

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares**

**ISQUEMIA SILENCIOSA E ARRITMIAS VENTRICULARES SÃO
PREDITORES INDEPENDENTES DE EVENTOS NO PÓS-INFARTO DO
MIOCÁRDIO DE BAIXO RISCO**

Tese de Doutorado

**Autor: Dário Celestino Sobral Filho
Orientador: Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi
Co-orientadores: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro
Dr. Ruy Silveira Moraes**

Porto Alegre, Junho de 2003

“O sábio não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é o que formula as verdadeiras perguntas.”
Lévi-Strauss

À minha mãe Alda,

À minha esposa Dora e aos meus filhos Mateus e Lucas.

Pela compreensão e afeto,

Dedico este trabalho

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroï, orientador da pesquisa, pela incentivo constante, pela confiança em nosso trabalho e pela sua orientação experiente e sensata.

Ao Dr. Ruy Silveira Moraes, co-orientador deste trabalho, pelo apoio técnico e científico, colaborando efetivamente em todas as fases de execução deste estudo e também pelas demonstrações de verdadeira amizade.

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, co-orientador deste trabalho, pelo apoio, incentivo e valiosas sugestões em todas as etapas deste estudo, desde a sua concepção inicial.

Ao físico Elton Ferlin, pela colaboração técnica e científica.

Ao Dr. Sérgio Tavares Montenegro responsável pelo Serviço de Coronariopatias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz de Recife pela ajuda na seleção e acompanhamento dos pacientes deste estudo.

À Dra. Sylvia Helena Araújo Lima médica-residente do Hospital Universitário Oswaldo Cruz de Recife pela ajuda no seguimento dos pacientes.

À Prof^a. Dr^a. Nadine Clausell, pelo apoio e incentivo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de realizar este Curso.

Aos funcionários do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio.

À Universidade de Pernambuco, pelo estímulo e pela oportunidade de aperfeiçoamento profissional.

Aos colegas da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco pelo incentivo e apoio, aceitando com benevolência as minhas freqüentes ausências.

Aos Diretores, aos colegas e aos funcionários do Hospital Universitário Oswaldo Cruz de Recife.

Enfim, a todos os amigos e familiares, pelo apoio, pelo incentivo, e pela amizade, que tornaram possível a realização deste estudo.

Abreviaturas

IAM	⇒ infarto agudo do miocárdio
VFC	⇒ variabilidade da frequência cardíaca
ECGD	⇒ eletrocardiografia dinâmica de 24 horas
FEVE	⇒ fração de ejeção ventricular esquerda
MR3D	⇒ mapa de retorno tridimensional
R _{med}	⇒ média de todos os intervalos RR normais
SDNN	⇒ desvio-padrão de todos os intervalos RR normais
SDANN	⇒ média dos desvios padrão dos intervalos RR normais, calculados em intervalos de 5 min
SDANN _i	⇒ desvio padrão da média dos intervalos RR normais, calculados em intervalos de 5 min
RMSSD	⇒ raiz Quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado dos intervalos RR
PNN50	⇒ porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes normais maiores do que 50 ms
P ₁	⇒ inclinação do pico de maior concentração de pontos.
P ₂	⇒ maior eixo longitudinal
P ₃	⇒ maior eixo transversal
MN	⇒ $P_1 \times P_2 \times P_3 \times 10^{-3}$
DP	⇒ desvio padrão
ESV	⇒ extra-sístoles ventriculares
TVNS	⇒ taquicardia ventricular não-sustentada
NYHA	⇒ New York Heart Association

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais da população estudada	15
Tabela 2. Principais achados da eletrocardiografia dinâmica.....	17
Tabela 3. Correlação entre os índices após transformação logarítmica das medidas.....	18
Tabela 4. Análise da reprodutibilidade das variáveis	19
Tabela 5. Influência das diversas variáveis na sobrevida livre de eventos	24
Tabela 6. Associação entre idade e dislipidemia	31
Tabela 7. Regressão logística para a ocorrência do evento	32
Tabela 8. Análise da associação entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e isquemia silenciosa.....	36
Tabela 9. Correlação entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e a carga isquêmica	37

Lista de Figuras

Figura 1. Reprodutibilidade da carga Isquêmica	20
Figura 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de acompanhamento....	22
Figura 3. Distribuição dos pacientes de acordo com os desfechos	23
Figura 4. Extra-sístoles ventriculares e sobrevida livre de eventos	25
Figura 5. Isquemia silenciosa e sobrevida livre de eventos	26
Figura 6. SDNN e sobrevida livre de eventos	27
Figura 7. Idade e sobrevidas livre de eventos	29
Figura 8. Antecedente de dislipidemia e sobrevidas livre de eventos	30
Figura 9. Distribuição da ocorrência das variáveis do modelo	33
Figura 10. Ocorrência de eventos segundo a presença das variáveis	34

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	I
LISTA DE TABELAS	II
LISTA DE FIGURAS	III
RESUMO	1
ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	5
MATERIAL E MÉTODOS	9
PROTOCOLO DO ESTUDO.....	9
ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA DE 24 HORAS.....	10
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA	11
RESULTADOS	14
PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA	14
ACHADOS DA ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA	16
EVOLUÇÃO DOS PACIENTES	21
ANÁLISE MULTIVARIADA	28
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	
ANEXO 1 - ARTIGO EM INGLÊS	57
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	101

RESUMO

Introdução e objetivo - Os métodos não-invasivos utilizados na estratificação de risco pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) têm mostrado baixo valor preditivo positivo quando estudados isoladamente. A possibilidade da Eletrocardiografia Dinâmica de 24 horas (ECGD) fornecer dados referentes a isquemia silenciosa (IS), arritmias ventriculares e modulação autonômica do coração pelo estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), levou o autor a empregar este método em pacientes acometidos de IAM com o objetivo de avaliar se estas três variáveis estariam relacionadas a presença de eventos desfavoráveis em evolução a médio prazo.

Material e Métodos – Foram selecionados 91 pacientes acometidos de um primeiro IAM não-complicado e realizados exames de ECGD de 24 h por dois dias consecutivos, antes da alta hospitalar. Os parâmetros pesquisados nos exames foram: isquemia silenciosa, identificação e quantificação de arritmias ventriculares e determinação dos índices de VFC pelos métodos do domínio do tempo e do mapa de retorno tridimensional. Foram considerados como desfechos: re-infarto, angina instável, taquicardia ventricular sustentada e morte.

Resultados – No seguimento médio de 27,7 meses (DP=15,45), 23 (25%) dos pacientes apresentaram eventos, sendo nove fatais. Os eventos foram mais freqüentes entre os pacientes que apresentaram extra-sístoles ventriculares ≥ 10 /hora ($p=0,01$) e também naqueles com IS ($p=0,02$). Em modelo de análise multifatorial, a presença de dislipidemia elevou o valor preditivo positivo dessas variáveis. Nenhum dos índices de VFC esteve significativamente relacionado ao surgimento de eventos.

Conclusões – Em pacientes pós-IAM de baixo risco, a presença de arritmias ventriculares freqüentes ou de isquemia silenciosa está relacionada a um prognóstico desfavorável. O estudo da VFC não mostrou utilidade na estratificação de risco destes pacientes.

Palavras-chaves: eletrocardiografia dinâmica, isquemia silenciosa, arritmia ventricular, variabilidade da freqüência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction and objective – The noninvasive methods used in post-acute myocardial infarction (AMI) risk stratification have been shown to have a low predictive value when studied in isolation. The possibility that ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM) may provide data on silent ischemia (SI), ventricular arrhythmias (VA) and autonomic modulation of the heart through the study of heart rate variability (HRV) led the present author to use this method in AMI patients with the aim of assessing whether these three variables could be related to the presence of unfavorable events in the medium term follow-up.

Methods – Ninety-one patients with a first, uncomplicated AMI were selected and submitted to AEM for two consecutive days prior to discharge from the hospital. The parameters studied in the examination were as follows: presence of SI, identification and quantification of VA and determination of the HRV indices by the time domain and three-dimensional return map methods. The following were regarded as outcomes: new AMI, unstable angina, sustained ventricular tachycardia and death.

Results – In the mean follow-up of 27.7 months (SD=15.45), 23 (25%) of the patients presented events, nine of which were fatal. Events occurred most frequently in the patients who presented ventricular premature contractions \geq (p=0.01) and also in those with SI (p=0.04). In the multifactorial analysis the presence of dislipidemia raised the positive predictive value of these variables. None of the HRV indices was significantly correlated with the occurrence of events.

Conclusions – In low-risk post-AMI patients the presence of frequent ventricular arrhythmias or silent ischemia is associated with an unfavorable prognosis. The study of HRV was not shown to be useful in the risk stratification of these patients.

Keywords – Ambulatory electrocardiographic monitoring; Silent ischemia; Ventricular arrhythmia; Heart rate variability

INTRODUÇÃO

As doenças isquêmicas do coração se constituem na principal causa de mortalidade no mundo atualmente. Nas últimas três décadas o esforço dedicado ao tratamento dessas doenças proporcionou o surgimento de novas terapias produzindo uma redução significativa da morbi-mortalidade. Entretanto, estes resultados ainda não são satisfatórios, considerando-se a taxa anual de mortalidade pós infarto agudo do miocárdio (IAM), fora da fase hospitalar, em torno de 3% a 5% (1). Como o maior risco de morte súbita e de ocorrência de eventos cardiovasculares situa-se nos primeiros 12 meses após o IAM (2), uma precisa estratificação de risco antes da alta hospitalar tem sido reconhecida há muito tempo como uma etapa crítica na otimização do manejo desses pacientes, tanto em termos de resultados individuais como também, em termos da relação custo-benefício das intervenções diagnósticas e terapêuticas. Desse modo, a procura de testes simples e não invasivos para a identificação de pacientes com maior risco de evolução desfavorável após o infarto agudo do miocárdio continua sendo objeto de permanente interesse.

Para os sobreviventes de IAM complicados por insuficiência cardíaca, isquemia recorrente, ou arritmias, existe pouca controvérsia sobre o papel de uma estratégia terapêutica agressiva, incluindo até o implante de um cardioversor-desfibrilador (3-5). Existe, entretanto, falta de consenso sobre a abordagem ótima e mais custo-efetiva para a avaliação pré-alta hospitalar de pacientes que tiveram um curso clínico sem complicações e estão assintomáticos. Assim, torna-se um desafio é identificar fatores de risco para eventos fatais e não fatais entre a maioria dos pacientes de risco

relativamente baixo pós-IAM na era atual, quando o prognóstico é consideravelmente melhor do que quando não se dispunha das terapias de reperfusão(2).

Os seguintes métodos não-invasivos têm sido utilizados para estratificação de risco pós-IAM: determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia ou por ventriculografia radioisotópica, pesquisa de potenciais tardios pela eletrocardiografia de alta resolução e a eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (ECGD) permitindo a detecção e quantificação de arritmias ventriculares e de isquemia silenciosa além da avaliação autonômica pelo emprego da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esses métodos, no entanto, quando estudados isoladamente, têm demonstrado baixo valor preditivo positivo (6-12). A possibilidade de se obter informações sobre diferentes parâmetros de função cardíaca (arritmias, isquemia e atividade autonômica) com o emprego de um único exame, tornou a eletrocardiografia dinâmica um atraente recurso não invasivo para auxiliar no diagnóstico e na estratificação de risco das principais cardiopatias.

A presença de ectopias ventriculares freqüentes (>10/hora), complexas ou apresentadas sob a forma de taquicardia não-sustentada, detectadas na ECGD de pacientes acometidos de IAM está relacionada a um pior prognóstico do que aqueles que não apresentam tais arritmias, especialmente quando associadas à disfunção ventricular esquerda (13-19). Como ambas as condições são fatores independentes de risco para morte súbita, os pacientes com essa associação são considerados como os de pior evolução em acompanhamento de sobrevivência em longo prazo (14,20,21).

Estudos realizados a partir da década de 80 indicaram que a presença de isquemia silenciosa na ECGD de portadores de angina do peito instável ou no pós-

infarto agudo do miocárdio aumentava significativamente o risco de novo evento coronário ou mesmo, de morte súbita cardíaca (22-33). No mais amplo desses estudos, Gill JB et al. (10) avaliaram 406 pacientes com registros eletrocardiográficos de 48 horas. Os exames realizados do 5º ao 7º dia após o IAM, encontraram prevalência de alterações isquêmicas em 23,4% deles e no seu acompanhamento, foi constatada uma taxa de mortalidade anual de 11,6% dos pacientes com evidência de isquemia miocárdica contra 3,9% naqueles sem isquemia ($p=0.009$).

O conhecimento de que as variações da frequência cardíaca batimento a batimento poderia refletir a modulação autonômica do coração (34-40) levou a constatação que os pacientes pós-IAM com VFC diminuída tinham maior risco de mortalidade do que os com VFC preservada(41-46). Outros métodos de análise da VFC foram desenvolvidos com a finalidade de proporcionar resultados mais confiáveis e maiores informações sobre a regulação autonômica do coração (47-54). Moraes et al. (55) desenvolveram um mapa de retorno tridimensional (MR3D) no qual cada intervalo RR é plotado versus a diferença dos intervalos adjacentes e versus o número total de intervalos e as imagens tridimensionais resultantes são então quantificadas por um conjunto de índices. Estes autores demonstraram assim que a análise da VFC usando tais índices reflete tanto a modulação vagal como a simpática, apresenta boa reprodutibilidade e boa correlação com os índices da VFC no domínio do tempo, em indivíduos saudáveis e em portadores de diabetes melito. Nos pacientes acometidos de IAM, entretanto, esses dados são desconhecidos.

A diminuição da VFC em pacientes sobreviventes de IAM se constitui em poderoso preditor de mortalidade e de complicações arrítmicas, além de ser

independente de outros fatores já estabelecidos para estratificação de risco, tais como fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) deprimida, atividade ectópica ventricular aumentada e presença de potenciais tardios. Para predição de mortalidade geral o valor da VFC é similar ao da FEVE que, em termos gerais, reflete o estado contrátil do coração, considerado como um dos principais fatores de prognóstico desde os trabalhos iniciais de Killip (55,56). Entretanto, a VFC é superior a FEVE na predição de eventos arrítmicos (morte súbita e taquicardia ventricular) (58,59). O valor preditivo da VFC isolado é modesto mas a combinação com outros métodos pode aumentar consideravelmente a sua acurácia para mortalidade cardíaca e eventos arrítmicos. O aumento da acurácia preditiva positiva tem sido relatada para a combinação da VFC com frequência cardíaca média, FEVE, frequência das arritmias ventriculares, presença ou ausência de potenciais tardios e elementos da avaliação clínica. Entretanto, ainda não estão bem estabelecidos quais são os fatores mais práticos e mais viáveis para serem combinados com a VFC na estratificação multifatorial de risco (60).

A utilização da ECGD para estratificação de risco pós-IAM apresenta-se então como um recurso de fácil disponibilidade, de baixo custo financeiro, destacando-se entre os outros métodos por fornecer dados considerados de forte poder preditivo relativos a avaliação da VFC, ao registro de arritmias e a detecção de isquemia silenciosa. O uso associado destas três variáveis num mesmo grupo de pacientes, inexplicavelmente, não tem sido pesquisado.

O presente estudo, teve por objetivo principal avaliar a utilidade dos três recursos derivados da ECGD na estratificação de risco de pacientes acometidos de um primeiro IAM não-complicado, em evolução de médio prazo.

MATERIAL E MÉTODOS

Protocolo do estudo

No período de julho de 1997 a janeiro de 2001, foram realizados exames de eletrocardiografia dinâmica de 24 horas por dois dias consecutivos em 97 pacientes internados no Hospital Universitário Oswaldo Cruz de Recife-PE acometidos de primeiro IAM com evolução hospitalar sem complicações. Para o diagnóstico de IAM foram considerados: presença de dor precordial com duração superior a 30 min, supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma e elevação da enzima creatinoquinase fração MB (CK-MB) acima de duas vezes o seu valor máximo do normal. Os exames de ECGD foram feitos antes da alta hospitalar, entre o 7° e o 20° dia pós-IAM, estando os pacientes em condições normais de deambulação.

Os critérios de exclusão foram: idade superior a 75 anos, surgimento de qualquer complicação durante a evolução do infarto tais como manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, angina ou baixo débito cardíaco, fibrilação atrial, distúrbios da condução como bloqueios atrioventriculares ou interventriculares e síndrome de Wolff-Parkinson-White, além do uso de qualquer medicação antiarrítmica ou marcapasso. Também foram excluídos portadores de valvulopatias, cardiomiopatias e diabéticos insulino-dependentes. Pacientes em uso de betabloqueadores tiveram a medicação suspensa pelo período mínimo equivalente a quatro meias-vidas da medicação.

Informações relativas à localização eletrocardiográfica do infarto, medicação usada na fase aguda, número de artérias acometidas com lesão acima de 70% à cinecoronariografia, foram coletadas para análise da influência desses fatores nos

resultados. O tratamento desses pacientes foi procedido de acordo com a rotina normal do Serviço, sem qualquer interferência do pesquisador.

Os eventos considerados como desfechos foram novo infarto, angina instável, taquicardia ventricular sustentada e morte.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Instituição e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

Eletrocardiografia Dinâmica de 24 horas

Os exames foram registrados em gravadores de fita cassete Dynamis 3000 Cardios de três canais analógicos e mais um canal digital para correção do tempo, com os eletrodos posicionados nas derivações CM1, CM5 e D2 modificado. A análise foi feita em sistema DMI – Burdick Altair V6.0 semi automático por dois observadores. Para interpretação das alterações do segmento ST, um terceiro observador revisou os exames. Foram excluídos os registros com duração inferior a 20 horas ou que apresentassem mais que 2% de artefatos no tempo total de gravação de cada dia.

Para o critério de isquemia miocárdica silenciosa, foi considerada uma depressão do segmento ST maior que 1 mm medida a 80 ms do ponto J, com duração mínima de um minuto e separada de outro episódio por pelo menos um minuto, na ausência de sintomas. A duração total dos episódios isquêmicos foi calculada pelo canal que apresentava maiores valores em minutos/24 horas.

As arritmias ventriculares isoladas foram consideradas freqüentes quando ocorreram 10 ou mais vezes por hora e complexas quando se apresentavam aos pares, salvas ou seqüências com duração menor que 30 segundos.

Variabilidade da Freqüência Cardíaca

A VFC foi analisada no domínio do tempo e por uma abordagem não linear através do mapa de retorno tridimensional (MR3D) (55). A análise da VFC no domínio do tempo foi efetuada de acordo com os critérios adotados internacionalmente (61) utilizando-se os seguintes índices: média dos intervalos RR (RRMED), desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi); desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de 5 minutos (SDANNi); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR adjacentes normais elevadas ao quadrado (RMSSD) e o percentual das diferenças entre intervalos RR adjacentes normais que ultrapassam 50 ms (pNN50).

Os MR3D foram construídos plotando-se RR_n versus $[(RR_{n+1})-(RR_n)]$ versus o número de contagens. Foram calculados o índice de representação simpática P1, os índices de representação vagal (P2 e P3) e MN que reflete ambos os ramos do sistema nervoso autônomo.

