

DANIEL BATISTA MUNHOZ

**EFEITO DAS ESTATINAS NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
DURANTE A FASE AGUDA DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST**

Brasília, 2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Daniel Batista Munhoz

**Efeito das Estatinas na Variabilidade da Frequência Cardíaca durante
a fase aguda do Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnivelamento do Segmento ST**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre em Ciências
Médicas pelo programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Brasília
2011

DANIEL BATISTA MUNHOZ

**Efeito das Estatinas na Variabilidade da Frequência Cardíaca durante
a fase aguda do Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnivelamento do Segmento ST**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas e aprovada em sua forma final pela banca de pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Brasília, 14 de outubro de 2011

Professor e orientador Andrei Carvalho Sposito, Dr.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof. Otávio Rizzi Coelho, Dr.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof. Tânia Torres Rosa, Dra.
Universidade de Brasília (UnB)

*Dedico esta dissertação aos meus pais, Lucia e Américo, fontes de inspiração e
eternos motores motivadores.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos Felipe, Tatiana e Luciana, pelo apoio e incentivo.

À Elayne, grande companheira, pelas discussões científicas e leigas.

Ao Professor Andrei pelo contagiante otimismo.

Aos amigos Tiago, Augusto e Antônio por iniciar esta jornada.

À toda equipe Coorte Brasília: José Carlos Quinaglia, Osório Rangel, Simone Santos, Joalbo Andrade, Ana Paula Costa Rezende, Andréa Plácido, Luiz Sérgio Carvalho, Riobaldo Cintra, Ana Laura Araújo, André Hideo Ono, Álison Alexandre, Bruno Alvarenga, Uelver Cintra, Natalie Camargo, Alexandre Anderson, André Japiassú, Luiza Pego da Silva, Guilherme de Carvalho, Filipe Moura, Marco Freitas, Fernando Souza, Naiara Viudes, Lauro Bogniotti, Rodrigo Lobo, Frank Venâncio, Lara Pereira, Carolina Alves, Mário Nóbrega, Foncieli Fontana. Em especial o grupo dos eletromen.

Aos funcionários do Hospital de Base do DF, especialmente o Francisco.

À amiga Anna pela ajuda gramatical.

Ao Fernando da Micromed, pela visão científica.

À Lessie, eterna e fiel companheira canina.

*“In seeking absolute truth we aim at the unattainable, and must be content with finding
broken portions.”*

(William Osler)

Resumo

Efeito das Estatinas na Variabilidade da Frequência Cardíaca durante a fase aguda do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST.

Fundamentos: Estatinas têm benefício clínico comprovado em pacientes após um infarto agudo do miocárdio (IAM). Durante a fase aguda do IAM, no entanto, o benefício é incerto. O efeito sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) é um possível mecanismo de benefício das estatinas. Este efeito nunca foi estudado na fase aguda do IAM.

Objetivos: Avaliar o impacto do tratamento com estatinas e efeito dose-resposta no balanço autonômico, estimado por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), na fase aguda do IAM.

Casuística e métodos: 111 pacientes foram arrolados. A VFC foi registrada pós-IAM nas primeiras 24 horas do evento e após 3 e 5 dias. Os pacientes foram agrupados por dose de sinvastatina (20, 40 ou 80 mg) e um grupo controle que não recebeu estatina.

Resultados: O componente HF em unidades normalizadas foi igual entre os grupos controle, 20, 40 e 80 no 1º dia [36,5 (23,275 – 51,700); 34,05 (28,45 – 37,275); 33 (15,525 – 55,500); 35,65 (23,775 – 39,225); $p = 0,763$], porém significativamente maior nos grupos em uso de estatina no 3º e 5º dia {[33,6 (27,7 – 51,7); 36,35 (30,125 – 37,825); 37,7 (21,7 – 51,275); 41,25 (39,175 – 49,925); $p < 0,001$] e [35,6 (27,63 – 47,75); 39,5 (37,30 – 41,80); 41,4 (25,38 – 55,38); 51,35 (45,75 – 71,25); $p = 0,002$]}. Consistentemente, o componente LF diminuiu com a dose de estatina, assim como a razão LF/HF.

Conclusões: As estatinas atenuaram a atividade simpática mensurada pela VFC durante a fase aguda do IAM. O efeito foi dose dependente e precocemente observado.

Palavras Chaves: Estatinas; Variabilidade da Frequência Cardíaca; Infarto Agudo do Miocárdio; Sistema Nervoso Autônomo; IAM

Abstract

Effect of Statins in the Heart Rate Variability in the course of Acute phase of ST Segment Elevation Myocardial Ischemia

Background: Use of statins after a Myocardial Infarction (MI) has recognized clinical benefit. During the acute phase of MI, however, the clinical benefit is uncertain. The effect upon the autonomic nervous system (ANS) is a possible mechanism pathway for statins' clinical benefit. This effect has never been studied in the acute phase of MI.

Objectives: Study the impact and dose response effect in the acute phase of MI of statin treatment in the ANS, measured indirectly by heart rate variability (HRV).

Methods: 111 patients with STEMI were included. HRV was measured in the first 24 hours after MI, and again 3 and 5 days later. Patients were grouped by simvastatin dose (20, 40 or 80 mg) and one group did not receive statin treatment.

Results: HF component in normalized units was not significantly different between the control and the simvastatin doses (20, 40 and 80 mg) groups in the first day after STEMI [36,5 (23,275 – 51,7) ; 34,05 (28,45 – 37,275); 33 (15,525 – 55,5) ; 35,65 (23,775 – 39,225); $p = 0,763$]. Nevertheless, it was significantly greater with statin treatment in the third and fifth days after STEMI {[33,6 (27,7 – 51,7) ; 36,35 (30,125 – 37,825) ; 37,7 (21,7 – 51,275) ; 41,25 (39,175 – 49,925); $p < 0,001$] e [35,6 (27,63 – 47,75) ; 39,5 (37,30 – 41,80) ; 41,4 (25,38 – 55,38) ; 51,35 (45,75 – 71,25) ; $p = 0,002$]}. Accordingly, LF component and LF/HF ratio were inversely correlated with the simvastatin dose.

Conclusions: Statins attenuated the sympathetic activity measured by HRV at the acute phase of STEMI. The effect was dose dependent and precociously observed.

Key Words: Statins; Heart Rate Variability; Acute Myocardial Infarction; STEMI; Autonomic Nervous System

Sumário

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	10
Revisão de Aspectos Relevantes à Tese.....	15
I – Sistema nervoso autônomo e arritmias cardíacas.....	16
Sistema nervoso simpático.....	16
Sistema nervoso parassimpático.....	18
II – Significado das medidas da VFC no contexto do IAM.....	18
III – Desbalanço autonômico em resposta ao infarto agudo do miocárdio.....	23
IV – Atividade simpática e eventos cardiovasculares após IAM.....	24
Predição de mortalidade por medidas do domínio de tempo.....	26
Medidas de poder espectral em um intervalo de 5 minutos.....	26
V – Mecanismos potenciais da ação das estatinas no SNA.....	28
Objetivos.....	32
Métodos.....	34
Casuística.....	35
Delineamento do estudo.....	36
Avaliação experimental.....	36
Análises bioquímicas.....	37
Mensuração da VFC.....	38
Análise não espectral e espectral da VFC.....	38
Análise estatística.....	39
Resultados.....	40
Características dos grupos.....	41
Tacograma (Medida geométrica).....	44
HF.....	44
LF.....	50
LF/HF.....	52
Discussão.....	57
Conclusões.....	65
Referências.....	67

Introdução

Desde a descoberta da penicilina em 1928, as doenças infecto-contagiosas progressivamente deixaram de ser a principal causa de morbi-mortalidade mundial, dando espaço ao aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis justificado por uma competição de risco. A Revolução Industrial, por sua vez, contribuiu para um aumento da expectativa de vida, causando uma transição demográfica que se processa de maneira mais abrupta neste momento em países em desenvolvimento, como o Brasil. Neste cenário a doença aterotrombótica emergiu como a doença com maior impacto na morbimortalidade em muitas partes do mundo.

Em 1930, as doenças infecciosas eram responsáveis por 46% da mortalidade nas capitais brasileiras. Em contraste, em 2007, as doenças crônicas não transmissíveis foram responsáveis por 72% das mortes no Brasil e são, também, a principal causa de morbidade. Uma estimativa conservadora da OMS prevê que entre 2006 e 2015 a doença cardiovascular associada a diabetes e acidente vascular cerebral levará a uma perda econômica de 4,18 bilhões de dólares. Ainda, as doenças cardiovasculares geram o maior custo de internação hospitalar do país (1).

A doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais prevalente de doença cardiovascular atualmente, sendo também a principal etiologia responsável por insuficiência cardíaca. Ela se manifesta na forma de síndrome coronariana aguda, que se divide em infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável (AI).

A mortalidade intra-hospitalar por IAM foi reduzida progressivamente nos últimos 30 anos. Inicialmente foi reduzida pela criação de rotinas como a unidade

coronariana, utilização de terapias de reperfusão e desenvolvimento de fármacos que atenuam a arritmogênese e a trombogênese.

Além desses alvos terapêuticos, recentemente, o controle do remodelamento cardíaco e vascular passou a ocupar posição de destaque. Com relação à remodelação ventricular, fármacos que atenuam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, se demonstraram úteis em indivíduos com disfunção sistólica pós-IAM, aumentando a sobrevivência.

De forma similar, outra classe de drogas ganhou espaço na diminuição do risco cardiovascular subsequente a um IAM. Os betabloqueadores atuam aumentando o tempo de perfusão coronariana e diminuindo a demanda metabólica miocárdica, contribuindo assim para um melhor remodelamento cardíaco pós-IAM. Esta classe de drogas tem efeito sobre o sistema nervoso autônomo (SNA), diminuindo a ativação simpática cardíaca, um importante determinante do remodelamento cardíaco e vascular (2).

A resposta natural à lesão tecidual, como no IAM, é a ativação do sistema nervoso simpático e sua conseqüente cascata de eventos, como elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial, ativação da cascata inflamatória, além da ativação do sistema imune inato e ativação do sistema de coagulação. Esta resposta é necessária para garantir, no caso do IAM, a manutenção do débito cardíaco cerebral durante e após o evento. No entanto, sua ativação excessiva resulta em aumento da massa infartada e instabilização de outras placas coronarianas (3), que podem tanto determinar uma diminuição da expectativa de vida do paciente em longo prazo, quanto favorecer o surgimento de

complicações mecânicas pós-IAM e ao óbito intrahospitalar.

O impacto de um IAM no SNA pode ser indiretamente e não invasivamente mensurado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A medida da VFC é um método de baixo custo, amplamente disponível para acessar a função autonômica cardíaca em humanos e com capacidade já comprovada de prever o prognóstico de um paciente pós-IAM (4), sendo tanto pior quanto maior for a atividade simpática pós-IAM e melhor quanto maior a participação parassimpática no tônus autônomo. Nesse contexto, o uso de betabloqueadores na fase aguda do IAM desvia o balanço autonômico para o predomínio parassimpático. Este é um dos mecanismos que podem justificar o benefício clínico dos betabloqueadores na doença isquêmica aguda do miocárdio (2).

As estatinas diminuem a mortalidade de pacientes coronariopatas, inclusive a mortalidade atribuída à morte súbita. O principal mecanismo de morte súbita é arritmogênico. No estudo “*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*” (LIPID) (5), um dos primeiros a demonstrar o benefício das estatinas sobre a mortalidade, a maioria das mortes foi de natureza súbita. Ainda, a terapia com estatinas está associada à diminuição de episódios de taquicardia ventricular instável e fibrilação ventricular (6,7). Como existe uma associação entre arritmogênese e desbalanço autonômico, um possível mecanismo de diminuição da mortalidade pelas estatinas é uma atuação sobre o SNA.

