a faixa de AF é modulada pelo vago e a de BF pelo vago e simpático, fica evidente que, tanto com a idade quando com a

presença de doença coronária, a disautonomia se faz, predominantemente, por diminuição da atividade vagal. No DT, o valor de 25ms apresentou sensibilidade de 81,3%, especificidade de 64,9% e acurácia total de 69,5%.

Os valores da sensibilidade e da especificidade para os 90ms^2 da banda de BF, para os pacientes do grupo II, foram próximo aos 120ms^2 , encontrados por Bigger e col¹⁹. Nos estudos realizados por esses autores, com registros de curta duração (5min), verificaram que o valor 120ms^2 do espectro de BF, era o melhor ponto de corte para identificar os pacientes com IC em alto risco para desenvolvimento de morte súbita, quando acompanhados por período de até dois anos. A diferença encontrada entre os valores do ponto de corte, por nós observados, e os encontrados por aqueles autores decorre, a nosso ver, da maior amplitude da banda BF por eles utilizada e da faixa etária mais ampla dos nossos pacientes, com a inclusão de casos com idades mais avançadas.

A perda maior da atividade vagal, nos pacientes do grupo II, ficou evidente quando o registro da V-RR era realizado com a RC. Assim, enquanto os valores da banda de AF concentrava-se e aumentava significativamente no grupo I, no grupo II ela não somente se concentrava, sem apresentar aumentos significativos. Observamos que o valor de 65ms^2 permitiu separar, de forma contundente, os dois grupos, durante a respiração controlada, apresentando sensibilidade, especificidade e acurácia total, de 100%, 100% e 100%, respectivamente. Acreditamos que este achado, não discutido por Bigger e col¹⁸, foi o marcador mais significativo de disautonomia em nossos pacientes.

Podemos concluir que a V-RR é importante meio para avaliação da influência dos sistemas simpático e parassimpático sobre o coração. Estes sistemas sofrem importantes alterações com a idade e com a presença de IC, não havendo diferenças significativas quando analisados em função do sexo. A manobra de RC demonstrou que as alterações provocadas na banda AF permitiram separar de forma conspícua os dois grupos de pacientes, evidenciando a redução da capacidade de resposta do coração doente.

Referências

1. Binkley PF, Eaton GM, Nunziata E et al - Heart rate alternans. *Ann Intern Med* 1995; 122: 115-17.
2. Kavachi I, Sparrow D, Vokonas PS et al - Decrease heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the normative aging data). *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-5.
3. Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa et al - Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1316-20.
4. Dougherty CM, Burr RL - Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 441-8.
5. Ryan SM, Goldberger AL, Ruthazer R et al - Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly persons with post prandial hypotension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 201-5.
6. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N et al - Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. *Circulation* 1993; 88: 92-100.
7. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P et al - Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
8. Saul JP, Arai Y, Berger RD et al - Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-9.
9. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee - Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-50.
10. Bendat JS, Piersol AG - Randon Data. Analysis and Measurement Procedures. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience Publication, John Wiley, 1986.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr et al - The Multi-Center Post-Infarction Research Group. Decrease heart rate variability and its association with increase mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
12. Odemuyiwa O, Malik M, Farrel T et al - Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-9.
13. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al - Risk stratification for arrhythmic events based

- on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
14. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC et al - Heart rate variability 24-hour electrocardiographic and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
 15. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T et al - Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-15.
 16. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al - Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
 17. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM et al - Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-36.
 18. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al - RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936-43.
 19. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM et al - The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.
-