Análise Estatística

Na definição das arritmias ventriculares e da VFC, foram adotados os limites mais comumente utilizados na literatura. No primeiro caso, foram consideradas as extra-sístoles ventriculares (ESV) isoladas em freqüência igual ou maior que 10/hora ou complexas em qualquer número. No segundo, o índice SDNN foi usado como referência preferencial por ser considerado o mais representativo da modulação

autonômica, embora todos os outros índices de VFC obtidos pelos métodos do domínio do tempo e do MR3D tenham sido igualmente avaliados.

Foram usados três níveis de cortes para o índice SDNN: menor que 50 ms, de 50 a 100 ms e maior que 100 ms. Este índice também foi analisado usando-se o ponto de corte de 70 ms e ainda de acordo com a sua distribuição em tercís. Por não apresentarem distribuição normal, os índices no domínio do tempo sofreram transformação logarítmica para poderem ser correlacionados entre si por meio de métodos paramétricos (Pearson r), permitindo comparações com a literatura onde este tipo de análise foi realizado.

Apesar da alta reprodutibilidade observada na maioria dos índices, foram adotadas as medidas relativas ao primeiro dia do exame por apresentarem melhor correlação com os eventos estudados.

Para avaliar de modo não-paramétrico a reprodutibilidade dos índices da VFC, das arritmias ventriculares e da isquemia silenciosa, usou-se o coeficiente de correlação intraclassa (Spearman R) e o teste de hipóteses (Wilcoxon). A correlação entre os índices do MR3D e os índices da VFC no domínio do tempo foi calculada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Relações entre os índices de VFC, a presença de isquemia silenciosa e a carga isquêmica foram aferidas por meio de índices não-paramétricos, particularmente o teste de hipóteses Mann-Whitney U e o coeficiente de correlação de Spearman.

Para avaliar a diferença entre proporções foi utilizado o Teste Canônico da Diferença entre Proporções.

As curvas de sobrevida livre de eventos foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e suas diferenças foram comparadas usando-se o teste F de Cox (comparação entre duas curvas) e o teste de Chi-Quadrado (comparação entre três curvas ou mais). Os dados foram considerados "censurados" à partir da data do evento ou da última avaliação, nos casos dos pacientes que não apresentaram eventos.

A análise multivariada foi feita pelo método de regressão logística usando-se o método de estimação Quasi-Newton. Apenas variáveis com contribuição estatisticamente significativa para a previsão foram incluídas no modelo multivariado.

Em todos os casos, adotou-se como significância estatística o valor de $p \leq 0,05$ (mais especificamente, $\alpha \leq 0,05$ e $\beta \leq 0,80$).

RESULTADOS

Perfil da população estudada

Dos 97 pacientes que entraram para o estudo, quatro foram excluídos por critérios técnicos relativos ao registro dos exames de ECGD e dois porque não retornaram para controle. Permaneceram então 91 pacientes com idade média de 55,6 anos (variando de 34 a 74 anos, DP=8,85) e prevalência do sexo masculino (69%), considerados de baixo risco de mortalidade pelos critérios de inclusão adotados. As características gerais do grupo constam da Tabela I onde se observa também uma participação importante (38,5%) de pacientes procedentes da zona rural.

Em relação aos antecedentes pessoais, a maioria era de hipertensos (62%) e fumantes (58%), 19% eram diabéticos e 23,2% eram portadores de dislipidemia.

O eletrocardiograma da admissão mostrou infarto de localização inferior em 51,6% e anterior em 48,4%. A cineangiocoronariografia foi realizada em 67 pacientes em dois dos quais não havia lesões obstrutivas significativas (>70% da luz do vaso). O número médio de vasos acometidos com esse grau de obstrução foi de 1.7 (DP=0.87).

A trombólise química foi utilizada em 58% (N=88) dos pacientes. Embora o uso de betabloqueador tenha sido suspenso em todos os pacientes para realização da ECGD, 94,6% deles usaram tal medicação na fase aguda do IAM e voltaram ao seu uso logo após o exame. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram usados por 85% dos pacientes.

Número de pacientes	91
Idade	55,6 anos (DP = 8,85)
Sexo	
Masculino	63 (69%)
Feminino	28 (31%)
Procedência	
Zona urbana	56 (61,5%)
Zona rural	35 (38,5%)
Antecedentes Pessoais	
Tabagismo	52 (58%)
Hipertensão	54 (62%)
Diabete	17 (19%)
Dislipidemia	21 (23,%)
Local do Infarto	
Anterior	44 (48,4%)
Inferior	47 (51,6%)
Número de artérias comprometidas (estenose>70%)	
1	31 (46%)
2	22 (33%)
3 ou mais	12 (18%)
Tratamento na fase aguda	
Trombolítico	53 (58%)
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	77 (85%)
Betabloqueador	86 (94,6%)

Tabela 1 – Características gerais da população estudada

Achados da Eletrocardiografia Dinâmica

Um resumo dos principais dados obtidos pela realização da ECGD é mostrado na Tabela 2. Extra-sístolia ventricular isolada com frequência igual ou maior que 10/hora foi detectada em 17 (18,7%) dos exames (N=89) enquanto que extra-sístoles pareadas, em salvas e episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) estiveram presentes em 20 (22%).

Alterações compatíveis com isquemia miocárdica silenciosa foram encontradas em 15% dos pacientes. Estes apresentaram carga isquêmica total nas 24 horas variando de 5,7 a 729,4 min com média de 51 min (DP=150,71).

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo mostrou que 8% dos pacientes apresentaram o SDNN menor ou igual a 50 ms, enquanto 59% mostraram valores entre 50 e 100 ms e 33% apresentaram índices maiores que 100 ms. Os outros índices de VFC no domínio do tempo e também os obtidos pelo MR3D mostraram-se bem correlacionados entre si (Tabela 3).

A reprodutibilidade dos resultados da ECGD foi analisada em 85 pacientes cujos registros dos dois exames consecutivos de 24 horas apresentaram qualidade técnica satisfatória para tal avaliação. As arritmias ventriculares mostraram boa reprodutibilidade (Spearman $R=0,89$; $p=0,30$ para $ESV \geq 10/h$ e Spearman $R=0,98$; $p=0,70$ para ESV complexas) como também os índices de variabilidade da frequência cardíaca (Spearman $R=0,91$; $p=0,80$ para o SDNN) enquanto que a isquemia silenciosa medida pela carga isquêmica total mostrou baixa reprodutibilidade (Spearman $R=0,46$; $p=0,03$) conforme pode ser observado na Tabela 4 e Figura 1.

ESV isoladas (≥ 10 /hora)	17 (18,7%)
ESV pareadas, salvas e TVNS	20 (22%)
Isquemia Silenciosa Carga Isquêmica (min)	5,7 – 729,4 (DP = 150,71) Média = 51
SDNN < 50 ms	7 (8%)
SDNN > 50 ms < 100 ms	53 (59%)
SDNN > 100 ms	29 (33%)

N = 89

Tabela 2 – Principais achados da eletrocardiografia dinâmica.

	RRMed	SDNN	PNN50	RMSSD	SDNNI	SDANNI	P1	P2	P3	MN
RRMed	1,00	0,64	0,60	0,66	0,72	0,56	0,63	0,66	0,47	0,69
SDNN	0,64	1,00	0,69	0,71	0,89	0,97	0,49	0,97	0,59	0,85
PNN50	0,60	0,69	1,00	0,94	0,81	0,57	0,61	0,66	0,94	0,91
RMSSD	0,66	0,71	0,94	1,00	0,83	0,59	0,67	0,69	0,94	0,95
SDNNI	0,72	0,89	0,81	0,83	1,00	0,77	0,62	0,89	0,72	0,91
SDANNI	0,56	0,97	0,57	0,59	0,77	1,00	0,42	0,94	0,45	0,75
P1	0,63	0,49	0,61	0,67	0,62	0,42	1,00	0,50	0,52	0,75
P2	0,66	0,97	0,66	0,69	0,89	0,94	0,50	1,00	0,55	0,84
P3	0,47	0,59	0,94	0,94	0,72	0,45	0,52	0,55	1,00	0,87
MN	0,69	0,85	0,91	0,95	0,91	0,75	0,75	0,84	0,87	1,00

Tabela 3 - Correlação entre os índices após transformação logarítmica das medidas (Pearson r)

Variável	1° dia		2° dia		N	Teste Wilcoxon (p)	Variável	1° dia vs. 2° dia (Spearman R)
	M	DP	M	DP				
RRMED	797,7	128,09	803,3	138,08	83	0,31	RRMED	0,93
SDNN	92,5	36,46	92,9	37,21	83	0,80	SDNN	0,91
PNN50	5,0	7,24	5,2	7,50	83	0,38	PNN50	0,92
RMSSD	23,6	11,23	23,9	11,78	83	0,69	RMSSD	0,94
SDNNI	38,5	17,59	39,4	18,08	83	0,09	SDNNI	0,98
SDANNI	80,4	31,94	80,4	31,29	83	0,87	SDANNI	0,86
P1	59,4	11,10	60,6	10,05	83	0,24	P1	0,84
P2	45,4	13,52	45,9	13,14	83	0,28	P2	0,90
P3	77,8	28,09	78,0	29,70	83	0,67	P3	0,89
MN	235,4	165,66	244,8	176,27	83	0,26	MN	0,94
Carga Isquêmica	51,0	150,71	19,1	67,89	82	0,03	Carga Isquêmica	0,46
ESV ≥10/hora	251,3	721,14	212,0	624,31	82	0,30	ESV ≥10/hora	0,89
ESV Complexas	2,9	12,87	4,3	23,46	82	0,70	ESV Complexas	0,98

Tabela 4 – Análise da reprodutibilidade das variáveis

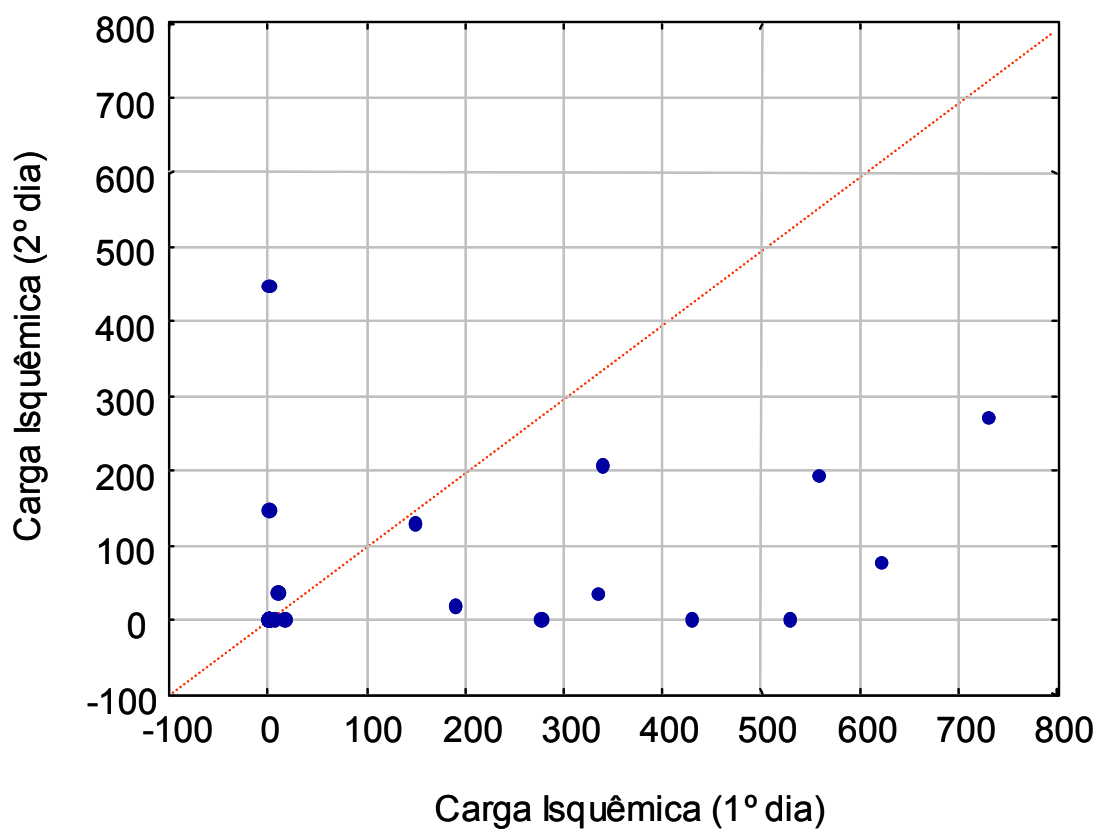


Figura 1 – Reprodutibilidade da carga Isquêmica

Ao avaliar-se se os índices de VFC no domínio do tempo estavam correlacionados com os índices obtidos pelo mapa de retorno tridimensional evidenciou-se alta correlação entre eles (Tabela 3).

3) Evolução dos pacientes

A duração média de acompanhamento foi de 27,7 meses (mínima de 1 mês e máxima de 60 meses, DP=15,45). Nesse período, 23 (25%) pacientes apresentaram um dos eventos considerados como desfecho - angina instável, novo infarto e morte. Das nove mortes registradas, duas foram de causa não-cardíaca (Figuras 2 e 3).

Como pode ser observado na Tabela 5, onde estão destacadas as variáveis que apresentaram significância estatística, os eventos foram mais freqüentes entre os pacientes que apresentaram extra-sístoles ventriculares em número igual ou maior que 10/hora do que entre aqueles com número inferior a este (47% versus 19%; $p=0,01$ no Teste da Diferença entre Proporções) e também foi verificada uma incidência maior de eventos naqueles que mostraram isquemia silenciosa nos seus exames (46% versus 20%, $p=0,04$ no Teste da Diferença entre Proporções). As curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livres de eventos construídas com estas variáveis, representam bem estas diferenças (Figuras 4 e 5).

Nenhum dos índices de VFC esteve significativamente relacionado ao surgimento de eventos na evolução dos pacientes (Figura 6).

Dentre as variáveis clínicas, observou-se que o antecedente de dislipidemia estava fortemente associado à incidência de eventos ($p=0,001$).

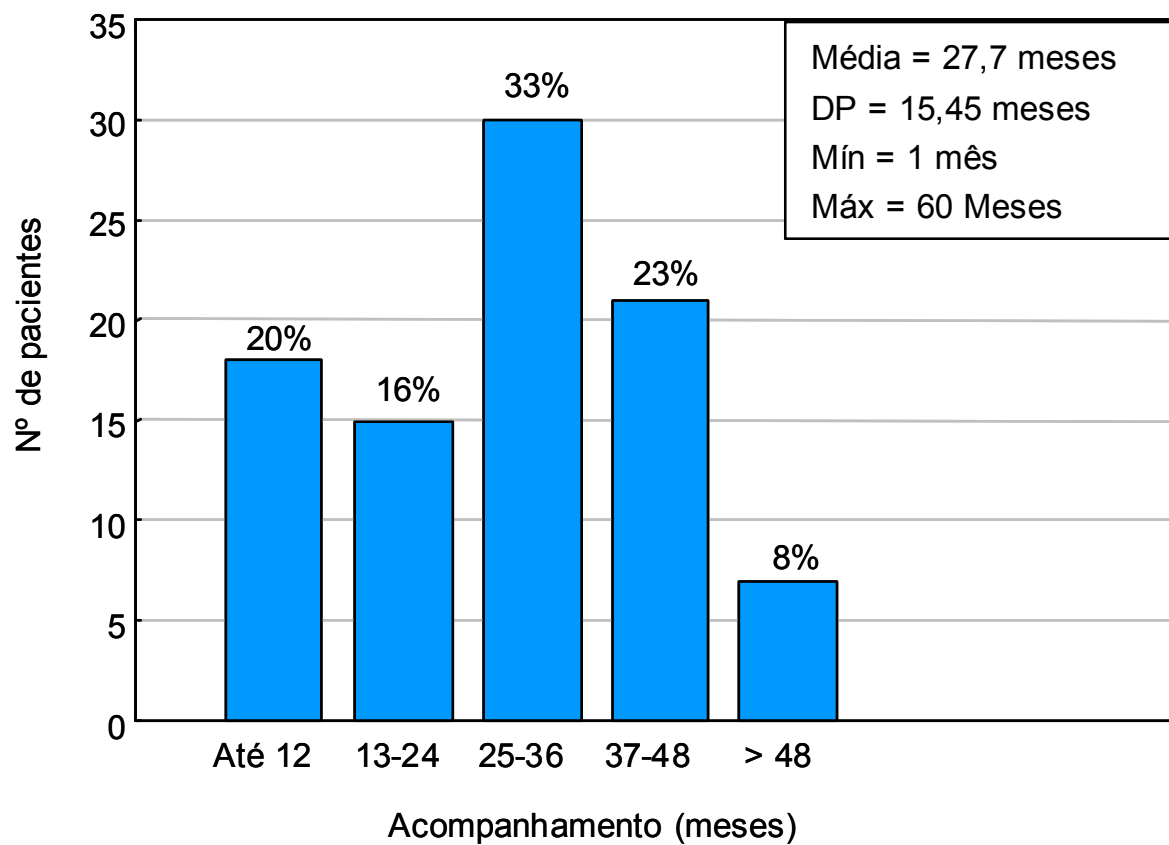


Figura 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de acompanhamento.