Esta possibilidade tem apoio em modelos experimentais com ratos, que demonstram uma diminuição do tráfego simpático neural renal (8), assim como em ratos espontaneamente hipertensos o uso da atorvastatina reduziu a excreção urinária de norepinefrina (9). Este efeito das estatinas também tem

documentação em humanos. Pacientes com doença coronariana comprovada tiveram um efeito simpaticolítico, com diminuição dos níveis de noradrenalina, quando tratados brevemente com atorvastatina. Estes pacientes também tiveram um predomínio vagal na mensuração da VFC (10). Em longo prazo o uso de estatina também parece ter um impacto positivo no balanço autonômico, como demonstrado por um estudo caso controle com pacientes hipercolesterolêmicos com e sem doença arterial aterosclerótica (11).

A influência das estatinas na fase aguda do IAM sobre o SNA permanece desconhecida. Caso este fármaco induza efeito semelhante ao observado em pacientes estáveis é possível que esta ação leve a benefício clínico e indique a necessidade de sua introdução precoce em pacientes com IAM. Dessa forma esta dissertação visou avaliar o impacto da introdução precoce de estatinas no comportamento do SNA nos primeiros dias após IAM, mensurado indiretamente pela VFC.

Revisão de Aspectos Relevantes à Tese

I – Sistema nervoso autônomo e arritmias cardíacas

O sistema nervoso autônomo, que inclui os sistemas simpático e o parassimpático, tem um papel importante como gatilho e mantenedor de arritmias ventriculares, particularmente após IAM. Esta relação explica, parcialmente, o valor preditivo da variabilidade dos intervalos RR, uma vez que ela reflete o balanço autonômico.

Sistema nervoso simpático

O aumento do tráfego nervoso simpático e catecolaminas plasmáticas aumentadas podem ser encontrados em situações de miocárdio disfuncional (12,13). Estes são estímulos que alteram as propriedades eletrofisiológicas do miocárdio e promovem arritmogênese independente do mecanismo envolvido: automaticidade aumentada, gatilho de atividade ou reentrada (14,15). Alguns efeitos arritmogênicos são relacionados aos efeitos adversos da taquicardia, como isquemia, enquanto outros resultam da heterogeneidade da repolarização ventricular.

Há um número de observações de modelos animais implicando o sistema nervoso simpático em arritmogênese:

- Em um animal normal, o estímulo do hipotálamo e outras áreas do cérebro que estão associadas com aumento da atividade nervosa simpática causam arritmias cardíacas, inclusive fibrilação ventricular (16);
- Inibição da atividade do sistema nervoso simpático pela inibição de vias centrais previne arritmias cardíacas (17,18);

- Situações experimentais que evocam raiva ou medo podem provocar arritmias ventriculares em animais previamente hígidos (19);
- Quando o miocárdio está "sensibilizado" para arritmias cardíacas em virtude de isquemia miocárdica ou toxicidade por drogas (digitais, cocaína, determinados anestésicos) (20).

A interação entre isquemia miocárdica/infarto e o sistema nervoso simpático é complexa. Isquemia miocárdica aumenta a atividade neural das fibras cardíacas aferentes simpáticas, iniciando reflexos que aumentam atividade neural simpática cardíaca enquanto diminuem a atividade vagal eferente (21,22). Também há liberação de norepinefrina dos nervos simpáticos epicárdicos e um aumento nas suas concentrações miocárdicas locais devido a altas concentrações de potássio extracelular nas regiões isquêmicas (23). Os níveis elevados de potássio e norepinefrina e a resposta heterogênea entre tecido normal e isquêmico, resultam numa heterogeneidade de despolarização e repolarização, que é uma pré-condição importante para o desenvolvimento de atividade reentrante e precipitação de fibrilação ventricular.

O infarto também pode envolver os nervos epicárdicos simpáticos, produzindo denervação simpática regional do miocárdio distal ao infarto (24,25). Isto pode estimular a heterogeneidade de repolarização e aumentar o potencial de reentrada durante períodos de atividade simpática aumentada. O tecido não infartado responde normalmente à estimulação simpática diminuindo o período refratário ventricular enquanto o tecido denervado nada responde. Adicionalmente, miocárdio denervado apresenta a hipersensibilidade da denervação (é hipersensível às catecolaminas circulantes).

Estudos em humanos demonstraram que a lesão dos nervos cardíacos simpáticos pode durar duas a quatro semanas depois do infarto. A avaliação dessa denervação, quantificada através do escaneamento com metaiodobenzilguanidina radiomarcada, é relacionada à magnitude da redução de duas medidas da VFC do domínio do tempo: o desvio padrão entre batimentos sinusais (SDNN) e a raiz quadrada da média das diferenças de intervalos NN sucessivos (rMSSD) (26). O detalhamento do significado das variáveis da VFC está no capítulo II (Revisão de aspectos relevantes a tese – das medidas da VFC no contexto do IAM) a seguir.

Sistema nervoso parassimpático

O sistema nervoso parassimpático tem pronunciados efeitos antiarrítmicos por reduzir a frequência cardíaca e contrabalançar os efeitos pro-arrítmicos do sistema nervoso simpático (27). O efeito antiarrítmico do tônus vagal aumentado é particularmente evidente quando há ativação do sistema nervoso simpático como foi demonstrado num período precoce após o IAM em modelos animais (28,29). Nesta situação, a redução do gatilho para fibrilação ventricular induzida por tônus simpático aumentado pode ser revertida por estimulação vagal (29). Ainda mais, o sistema nervoso parassimpático tem um grande papel na modulação da resposta inflamatória e a variabilidade RR é inversamente relacionada à produção de vários marcadores inflamatórios (30).

II – Significado das medidas da VFC no contexto do IAM

A análise da VFC possibilita o acesso à modulação do SNA sobre o nó sinusal no coração em repouso, particularmente os ventrículos. A VFC mensura,

portanto, os efeitos autonômicos sobre os ventrículos, que são postulados como importantes na patogênese da taquicardia ventricular e da fibrilação ventricular.

As medidas da VFC se dividem em: domínio do tempo, domínio da frequência e não-lineares. Para o propósito deste trabalho segue um resumo do que se tratam algumas destas variáveis.

As medidas do domínio do tempo são obtidas por meio de cálculos estatísticos baseados em operações nos intervalos RR (4,31). O desvio padrão dos intervalos entre ciclos sinusais, ou normais, (NN) representa a medida do desvio padrão dos intervalos normais a normais, ou seja, apenas de intervalos entre batimentos sinusais (SDNN). Outra medida bastante utilizada é o desvio padrão da média dos intervalos NN calculados em períodos curtos de 5 minutos, calculados por 24 horas (SDANN). O índice do SDNN (SDNNi) é a média dos desvios padrões de 5 minutos dos intervalos NN nas 24 horas.

Outro tipo de variáveis são aquelas derivadas da diferença entre os intervalos. A raiz quadrada da média das diferenças de intervalos NN sucessivos (rMSSD) é o principal exemplo. Outro exemplo é a porcentagem (pNN50) derivada do número de intervalos NN sucessivos com diferença maior do que 50ms dividida pelo número total de intervalos NN (NN50) (4).

Um segundo grupo de variáveis da VFC derivadas das medidas do domínio do tempo são aquelas que utilizam um método geométrico. Nelas, convertem-se os intervalos NN em padrões geométricos, como a densidade de distribuição da duração dos intervalos NN. O índice triangular da VFC, uma variável geométrica, é a integral da densidade de distribuição (isto é o número de todos os intervalos NN) dividido pelo máximo da densidade da distribuição (4,32).

Medidas do domínio da frequência usam a análise espectral de uma seqüência de intervalos RR e nos dão a informação de como o poder (variância) está distribuído como uma função da frequência. Nesse método, estima-se a magnitude das variações da frequência cardíaca que ocorrem ao longo do tempo e cuja regularidade são atribuídas às atividades simpáticas e parassimpáticas. Como a variação temporal da frequência cardíaca não respeita os limites da linearidade, as curvas de variação são decompostas em faixas de frequência. Gravações de curto período (2 a 5 minutos) permitem até três picos de frequência: na faixa denominada alta frequência (**HF**; 0,15 - 0,45 Hz), baixa frequência (**LF**; 0,04 – 0,15 Hz) e muito baixa frequência (**VLF**; 0 – 0,04 Hz). São expressas em milissegundos ao quadrado (ms^2) ou em unidades normalizadas (n.u.), sendo que nestas últimas as variáveis HF e LF são normalizadas em relação à frequência total (**TP**) da gravação, excluindo-se o componente VLF. Quando são realizadas gravações de um período mais longo, usualmente 24h, é possível extrair uma quarta faixa de frequência ultra baixa frequência (**ULF** ; 0 – 0,033 Hz). O poder total é a soma de todas essas frequências (**TP** ; 0 – 0,45 Hz) (4,33–35).

O SDNN é considerado preditor de mortalidade cardiovascular quando menor do que 70 ms (36,37). Este valor é controverso na literatura, pois alguns estudos utilizaram 50 ms (38) ou 40 ms (31) como ponto de corte arbitrário. No entanto, a diminuição relativa é aceita como preditora (20,36). Há um consenso de que a HF simboliza a atividade parassimpática cardíaca. A LF é principalmente influenciado pelo tônus simpático, porém com influência parassimpática. Dessa forma a melhor medida para a atividade simpática é a razão LF/HF. Por sua natureza indireta e incapacidade de dissociação dos eixos

do SNA a análise da VFC não consegue diferenciar entre efeitos simpaticolíticos e parasimpaticomiméticos e vice-versa. Suas medidas são capazes de traduzir melhor apenas o balanço autonômico. O correlato fisiológico das medidas VLF e ULF não está bem estabelecido, muito embora existam indícios de que o sistema renina-angiotensina-aldosterona influencie o componente ULF (4).

A Tabela 1 (na página a seguir) demonstra o significado técnico e o significado fisiológico de cada uma das variáveis extraídas da VFC.

Tabela 1. Definição e significado fisiológico das variáveis da VFC.

Variável	Unidade	Definição	Significado Fisiológico
Medidas do Domínio do Tempo – Medidas estatísticas			
SDNN	ms	Desvio padrão de todos intervalos RR	Quanto menor, menor modulação vagal
SDANN	ms	Desvio padrão da média dos intervalos RR normais para todos os 288 segmentos de 5 minutos de uma gravação de 24h	Idem ao SDNN
ASDNN	ms	Média da SDANN	Idem ao SDNN
r-MSSD	ms	Raiz quadrada da média da diferença entre intervalos sucessivos (adjacentes) em 24h	Idem ao SDNN
pNN50	porcentagem	Porcentagem dos intervalos RR cuja diferença com o intervalo adjacente é maior que 50ms	Idem ao SDNN
NN50	-	Número dos intervalos RR cuja diferença com o intervalo adjacente é maior que 50ms	Idem ao SDNN
Medidas do Domínio do Tempo – Medidas geométricas			
Índice triangular da VFC	-	Número total de intervalos NN dividido pelo número de intervalos NN em um segmento de 7,8125 msec de um histograma	-
Medidas do Domínio da Frequência			
Poder total (TP)	ms ²	Energia do poder espectral do intervalo RR até 0,40 Hz	-
Frequência ultrabaixa (ULF)	ms ²	Energia do poder espectral do intervalo RR até 0,0033 Hz	Incerto
Frequência muito baixa (VLF)	ms ²	Energia do poder espectral do intervalo RR de 0,0033 a 0,04 Hz	Incerto. Influenciado pelo sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Frequência baixa (LF)	ms ²	Energia do poder espectral do intervalo RR de 0,04 a 0,15 Hz	Marcador da modulação simpática (Controverso)
Frequência alta (HF)	ms ²	Energia do poder espectral do intervalo RR de 0,15 a 0,40 Hz	Atividade vagal eferente
Razão LF/HF	ms ²	Razão entre as frequências baixa e alta	Desenhado para anular a influência vagal na LF

Adaptado de UpToDate 19.2 (20) e de ESC/NASPE (4).

III – Desbalanço autonômico em resposta ao infarto agudo do miocárdio

Em modelos experimentais de IAM, a ligação da coronária foi seguida de uma queda abrupta da VFC (39). Consistentemente, em pacientes pós-IAM a variabilidade RR está significativamente diminuída. Esta diminuição reflete um desbalanço autonômico, marcado tanto pela diminuição da atividade vagal cardíaca quanto pelo aumento do tráfego nervoso simpático, secundário ao aumento da atividade simpática (40). Esse desbalanço é bom marcador de uma pior função cardíaca, provavelmente como causa e consequência, mas também configura um mecanismo de eventos malignos arrítmicos.