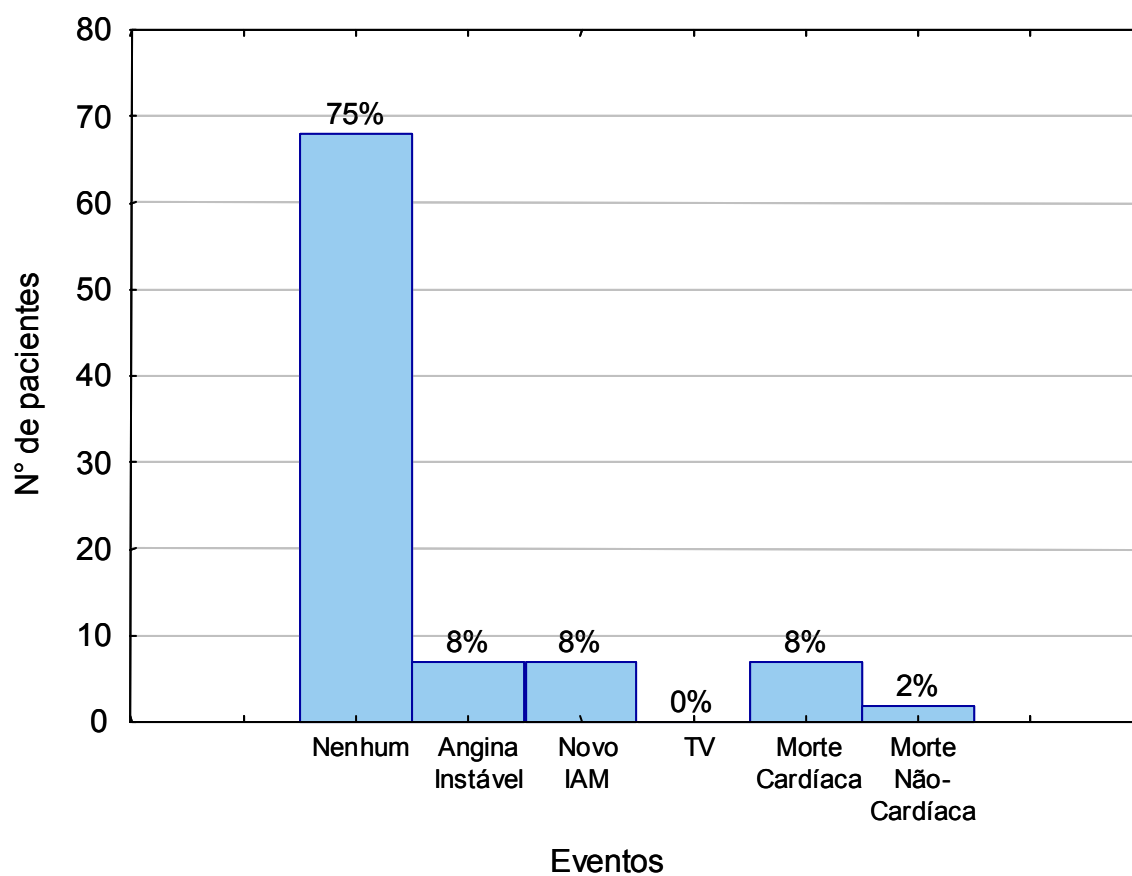


Figura 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com os desfechos

Variável	Teste F de Cox	p	Variável	Teste F de Cox	p
RRMED	F(24, 18) = 1.312070	0,28	Sexo	F(30, 16) = 1.201446	0,36
SDNN	F(20, 22) = 1.030536	0,47	Idade	F(16, 30) = 2.018370	0,05
PNN50	F(18, 24) = 1.404473	0,22	Diabetes	F(38, 8) = 1.194395	0,42
RMSSD	F(22, 20) = 1.006124	0,50	Tabagismo	F(28, 18) = 1.079844	0,44
SDNNI	F(22, 20) = 1.043647	0,46	Trombólise	F(28, 16) = 1.294485	0,30
SDANNI	F(22, 20) = 1.131793	0,39	Dislipidemia	F(24, 22) = 3.913683	0,001
P1	F(20, 22) = 1.231018	0,32	HAS	F(30, 14) = 1.344602	0,28
P2	F(20, 22) = 1.106120	0,41	Trat. Clínico	F(10, 32) = 1.548191	0,17
P3	F(20, 22) = 1.240370	0,31	CATE (nº de lesões)	F(18, 16) = 1.064640	0,45
MN	F(20, 22) = 1.125970	0,39	Local IAM	F(30, 16) = 1.486182	0,20
Isquemia	F(30, 12) = 3.002987	0,02			
ESV ≥10/hora	F(26, 16) = 3.057427	0,01			
ESV Complexas	F(26, 14) = 1.828414	0,12			

Tabela 5 - Influência das diversas variáveis na sobrevida livre de eventos

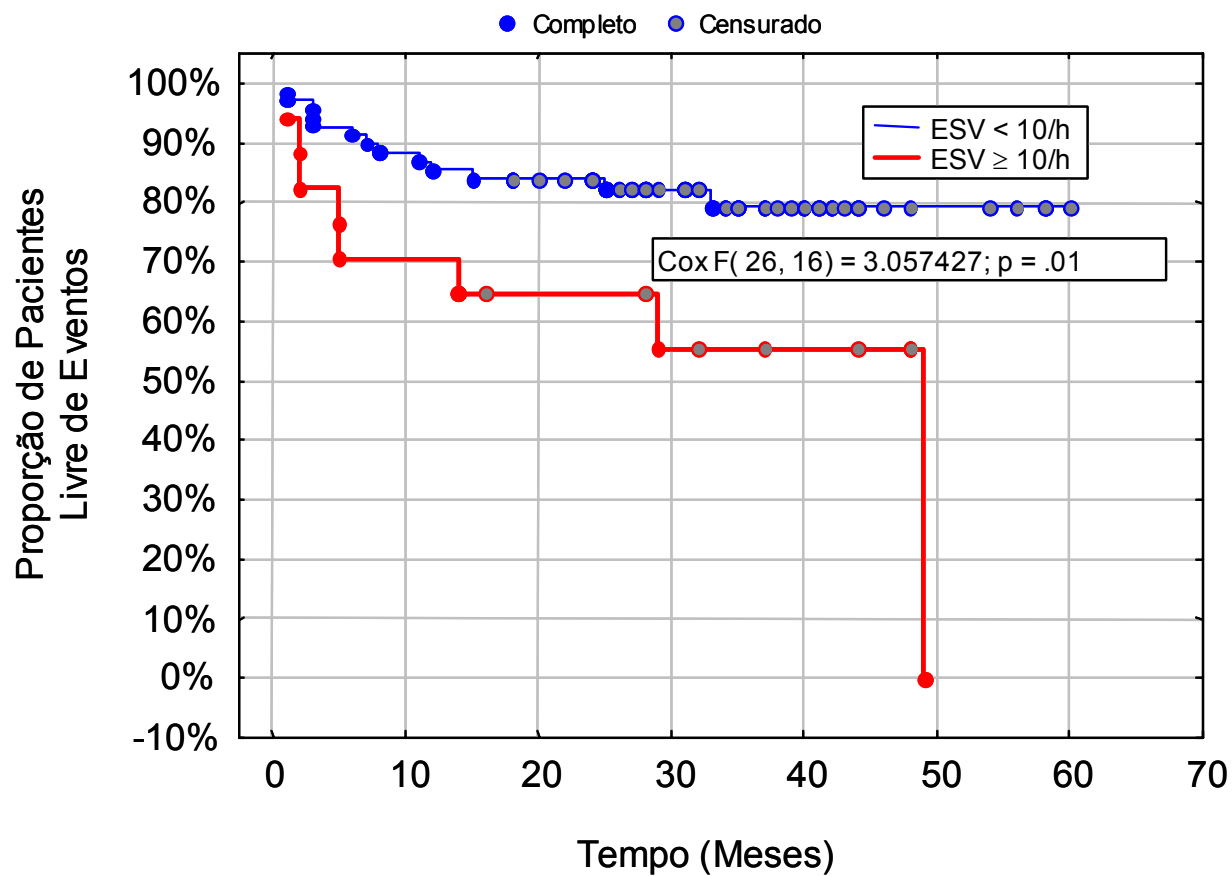


Figura 4 – Extra-sístoles ventriculares e sobrevida livre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier)

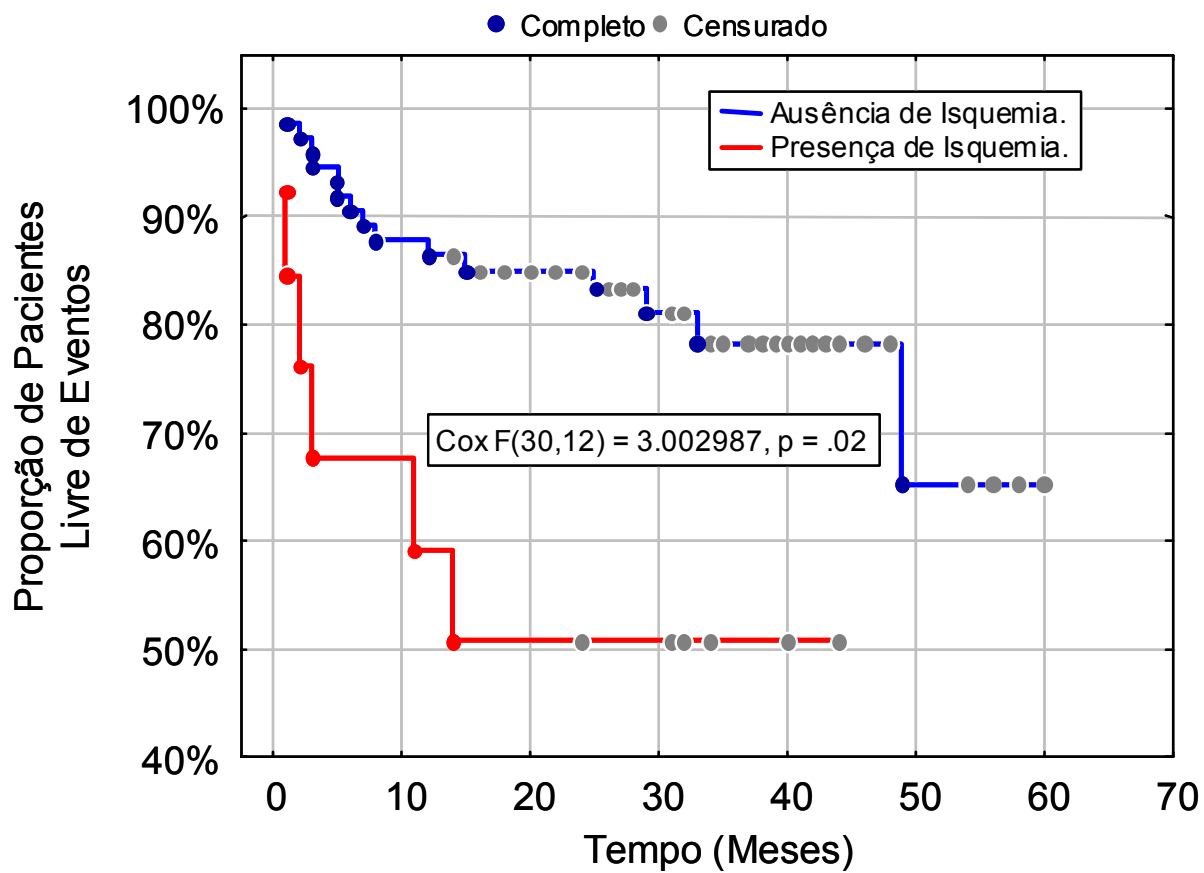


Figura 5 - Isquemia silenciosa e sobrevida livre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier)

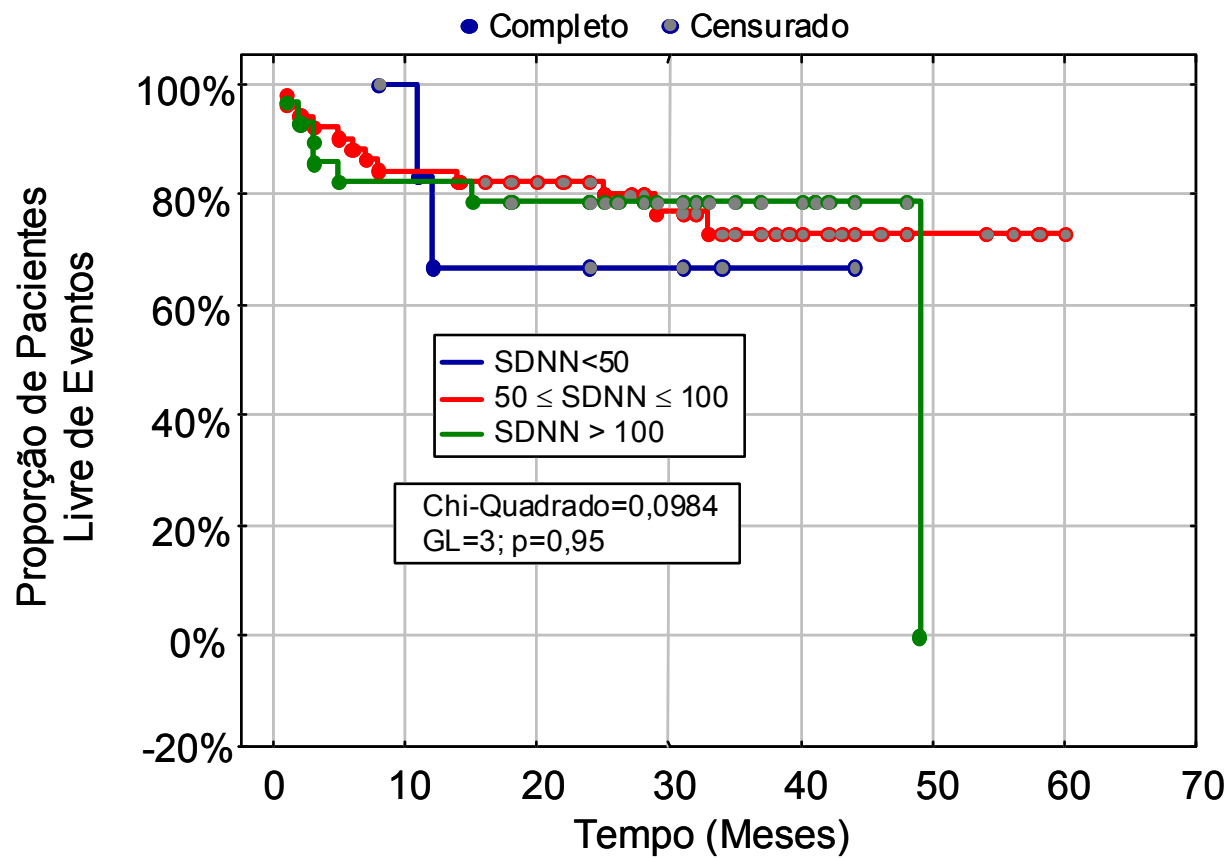


Figura 6 - SDNN e sobrevida livre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier)

O fator idade mostrou significância limítrofe ($p=0,05$) com ausência de eventos em pacientes com idade superior a 65 anos (Figuras 7 e 8). Entretanto, o modelo de regressão evidenciou que a idade não apresentava este efeito *per se*, dependendo de uma associação com o fator dislipidemia (Tabela 6).

A região enfartada, o número de lesões diagnosticadas na coronariografia, as medicações instituídas na fase aguda e o tipo de tratamento adotado no pós-infarto, não influenciaram na evolução dos pacientes.

Análise Multivariada

Demonstrou-se pela análise multivariada (Tabela 7) que entre todos os elementos fornecidos pela ECGD, as únicas variáveis que se comportaram como preditores independentes relacionados aos eventos combinados foram presença de isquemia silenciosa e de $ESV \geq 10$ /hora.

Quando estas duas variáveis obtidas pela ECGD, são analisadas em associação com a única variável clínica significativa dislipidemia, utilizando-se a técnica de regressão logística, observa-se que enquanto isquemia silenciosa apresenta uma odds-ratio=7,04 e $ESV \geq 10$ /hora uma odds-ratio=5,82 o conjunto das três variáveis eleva a odds-ratio para 9,09 ($p=0,00009$) com sensibilidade de 48% e especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 63% e valor preditivo negativo de 85% (Tabela 7).

Na Figura 9 pode-se constatar que 38% dos pacientes mostrava apenas uma variável, 8% duas e 1%, três variáveis. Entretanto, a maioria (71%) dos eventos ocorreu nos pacientes portadores de 2 ou 3 fatores (Figura 10).

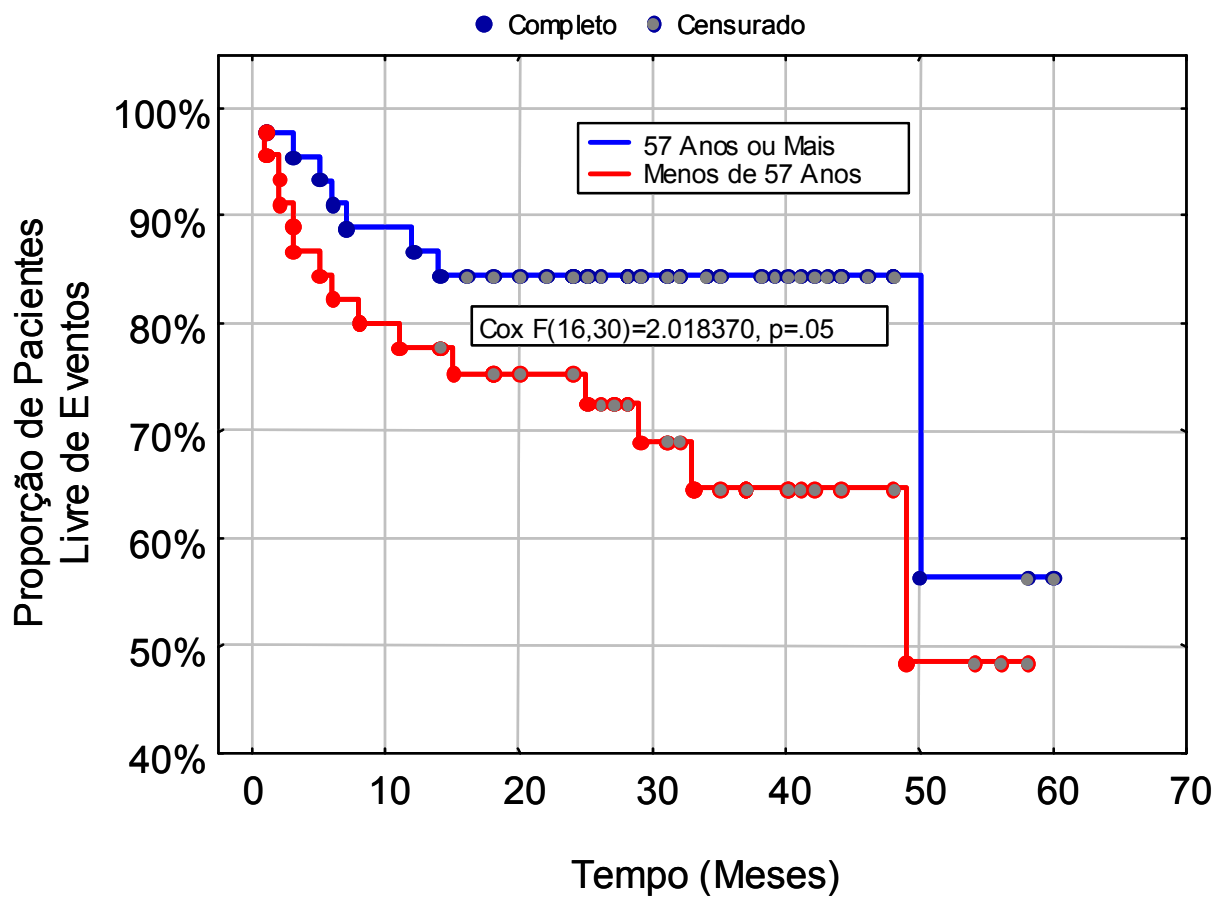


Figura 7 - Idade e sobrevida livre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier)

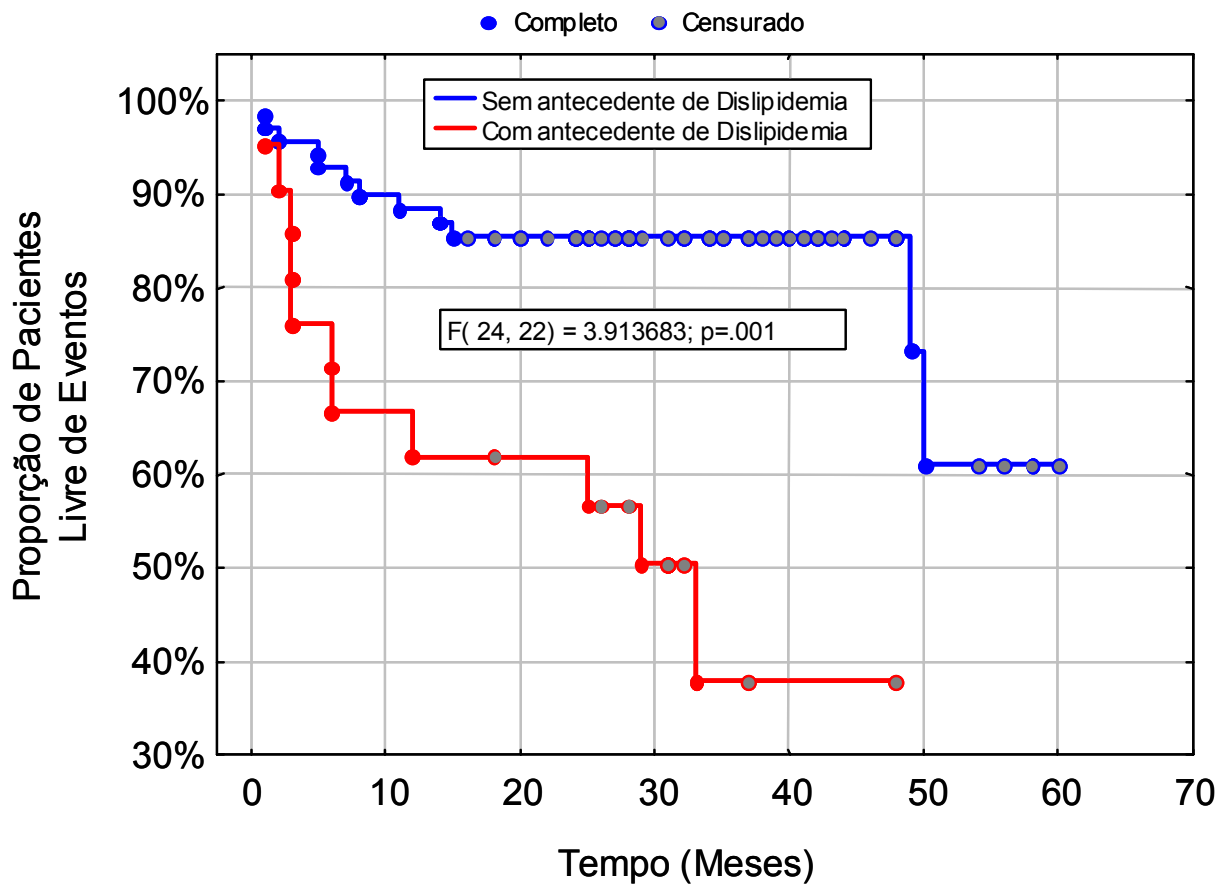


Figura 8 – Antecedente de dislipidemia e sobrevida livre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier)

Parâmetro	Antecedente de Dislipidemia	N	p
Idade \geq 66 anos	8%	13	0,17
Idade < 66 anos	25%	80	

Parâmetro	Antecedente de Dislipidemia	N	p
Idade \geq 64 anos	5%	20	0,03
Idade < 64 anos	27%	73	

Tabela 6 - Associação entre idade e dislipidemia

Parâmetro	Valor	Variável	Estimativa	Odds Ratio	<i>p de Ward</i>
Chi ² (3)	21,25	Dislipidemia	1,77	5,89	0,004
P	0,00009	ESV (≥ 10 /hora)	1,76	5,82	0,007
Odds-Ratio	9,09	Isquemia Silenciosa	1,95	7,04	0,01
Sensibilidade	48%	Constante	-3,00	0,00	0,00
Especificidade	91%				
Valor Preditivo Positivo	63%				
Valor Preditivo Negativo	85%				

Método de Estimação: Quasi-Newton

Tabela 7 - Regressão Logística para a ocorrência do evento

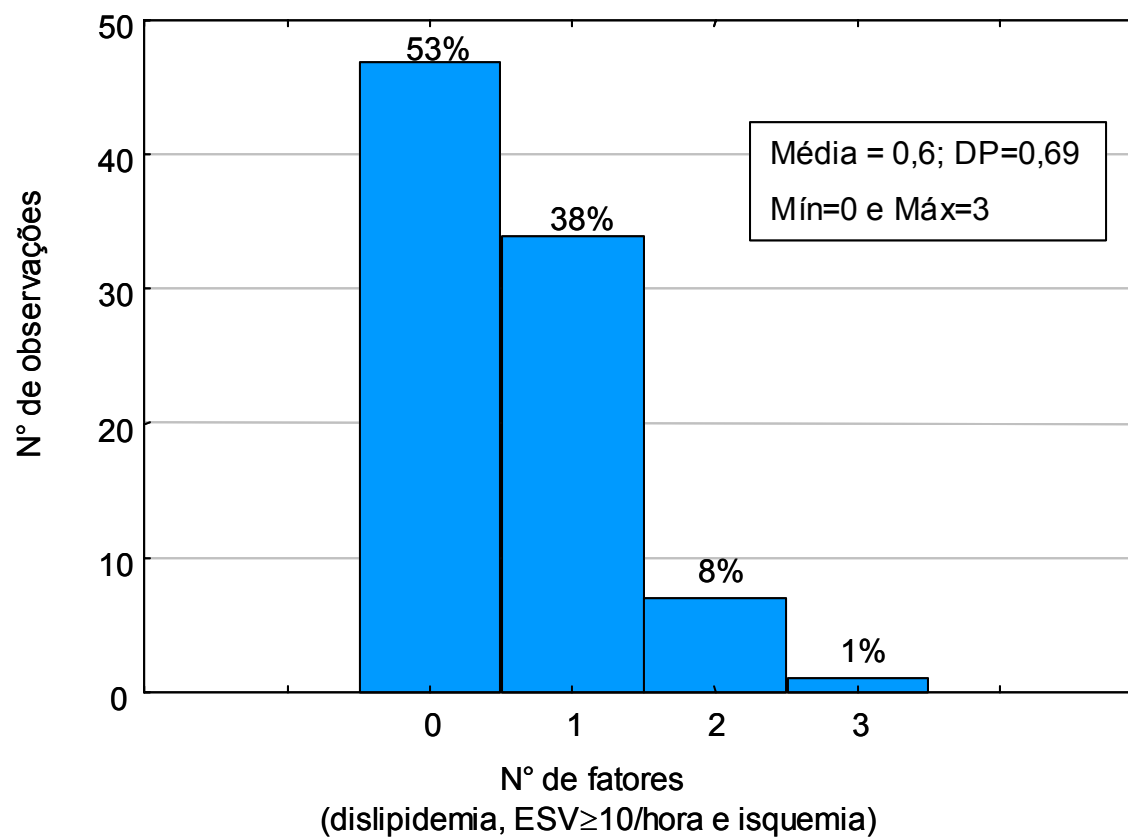


Figura 9 - Distribuição da ocorrência das variáveis do modelo

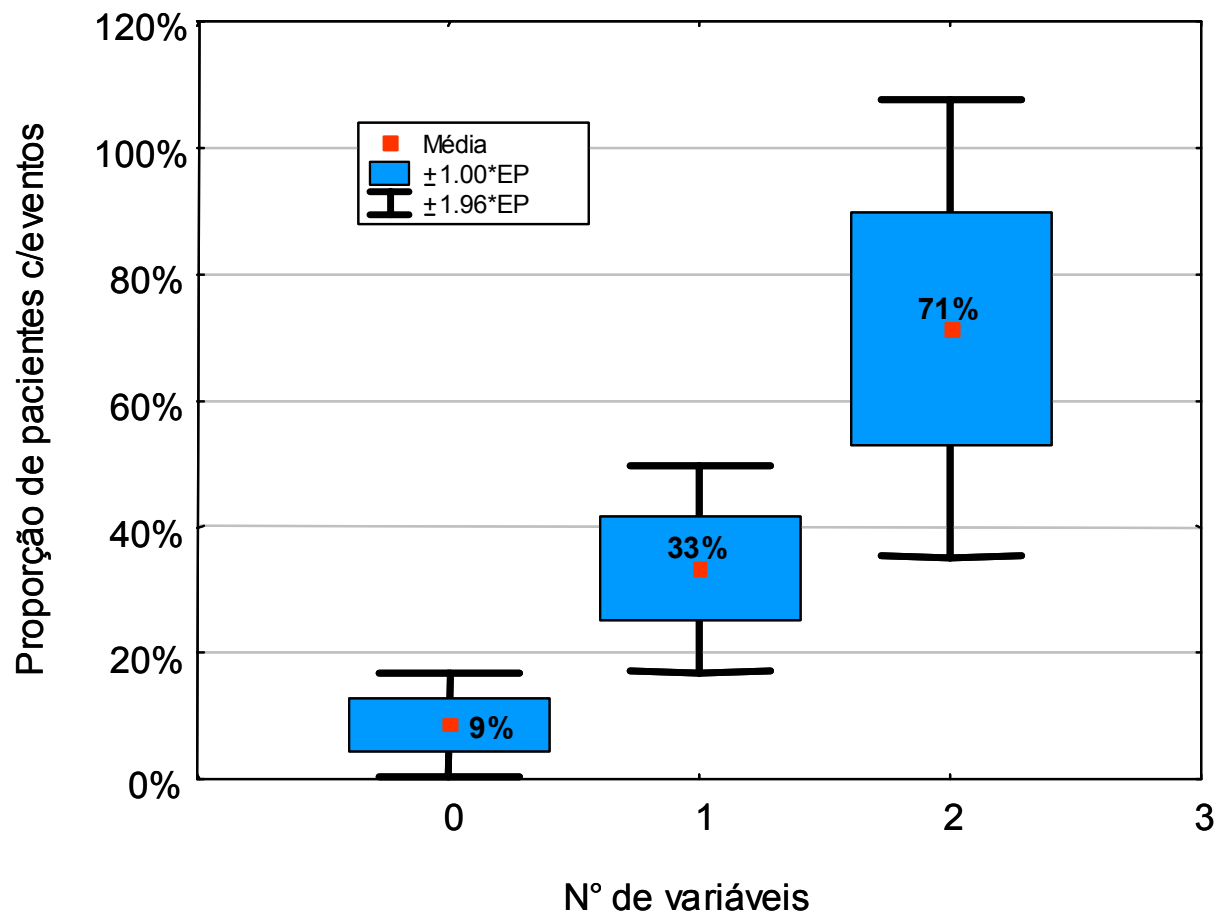


Figura 10 - Ocorrência de eventos segundo a presença das variáveis: dislipidemia, $ESV \geq 10/\text{hora}$) e isquemia

A presença de isquemia silenciosa não se mostrou associada a nenhum dos índices de VFC avaliados, tanto no domínio do tempo quanto pelo método do mapa de retorno tridimensional (Tabela 8) nem tampouco se observou qualquer correlação entre estes índices e a carga isquêmica (Tabela 9).

Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca	Ausência de Isquemia			Presença de Isquemia			Teste Mann-Whitney U (p)
	M	DP	N	M	DP	N	
RRMED	807,7	126,69	76	749,4	116,66	13	0,13
SDNN	92,7	34,26	76	96,5	46,78	13	0,92
PNN50	5,3	7,50	76	3,1	3,13	13	0,81
RMSSD	23,9	11,54	76	21,3	7,03	13	0,83
SDNNI	39,1	17,19	76	36,1	17,79	13	0,59
SDANNI	80,1	29,02	76	87,7	46,21	13	0,73
P1	60,2	11,28	76	54,9	8,61	13	0,17
P2	45,6	12,61	76	46,8	17,56	13	0,95
P3	78,0	28,47	76	75,8	21,88	13	0,93
MN	239,1	166,35	76	214,3	137,91	13	0,62

Tabela 8 – Análise da associação entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e isquemia silenciosa

Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca	Correlação (Spearman) c/ Carga Isquêmica		
	R	P	N
RRMED	-0,15	0,17	89
SDNN	0,01	0,91	89
PNN50	-0,02	0,85	89
RMSSD	-0,01	0,89	89
SDNNI	-0,05	0,62	89
SDANNI	0,04	0,73	89
P1	-0,14	0,19	89
P2	-0,001	0,99	89
P3	0,01	0,90	89
MN	-0,05	0,67	N

Tabela 9 – Correlação entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e a carga isquêmica

DISCUSSÃO:

A estratificação de risco pós-IAM é um processo difícil e complexo por envolver um número considerável de variáveis representadas por fatores clínicos tais como: idade, sexo, localização e extensão do IAM, presença de onda Q, insuficiência cardíaca aguda, isquemia recorrente, arritmias e condições médicas concomitantes como diabetes e insuficiência renal. Além desses, existem os parâmetros obtidos da investigação laboratorial como anatomia das coronárias, capacidade funcional do VE, presença de isquemia na cintilografia e registro de potenciais tardios na eletrocardiografia de alta resolução. Acrescentem-se ainda os diferentes tipos de abordagem terapêutica, medicamentosa ou intervencionista, tudo isso contribuindo para formar um conjunto heterogêneo que dificulta a avaliação do papel de cada um desses fatores isoladamente na estratificação de risco. Como consequência, observa-se, de início, a dificuldade em classificar determinada população quanto ao grau de risco de mortalidade e que os estudos que incluem indistintamente pacientes de todas as faixas de risco podem conter equívocos capazes de levar a resultados controversos.

No presente estudo, optamos por avaliar exclusivamente uma população de baixo risco, uma vez que existe consenso de que a estratificação de pacientes de alto risco deve ser feita inicialmente com o conhecimento da anatomia coronariana (62,63). Além disso, quando pacientes de alto risco são incluídos em estudos de avaliação prognóstica, os resultados obtidos são intensamente influenciados justamente por estes pacientes. Portanto, neste estudo tentamos avaliar o papel da ECGD no contexto em que este método pode ter utilidade clínica. Assim, o registro de isquemia silenciosa ou

de $ESV \geq 10$ /hora, foi capaz de identificar pacientes com maior risco para ocorrência de eventos, o que está de acordo com as publicações sobre o tema (10,13-32). Ao contrário dos achados de outros estudos, no entanto, a diminuição da VFC nos pacientes do presente estudo, não se mostrou preditor independente para eventos fatais ou não-fatais.

No primeiro grande estudo clínico usando a VFC para estratificação de risco, Kleiger et al. (42) em 1987 analisaram retrospectivamente os dados de 808 pacientes sobreviventes de IAM participantes do estudo Multicenter Post-Infarction Program e constataram uma associação significativa entre a baixa variabilidade da frequência cardíaca e o aumento do risco de mortalidade (5,3 vezes maior) em seguimento de 31 meses. Como o índice usado nesse estudo, o desvio padrão dos intervalos RR nas 24 horas (SDNN), é considerado um índice relativamente inespecífico da função autonômica, o mesmo banco de dados foi re-analisado posteriormente usando-se índices mais sofisticados tanto no domínio da frequência (44), quanto no domínio do tempo (64). Esses estudos confirmaram e reforçaram o valor da VFC na estratificação de risco de mortalidade pós-IAM. Outros autores utilizando diferentes métodos de avaliação da VFC também obtiveram resultados semelhantes (49,53,54).

Como ressaltado por Zuanetti et al. (65), em todos esses estudos, a VFC estava fortemente relacionada à função ventricular, representada pela medida da FEVE e o impacto relativo desses fatores na avaliação do prognóstico dos pacientes tem sido muito variável, dependendo das características da população, dos pontos de corte usados tanto para a FEVE quanto para os índices de VFC, além de outras variáveis incluídas nos modelos multivariados. Por exemplo, no estudo de Kleiger et al. (42) que

incluiu pacientes de classe III e IV da NYHA, a FE<30% mostrou ser algo mais potente na previsão de mortalidade do que o índice SDNN na análise multivariada, enquanto que no estudo de Farrell et al. (8), os pacientes com a FE<40% foram excluídos do modelo multivariado para eventos totais e também para eventos arrítmicos. Na publicação de Zuanetti et al. (65) o ponto de corte do valor de SDNN usado para separar os grupos de baixa e alta mortalidade foi 70 ms (mais alto que os 50 ms adotado por Kleiger). Usando um ponto de corte de 50 ms, a população tida como de risco foi reduzida de 23,7% para 7,8% do total de pacientes sem, contudo modificar o poder prognóstico (odds ratio 7,8 para 50 ms versus 8,0 para 70 ms). As características da população analisada (como inclusão de pacientes com idade avançada e o uso generalizado de trombolíticos) podem ter sobressaído essas discretas diferenças. Além do que, como os dados foram obtidos por análise retrospectiva com a escolha do melhor ponto de corte após a ocorrência do evento, isso pode ter produzido alguma influência nos resultados (65).

Considerado como o mais importante estudo clínico para avaliar as influências prognósticas do SNA no pós-IAM (66), o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) (46) envolveu 1,284 pacientes pós-IAM e utilizou como marcadores autonômicos a sensibilidade barorreflexa e a VFC avaliada no domínio do tempo. Observa-se neste estudo, um maior rigor nos critérios de seleção dos pacientes, provavelmente com a finalidade de ter uma população mais homogênea e que pudesse realmente ser considerada de baixo risco e assim, menos sujeita a vieses nos resultados. Embora seus autores tenham confirmado o forte e independente valor preditivo de ambos os métodos, algumas questões relacionadas às características

clínicas da população merecem ser abordadas, pois mostram que o rigor na seleção dos pacientes pode não ter sido suficiente para classificar a população como de baixo risco: 7% dos pacientes do ATRAMI tinham antecedente de IAM prévio e sabe-se atualmente que este fator aumenta consideravelmente o risco de mortalidade (65,67). Também na sua seleção, o estudo não levou em consideração as complicações hemodinâmicas ocorridas na evolução aguda do IM ao determinar como critério para exclusão a presença de insuficiência cardíaca apenas no momento da alta da unidade coronariana. Além do mais, em relação ao tratamento medicamentoso constata-se que apenas 20% dos pacientes do ATRAMI estavam recebendo betabloqueador, percentual este pequeno quando já está bem estabelecido que os betabloqueadores reduzem significativamente a mortalidade no IM, provavelmente pela inibição do efeito deletério do tono adrenérgico aumentado (68-71). Assim, permanece a dúvida se a diminuição da atividade vagal constatada pelos marcadores autonômicos continuaria como preditor de mortalidade se os pacientes tivessem sido tratados rotineiramente com betabloqueadores. O mesmo raciocínio poderia também ser aplicado para a baixa utilização (14% dos pacientes) dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, já que existem evidências de que a depressão vagal pode estar relacionada à ativação neuro-humoral e conseqüente alteração na remodelação ventricular (72-74).

Embora o estudo ATRAMI (46) tenha confirmado os resultados de diversas pesquisas anteriores quanto ao valor da VFC na estratificação de risco pós-IAM, no mesmo ano da sua publicação (1998), Lanza et al. (67) relataram um estudo sobre o papel da VFC no prognóstico de 239 pacientes acometidos de IAM recente com resultados surpreendentemente discordantes daqueles publicados anteriormente. Neste

estudo, nenhum dos índices da VFC no domínio do tempo mostrou diferença significativa entre os pacientes com ou sem mortalidade cardíaca, apenas o componente de baixa frequência da análise espectral esteve significativamente relacionado à mortalidade cardíaca. Somente numa segunda análise, utilizando valores abaixo do ponto-de-corte considerado ótimo é que foi possível identificar pacientes de maior risco relativo. Entretanto, na análise multivariada nenhum dos índices de VFC foi preditor independente de morte cardíaca. A fração de ejeção do VE <40% foi o mais poderoso preditor de mortalidade total ($p < 0,0001$) seguido de $ESV \geq 10/h$ ($p < 0,0004$).