Numa grande coorte de pacientes com IAM e controles pareados por idade e por gênero, seis variáveis do domínio da frequência (poder espectral) da variabilidade RR (ULF, VLF, LF, HF, poder total e a razão LF/HF), foram encontrados substancialmente diminuídas 10 dias após o IAM (41). Estudos observacionais em humanos sugerem um abrupto e intenso desvio inicial do balanço autonômico para um predomínio simpático e, posteriormente, uma progressiva recuperação parassimpática, ao acompanharem a VFC nos dias 2, 7, 10, 42, 140 e 360 após o IAM (42,43). As variáveis do domínio do tempo (SDNN, SDANN, SDNNi, índice triangular HRV e rMSSD) se recuperaram, mas voltaram apenas a, no máximo, metade do valor encontrado em controles. Outra variável, a pNN50, chegou a triplicar entre o 2º dia e o 140º, refletindo, também, uma recuperação parassimpática. As variáveis do domínio da frequência têm uma evolução crônica semelhante (12).

Baseando-se nesses achados, acredita-se que, como parte da história natural de evolução do IAM, a atividade parassimpática se recupere

paulatinamente. Embora a gravidade da lesão miocárdica naturalmente deve influenciar a velocidade de recuperação do tônus vagal após o IAM, a antecipação dessa recuperação parece influenciar a evolução clínica baseando-se em estudos simpaticolíticos na fase aguda do IAM (3,44,45).

IV – Atividade simpática e eventos cardiovasculares após IAM

O primeiro grande estudo a demonstrar a utilidade da VFC para prever mortalidade após um IAM foi o “*Multi-Center post infarction Program*” (MPIP), que envolveu 808 pacientes submetidos à monitoração ambulatorial dentro dos primeiros 11 dias após IAM (38). Após uma média de seguimento de 31 meses a mortalidade dos pacientes com um SDNN < 50 ms foi 34% em comparação a 12% naqueles com um SDNN > 100ms (risco relativo de 2,8). O SDNN foi capaz de prever mortalidade independentemente de outros preditores de riscos, como fração de ejeção ou arritmias ventriculares.

Uma reanálise dos dados do MPIP comparando o valor preditivo de todas as medidas do domínio do tempo da VFC, dicotomizadas em um ponto de corte arbitrário, encontrou que um SDANN < 40ms tinha a associação univariada mais forte com a mortalidade por todas as causas e por causas cardíacas. Esta associação persistiu após o ajuste de covariantes. Medidas de alta frequência nos intervalos NN, como rMSSD ou pNN50 não foram significativamente associados com eventos coronarianos (31).

No entanto, o MPIP foi feito em uma era em que fibrinolíticos ainda não eram disponíveis. O efeito da fibrinólise na VFC e seu valor preditivo consequente foram abordados em um subestudo do “Global Utilization of Streptokinase and t-

PA for Occluded coronary arteries" (GUSTO-I) (46). Este estudo demonstrou que variáveis do domínio do tempo e da frequência diminuídas nas primeiras 48 horas do IAM tinham poder de prever mortalidade tanto 30 dias como 1 ano após o IAM. Houve ainda uma correlação diretamente proporcional entre patência das artérias e VFC, sugerindo um papel entre a enervação simpática cardíaca e a patência. É provável que quanto menor seja o fluxo coronariano, maior se torne a ativação simpática sobre o miocárdio. Por outro lado não há evidência que descarte o papel do SNA na taxa de reperfusão e patência coronariana após uma oclusão arterial aguda. Hipoteticamente, como não são excludentes é possível que haja bilateralidade nesta associação.

As variáveis do domínio do tempo da VFC ainda têm seu valor preditivo pós IAM confirmado pelos estudos: "*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico - 2*" (GISSI-2) e "*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*" (ATRAMI) (37,47). Além destes, uma metanálise recente corrobora com ambos estudos (36).

O GISSI-2 acompanhou 567 pacientes, tendo 52 óbitos durante 1000 dias de seguimento. Valores diminuídos de SDNN, NN50 e rMSSD, identificaram um grupo de alto risco que representava 16-18 % da coorte, com mortalidades entre 20,8 a 24,2 % no grupo de alto risco contra 6,0 a 6,8 % no grupo de baixo risco. Portanto, o risco relativo da mortalidade foi de aproximadamente 3,0 para os grupos com baixa VFC.

No ATRAMI 1284 pacientes realizaram um holter 28 dias após o IAM e foram seguidos por 21 +/- 8 meses. O SDNN < 70 ms foi associado com um risco relativo de morte de 3,2. Nesse estudo a sensibilidade ao baroreceptor (BRS), outra

medida da atividade cardíaca autonômica, foi obtida. BRS anormal também foi associada ao aumento do risco de mortalidade. Um grupo especial de alto risco de morte tinha fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35% e SDNN baixo (risco relativo de 6,7) ou BRS baixo (risco relativo de 8,7) comparados com aqueles com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior e medidas não anormais de função autonômica.

Na meta-análise foram vistos 21 estudos e analisados 3489 pacientes, demonstrando que aqueles com um SDNN < 70 ms (8,1% dos pacientes) tiveram pelo menos 4 vezes maior chance de óbito que os outros em 3 pessoas por ano de acompanhamento (36).

Predição de mortalidade por medidas do domínio de tempo

As medidas do domínio da frequência da VFC também são capazes de prever a mortalidade após o IAM. Na reanálise dos dados do MPIP, após um seguimento de 4 anos, todas as medidas foram associadas com mortalidade por todas as causas, mortalidade cardíaca e mortalidade por arritmia. A associação univariada mais forte foi para os componentes TP e ULF, após o ajuste de 5 fatores de risco bem estabelecidos (Idade, Classe funcional da New York Heart Association [NYHA], Creptações auscultadas no tórax em uma unidade coronariana, FEVE e Arritmias ventriculares) a associação entre mortalidade e TP, ULF e VLF continuou significativa e boa, enquanto a LF e HF foram apenas moderadamente associados à mortalidade.

Medidas de poder espectral em um intervalo de 5 minutos

Medidas de poder espectral de curto termo da VFC (calculados de

intervalos de 5 minutos de dados de RR) também têm sido demonstradas como preditores de mortalidade. Em um estudo, dois segmentos de 5 minutos da VFC aleatórios retirados de uma monitoração ambulatorial de 24 horas (um entre as 8h e as 16h e outro entre as 00h e as 05h) foram analisados e as variáveis VLF, HF, LF e razão LF/HF foram calculadas (48). As medidas feitas em 5 minutos apresentam uma boa correlação com as medidas feitas em 24 horas, além de se associar, também, à mortalidade por todas as causas.

Os valores do poder espectral médio obtidos desses períodos curtos durante o dia e a noite foram similares aos valores de 24 horas e a correlação entre os valores dos segmentos de 5 minutos e os valores extraídos de 24 horas são semelhantes. As medidas de poder espectral da variabilidade RR, obtidas das gravações de eletrocardiogramas (ECGs) por 5 minutos, foram excelentes preditores de risco de mortalidade de todas as causas, mortalidade cardíaca e mortalidade por arritmia. Após um seguimento médio de 31 meses pacientes com baixos valores tiveram 2 a 4 vezes mais chance de óbito do que aqueles com valores altos.

Uma coorte de pacientes pós-IAM foi utilizada para comparar o valor preditivo da sobrevivência por um ano da SDNN de um segmento de 5 minutos numa gravação de holter com o valor preditivo de uma medida geométrica de 24h (índice triangular da VFC) (44). Houve correlação significativa, porém pequena, entre SDNN de cinco minutos e o índice da VFC ($r=0,51$; $p<0,001$). A acurácia preditiva positiva do SDNN de 5 minutos por um ano foi mais baixa do que o índice triangular da VFC. No entanto, quando as gravações de 24 horas de 35% da população com o SDNN de 5 minutos mais baixo foram selecionados, a

predição de mortalidade por um ano foi similar àquela obtida fazendo-se as gravações em todos os pacientes. Assim, esses resultados sugerem que uma VFC de curta duração claramente identificava pacientes com a VFC menor e, portanto, uma gravação de ECG de curto período pode ser utilizada clinicamente para identificar aqueles paciente com maior risco de mortalidade pós-IAM. Além disso, gravações de curta duração permitem reduzir o efeito confusional da atividade física sobre a VFC por serem mensuradas em condições preestabelecidas e idênticas.

Em suma, a análise da VFC provê preditores úteis de morte e eventos arrítmicos após o IAM e em doença arterial coronariana crônica. A variabilidade RR complementa outros estratificadores de risco como a FEVE e arritmias ventriculares.

V – Mecanismos potenciais da ação das estatinas no SNA

Durante a isquemia miocárdica, autocóides como a bradicinina são produzidos estimulando neurônios aferentes e, conseqüentemente, a resposta simpática eferente que eleva a pressão arterial, a frequência cardíaca e favorece o surgimento de taquiarritmias ventriculares potencialmente letais (49).

Estudos em modelos animais demonstraram que a estimulação epicárdica com bradicinina estimula a via simpática aferente e a atividade neuronal barosensitiva no bulbo ventrolateral rostral (BVLR) (50). Assim, no presente estado de entendimento, acredita-se que os neurônios pré-simpáticos do BVLR determinam o tônus simpático excitatório para os neurônios pré-ganglionares na medula espinhal.

Os neurônios barossensíveis do BVLR contêm a isoforma neuronal da "Nitric Oxide Synthase" (nNOS). No entanto, há ainda controvérsias quanto à ação excitatória ou inibitória do óxido nítrico (NO) na regulação dos reflexos autonômicos cardíacos no BVLR. Num modelo de microinjeções de bradicinina e inibidores seletivos da nNOS no BVLR de gatos, observou-se que o aumento da formação de NO pela nNOS facilita a descarga eferente de neurônios simpato-excitatórios responsivos à estimulação cardíaca simpática aferente (51).

Por outro lado, injeções unilaterais no BVLR, em modelos em gatos e ratos, de nitroprussiato de sódio, que produz NO espontaneamente, L-arginina, precursor do NO, e de L-NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), que inibe a síntese de NO, sugerem que o aumento da produção de NO diminui a descarga eferente simpato-excitatória (52–54). Essa divergência pode em parte resultar da dificuldade em simular a ação local-específica do NO. Por exemplo, injeções de doadores de NO no BVLR atenuam a atividade simpática e reduzem a pressão arterial sistólica, enquanto que as mesmas injeções na medula ventrolateral caudal revertem estes efeitos.

Outros modelos animais avaliaram essa hipótese evitando a possibilidade de ação sítio-inespecífica por meio da investigação da associação entre a expressão da nNOS no BVLR e a atividade simpática eferente. No modelo de insuficiência cardíaca induzida por ligadura coronariana em ratos, observou-se redução da expressão de nNOS e, conseqüentemente, da produção de NO. Nesse modelo, a expressão da nNOS foi inversamente proporcional à atividade eferente simpática (55). Em outro modelo animal, a transfecção de vetores adenovírus contendo o gene da eNOS (isoforma endotelial da NOS) no BVLR

reduziu a pressão arterial média, a frequência cardíaca e a excreção urinária de norepinefrina em ratos normotensos ou hipertensos em estado consciente (56).

As estatinas são potentes antagonistas competitivos da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase bloqueando a síntese de mevalonato, radicais isoprenila e colesterol. Embora as estatinas pareçam exercer seus efeitos vasculoprotetores principalmente via melhoria do perfil lipídico, evidências sugerem que esses fármacos possam ter ações não lipídicas que contribuem para o benefício clínico (57). Os radicais isoprenila ou isoprenóides servem como âncoras de lipídios e, portanto, ativadores para uma variedade de moléculas sinalizadoras intracelulares, tais como as pequenas proteínas “*guanosine triphosphate*” (GTP)-binding, “*Rat Sarcoma*” (Ras), “*Ras homologue*” (Rho) e a subfamília Rac. Estas proteínas desempenham um papel fundamental na modulação do crescimento celular, transdução de sinal, e mitogênese. Como compensação, a ausência de ativação destas proteínas estimula sua síntese e acúmulo no citoplasma. De fato, em estudo clínico, foi demonstrado por nosso grupo que a suspensão das estatinas na fase aguda do infarto do miocárdio causa exacerbação da resposta inflamatória o que, provavelmente, resulta do desbloqueio da síntese de isoprenóides e da ativação em massa das proteínas Rho (58).