É difícil afirmar-se quais das características das populações estudadas no ATRAMI (46) e na investigação de Lanza et al. (67) poderiam justificar resultados tão discordantes, mas provavelmente a heterogeneidade dessas amostragens, quanto aos aspectos clínicos-terapêuticos, deve ser responsável por tais contradições.

Em nosso estudo, os pacientes mais idosos (acima de 65 anos) apresentaram melhor evolução, embora com valor de significância limítrofe. Este resultado, contraria os estudos que identificaram a idade como um dos mais importantes fatores na estratificação de risco pós-IAM (65, 75-78) entretanto, observou-se aqui uma associação entre idade e dislipidemia, sendo esta condição mais frequente nos indivíduos com idade inferior a 64 anos (Tabela 9), tratando-se provavelmente de um viés do estudo por constituir-se de amostragem não-aleatória. Outra explicação para isto poderia estar relacionada ao rigor nos critérios de seleção dos pacientes, já que o surgimento de qualquer complicação clínica durante a fase aguda do enfarte era condição de exclusão do estudo. Assim, os pacientes idosos com evolução aguda tão favorável provavelmente compõem um grupo de pacientes protegidos pela seleção

natural e com doença coronária de menor gravidade. Acrescente-se ainda que neste estudo não foi feita qualquer discriminação quanto ao tipo de tratamento em função da idade do paciente enquanto observa-se que em muitas pesquisas abordando o tratamento do IM, os idosos são menos freqüentemente tratados com terapias cujos efeitos benéficos já foram bem demonstrados na evolução do IAM. Embora haja uma tendência de mudança, isto tem acontecido principalmente em relação ao uso de betabloqueadores e também de trombolíticos (57, 65, 79).

Outra possível explicação para este achado é de natureza social: como a maior parte dos pacientes é do sexo masculino e 40,1% destes são procedentes de zona rural, observa-se freqüentemente o retorno precoce dos mais jovens as suas atividades laboriosas, antes de completada a sua avaliação funcional, em detrimento das recomendações médicas.

De acordo com Hohnloser & Gersh (2), vale ressaltar que embora a estratificação de risco em sobreviventes de IAM seja principalmente baseada em elementos de avaliação tradicionais que refletem a presença de disfunção ventricular esquerda, estabilidade elétrica, isquemia e co-morbidades, não podemos nos descuidar da avaliação do pacientes como um todo, incluindo sua idade e condições psicológica e sócio-econômica. Embora os fatores psico-sociais tais como educação, rendimentos financeiros, isolamento, estresse e depressão sejam de difícil quantificação, existem evidências da associação entre eles e o aumento da mortalidade pós-IAM, provavelmente provocado por alterações autonômicas do coração, manifestadas por aumento da atividade simpática ou pela depressão da atividade parassimpática (80-82).

Pode ser considerada uma limitação desta pesquisa, o número relativamente pequeno de pacientes da amostragem, que pode ter sido insuficiente para detectar uma associação entre VFC e eventos fatais e não fatais, numa análise multivariada. Entretanto, o alto valor preditivo dado pela presença de isquemia silenciosa e de arritmias ventriculares, sugere que estas variáveis prognósticas são provavelmente mais úteis em prever a evolução clínica de pacientes sobreviventes do primeiro IAM não-complicado e com perfil clínico de baixo risco.

Conclusões – A ECGD é um método útil na avaliação de pacientes acometidos de IAM de baixo risco. A presença de arritmias ventriculares freqüentes ou de isquemia silenciosa no exame desses pacientes está relacionada a um prognóstico desfavorável, principalmente naqueles com antecedente de dislipidemia. O estudo da VFC não mostrou utilidade na estratificação de risco desse grupo, sugerindo a necessidade de pesquisas envolvendo um maior número de pacientes com características clínicas similares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alpert JS. The scarred heart. Mortality rates for myocardial infarction in the absence of modern therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162:2411-2.
2. Hohnloser SH, Gersh BJ. Changing late prognosis of acute myocardial infarction: impact on management of ventricular arrhythmias in the era of reperfusion and the implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2003; 107:941-946.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940.
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–1890.
5. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–1583.
6. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:531-538.

7. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:377-384.
8. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697.
9. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1419-1427.
10. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N England J Med* 1996; 334:65-70.
11. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2594-601.
12. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1902-11

13. Kleiger RE, Miller JP, Thanavaro S, et al. Relationship between clinical features of acute myocardial infarction and ventricular runs 2 weeks to 1 year after infarction. *Circulation* 1981;63:64-70.
14. Bigger JT, Jr, Weld FM, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981;48:815-23.
15. Multicenter Post-infarction Research Group. Risk stratification after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
16. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984;54:31-6.
17. Moss AJ, Bigger JT, Odoroff CL. Postinfarct risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29:389-412.
18. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:231-42.
19. Moss AJ. Identification of patients at increased risk for potentially malignant arrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:665-7.
20. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.

21. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, and the Multi-Center Post-Infarction Research Group. Prevalence, characteristics, and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;58:1151-60.
22. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyand P, Mellitis ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314:1214-8.
23. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988; 259:1030-1035.
24. Tzivoni D, Gavish A, Zin D, et al. Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62:661-664.
25. Deedwania PC & Carbajal EV. Silent myocardial ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81: 748-56.
26. Bonaduce D, Petretta M, Lanzillo T, et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:186-193.
27. Deedwania PC & Carbajal EV. Ambulatory electrocardiography of asymptomatic, unstable and stable coronary artery disease patients for myocardial ischemia. *Cardiol Clin* 1992; 10:417-30.

28. Langer A, Minkowitz J, Dorian P, et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction: the Tissue Plasminogen Activator Toronto (TPAT) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1313-17.
29. Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V, et al. Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on pre-discharge electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:579-83.
30. Jereczek M, Andresen D, Schroder J, et al. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72:8-13.
31. Currie P, Ashby D, Saltissi S. Prognostic significance of transient myocardial ischemia on ambulatory monitoring after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71:773-7.
32. Deedwania PC. Asymptomatic ischemia during pre-discharge Holter monitoring predicts poor prognosis in the post-infarction period. *Am J Cardiol* 1993; 71:859-61.
33. Solimene MC, Ramires JÁ, Gruppi CJ, Alfieri RG, De Oliveira SF, Da Luz PL, Pileggi F. Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 38:41-7.
34. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87:814-26.

35. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
36. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16:85-97.
37. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241:H620-9.
38. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
39. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-8.
40. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151-3.
41. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
42. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
43. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989;10:1060-74.

44. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
45. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:927-34.
46. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-84.
47. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol* 1988; 14:419-22.
48. Babloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern* 1988; 58:203-11.
49. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991;65:14-19.
50. Yamamoto Y, Hughson RL. Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *J Appl Physiol* 1991; 71:1143-50.
51. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994; 266:H1643-56.

52. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heart time series. *Chaos* 1995; 5:82-7.
53. Hnatkova K, Copie X, Staunton A, Malik M. Numeric processing of Lorenz plots of R-R intervals from long-term ECGs. Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1995; 28 Suppl:74-80.
54. Makikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6:250-5.
55. Moraes RS, Ferlin EL, Carisi AP, Rohde LEP, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Autonomic Neuroscience* 2000; 83:90-9.
56. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457-64.
57. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105:2605-10.

58. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:434-9.
59. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345:1473-82.
60. Camm AJ, Fei I. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995: 369-392.
61. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability – Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
62. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 1172-203.
63. Bassan R, Leaes PE, Timerman A, Volschan A, Polanczyk C, Clare C et al. I Diretriz de dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 Suppl 2:1-22.

64. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-8.
65. Zuanetti GZ, Neilson JMM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: The GISSI-2 Results. *Circulation* 1996; 94:432-6.
66. Barron HV, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:461-2.
67. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:1323-8.
68. Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 ; 71:1357-9.
69. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Malliani A, Lombardi F. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74:340-5.
70. Barron HV, Viskin S, Lundstrom RJ, Wong CC, Swain BE, Truman AF, Selby JV. Effect of beta-adrenergic blocking agents on mortality rate in patients not revascularized after myocardial infarction: data from a large HMO. *Am Heart J* 1997; 134:608-13.

71. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20:38-50.
72. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Papadopoulos GV, Avramidis MJ, Boudoulas H. Effect of quinapril or metoprolol on heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Am J Cardiol* 1996; 77:242-6.
73. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Skeberis VM, Basayiannis EC, Boudoulas H. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis* 1997 Aug-Sep;8(8-9):517-24.
74. Ooie T, Saikawa T, Hara M, Takakura T, Sato Y, Sakata T. Beneficial effects of long-term treatment with enalapril on cardiac function and heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J Card Fail* 1999; 5:292-9.
75. Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:654-64.
76. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1659-68.

77. Devlin W, Cragg D, Jacks M, Friedman H, O'Neill W, Grines C. Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients. *Am J Cardiol* 1995; 75:573-6.
78. Leal MF, Souza Filho NFS, Haggi Filho H, Klosovski ER, Munhoz EC. Acute myocardial infarction in elderly patients. Comparative analysis of the predictors of mortality. The elderly versus the young. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:369-74.
79. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gor JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 1998; 82:1311-17.
80. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Diane Catellier D, Berkman LF et al. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2001; 104:2024-8.
81. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
82. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14:388-98.

ANEXO 1

ARTIGO EM INGLÊS

**SILENT ISCHEMIA AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS ARE INDEPENDENT
PREDICTORS OF EVENTS IN LOW-RISK MYOCARDIAL INFARCTION**

**SILENT ISCHEMIA AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS ARE INDEPENDENT
PREDICTORS OF EVENTS IN LOW-RISK MYOCARDIAL INFARCTION**

Dário C. Sobral Filho*, Waldomiro C. Manfroï**, Elton L. Ferlin**,
Sérgio T. Montenegro*, Sylvania Helena A. Lima*, Ruy S. Moraes**, Jorge P. Ribeiro**

*Hospital Universitário Oswaldo Cruz, State University of Pernambuco, Brazil

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence to: Dr. Dário C. Sobral Filho, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Rua
Arnóbio Marques 310, 50100-130 Recife, Pernambuco, Brazil

E-mail: dsobral@cardiol.br

ABSTRACT

Introduction and objectives – The noninvasive methods used in post-acute myocardial infarction (AMI) risk stratification have been shown to have a low predictive value when studied in isolation. The possibility that ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM) may provide data on silent ischemia (SI), ventricular arrhythmias (VA) and autonomic modulation of the heart through the study of heart rate variability (HRV) led the present author to use this method in AMI patients with the aim of assessing whether these three variables could be related to the presence of unfavorable events in the medium-term follow-up.

Methods – Ninety-one patients with a first, uncomplicated AMI were selected and submitted to AEM for two consecutive days prior to discharge from the hospital. The parameters studied in the examination were as follows: presence of SI, identification and quantification of VA and determination of the HRV indices by the time domain and three-dimensional return map methods. The following were regarded as outcomes: new AMI, unstable angina, sustained ventricular tachycardia and death.

Results – In the mean follow-up of 27.7 months (SD=15.45), 23 (25%) of the patients presented events, nine of which were fatal. Events occurred most frequently in the patients who presented ventricular premature beats $\geq 10/h$ ($p=0.01$) and also in those with SI ($p=0.02$). In the multifactorial analysis the presence of hyperlipidemia raised the positive predictive value of these variables. None of the HRV indices was significantly correlated with the occurrence of events.

Conclusions – In low-risk post-AMI patients the presence of frequent ventricular arrhythmias or silent ischemia is associated with an unfavorable prognosis. The study of HRV was not shown to be useful in the risk stratification of these patients.

Keywords – Ambulatory electrocardiographic monitoring; Silent ischemia; Ventricular arrhythmia; Heart rate variability

INTRODUCTION

Ischemic heart disease represents the major cause of mortality in the world today. Over the past three decades the efforts devoted to the treatment of this disease have led to the emergence of new forms of treatment, producing a significant fall in morbidity and mortality. However, the results still leave much to be desired, given the annual death rate of around 3%-5% (1), following acute myocardial infarction (AMI) after discharge from hospital. Since the first twelve months after AMI represent the period of greatest risk of sudden death and cardiovascular events (2), an accurate stratification of risk prior to discharge has long been recognized as a crucial step in optimizing the management of these patients, both in terms of individual results and in terms of the cost-benefit ratio of diagnostic and therapeutic measures. Thus the search for simple, noninvasive tests for identifying those patients with the greatest risk of an unfavorable outcome following AMI remains an issue of ongoing interest.

For the survivors of AMI compounded by congestive heart failure, recurrent ischemia or arrhythmias there is little controversy concerning the role of an aggressive therapeutic strategy including even the implantable cardioverter-defibrillator (3-5). Nonetheless no consensus exists on the optimal and most cost-effective assessment prior to discharge of asymptomatic patients whose clinical course has been uneventful. The challenge, then, is to identify risk factors for fatal and nonfatal events among the majority of patients at relatively low risk following AMI nowadays, when the prognosis is considerably better than when reperfusion treatments were not yet available (2).

The following noninvasive methods have been used for post-AMI risk stratification: determination of the left ventricular ejection fraction by echocardiography or ventriculography, screening of late potentials by signal-averaged electrocardiogram and ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM). The latter permits the detection and quantification of ventricular arrhythmias and silent ischemia, in addition to autonomic assessment through the analysis of heart rate variability (HRV). However, when studied in isolation, these methods have displayed a low positive predictive value (6-12). The possibility of obtaining information on different parameters of cardiac function (arrhythmias, ischemia and autonomic activity) using a single examination has made AEM an attractive aid in the diagnosis and risk stratification of the main diseases of the heart.

The presence of ventricular premature beats (VPB), whether frequent ($\geq 10/h$), complex or presenting in the form of nonsustained tachycardia, detected on the AEM of post-AMI patients is related to a worse prognosis than in those without such arrhythmias, especially when associated with left ventricular dysfunction (13-19). Since both conditions are independent risk factors for sudden death, patients in this situation are regarded as the ones with the worst outcomes in long-term follow-up of survival (14, 20, 21).

Studies carried out since the 1980s have indicated that the presence of silent ischemia on the AEM of individuals with unstable angina pectoris or AMI significantly increased the risk of a new coronary event or even sudden death (22-33). In the largest of these studies Gill JB et al. (10) evaluated 406 patients with 48-h AEM recordings. The examinations, performed between the fifth and seventh days after the AMI, evidenced a

prevalence of ischemic changes in 23.4% of them and during follow-up an annual death rate of 11.6% was found in the patients with evidence of myocardial ischemia versus 3.9% in those without ischemia ($p=0.009$).

The knowledge that beat-to-beat HRV might reflect the autonomic modulation of the heart (34-40) led to the realization that post-AMI patients with a reduced HRV had a greater risk of mortality than those with an unchanged HRV (41-46). Other methods of analyzing HRV have been developed with the aim of producing more reliable results and further information on the autonomic regulation of the heart (47-54). Moraes et al. (55) developed a three-dimensional return map on which each RR interval is plotted versus the difference of the adjacent intervals and versus the total number of intervals, the resultant three-dimensional images then being quantified by a set of indices. These authors thus demonstrated that the analysis of HRV using such indices reflects both vagal and sympathetic modulation, presenting a good reproducibility and a good correlation with the HRV indices in the time domain in healthy subjects and in those with diabetes mellitus. In post-AMI patients, however, such data is to date nonexistent.

Reduced HRV in survivors of AMI represents a powerful predictor of mortality and arrhythmic complications, besides being unrelated to other, well-established factors for risk stratification such as depressed left ventricular fraction, increased ventricular ectopic activity and the presence of late potentials. For the prediction of general mortality the value of HRV is similar to that of the left ventricular ejection fraction, which in general terms reflects the contractile condition of the heart, regarded as one of the principal prognostic factors since the early studies of Killip (56, 57). Nonetheless, HRV is better than the ejection fraction at predicting arrhythmic events (sudden death and ventricular

tachycardia) (58, 59). The predictive value of HRV in isolation is modest, but in combination with other methods it can substantially increase its accuracy for cardiac mortality and arrhythmic events. The increased positive predictive accuracy has been reported for the combination of HRV with mean heart rate, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular arrhythmias, presence or absence of late potentials and elements of clinical evaluation. Nevertheless it has not yet been possible to clearly establish which are the most convenient and feasible factors to be combined with HRV in multifactorial risk stratification (60).

The use of AEM for post-AMI risk stratification appears to be a readily available, low-cost resource that stands out among the other methods as it provides data considered to have a strong predictive power through the assessment of HRV, the recording of arrhythmias and the detection of silent ischemia. The combined use of these three variables in a single group of patients has not, inexplicably, been investigated.

The present study is characterized by the use of three resources derived from AEM in uncomplicated post-AMI patients deemed to be at low risk for the development of serious events in their medium-term clinical course.

METHODS

From July 1997 to January 2001, 24-hour AEM was performed for two consecutive days in 97 in-patients at Oswaldo Cruz University Hospital in Recife, State of Pernambuco, Brazil, who had suffered their first AMI confirmed by enzyme laboratory tests and ECG, and whose clinical course in the hospital had been uneventful.

The monitoring was carried out prior to discharge between the seventh and twentieth days following the AMI, with the patients being able to walk normally.

The exclusion criteria were as follows: age over 75 years, any complication arising during the course of the infarction, such as clinical manifestations of heart failure, angina, or low heart output, atrial fibrillation, electrical conduction disorders such as atrial ventricular or interventricular blocks and Wolff-Parkinson-White syndrome, in addition to the use of any antiarrhythmic medication or pacemaker. Sufferers from valve diseases, cardiomyopathy and insulin-dependent diabetes were also excluded. Patients on beta-blockers had the medication suspended for a minimum period equivalent to four half-lives of the drugs in question.

Information from the ECG on the location of the AMI, medication used in the acute phase, and the number of arteries with more than 70% of obstruction on coronary angiography was collected for analysis of the influence of these variables on the results.

The treatment of these patients was given in accordance with the normal routine of the department with no interference on the part of the researcher. Events regarded as outcomes were a new AMI, unstable angina and sustained ventricular tachycardia

and death. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the institution and all the patients signed an informed consent form.

Ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM)

The examinations were recorded using Dynamis 3000 cassette recorders with three analogic channels and one digital channel for correction of the time with the electrodes positioned on the leads CM1, CM5 and modified D2. The analysis was performed by two observers using the semi-automatic DMI – Burdick Altair V 6.0. For the interpretation of the changes in the ST segment, a third observer reviewed the examinations. Recordings of less than 20 hours or that presented more than 2% of artefact in each day's total recording time were excluded.

A depression of the ST segment greater than 1 mm measured 80 ms from point j with a minimum duration of one second and separated from another episode by at least one minute was considered as the criterion for silent myocardial ischemia in the absence of symptoms. The total duration of the ischemic episodes was calculated from the channel presenting the largest values in minutes/24 h.

Ventricular arrhythmias were considered frequent when they occurred 10 times or more per hour and complex when they presented in couplets, runs or sequences lasting less than 30 seconds.