A proteína quinase B (Akt) é uma proteína quinase que atua como via de sinalização para vários processos celulares como o metabolismo da glicose, a proliferação celular, apoptose, transcrição e migração celular. Quando posicionada na membrana celular, a Akt pode ser ativada por fosforilação induzida pelas quinases “*Phosphoinositide Dependent Kinase 1*” (PDK1) na

treonina na posição 308 e "Mammalian Target of Rapamycin Complex 2" (mTORC2) na serina na posição 473. As estatinas causam fosforilação da Akt e, por essa via, ativam o fator de transcrição nuclear $\kappa\beta$ (NF- κ B), induzindo a síntese da nNOS. De fato, em modelo *in vitro* com células musculares lisas da aorta, o tratamento com estatina se associou com o aumento da expressão da nNOS, associado com a ativação da Akt e NF- κ B (59). Em coelhos com insuficiência cardíaca o tratamento com sinvastatina via oral ou intratecal suprime a atividade simpática eferente por meio do aumento da expressão da nNOS (60,61).

Objetivos

Objetivo primário

Avaliar o impacto do tratamento com estatinas no balanço autonômico estimado por meio da variabilidade da frequência cardíaca na fase aguda do IAM

Objetivo secundário

Avaliar a existência de efeito dose-resposta do tratamento com estatinas no balanço autonômico estimado imediatamente após IAM.

Métodos

Casuística

A população estudada foi composta de participantes do estudo Coorte Brasília. Nesta coorte pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (CSST) atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) desde maio de 2005 são arrolados. A partir de agosto 2009, 131 pacientes preencheram critérios de inclusão, descritos adiante. Destes, 8 foram excluídos por uso de drogas vasoativas, 5 se negaram a participar da pesquisa, 3 tiveram óbito precoce que impediu a mensuração dos dados, 2 pacientes eram portadores de marcapasso e 2 desenvolveram fibrilação atrial. Cento e onze pacientes foram, então, arrolados e todos tiveram registrados eletronicamente 3 ECGs e a VFC por um curto período de tempo, 15 minutos de gravação, em três ocasiões.

Foram considerados critérios de inclusão: (i) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (ii) supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm (plano frontal) ou 2 mm (plano horizontal) em duas derivações contíguas, (iii) comprovação de necrose miocárdica pela elevação de creatinofosfoquinase fração MB (CKMB) e troponina e (iv) ausência de estado cognitivo que impossibilite a resposta verbal ao questionários médicos.

São critérios de exclusão: (i) ausência de ritmo sinusal; (ii) uso de drogas vasoativas; (iii) uso de marcapasso e (iv) negar-se a participar do estudo a qualquer momento. A razão da escolha deste tipo de IAM foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas.

Delineamento do estudo

O estudo foi idealizado e realizado como uma coorte prospectiva na qual a avaliação indireta do balanço autonômico, estimada pela VFC e sua associação com a terapêutica empregada e as características do IAM foram delineadas *a priori*. A heterogeneidade das doses de estatina prescritas para os pacientes da Coorte Brasília e o uso de sinvastatina em protocolo aprovado pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal criaram as condições para a avaliação proposta nesta dissertação. Apesar de ser um estudo de intervenção, a variação das doses de estatina não resultou do delineamento deste estudo, mas sim de outros estudos concomitantes no grupo de pesquisa sendo que dois destes estudos aleatorizaram a dose de sinvastatina sendo um destes duplo cego.

Avaliação experimental

Na avaliação admissional foram realizados: (i) antropometria, (ii) avaliação clínica, (iii) coletas de sangue para análises bioquímicas e (iv) eletrocardiograma com mensuração da VFC.

Na admissão foram dosados: hemoglobina glicada, glicemia, colesterol total, triglicérides, HDL colesterol, PCR, ureia e creatinina. No quinto dia após IAM foram realizadas nova coleta de sangue para bioquímica e avaliação médica da evolução intra-hospitalar. Nesta visita foram levados em consideração o estadiamento clínico segundo a classificação de Killip (62) (Tabela 2), as medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes. As dosagens realizadas nesta segunda avaliação foram: glicemia, colesterol total, triglicérides, HDL colesterol e PCR.

Os ECGs foram registrados no 1º dia dentro das primeiras 24 horas do IAM em todos os pacientes, e posteriormente no 3º dia, ou seja, entre 48 e 72 horas pós IAM e no 5º dia, ou seja, entre 96 e 120 horas pós IAM.

Por fazer parte de um estudo mais amplo, a Coorte Brasília, nem todos os dados coletados foram utilizados neste estudo. Da mesma forma o acompanhamento do estudo Coorte Brasília consiste em 2 anos, enquanto este estudo está focado nos primeiros 5 dias pós-IAM.

Tabela 2. Classificação de Killip-Kimball

Classe	Achados Clínicos	Mortalidade
I	Sem sinais de Insuficiência Cardíaca	5%
II	Achados consistentes com insuficiência cardíaca moderada (B3, creptações até a metade dos hemitóraces posterior ou distensão da veia jugular)	9%
III	Edema Pulmonar	36%
IV	Choque cardiogênico	81%

Extraído/adaptado de Killip-Kimball (62) e Steg PG et.al (63) .

Análises bioquímicas

Após a coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5° C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e creme leucocitário, sendo desprezadas as hemáceas. Amostras de plasma e do creme leucocitário foram congeladas a -80°C para posterior análise. Numa alíquota do plasma das amostras colhidas, foram dosados por testes enzimáticos, glicose (Glucose GOP-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), Colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GOP-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), HDL colesterol (HDL colesterol sem pré tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). A PCR foi determinada por método de alta sensibilidade, a imunonefelometria

(Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA). A Hemoglobina glicada é determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA).

Mensuração da VFC

Todos os pacientes foram monitorados com um gravador de ECG de 12 canais (Elite, Micromed, BR) e registrados através do *software* WinCardio (Micromed, BR). Cada paciente foi submetido a três gravações de ECG com duração de 15 minutos. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal e todas as gravações foram feitas com o paciente em repouso.

Os dados foram transferidos para um computador, no qual foi realizada a análise dos intervalos N-N e foi utilizado o programa Kubios (University of Eastern Finland, FL), sendo considerado para análise o período de 5 minutos intermediário.

O tacograma, que representa a ligação dos pontos da frequência cardíaca, foi analisado de maneira visual através do programa Nomad (Micromed, BR). Para construir o gráfico em 3 dimensões 30 batimentos do tacograma foram dispostos um atrás do outro. Batimentos dentro de uma frequência de 7,8125 ms foram considerados da mesma frequência. Esta padronização é a mesma utilizada para calcular os métodos geométricos da VFC e possibilita uma representação gráfica desses.

Análise não espectral e espectral da VFC

Após a transferência dos dados para um computador, a séries de intervalos R-R foram editadas tanto manualmente como automaticamente. As medidas espectrais e não espectrais foram analisadas de acordo com os métodos

recomendados pela força tarefa produzida pela “*European Society of Cardiology*” (ESC) e a “*North American Society of Pacing and Electrophysiology*” (NASPE) (4). O desvio padrão de todos os intervalos R – R “normal-to-normal” (SDNN) e o índice geométrico da VFC foram computados como medidas-padrão do domínio do tempo para todo o período. O poder espectral foi determinado pela análise de transformação *Fast Fourier* em três faixas de frequência: 0 a 0,04Hz (muito baixa frequência; VLF), 0,04 a 0,15 Hz (baixa frequência; LF) e 0,15 a 0,40 Hz (alta frequência; HF).

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar o efeito dos tratamentos sobre as medidas da VFC. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, igualdade de distribuição e igualdade de variância) foram verificados, utilizando-se histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos. Ajustes para o estado basal das variáveis da VFC, dose de propranolol, idade e gênero foram realizados para comparação das medianas de variação dos componentes LF, HF e LF/HF da VFC entre grupos. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando-se PASW para Windows versão 17.0. O estudo foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Escola Superior de Ciências de Saúde.

Resultados

Características dos grupos

Cento e onze pacientes foram arrolados e agrupados de acordo com a dose de sinvastatina. As doses de sinvastatina foram de 20, 40, e 80, e os indivíduos se distribuíram em 20, 20 e 29, respectivamente. Um grupo controle com 42 indivíduos com IAM cSST não tratados com estatina foi incluído.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas características demográficas entre os grupos, como pode ser visto na Tabela 3. Muito embora o grupo que recebeu a dose de 80 de sinvastatina tenha tido quase metade de seus integrantes tabagistas, essa diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Os grupos também não foram diferentes em relação ao diagnóstico de Diabetes Melito (19, 20, 22, 19 %, respectivamente).

A maior parte dos pacientes se apresentou em Killip 1, sem diferença entre os grupos. Em relação à terapia de reperfusão também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que a maior parte dos pacientes foi submetida à trombólise química com tenecteplase (80, 75, 89 e 76 %, nos grupos com dose de 0, 20, 40 e 80, respectivamente). Também não houve diferença quanto a quantidade de pacientes submetidos à angioplastia de resgate (12, 5, 13, 8 %, respectivamente). Os grupos também não foram diferentes quanto a preditores de prognóstico como o escore "*Thrombolysis in Myocardial Infarction*" (TIMI) e pico de CKMB.

Conforme descrito na Tabela 4, não houve diferença de terapêutica em relação ao uso de ácido acetil salicílico, clopidogrel, enoxaparina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e propranolol. Também não houve diferença grupos quanto à dose de propranolol.

Tabela 3. Características demográficas da população.

	Sem estatina	20 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	p
Tamanho amostral	42	20	20	29	-
Gênero masculino (%)	74	76	68	69	0,53
Idade (anos)	60 ± 11	59 ± 13	58 ± 11	59 ± 10	0,9
Tabagismo (%)	29	29	35	46	0,5
Carga tabágica (maços/ano)	24 ± 32	31 ± 32	21 ± 31	32 ± 35	0,8
Diabete Melito (%)	19	20	22	19	0,9
Sedentarismo (%)	63	68	58	62	0,7
Pressão arterial sistólica de admissão (mm Hg)	140 ± 31	150 ± 32	132 ± 21	141 ± 28	0,1
Pressão arterial diastólica de admissão (mm Hg)	89 ± 19	86 ± 17	80 ± 14	88 ± 18	0,2
Frequência cardíaca de admissão (bpm)	77 ± 14	76 ± 13	76 ± 15	78 ± 12	0,9
Killip score igual a I (%)	100	89	100	88	0,2
TIMI escore (pontos)	4 ± 2	4 ± 2	3 ± 2	4 ± 1	0,4
Pico de CK-MB (U/L)	289 ± 281	261 ± 223	274 ± 265	233 ± 212	0,6
Parede anterior (%)	37	40	39	42	0,7

ANCOVA

Tabela 4. Terapêutica intra-hospitalar da população estudada

	Sem estatina	20 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	p
Tenecteplase (%)	80	75	89	76	0,6
Angioplastia de resgate (%)	12	5	13	8	0,8
AAS (%)	88	100	100	89	0,4
Clopidogrel (%)	97	88	100	95	0,2
Enoxaparina (%)	85	88	88	93	0,6
Propranolol (%)	74	76	78	77	0,9
Propranolol (mg/dia)	127 ± 84	132 ± 93	134 ± 96	147 ± 104	0,6
Inibidor da enzima conversora do angiotensinogênio (%)	60	50	54	60	0,8

ANCOVA

Quanto ao perfil lipídico os grupos não tiveram diferenças significantes à admissão, mas tiveram diferença estatisticamente significantes no 5º dia tanto do não HDL-Colesterol, como LDL colesterol, HDL colesterol e triglicérides, conforme demonstrado na Tabela 5. A variação entre os dias foi estatisticamente significativa para todas essas variáveis, exceto para o HDL colesterol.