Heart Rate Variability

HRV was analyzed by the time domain method and by a non-linear approach by means of the three-dimensional return map (3-DRM). The analysis of HRV in the time

domain was carried out in accordance with internationally accepted criteria (61) using the following indices: mean RR interval (RRMED), standard deviation of all normal RR intervals (SDNN); standard deviation of the average of RR intervals calculated in all 5-min segments (SDANN); the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR intervals (RMSSD), standard deviations of the average of the normal RR intervals calculated in 5-min segments (SDANNI) and number of pairs of adjacent RR intervals differing by more than 50 ms divided by the total number of all RR intervals (PNN50).

The 3-DRMs were constructed by plotting RR intervals versus the difference between adjacent RR versus the number of counts. All normal RR intervals that occurred during the time period were plotted on the x-axis against the difference between adjacent RR intervals on the y-axis, with a grid resolution of 7.2 ms. Whenever superimposition of points occurred, the number of superimposed points was expressed on the z-axis, normalised by the maximum density. Four derived indices (P1, P2, P3, MN) were developed to quantify the three-dimensional images (55).

Statistical analysis

The limits most frequently used in the literature were adopted for defining ventricular arrhythmias and HRV. In the former, single ventricular extrasystoles with a frequency equal to or greater than 10/h or complex ones of any frequency were considered. In the latter, the SDNN index was used as the reference of choice as it is regarded as the most representative of autonomic modulation, even though all the other HRV indices obtained by the time domain and 3DMR methods were also assessed.

Three cutoff points were used for the SNDD index: under 50 ms, 50-100 ms and over 100 ms. This index was also analyzed using the 70 ms cutoff point, as well as in accordance with its distribution in terciles. Since they do not present a normal distribution, the time domain indices were subjected to logarithmic transformation in order that they could be correlated with one another by means of parametric methods (Pearson r), thereby permitting comparisons with the literature in which this type of analysis was performed.

The reproducibility of the indices of HRV, ventricular arrhythmias and silent ischemia was assessed using nonparametric techniques of intraclass correlation (Spearman R) and the paired hypotheses test (Wilcoxon Signed-Rank).

Despite the high reproducibility observed in most indices, the measurements made on the first day of the examination were used as they present a better correlation with the events investigated.

In order to assess the reproducibility of the HVR, ventricular arrhythmias and silent ischemia indices nonparametrically the intraclass correlation (Spearman R) hypotheses test (Wilcoxon) were used. The correlation between the 3DMR and HRV indices in the time domain was calculated by Pearson's correlation coefficient.

The relationships between the HRV indices, the presence of silent ischemia and the ischemic burden were measured by means of nonparametric indices, particularly the Mann-Whitney U test of hypotheses and Spearman's correlation coefficient.

The canonical correlation analysis was made to test the differences between proportions.

The Kaplan-Meier technique was used to analyze the timing of outcome events during follow-up and their differences were compared using Cox's F test (comparison between two curves) and the chi-squared test (comparison between three or more curves). The data was considered censored from the date of the event or final assessment in the case of the patients who did not present events.

Multivariate analysis was performed by the logistical regression method using the Quasi-Newton method of estimation. Only variables with a statistically significant contribution to prediction were included in the multivariate model.

In all cases a statistical significance level of $p \leq 0.05$ (more specifically, $\alpha \leq 0.05$ and $\beta \leq 0.80$) were adopted.

RESULTS

Profile of the population studied

Of the 97 patients recruited for the study, four were excluded on the basis of technical criteria related to the recordings of the AEM examinations and two because they failed to return for control. Thus there remained 91 patients, regarded as being at low risk of mortality by the inclusion criteria adopted, with a prevalence of males (69%) and a mean age of 55.6 yr (range 34 to 74 yr, SD=8.85). The general characteristics of the group are shown in Table 1, where a substantial proportion (38.5%) of patients from rural areas can also be observed.

As regards the patients' personal history, the majority were hypertensives (62%) and smokers (58%), 19% were diabetics and 23.% suffered from hyperlipidemia. The ECG taken at admission showed infarction located inferiorly in 52% of the patients and anteriorly in 48.%. Coronary angiography was performed on 67 patients, in two of whom there were no significant obstructive lesions (>70% of the lumen of the vessel). The mean number of vessels affected by this degree of obstruction was 1.7 (SD=0.87).

Chemical thrombolysis was used in 58% (N=88) of the patients. Although beta-blockers was discontinued in all patients in order to perform the AEM, 95% had used such medication in the acute phase of AMI and resumed its use immediately after the examination. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were used by 85% of the patients.

Findings of the ambulatory electrocardiographic monitoring

A summary of the main data obtained from the AEM is shown in Table 2. VPB at a rate equal to or greater than 10/h was detected in 17 (19%) of the examinations (N=89), while couplets, runs and nonsustained episodes of ventricular tachycardia were present in 20 (22%).

Changes consistent with silent myocardial ischemia were found in 15% of the patients who presented a ischemic burden over the 24 hours, ranging from 5.7 to 729.4 min with a mean of 51 min (SD=150.71).

The HRV study in the time domain showed that 8% of the patients presented an SDNN equal to or less than 50 ms, while 59% showed values between 50 and 100 ms and 33% indices greater than 100 ms. The other HRV indices in the time domain, as well as those obtained by 3-DRM were shown to be well correlated with one another (Table 3).

The reproducibility of the AEM results was analyzed in 85 patients whose recordings of the two consecutive 24-hr examinations presented a satisfactory technical quality for such an evaluation. The ventricular arrhythmias displayed a good reproducibility (Spearman $R=0.89$; $p=0.30$ for $VPB>10/h$ and 0.98 ; $p=0.70$ for complex VPB), as did the HRV indices (Spearman $R=0.91$; $p=0.80$ for SDNN), while the silent ischemia measured by the total ischemic burden showed a low reproducibility (Spearman $R=0.46$; $p=0.03$) as can be seen in Table 4 and Figure 1.

When an assessment was made as to whether the HRV indices in the time domain correlated with those obtained from the three-dimensional return map, a high degree of correlation was found between them (Table 3).

Clinical course of the patients

The mean length of follow-up was 27.7 months (minimum, 1 month, maximum, 60 months, SD=15.45). During this period 23 (25%) patients presented one of the events regarded as outcomes - unstable angina, a new infarct and death. Of the nine deaths recorded, two had noncardiac causes (Figures 2 and 3).

As may be seen in Table 5, where the variables that presented statistical significance are highlighted, the events occurred more frequently among the patients who presented $VPB \geq 10/h$ than among those with fewer than 10/h (47% vs 19%; $p=0.01$). The Kaplan-Meier curves of eventless survival constructed with these variables represent clear evidence of these differences (Figures 4 and 5).

None of the HRV indices were significantly related to the occurrence of events during the patients' clinical course (Figure 6).

Among the clinical variables a history of hyperlipidemia was seen to be strongly associated with the incidence of events ($p=0.001$), while the age variable showed a borderline level of significance ($p=0.05$) with an absence of events in patients over 65 years of age (Figures 7 and 8). The regression model, however, revealed that age was not responsible for this fact per se, which was dependent upon an association with the hyperlipidemia factor (Table 6).

The region of the infarct, the number of lesions diagnosed on coronary angiography, the medications initiated in the acute phase and the type of treatment adopted after the infarct did not influence the subsequent clinical course of the patients.

Multivariate analysis

It was demonstrated by means of multivariate analysis (Table 7) that among all the elements afforded by AEM the only variables that functioned as independent predictors related to the combined events were the presence of silent ischemia and VPB $\geq 10/h$.

When the two variables obtained from AEM are analyzed in association with the only significant clinical variable - hyperlipidemia - using the technique of logistic regression, it is observed that, whereas, silent ischemia presents an OR= 7.04 and VPB $\geq 10/h$ an OR=5.82, the set of three variables raises the OR to 9.09 ($p=0.00009$) with a sensitivity of 48% and a specificity of 91%, a positive predictive value of 63% and a negative predictive value of 85% (Table 7).

In Figure 9 it can be seen that 38% of the patients showed only one variable, 10% two variables and 2% three variables. Nonetheless the majority of the events occurred in the patients with either two or three variables (Figure 10).

The presence of silent ischemia was not shown to be associated with any of the indices of HRV evaluated, whether in the time domain or by the three-dimensional return map method (Table 8), nor was any correlation observed between these indices and the ischemic burden (Table 9).

DISCUSSION

Post-AMI risk stratification is a difficult, complex process as it involves a considerable number of variables represented by clinical factors such as age, gender, site and extent of the AMI and the presence of Q wave, acute heart failure, recurrent ischemia, arrhythmias and concurrent clinical conditions such as diabetes and kidney failure. Aside from the above, there are the parameters obtained from laboratory investigations, such as anatomy of the coronaries, functional capacity of the LV, presence of ischemia on scintigraphy and the recording of late potentials on high resolution electrocardiography. To this must be added the different kinds of approach to therapy, whether through the use of drugs or surgery, all of which contributes to create a heterogeneous complex whole that makes it difficult to assess the role of each of these factors in isolation in risk stratification. As a result, one observes, at the outset, the difficulty in classifying a given population as to the degree of risk of mortality and the fact that the studies that indiscriminately include patients from all risk bands may contain errors that could lead to controversial results.

In the present study it was decided to assess an exclusively low-risk population, as there is a consensus that the stratification of high-risk patients should be done initially with knowledge of their coronary anatomy (62, 63). In addition, when high-risk patients are included in studies of prognostic assessment, the results obtained are strongly influenced precisely by such patients. Thus in this study an attempt is made to assess the role of AEM in the setting in which this method can be clinically helpful. The recording of SI or VPB \geq 10/h made it possible to identify patients at greater risk for the occurrence of events, which is in agreement with the publications on this subject (10,13-

32). Unlike the findings of other studies, however, reduced HRV in the patients of the present study did not prove to be an independent predictor of fatal or nonfatal events.

In the first major clinical study using HRV for risk stratification Kleiger et al. (42) in 1987 retrospectively analyzed the data from 808 survivors of AMI from the study of the Multicenter Post-Infarction Program and found a significant association between a reduced HRV and an increased risk of mortality (5.3 times greater) in a 31-month follow-up. As the index used in the present study, namely the standard deviation of the RR intervals over 24 hours (SDNN), is considered to be a relatively unspecific index of autonomic function, the same data base was subsequently reanalyzed using more sophisticated indices, both in the frequency domain (44) and in the time domain (64). These studies confirmed and reinforced the value of HRV in the stratification of risk of mortality after AMI. Further, other authors using methods of assessment other than HRV have obtained similar results (49, 53, 54).

As emphasized by Zuanetti et al. (65), in all these studies HRV was strongly associated with ventricular function, represented by the measurement of the left ventricular ejection fraction (LVEF), and the relative impact of these factors in the assessment of the prognosis of patients has been extremely variable, depending upon the characteristics of the population and the cutoff points used both for LVEF and for the HRV indices, in addition to other variables included in the multivariate models. For example, in the study of Kleiger et al. (42), which included patients from NYHA Classes III and IV, an EF<30% proved to be a rather more powerful predictor of mortality than the SDNN index in the multivariate analysis, while in that of Farrell et al. (8) the patients with an EF<40% were excluded from the multivariate model for total events and also for

arrhythmic events. In Zuanetti's study (65) the SNDD cutoff point used to separate the low- and high-risk mortality groups was 70 ms (higher than the 50 ms adopted by Kleiger). Through the use of a cutoff point of 50 ms, the population regarded as being at low risk was reduced from 23.7% to 7.8% of the total patient population, but without modifying the prognostic power (OR=7.8 for 50 ms vs 8.0 for 70 ms). The characteristics of the population analyzed (such as the inclusion of elderly patients and the widespread use of thrombolytic medication) may have highlighted these discrete differences. Furthermore, the fact that the data were obtained by a retrospective analysis, with the choice of the optimum cutoff point made after the occurrence of the event, may have had some influence on the results (65).

Regarded as the most important clinical study for assessing the prognostic influence of SNA in post-AMI (66), the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Study (ATRAMI) (46) comprised 1.284 post-AMI patients and used baroreflex sensitivity and HRV measured in the time domain as autonomic markers. A greater rigor in the selection criteria of patients may be observed in this study, the likely purpose of such rigor being a more homogeneous population that could really be regarded as being at low risk with the results thus being less subject to bias. Although its authors have confirmed the strong predictive value of both methods, a number of questions relating to the clinical features of the population merit consideration, for they show that the rigor in the selection of patients may not have been sufficient to classify the population as being a low-risk one: 7% of the ATRAMI patients had a history of previous AMI and it is now known that this factor substantially increased the risk of mortality (65, 67). In addition, in its selection of patients the study did not take into account the hemodynamic

complications that occurred in the acute phase of the MI when determining the presence of heart failure only at the time of discharge from the coronary unit as a criterion for exclusion. Moreover, in relation to drug treatment, it is found that only 20% of the ATRAMI patients were receiving a beta-blocker, which is a small percentage when it is well established that beta-blockers significantly reduce mortality in MI, probably by inhibiting the deleterious effect of the increased adrenergic tone (68-71). Thus there remains the doubt as to whether the diminished vagal activity found by the autonomic markers would continue to be a predictor of mortality if the patients had been routinely treated with beta-blockers. The same reasoning could be applied to the low use (14% of the patients) of ACE inhibitors, since there is evidence that vagal depression may be related to neurohumoral activation and the resultant change in ventricular remodeling (72-74).

Although the ATRAMI study (1998) confirmed the results of a number of previous studies regarding the value of HRV in risk stratification after AMI, Lanza et al. (67) in the same year reported a study on the role of HVR in the prognosis of 239 patients with a recent AMI, the results of which were surprisingly at variance with those previously published. In Lanza's study none of the HVR indices in the time domain showed any significant differences between the patients with and those without cardiac mortality, only the low-frequency component of the spectrum analysis being significantly associated with the latter. Only on a second analysis, using values below the cutoff point considered the optimum one, was it possible to identify patients at a relatively greater risk. In the multivariate analysis, however, none of the HVR indices was an independent

predictor of cardiac death. A left ventricular EF<40% was the most powerful predictor of total mortality ($p<0.0001$), followed by VPB \geq 10/h ($p<0.0004$).

It is difficult to state which of the characteristics of the populations studied in ATRAMI (46) and in the investigation of Lanza et al. (67) could justify such divergent results, but the heterogeneity of these samples, in relation to the clinical and therapeutic aspects, probably accounts for such contradictions.

In the present study the oldest patients (over 65 yr) presented a better clinical course, albeit with a borderline level of significance. This outcome appears to run counter to those of the studies that have identified age as one of the most important factors in risk stratification after AMI (65, 75-78); however, this study found an association between age and hyperlipidemia, the latter condition being more common in individuals under the age of 64 years (Table 9), probably representing a bias in the study owing to the fact that it comprised a nonrandom sample. Another explanation for this might be related to the rigor used in the patient selection criteria, since the appearance of any clinical complication during the acute phase of the infarct was sufficient to exclude the patient from the study. Thus the elderly patients with such a favorable acute clinical course probably constitute a group of patients protected by natural selection suffering from a less serious form of coronary disease. Further, it should be added that in this study no discrimination was made in relation to the type of treatment given as a result of the patient's age, whereas in many research studies dealing with the treatment of MI the elderly are treated less frequently with therapies whose beneficial effects have already been demonstrated in the course of their AMI.

Although this is now tending to change, it has happened mainly in relation to the use of beta-blockers and also thrombolytic medication (57, 65, 79).

Another possible explanation for this finding is of a social nature: as the majority of the patients are males and 38.5% of them are from rural areas, the youngest ones are frequently found to have made an early return to their routine labor activities, contrary to medical recommendations, before their functional assessment has been completed.

According to Hohnloser & Gersh (2), it should be emphasized that, although risk stratification in survivors of AMI is based mainly on traditional elements of assessment that reflect the presence of left ventricular dysfunction, electrical stability, ischemia and concomitant morbidity, we cannot neglect the assessment of the patient as a whole, including his or her age, psychological condition and socioeconomic status. Despite the fact that psychosocial factors such as education, income, isolation, stress and depression are difficult to quantify, there is evidence that an association exists between these factors and increased mortality after AMI, probably produced by autonomic changes in the heart, manifested in the increase in sympathetic activity or depression of parasympathetic activity (80-82).

The relatively small number of patients in the sample might be regarded as a limitation of the present study as the number may have been insufficient for detecting an association between HRV and lethal and nonlethal events in a multivariate analysis. Nevertheless, the high predictive value afforded by the presence of silent ischemia and ventricular arrhythmias suggests that these prognostic variables are probably more useful in predicting the outcome of survivors of a first AMI with a low-risk profile.

Conclusions

Ambulatory electrocardiographic monitoring is a useful method of assessing patients with low-risk acute myocardial infarction. The presence of frequent ventricular arrhythmias or silent ischemia on the examination of these patients is associated with an unfavorable prognosis, particularly in those with a history of hyperlipidemia. The study of heart rate variability did not prove helpful in the risk stratification of this group, which indicates the need for further investigations involving a greater number of patients with similar clinical features.

Number of patients	91
Age (mean)	55.6 years (SD = 8.85)
Sex	
Male	63 (69%)
Female	28 (31%)
Origin	
Urban area	56 (61.5%)
Rural area	35 (38.5%)
Personal history	
Smoking	52 (58%)
Hypertension	54 (62%)
Diabetes	17 (19%)
Hyperlipidemia	21 (23%)
Site of infarct	
Anterior	44 (48.4%)
Inferior	47 (51.6%)
Number of involved arteries (stenosis >70%)	
1	31 (46%)
2	22 (33%)
3 or more	12 (18%)
Treatment in the acute phase	
Thrombolysis	53 (58%)
ACE inhibitor	77 (85%)
Beta-blocker	86 (94.6%)

Table 1 – General characteristics of the population studied.

VPB ($\geq 10/h$)	17 (18.7%)
VPB couplets, runs and NVT	20 (22%)
Silent ischemia Ischemic burden (min/24h)	5,7 – 729,4 (SD = 150.71) Mean = 51
SDNN < 50 ms	7 (8%)
SDNN > 50 ms < 100 ms	53 (59%)
SDNN > 100 ms	29 (33%)

N = 89

Table 2 – Main findings of ambulatory electrocardiography monitoring.

	RRMed	SDNN	PNN50	RMSSD	SDNNI	SDANNI	P1	P2	P3	MN
RRMed	1.00	0.64	0.60	0.66	0.72	0.56	0.63	0.66	0.47	0.69
SDNN	0.64	1.00	0.69	0.71	0.89	0.97	0.49	0.97	0.59	0.85
PNN50	0.60	0.69	1.00	0.94	0.81	0.57	0.61	0.66	0.94	0.91
RMSSD	0.66	0.71	0.94	1.00	0.83	0.59	0.67	0.69	0.94	0.95
SDNNI	0.72	0.89	0.81	0.83	1.00	0.77	0.62	0.89	0.72	0.91
SDANNI	0.56	0.97	0.57	0.59	0.77	1.00	0.42	0.94	0.45	0.75
P1	0.63	0.49	0.61	0.67	0.62	0.42	1.00	0.50	0.52	0.75
P2	0.66	0.97	0.66	0.69	0.89	0.94	0.50	1.00	0.55	0.84
P3	0.47	0.59	0.94	0.94	0.72	0.45	0.52	0.55	1.00	0.87
MN	0.69	0.85	0.91	0.95	0.91	0.75	0.75	0.84	0.87	1.00

Table 3 - Correlation between the indices after conversion of the measurements into logarithms (Pearson r).