Nenhuma medida de VFC ocorreu entre 00h e 06h. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao período de mensuração da VFC (manhã, tarde, noite), conforme demonstrado na Tabela 6.

Tacograma (Medida geométrica)

Tacogramas foram feitos para representar de forma qualitativa a dispersão do intervalo RR nos três momentos de avaliação. Na Figura 1 está representado um tacograma de um paciente do grupo controle e na Figura 2, o tacograma de um paciente que fez uso de 80 mg de sinvastatina. Observa-se uma dispersão inicial dos batimentos refletindo a variação RR, na avaliação admissional de ambos os pacientes. No paciente do grupo controle, a baixa dispersão inicial persiste e se reduz nas avaliações subsequentes. No paciente tratado com sinvastatina, a dispersão foi ampliada progressivamente. Esse achado foi consistentemente encontrado nos demais pacientes.

HF

Ao analisar a HF em unidades normalizadas no 1º dia de internação (HF_{n1}) não houve diferença estatisticamente significativa entre o controle e os grupos de doses 20, 40, 80mg de sinvastatina [36,5 (23,275 – 51,7); 34,05 (28,45 – 37,275); 33 (15,525 – 55,5); 35,65 (23,775 – 39,225); $p = 0,763$], conforme demonstrado na Figura 3. Todas as figuras representam medianas e intervalo interquartil.

Tabela 6. Perfil lipídico na admissão e no 5º dia de hospitalização

	Sem estatina	20 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	p inter
Não-HDL colesterol					
Admissão (mg/dL)	147 ± 44	150 ± 35	158 ± 46	162 ± 76	0,062
5º dia (mg/dL)	146 ± 33	123 ± 28	106 ± 37	82 ± 48	0,001
Variação (%)	-0,1 ± 18,2	-17,7 ± 4,8*	-33,6 ± 5,4*	-49,2 ± 4,4*	0,0001
LDL colesterol					
Admissão (mg/dL)	128 ± 39	125 ± 31	120 ± 39	126 ± 42	0,78
5º dia (mg/dL)	119 ± 28	96 ± 25	72 ± 33	54 ± 27	0,006
Variação (%)	-0,1 ± 20,3	-18,0 ± 6,2*	-32,9 ± 11,2*	-49,4 ± 15,9*	0,0001
HDL colesterol					
Admissão (mg/dL)	31 ± 6	33 ± 7	33 ± 7	33 ± 8	0,018
5º dia (mg/dL)	34 ± 9	35 ± 6	34 ± 6	35 ± 6	0,003
Variação (%)	9,7 ± 17,2*	6,1 ± 11,1*	3,6 ± 11,1	6,1 ± 12,6*	0,347
Triglicérides					
Admissão (mg/dL)	155 ± 61	125 ± 55	190 ± 92	180 ± 82	0,014
5º dia (mg/dL)	175 ± 54	135 ± 46	170 ± 54	140 ± 59	0,03
Variação (%)	12,9 ± 44,2	-8,3 ± 43,8	-10,5 ± 30,7*	-22,2 ± 51,7*	0,011

*p intragrupo < 0,005; ANCOVA

Tabela 6. Períodos de mensuração da VFC

Dia pós-IAM	Período	Controle	Sinvastatina 20mg	Sinvastatina 40mg	Sinvastatina 80mg	p
D1	Manhã	28,6%	60%	45%	27,6%	0,250
	Tarde	26,2%	15%	25%	31%	
	Noite	45,2%	25%	30%	41,4%	
D3	Manhã	23,8%	50%	21,1%	25%	0,367
	Tarde	45,2%	30%	42,1%	35,7%	
	Noite	31%	20%	36,8%	39,3%	
D5	Manhã	36,6%	33,3%	47,4%	44,8%	0,566
	Tarde	31,7%	33,3%	31,6%	13,8%	
	Noite	31,7%	33,3%	21,1%	41,4%	

 Qui-quadrado

Figura 1. Tacograma de um paciente controle. O eixo z representa os minutos de mensuração. O eixo x representa a Frequência Cardíaca (FC) e o eixo y uma contagem do número de batimentos naquela frequência.

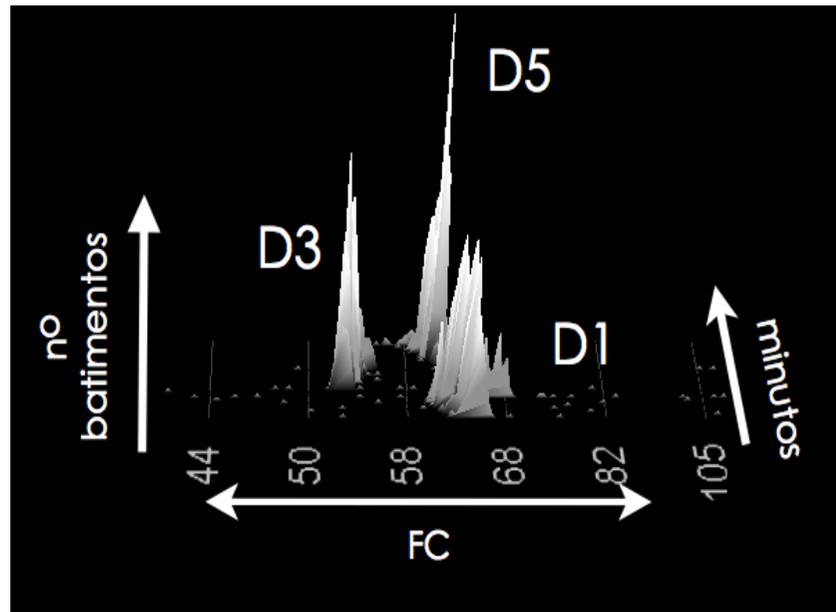


Figura 2. Tacograma de um paciente que recebeu 80mg de sinvastatina.

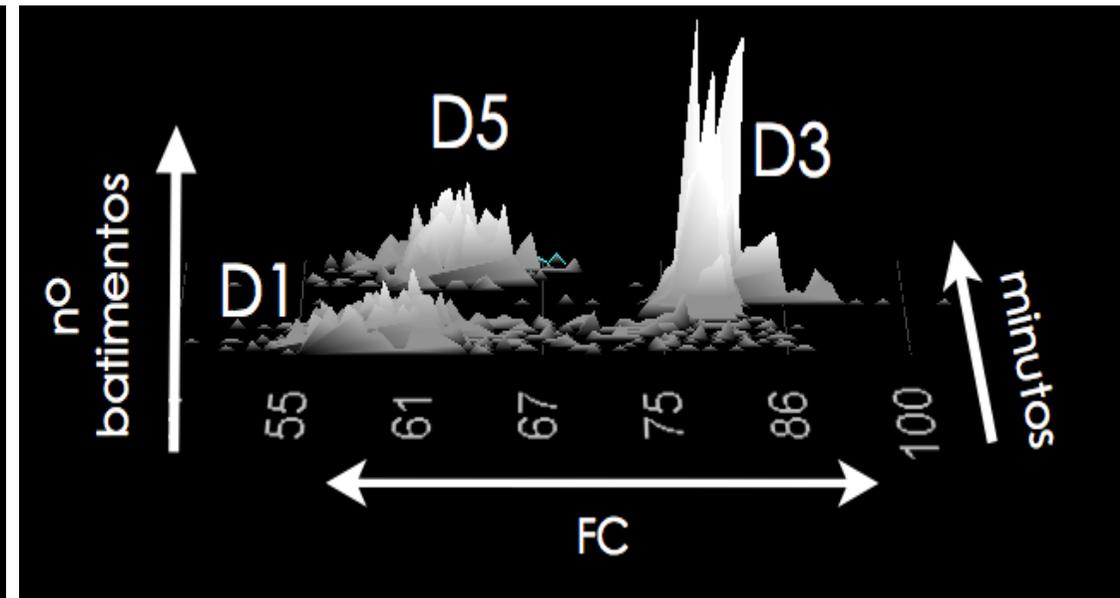
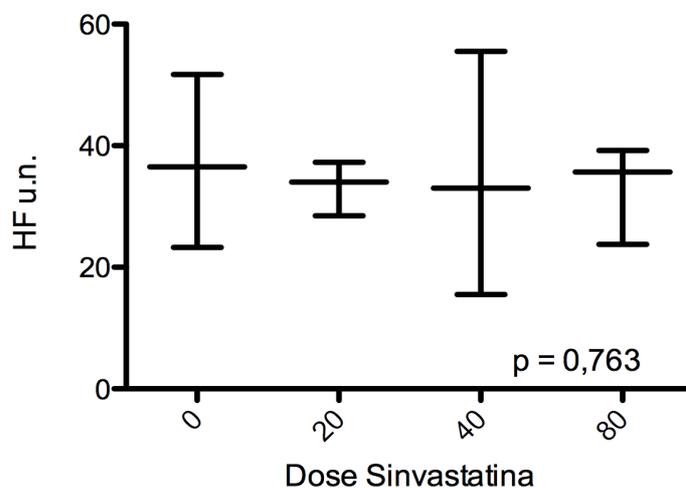


Figura 3. Distribuição da HF em unidades normalizadas (u.n.) na admissão nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



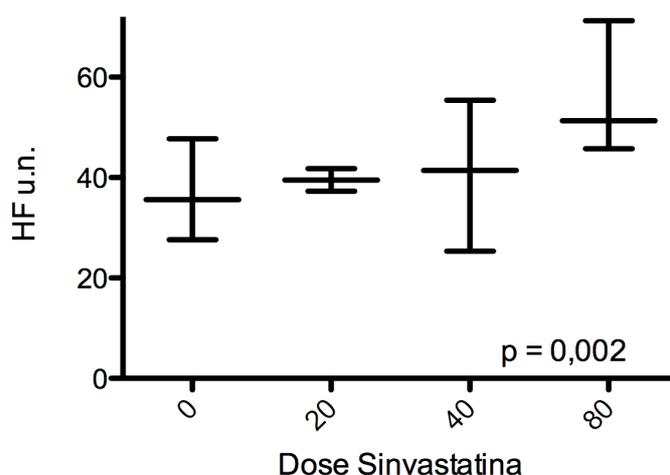
No 3º dia de internação os grupos apresentaram níveis estatisticamente diferentes de HF, sendo seu aumento progressivo com as doses de estatina [33,6 (27,7 – 51,7); 36,35 (30,125 – 37,825); 37,7 (21,7 – 51,275); 41,25 (39,175 – 49,925); $p < 0,001$]. A Figura 4 representa esta diferença.

Figura 4. Distribuição da HF em unidades normalizadas (u.n.) no 3º dia pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



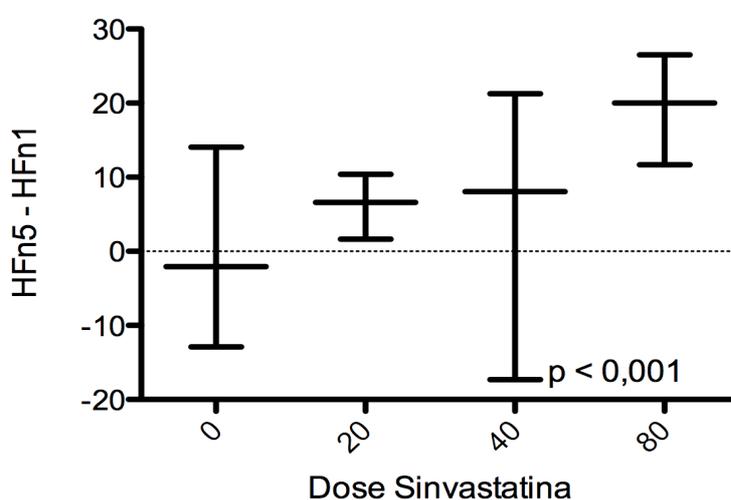
No 5º dia (Hfn5), a diferença entre os grupos se torna ainda mais clara de ser visualizada – Figura 5 – [35,6 (27,63 – 47,75); 39,5 (37,30 – 41,80); 41,4 (25,38 – 55,38); 51,35 (45,75 – 71,25); $p = 0,002$].

Figura 5. Distribuição da variável HF em unidades normalizadas (u.n.) no 5º dia pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



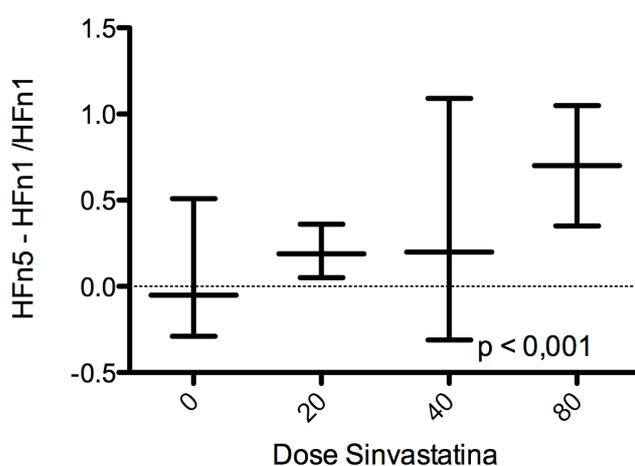
A diferença entre o 1º e 5º dia (Figura 6) também foi significativamente maior no grupo de dose de sinvastatina de 80 em relação aos demais [-2,05 (-12,9 – 14,075); 6,6 (1,65 – 10,4); 8,05 (-17,3 – 21,25); 20 (11,675 – 26,5); $p < 0,001$].

Figura 6. Distribuição da diferença da HFn (HF em u.n.) entre o 5º e 1º dias pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



Outra maneira de observar esses dados é pela variação relativa da HFn $[(\text{HFn } 5^\circ \text{ dia} - \text{HFn } 1^\circ)/\text{HFn } 1^\circ]$, em que se vê uma variação diretamente proporcional à dose de estatina [-0,531 (-0,259 – 0,508); 0,1925 (0,481 – 0,3577); 0,204 (-0,3146 – 1,0876); 0,702 (0,3495 – 1,0536); $p < 0,001$] (Figura 7).

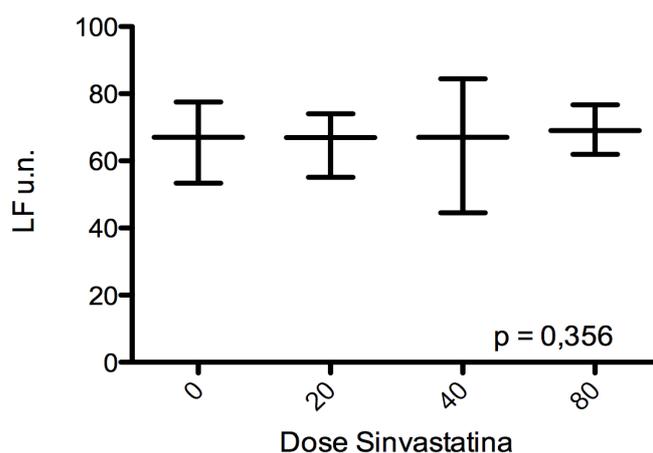
Figura 7. Distribuição da variação relativa da HFn (HF em u.n.) nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



LF

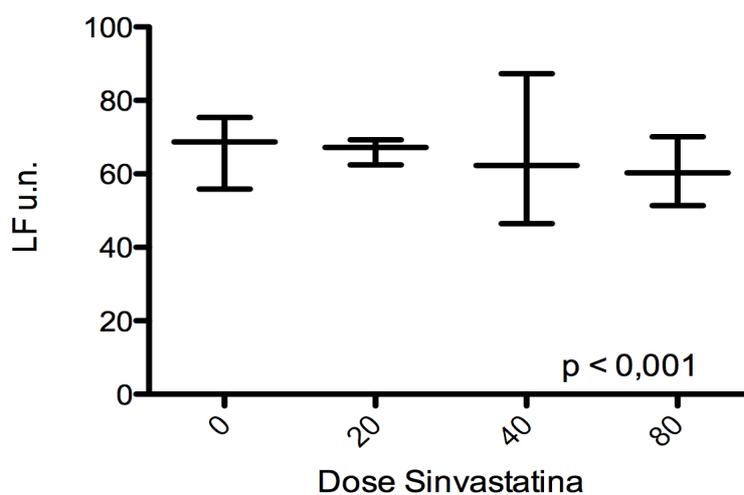
A análise do LF em unidades normalizadas no 1º dia pós-IAM (LFn1) também não mostrou diferenças entre os grupos [67,0 (53,4 – 77,525); 66,950 (55,150 – 74,0); 67 (44,5 – 84,475); 69,05 (61,925 – 76,725); $p = 0,356$] (Figura 8).

Figura 8. Distribuição da LF em unidades normalizadas (u.n.) na admissão nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



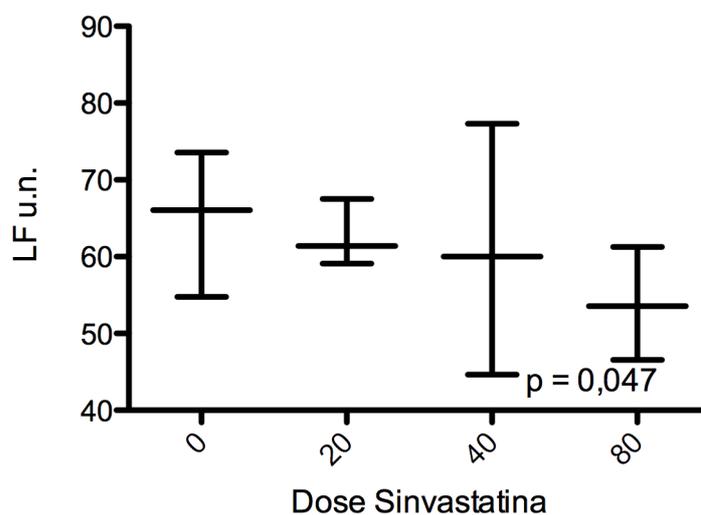
Já no 3º dia pós-IAM (Figura 9) os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa [68,7 (55,875 – 75,4); 67,2 (62,425 – 69,275); 62,3 (46,45 – 87,325); 60,25 (51,372 – 70,125); $p < 0,001$].

Figura 9. Distribuição da LF em unidades normalizadas (u.n.) no 3º dia pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



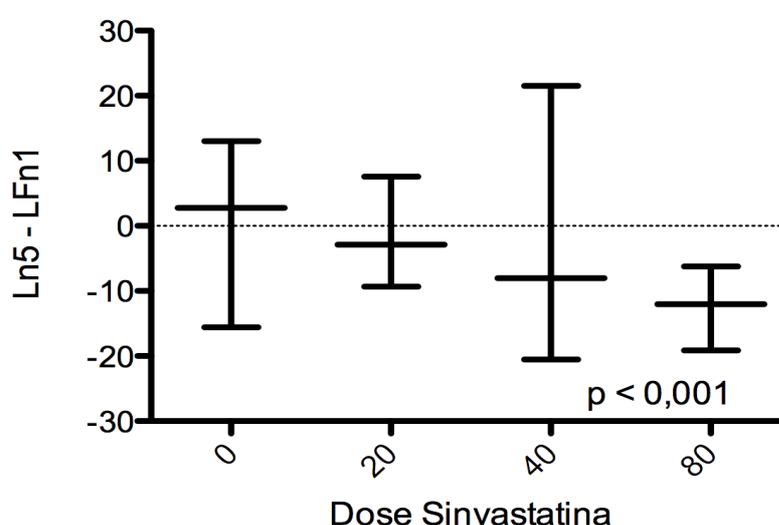
No 5º dia (Figura 10) a diferença entre os grupos fica mais fácil de ser visualizada [66,05 (54,78 – 73,55); 61,40 (59,10 – 67,5); 60 (44,63 – 77,32); 53,55 (46,58 – 61,25); $p=0,047$].

Figura 10. Distribuição da LF em unidades normalizadas (u.n.) no 5º dia pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



Ao se fazer a diferença entre o quinto e o primeiro dia (Figura 11), observa-se que a variação positiva que acontece no grupo sem sinvastatina é oposta por uma variação negativa nos demais grupos [2,75 (-15,575 – 13,05); -2,85 (-9,325 – 7,575); -8,05 (-20,55 – 21,5); -12,05(-19,125 - -6,25); $p < 0,001$].

Figura 11. Distribuição da diferença da LFn (LF em u.n.) entre o 5º(LFn5) e 1º(LFn1) dias pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



Também é possível apreciar a diferença entre os grupos por meio da variação relativa de LFn $[(Ln5 - LFn1)/Ln1]$, em que vemos que a variação foi negativa em todos os grupos que utilizaram sinvastatina [0,362 (-0,218 – 0,2497); -0,389 (- 0,1297 – 0,1192); -0,1303 (-0,3016 – 0,3405); -0,1835 (-0,3239 – 0,0936); $p < 0,001$] (Figura 12) .

LF/HF

A análise da razão LF/HF não demonstrou diferenças no 1º dia pós IAM [1,7622 (0,9456 – 3,2965); 2,0512 (1,2504 – 2,6066); 2,0438 (0,8018 – 5,48); 1,9484 (1,6059 – 3,2002); $p = 0,655$]. A Figura 13 representa este achado..

Figura 12. Distribuição da variação relativa da LFn (LF em u.n.) nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.

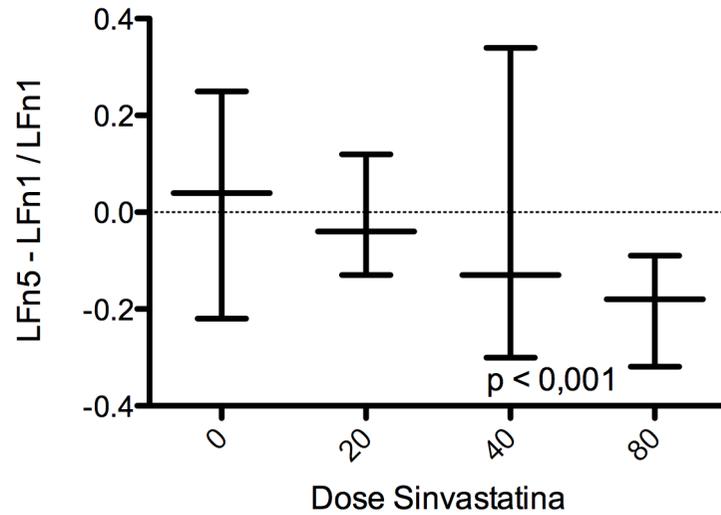
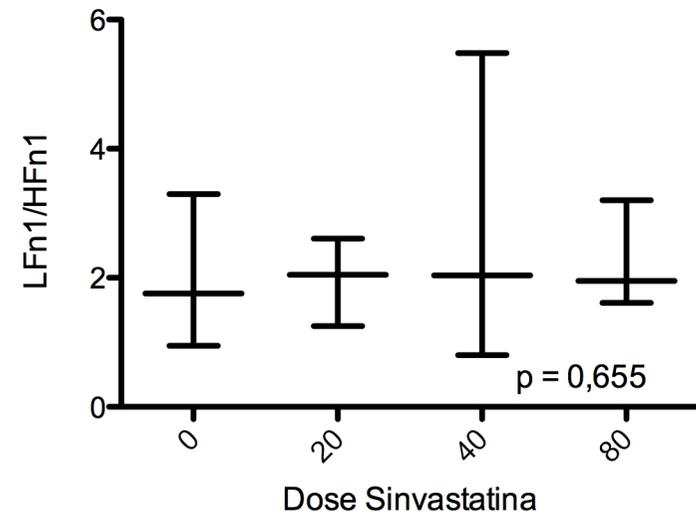
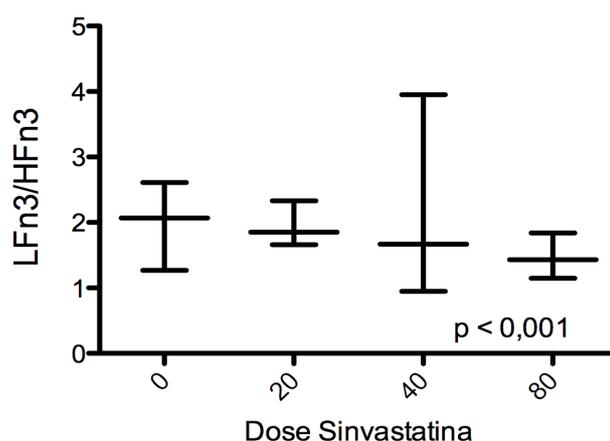