Variable	1 st day		2 nd day		N	Wilcoxon's test	Variable	1 st day vs. 2 nd day (Spearman R)
	M	SD	M	SD				
RRMED	797.7	128.09	803.3	138.08	83	0.31	RRMED	0.93
SDNN	92.5	36.46	92.9	37.21	83	0.80	SDNN	0.91
PNN50	5.0	7.24	5.2	7.50	83	0.38	PNN50	0.92
RMSSD	23.6	11.23	23.9	11.78	83	0.69	RMSSD	0.94
SDNNI	38.5	17.59	39.4	18.08	83	0.09	SDNNI	0.98
SDANNI	80.4	31.94	80.4	31.29	83	0.87	SDANNI	0.86
P1	59.4	11.10	60.6	10.05	83	0.24	P1	0.84
P2	45.4	13.52	45.9	13.14	83	0.28	P2	0.90
P3	77.8	28.09	78.0	29.70	83	0.67	P3	0.89
MN	235.4	165.66	244.8	176.27	83	0.26	MN	0.94
Ischemic burden	51.0	150.71	19.1	67.89	82	0.03	Ischemic burden	0.46
VPB ≥10/h	251.3	721.14	212.0	624.31	82	0.30	VPB ≥10/h	0.89
Complex VPB	2.9	12.87	4.3	23.46	82	0.70	Complex VPB	0.98

Table 4 – Analysis of the reproducibility of the variables.

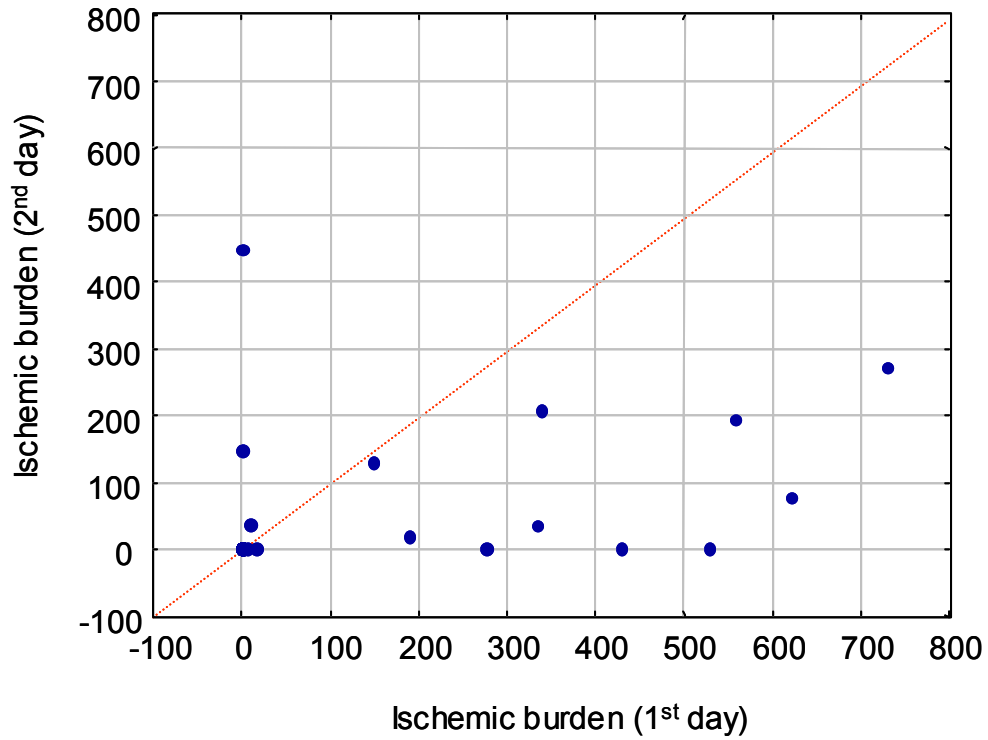


Figure 1 – Reproducibility of the ischemic burden.

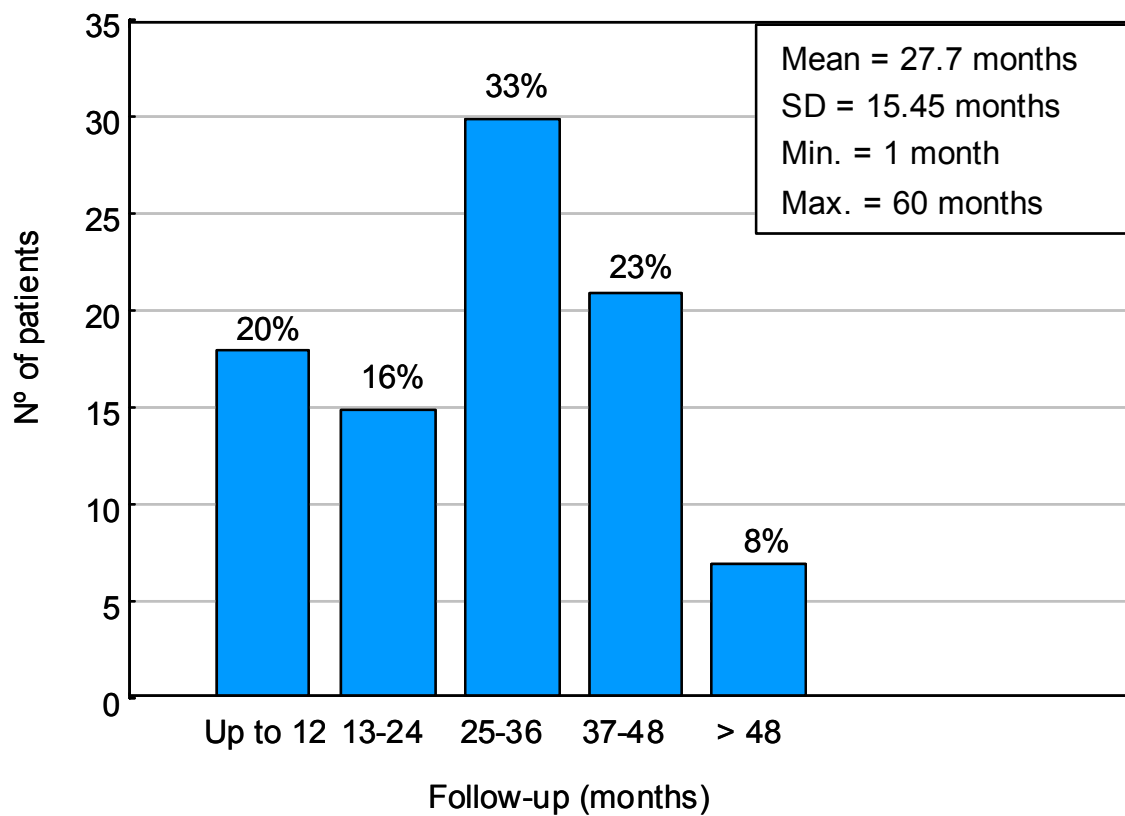


Figure 2 – Distribution of the patients according to the duration of follow-up.

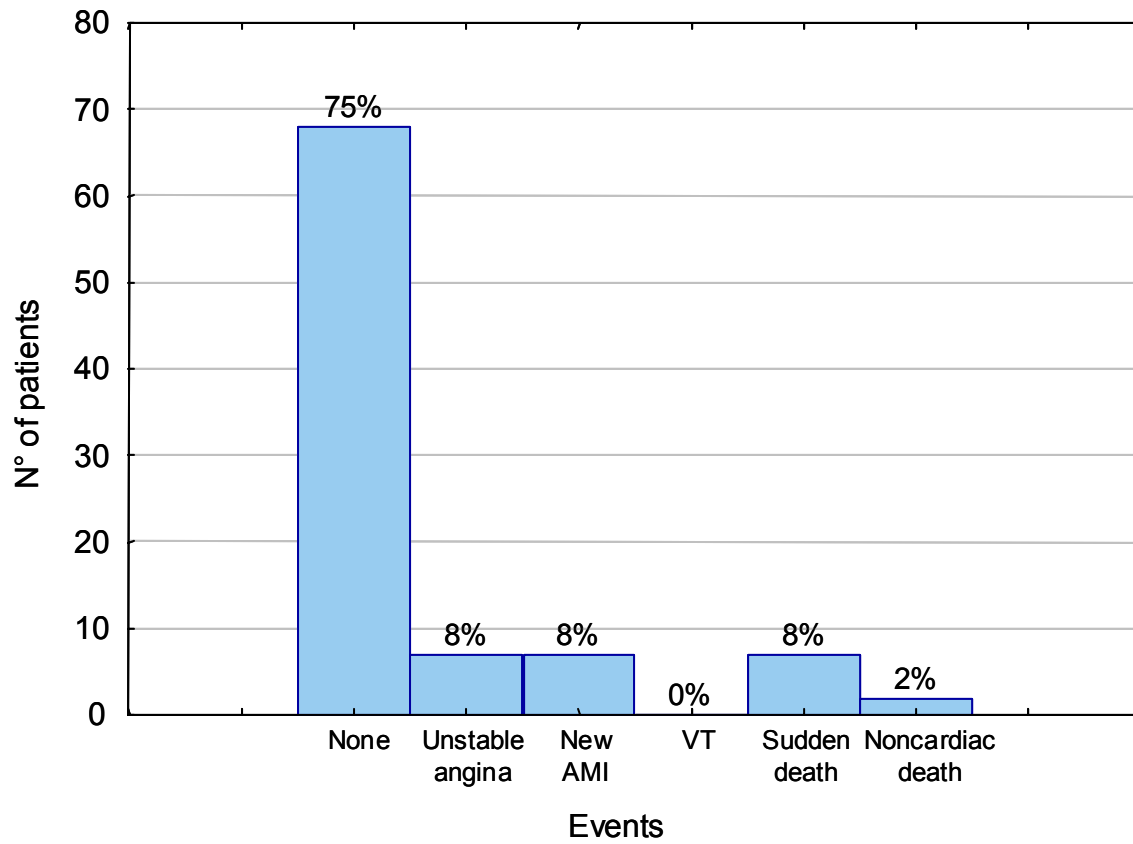


Figure 3 – Distribution of the patients according to outcome.

Variable	Cox's F test	p	Variable	Cox's F test	p
RRMED	F(24, 18) = 1.312070	0.28	Sex	F(30, 16) = 1.201446	0.36
SDNN	F(20, 22) = 1.030536	0.47	Age	F(16, 30) = 2.018370	0.05
PNN50	F(18, 24) = 1.404473	0.22	Diabetes	F(38, 8) = 1.194395	0.42
RMSSD	F(22, 20) = 1.006124	0.50	Smoking	F(28, 18) = 1.079844	0.44
SDNNI	F(22, 20) = 1.043647	0.46	Trombolysis	F(28, 16) = 1.294485	0.30
SDANNI	F(22, 20) = 1.131793	0.39	Hyperlipidemia	F(24, 22) = 3.913683	0.001
P1	F(20, 22) = 1.231018	0.32	Hypertension	F(30, 14) = 1.344602	0.28
P2	F(20, 22) = 1.106120	0.41	Clinical treatment	F(10, 32) = 1.548191	0.17
P3	F(20, 22) = 1.240370	0.31	CATH involved arteries	F(18, 16) = 1.064640	0.45
MN	F(20, 22) = 1.125970	0.39	Site of AMI	F(30, 16) = 1.486182	0.20
Ischemia	F(30, 12) = 3.002987	0.02			
PVC $\geq 10/h$	F(26,16) = 3.057427	0.01			
Complex PVC	F(26, 14) = 1.828414	0.12			

Table 5 – Influence of the various factors on eventfree survival.

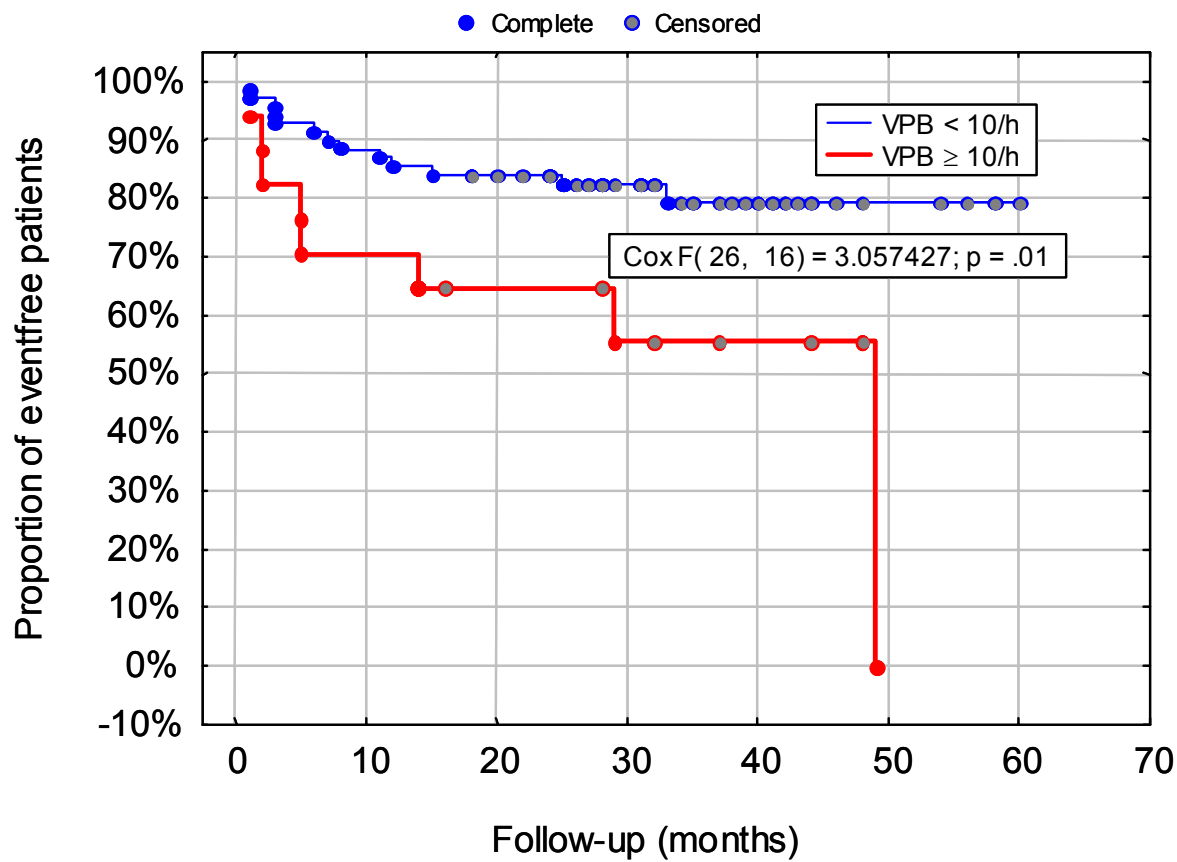


Figure 4 – VPB ≥10/h and eventfree survival (Kaplan-Meier curves)

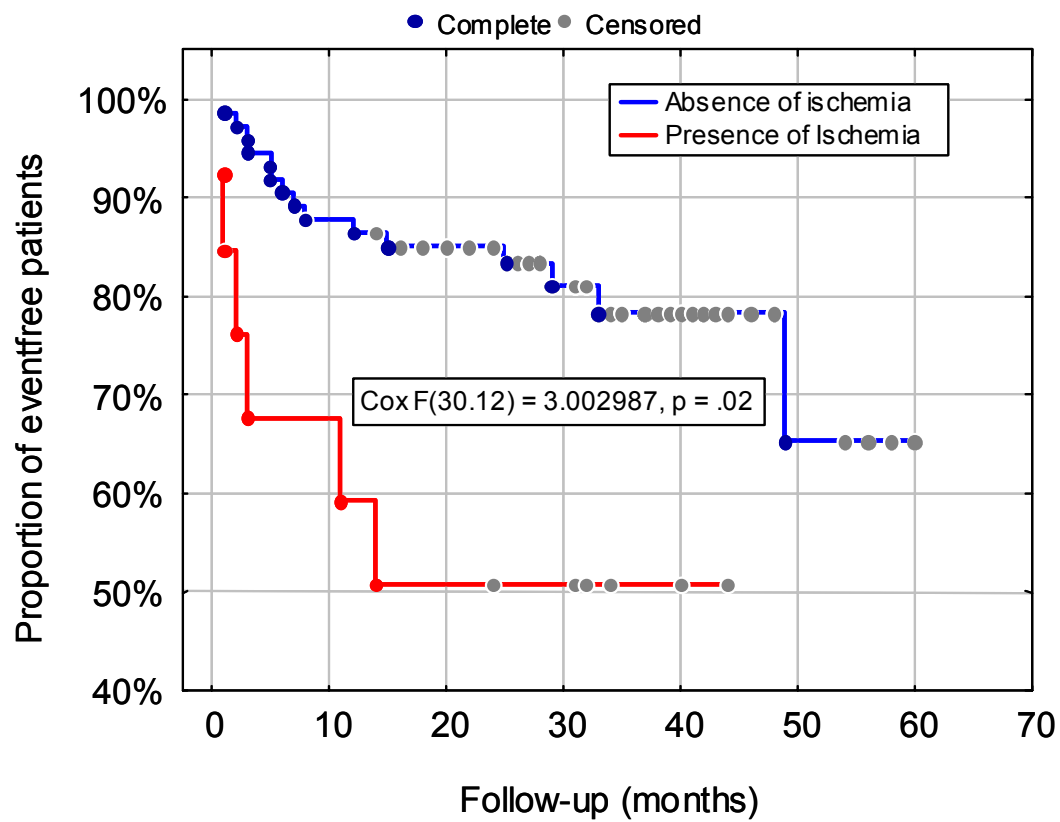


Figure 5 – Ischemia and eventfree survival (Kaplan-Meier curves).