Figura 13. Distribuição da razão LF/HF na admissão (LFn1/HFn1) nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



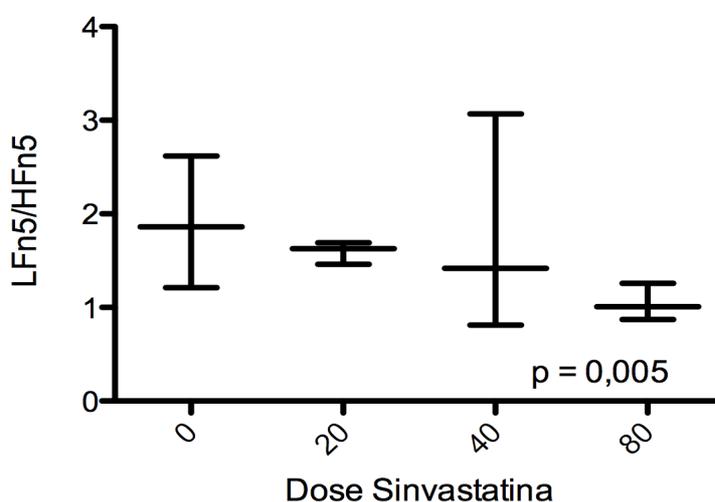
No 3º dia (Figura 14), os grupos foram diferentes estatisticamente quanto à razão com uma progressiva diminuição [2,0686 (1,2667 – 2,6107); 1,8522 (1,6629 – 2,3303); 1,6652 (0,9481 – 3,9539); 1,4322 (1,1457 – 1,8391); $p < 0,001$].

Figura 14. Distribuição da razão LF/HF no 3º dia pós-IAM (LFn3/HFn3) nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



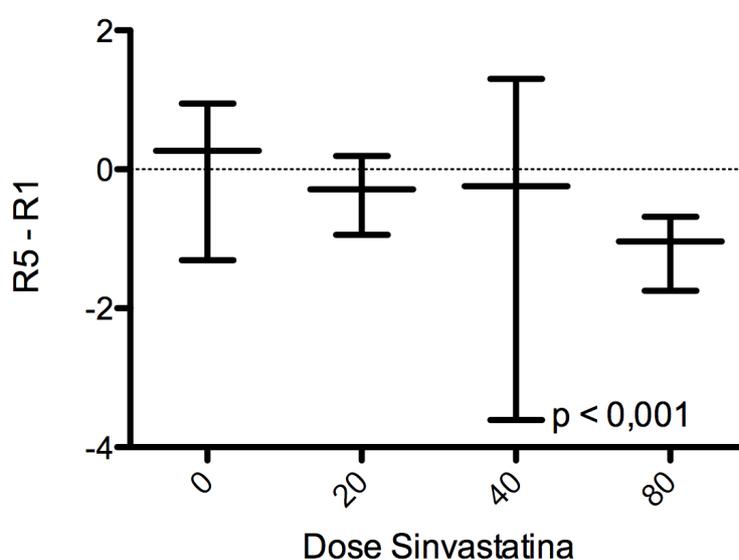
No 5º dia (Figura 15) os grupos mantiveram a diferença estatística, com a diminuição progressiva associada ao aumento da dose de sinvastatina se tornando ainda mais clara [1,8617 (1,2115 – 2,62); 1,6303 (1,4614 – 1,6880); 1,4160 (0,8074 – 1,6880); 1,0086 (0,8671 – 1,2580); $p = 0,005$].

Figura 15. Distribuição da razão LF/HF no 5º dia (LFn5/HFn5) pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



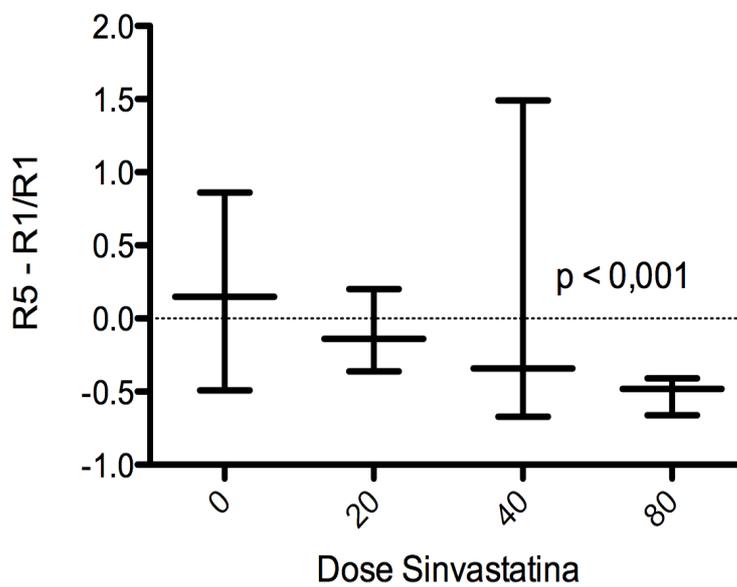
Ao analisarmos a variação da razão LF/HF do 1º (R1) ao 5º dia (R5) (Figura 16) percebemos um aumento no primeiro grupo e diminuição nos demais [0,2737 (-1,3061 – 0,9497); -0,2923 (0,9385 – 0,1887); -0,2425 (-3,6109 – 1,2969); -1,0434 (-1,7493 - -0,6836); $p < 0,001$].

Figura 16. Distribuição da diferença da razão LF/HF entre o 5º(R5) e 1º(R1)dias pós-IAM nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



Por fim, a análise da variação relativa da razão LF/HF (Figura 17, na página seguinte) demonstra claramente que o grupo sem uso de estatina teve uma variação positiva, enquanto os demais grupos tiveram uma variação negativa [0,1466 (-0,4897 – 0,8562); -0,1415 (-0,3581 – 0,2027); -0,3369(-0,6715 – 1,4872); -0,4752 (-0,6608 - -0,4112); $p < 0,001$].

Figura 17. Distribuição da variação relativa da razão Lfn/HFn (R) nos grupos separados por dose de sinvastatina administrada em miligramas.



Discussão

Os resultados deste estudo demonstraram, pela primeira vez, o impacto do uso de estatinas no controle autonômico durante a fase aguda do IAM. Observou-se que o uso de estatinas promove modulação em favor do tônus parassimpático de forma adicional aos efeitos de betabloqueadores. Além disso, o estudo permitiu indicar a existência de uma associação dose resposta do tratamento com sinvastatina e o efeito na VFC, sugerindo causalidade entre o fármaco e a ação observada.

Muito embora a divisão dos grupos neste estudo não tenha acontecido ao acaso, os grupos são bastante homogêneos, sendo predominantemente masculinos conforme descrito na literatura. A população estudada também se assemelha na idade média com estudos anteriores (64,65).

Quanto à gravidade de manifestação do IAM, a maioria dos pacientes no estudo se apresentou em classe funcional Killip I, em uma prevalência algo superior a encontrada em outros estudos (66,67). Este achado pode ser consequência da exclusão de pacientes em uso de drogas vasoativas, porém pode indicar um atendimento mais ágil e de boa qualidade ou influência de ambas possibilidades, já que não são mutuamente excludentes.

Em relação à terapia farmacológica no tratamento do IAM, o uso de AAS e beta-bloqueador foi semelhante ao descrito no “*Global Registry of Acute Coronary Events*” (GRACE) (67). O uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) não teve diferença significativa entre os grupos, o que afasta a possibilidade de um remodelamento cardíaco mediado por este fármaco influenciar os resultados, uma vez que um remodelamento cardíaco mais eficiente poderia resultar em um desvio parassimpático do tônus do SNA. Em

geral, o tratamento desses pacientes, apesar das limitações relacionadas a hospitais públicos, equiparou-se aos de registros internacionais e seguiu as diretrizes nacionais de tratamento do IAM (68).

Não há dúvida de que a medicação com maior impacto no SNA e, conseqüentemente, na VFC é o beta-bloqueador como já demonstrado em uma larga série de estudos prévios (2,69–72). Por razões relacionadas a farmacodinâmica destes dois grupos de fármacos, betabloqueadores e estatinas, não foi intenção deste estudo avaliar o potencial das estatinas como simpaticolítico. Distintamente, o cerne deste estudo foi avaliar se há ação das estatinas sobre o SNA de pacientes com IAM e, desta forma, se este pode ser um dos mecanismos do provável benefício do uso precoce desses fármacos nas síndromes coronarianas agudas.

O efeito da sinvastatina no perfil lipídico foi compatível com aquele encontrado na literatura (73,74). A diminuição do LDL, triglicérides e colesterol não-HDL foi diretamente proporcional a dose de estatina. O aumento de HDL não foi estatisticamente significativo entre os grupos, quando se esperava um aumento diretamente proporcional a dose de estatina. Muito embora a sinvastatina possa ser mais potente do que a atorvastatina no aumento do HDL, este aumento é de no máximo 10% (74), impacto que pode não ter sido flagrado devido ao tamanho amostral do estudo. O benefício clínico deste aumento de HDL não está bem definido.

Portanto, o principal mecanismo de benefício das estatinas, o hipolipemiante, esteve presente no estudo. Apesar da abundância de estudos sobre efeitos não lipídicos das estatinas tanto em modelos animais (75,76), como

em humanos (10,11,77–79), este efeito permanece parcialmente compreendido. Na interação desses fármacos com o SNA, a via do NO parece ser o caminho mais provável (50,51,53), através da modulação da atividade da nNOS. Há evidência de que as estatinas aumentam a expressão da nNOS via ativação da Akt e NF- κ B não apenas nas paredes vasculares (59) mas igualmente no sistema nervoso central (60,61).

Muito embora existam observações da atuação de estatinas no SNA em períodos tão curtos quanto 4 semanas (10), não há registros de uma atuação tão aguda sobre a VFC quanto os que foram observados neste estudo. Em apenas 3 dias, as variáveis HF, LF e LF/HF foram diferentes do controle. Da mesma maneira na observação do tacograma, a VFC diminuiu no grupo controle e se manteve ou diminuiu menos nos grupos em uso de estatina.

Existem descrições de queda rápida e importante dos níveis de LDL durante e após uma síndrome coronariana aguda, porém este efeito só foi observado com 5 dias após um evento coronariano (80). Como no presente estudo houve diferença estatisticamente significativa já no 3º dia pós-IAM, é possível que o mecanismo de ação das estatinas sobre o SNA seja mediado por outros efeitos das estatinas, associados ao efeito hipolipemiante, justificando uma atuação tão eficaz. Este achado, portanto, parece indicar que o mecanismo provavelmente simpaticolítico das estatinas passa pela inibição da via do mevalonato, secundária a inibição da HMG-CoA Redutase, reduzindo o “pool” intracelular de isoprenóides e, conseqüentemente, diminuindo o processo de prenilação. Desta forma, a prenilação da proteína Rho fica diminuída, levando a uma diminuição da ativação do NF- κ B e aumentando a transcrição da NOS (57).

Apesar de os modelos experimentais da literatura apontarem para um efeito simpaticolítico da nNOS, este estudo não consegue precisar se as estatinas tiveram este efeito. Mesmo existindo uma boa correlação entre LF em unidades normalizadas e ativação simpática nervosa peroneal (81), a interpretação do LF como uma medida do simpático é imprecisa e controversa (82). Deve considerar-se, também, o fato de que todas as variáveis estudadas se tratam de mensurações de reflexos cardíacos à modulação autonômica. Pode-se dizer que o achado de diminuição progressiva da LF, acompanhado de redução da LF/HF de maneira relativa e o aumento associado do HF são compatíveis com um efeito simpaticolítico e/ou um efeito parassimpatomimético.