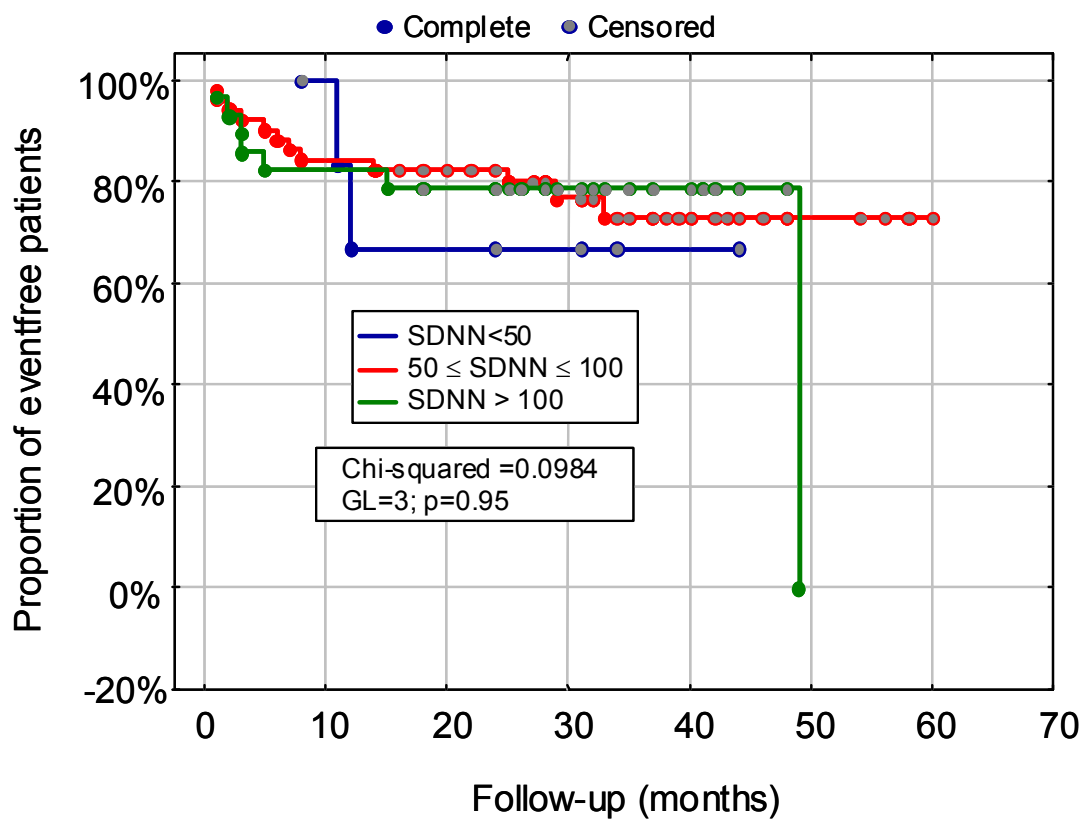


Figure 6 - SDNN cutoff points and eventfree survival (Kaplan-Meier curves).

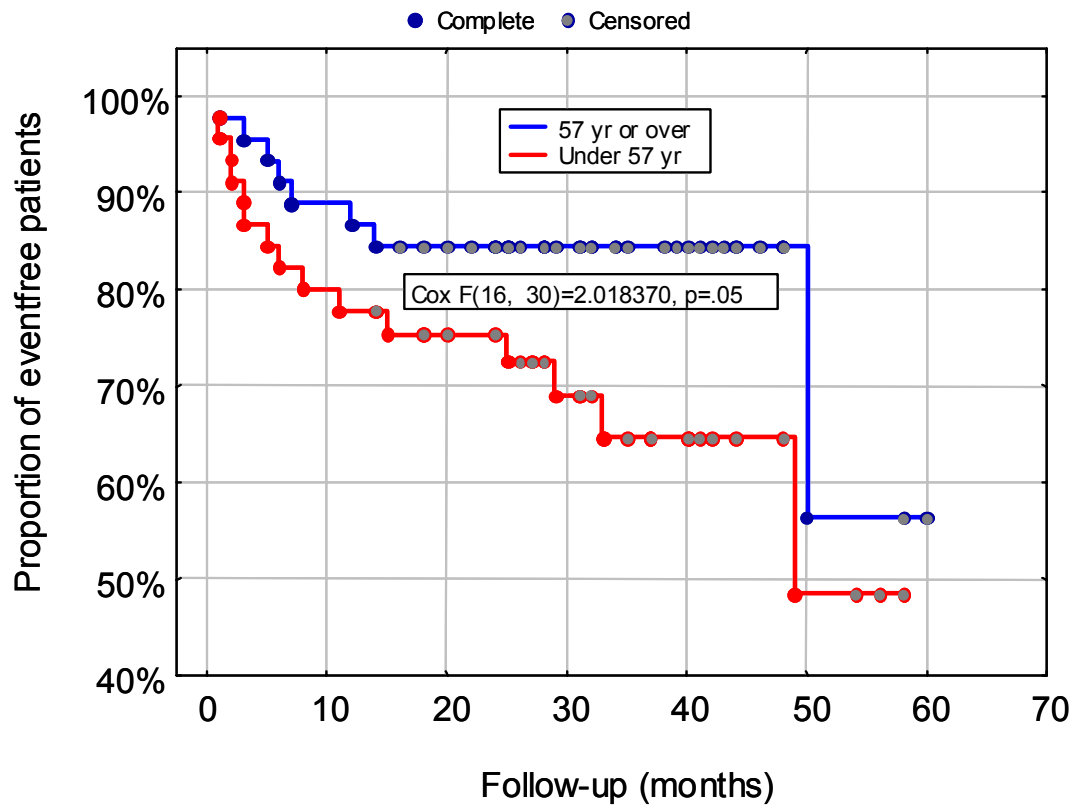


Figure 7 – Age and eventfree survival (Kaplan-Meier curves).

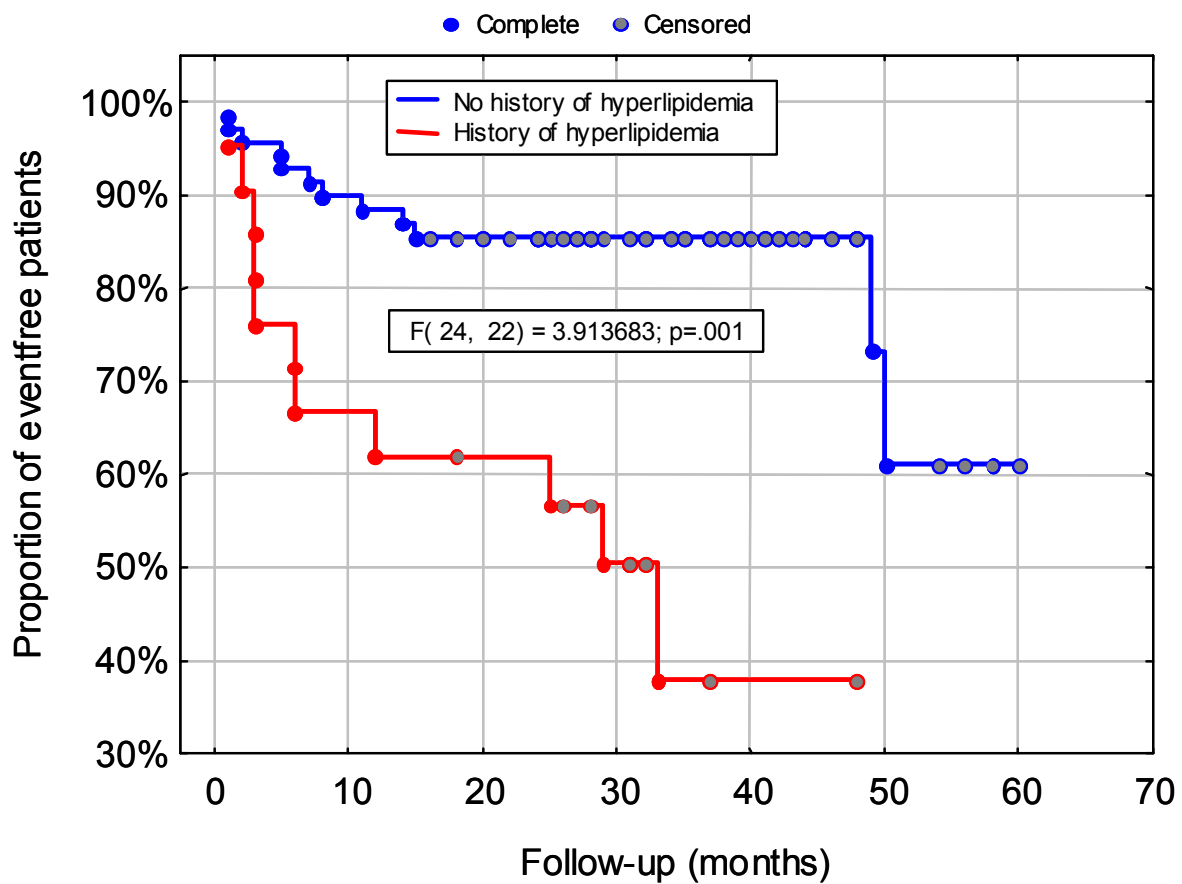


Figure 8 - Hyperlipidemia and eventfree survival (Kaplan-Meier curves).

Parameters	Proportion with hyperlipidemia	N	p
Age \geq 66 yr	8%	13	0.17
Age < 66 yr	25%	80	

Parameters	Proportion with hyperlipidemia	N	p
Age \geq 64 yr	5%	20	0.03
Age < 64 yr	27%	73	

Table 6 - Association between age and hyperlipidemia.

Parameter	Value		Variable	Estimate	<i>Odds Ratio</i>	<i>Ward's p</i>
Chi ² (3)	21.25		Hyperlipidemia	1.77	5.89	0.004
P	0.00009		VPB ($\geq 10/h$)	1.76	5.82	0.007
Odds Ratio	9.09		Silent ischemia	1.95	7.04	0.01
Sensibility	48%		Constant	-3.00	0.00	0.00
Specificity	91%					
Positive predictive value	63%					
Negative predictive value	85%					

Method of estimation: Quasi-Newton

Table 7 – Logistic regression for occurrence of event.

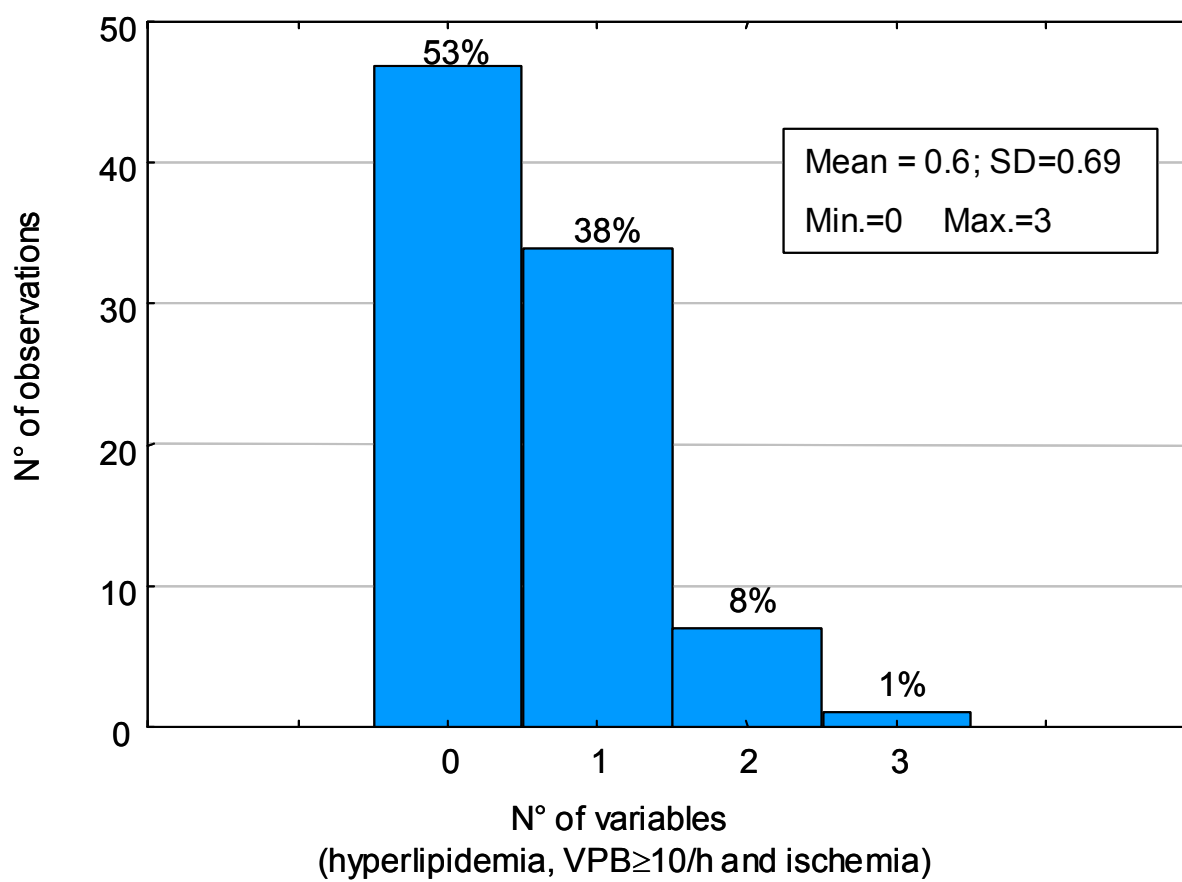


Figure 9 – Distribution of the occurrence of the variables of the model.

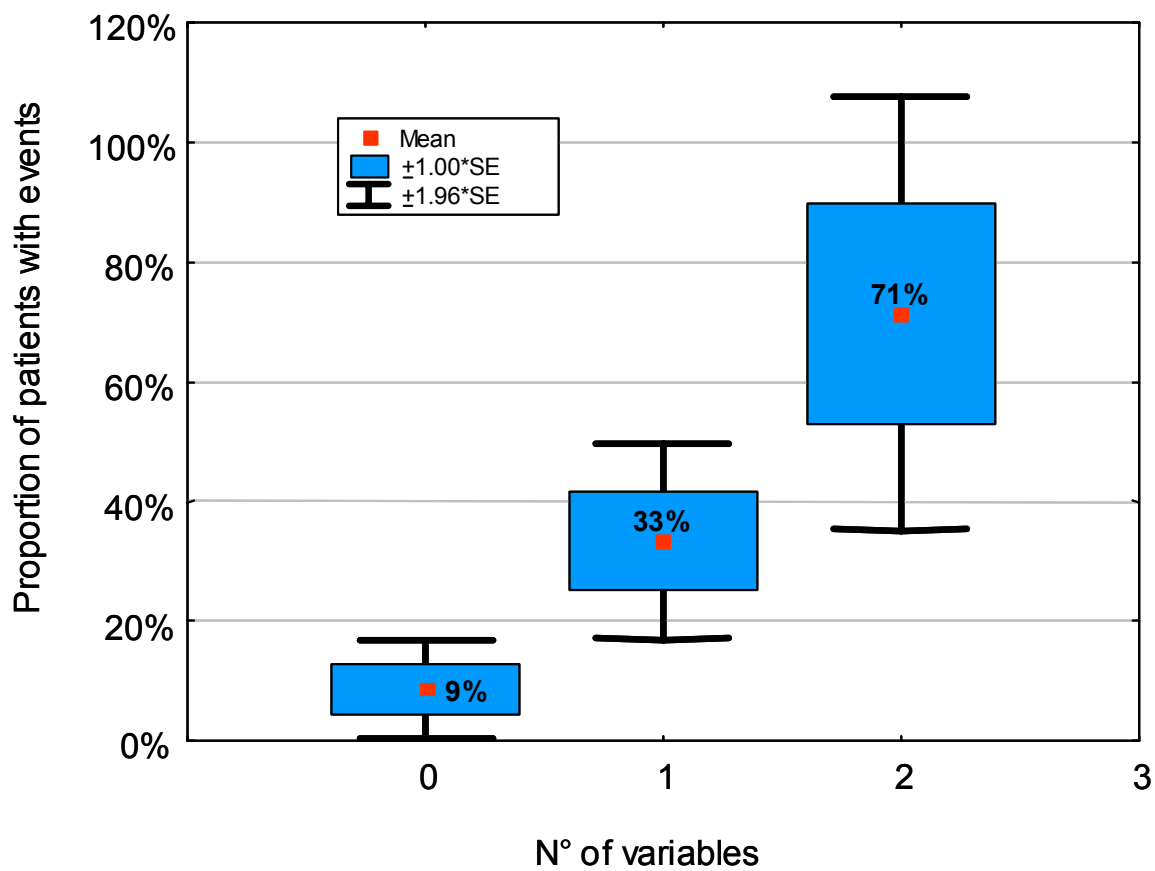


Figure 10 – Occurrence of events according to the presence of the variables: hyperlipidemia, VPB $\geq 10/h$ and ischemia.

HRV indices	Absence of ischemia			Presence of ischemia			Mann-Whitney U (p) test
	M	SD	N	M	SD	N	
RRMED	807.7	126.69	76	749.4	116.66	13	0.13
SDNN	92.7	34.26	76	96.5	46.78	13	0.92
PNN50	5.3	7.50	76	3.1	3.13	13	0.81
RMSSD	23.9	11.54	76	21.3	7.03	13	0.83
SDANN	39.1	17.19	76	36.1	17.79	13	0.59
SDANNI	80.1	29.02	76	87.7	46.21	13	0.73
P1	60.2	11.28	76	54.9	8.61	13	0.17
P2	45.6	12.61	76	46.8	17.56	13	0.95
P3	78.0	28.47	76	75.8	21.88	13	0.93
MN	239.1	166.35	76	214.3	137.91	13	0.62

Table 8 – Analysis of the association between the HRV indices and silent ischemia.

HRV indices	Ischemic burden - correlation (Spearman)		
	R	P	N
RRMED	-0.15	0.17	89
SDNN	0.01	0.91	89
PNN50	-0.02	0.85	89
RMSSD	-0.01	0.89	89
SDNNI	-0.05	0.62	89
SDANNI	0.04	0.73	89
P1	-0.14	0.19	89
P2	-0.001	0.99	89
P3	0.01	0.90	89
MN	-0.05	0.67	N

Table 9 – Correlation between the HRV indices and the ischemic burden.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título da Pesquisa:

ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, ISQUEMIA SILENCIOSA E ARRITMIAS VENTRICULARES NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PÓS-INFARTO DO MIOCÁRDIO DE BAIXO RISCO

Objetivos Principal:

Avaliar a atividade do sistema nervoso autônomo através da Eletrocardiografia Dinâmica e verificar sua relação com a presença de isquemia silenciosa e a influência desses fatores na evolução pós-enfarte do miocárdio.

Metodologia

A pesquisa será realizada em pacientes acometidos do primeiro enfarte agudo do miocárdio, com evolução sem complicações. O exame – Eletrocardiografia Dinâmica de 48 horas – consiste na colocação de 4 eletrodos descartáveis sobre a pele da região torácica e ligados por fios eletrodos ao gravador portátil que o paciente deverá carregar preso por um cinturão de couro. Tal aparelho não o impede de executar suas atividades habituais e o exame deverá ser feito com o paciente internado, fora da fase aguda, entre o 7º e o 21º dia após o enfarte.

Riscos

Os procedimentos realizados serão de caráter não invasivo, não causando riscos para os pacientes. Ao realizar o exame, os pacientes já estarão fora da fase aguda, ainda internados mas já em condições normais de deambulação.

A pesquisa não tem qualquer relação com o tipo de tratamento ou os medicamentos adotados para os pacientes os quais deverão ficar a critério do corpo clínico responsável, não sofrendo qualquer interferência do pesquisador. Àqueles que tiverem as medicações temporariamente suspensas, só o farão após rigorosa avaliação clínica e quando considerado seguro pelo médico-assistente.

Benefícios

O estudo irá contribuir para uma melhor estratificação do risco para morte cardíaca e novos eventos coronários, em pacientes que sofreram enfarte do miocárdio. visando medidas preventivas que possam ser adotadas o mais precocemente possível.

Individualmente, os participantes terão acesso aos resultados do exame realizado.

O acompanhamento clínico dos pacientes será realizado durante todo o período do estudo.

Desta forma, eu: _____ RG nº _____, abaixo assinado, declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto de livre e espontânea vontade em participar deste estudo clínico. Esclareci todas as minhas dúvidas com a **Dr. Dário C. Sobral Filho (CRM.5789)**, médico responsável pela pesquisa.

Paciente – data.

Pesquisador – data

Testemunha - RG