Outra possibilidade que não podemos excluir é um efeito indireto das estatinas sobre o SNA. Estatinas têm um efeito anti-inflamatório mediado pela inibição da HMG-CoA Redutase e inibição da ligação de leucócitos na célula endotelial (57). Este efeito tem o potencial de melhorar remodelamento ventricular e vascular no pós-IAM através da modulação da inflamação, levando assim, a diminuição da área isquêmica por, hipoteticamente promover uma menor ativação simpática. Outros estudos serão necessários para esclarecer este potencial fator de confusão.

Está bem estabelecido que uma VFC diminuída prediz um pior prognóstico pós-IAM (36,37,46,48,83). No entanto, não há evidências diretas que uma intervenção que altere a VFC resulte em benefício. Dados preliminares indicam que uma modulação positiva da atividade parassimpática ou negativa da atividade simpática seria potencialmente benéfica para os pacientes no pós-IAM. A ativação simpática pode levar a arritmias ventriculares (16–18) e a

ativação parassimpática à prevenção das mesmas (29). Como arritmias ventriculares são as principais causas de morte na fase aguda do IAM, um efeito provavelmente simpaticolítico como observado na presente dissertação é inferido como clinicamente benéfico. Ainda assim é fundamental reconhecer que um tratamento farmacológico plausivelmente benéfico não constitui evidência de benefício. Muitos são os estudos que demonstraram ausência de benefício ou mesmo malefício com tratamentos potencialmente benéficos. São exemplos a terapia de reposição hormonal pós-climatério, o torcetrapibe, flecainide e encainide, e muitos outros. Assim, apesar de promissores, os resultados do presente estudo devem ser validados em estudos controlados, prospectivos com desfechos clínicos.

Uma menor VFC também está associada com uma FC média maior, assim como uma maior atividade simpática se associa com aumento da FC média. Muito embora seja clinicamente usual considerar uma FC média aumentada como sinal de mau prognóstico clínico, seu valor pós-IAM está por ser definido (84). Do ponto de vista fisiopatogênico, o aumento da frequência cardíaca naturalmente aumenta a demanda miocárdica, aumentando a área isquêmica e levando, por alça reflexa, ao aumento da atividade simpática. Assim, em paralelo ao potencial de redução do surgimento de arritmias ventriculares letais é possível que a manutenção de uma frequência cardíaca mais baixa possa adicionar benefício. Este efeito pode ser paralelo ao observado na pressão arterial em pacientes tratados com estatinas (85). Em situação ideal, com controle de FC e pressão arterial por betabloqueadores e antihipertensivos, é provável que este efeito perca relevância.

Também é importante considerar o impacto do condicionamento físico sobre a VFC. Treinamento físico parece aumentar variáveis do domínio da frequência em atletas (86) e pacientes com IAM prévio (87). A única medida que tivemos disponível para avaliar esta variável é a presença de sedentarismo. Como a prevalência de sedentarismo foi parecida entre os grupos, cerca de 70%, é razoável considerar que o condicionamento físico foi parecido entre os grupos. No entanto, existe a possibilidade de esta variável ter influenciado os resultados encontrados.

De forma semelhante, a mensuração da VFC em momentos diferentes do dia pode resultar em diferenças importantes no mesmo paciente (33). No entanto, não houve diferença entre os períodos de mensuração entre os grupos. Alterações na respiração também podem ser causa de diferença, porém os pacientes tiveram a VFC mensurada sempre em condições muito semelhantes e nenhum comando respiratório foi feito aos pacientes, já que a faixa respiratória habitual tem pouco efeito sobre a VFC (88).

Em estudo experimental recente, utilizando-se de uma outra medida indireta do SNA, a sensibilidade barorreflexa, ficou demonstrado que um aumento da atividade parassimpática é capaz de estimular a angiogênese pós-IAM, enquanto a atividade simpática inibe a angiogênese (89). Este seria outro mecanismo de benefício possível no caso de simpátólise. Evitar-se-ia, assim, a isquemia de parte do miocárdio, causando menor estimulação simpática pós IAM, também.

Apesar do não controle dos demais tratamentos e não aleatorização do uso de estatina em toda amostra este estudo teve grupos bastante homogêneos

nas principais características que interferem na VFC, tornando o uso de estatinas a causa mais provável da associação observada . Além da possibilidade do efeito ser mediado pela produção de NO é possível que tenha existido influência, ou concomitância dos possíveis efeitos antiinflamatório e antihipertensivo das estatinas. O estudo registra, porém, claramente uma atuação sobre o SNA, direta ou indireta, por este fármaco.

Muito embora a homogeneidade dos grupos também esteja presente quanto ao uso de betabloqueadores estes são, sem dúvida, o maior fator de confusão do estudo. Positivamente, este estudo é intervencionista e o uso de estatinas não se baseou em critérios clínicos ou subjetivos.

Evidências experimentais demonstram até 3 mecanismos possíveis para o efeito observado, duas indiretas e uma de atuação direta sobre o SNA que fornecem plausibilidade biológica para a associação observada. A capacidade prognóstica da VFC pós-IAM possibilita que se vislumbre um benefício clínico, porém de forma cautelosa pois não se sabe se uma intervenção na VFC resulta em benefício clínico e até mesmo a atual aplicação clínica da VFC deve ser feita apenas como suporte a outros métodos de avaliação de risco (90).

A presente dissertação, portanto, aponta para uma possível via de atuação das estatinas ainda não registrada, por ser precoce e dose dependente, durante uma síndrome coronariana aguda. Este achado contribui para o meio científico ao levantar a hipótese de um mecanismo de possível benefício clínico que deve ser cuidadosamente estudado pelo potencial de esclarecimento fisiopatológico e até mesmo aplicação clínica,

Conclusões

O presente estudo aponta a existência de efeito atenuador das estatinas na atividade simpática durante a fase aguda do IAM. Além disso o estudo demonstra que esse efeito é dose dependente e precocemente observado (3 dias) após início do tratamento.

Referências

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949–61.
2. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am. J. Cardiol*. 2003 Jan 15;91(2):137–42.
3. Correia LCL, Magalhães LP, Braga JC, Rocha MS, Lima JC, Passos LCS, et al. Decrease of plasma triglycerides during the acute phase of unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction is a marker of recurrent ischemia. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):71–6.
4. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
5. Tonkin AM. Management of the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am. J. Cardiol*. 1995 Sep 28;76(9):107C-112C.
6. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):81–7.
7. De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M, Jordaens L, De Backer G. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000 Sep;36(3):766–72.
8. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin Normalizes Autonomic Neural Control in Experimental Heart Failure. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2493–8.
9. Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens*. 2003 Feb;21(2):379–86.
10. Szramka M, Harriss L, Ninnio D, Windebank E, Brack J, Skiba M, et al. The effect of rapid lipid lowering with atorvastatin on autonomic parameters in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2007 Apr 25;117(2):287–91.
11. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Bouloukos VJ, Kontopoulos AG. Heart rate variability after long-term treatment with

atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001 Aug;157(2):463–9.

12. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991 Dec;18(7):1643–9.
13. Wiggers H, Bøtker HE, Egeblad H, Christiansen EH, Nielsen TT, Mølgaard H. Coronary artery bypass surgery in heart failure patients with chronic reversible and irreversible myocardial dysfunction: effect on heart rate variability. *Cardiology*. 2002;98(4):181–5.
14. Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R367–84.
15. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004 Feb;147(2):309–16.
16. Hockman CH, Mauck HP Jr, Hoff EC. ECG changes resulting from cerebral stimulation. II. A spectrum of ventricular arrhythmias of sympathetic origin. *Am. Heart J.* 1966 May;71(5):695–700.
17. Skinner JE, Reed JC. Blockade of frontocortical-brain stem pathway prevents ventricular fibrillation of ischemic heart. *Am. J. Physiol.* 1981 Feb;240(2):H156–63.
18. Carpeggiani C, Landisman C, Montaron MF, Skinner JE. Cryoblockade in limbic brain (amygdala) prevents or delays ventricular fibrillation after coronary artery occlusion in psychologically stressed pigs. *Circ. Res.* 1992 Mar;70(3):600–6.
19. Verrier RL, Lown B. Behavioral stress and cardiac arrhythmias. *Annu. Rev. Physiol.* 1984;46:155–76.
20. Stein PK, Goldberger AL. Heart rate variability: Use after myocardial infarction In: Uptodate, Basow, DS 19.2, Uptodate 2011 [Internet]. [cited 2011 Oct 26]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/heart-rate-variability-use-after-myocardial-infarction>
21. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J. Physiol. (Lond.)*. 1973 Mar;229(2):457–69.
22. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ. Res.* 1973 Feb;32(2):215–20.
23. Cascio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic

ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995 Nov;6(11):1039–62.

24. Barber MJ, Mueller TM, Henry DP, Felten SY, Zipes DP. Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation.* 1983 Apr;67(4):787–96.
25. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Gill RM, Zipes DP. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation.* 1985 Sep;72(3):623–31.
26. Pacing and Clinical Electrophysiology - Journal Information [Internet]. [cited 2011 Jun 16]; Available from: <http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0147-8389&site=1>
27. Takahashi N, Barber MJ, Zipes DP. Efferent vagal innervation of canine ventricle. *Am. J. Physiol.* 1985 Jan;248(1 Pt 2):H89–97.
28. Bailey JC, Watanabe AM, Besch HR Jr, Lathrop DA. Acetylcholine antagonism of the electrophysiological effects of isoproterenol on canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.* 1979 Mar;44(3):378–83.
29. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. Effect of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Am. J. Cardiol.* 1976 Jun;37(7):1041–5.
30. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Nov;33(10):1305–12.
31. Bigger JT Jr, 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 Apr 1;69(9):891–8.
32. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1263–75.
33. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981 Jul 10;213(4504):220–2.
34. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 1986 Aug;59(2):178–93.

35. Rottman JN, Steinman RC, Albrecht P, Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Fleiss JL. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am. J. Cardiol.* 1990 Dec 15;66(20):1522–4.
36. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Aug;13(4):299–307.
37. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478–84.
38. 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 Feb 1;59(4):256–62.
39. Hull SS Jr, Evans AR, Vanoli E, Adamson PB, Stramba-Badiale M, Albert DE, et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990 Oct;16(4):978–85.
40. Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989 Nov 15;14(6):1511–8.
41. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995 Apr 1;91(7):1936–43.
42. Flapan AD, Wright RA, Nolan J, Neilson JM, Ewing DJ. Differing patterns of cardiac parasympathetic activity and their evolution in selected patients with a first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993 Mar 15;21(4):926–31.
43. Ortak J, Weitz G, Wiegand UKH, Bode F, Eberhardt F, Katus HA, et al. Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S227–32.
44. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996 Apr 1;77(9):681–4.
45. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000 Jan 4;101(1):47–53.

46. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1388–95.
47. Zuanetti G, Neilson JM, 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. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):432–6.
48. 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 Sep;88(3):927–34.
49. Wei JY, Markis JE, Malagold M, Braunwald E. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983 Apr;67(4):796–801.
50. Li DP, Pan HL. Responses of neurons in rostral ventrolateral medulla to activation of cardiac receptors in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000 Nov;279(5):H2549–57.
51. Guo Z-L, Tjen-A-Looi SC, Fu L-W, Longhurst JC. Nitric oxide in rostral ventrolateral medulla regulates cardiac-sympathetic reflexes: role of synthase isoforms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009 Oct;297(4):H1478–86.
52. Kagiya S, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M. Cardiovascular effects of nitric oxide in the rostral ventrolateral medulla of rats. *Brain Res.* 1997 May 16;757(1):155–8.
53. Shapoval LN, Sagach VF, Pobegailo LS. Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat. *Neurosci. Lett.* 1991 Oct 28;132(1):47–50.
54. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC, Ger LP, Tung CS, Yen MH. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension*. 1996 Jan;27(1):36–42.
55. Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T, Kimura Y, Ueta Y, Takeshita A. Reduced nitric oxide synthase in the brainstem contributes to enhanced sympathetic drive in rats with heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003 Dec;42 Suppl 1:S111–5.
56. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of overexpression of endothelial nitric oxide synthase in the rostral ventrolateral medulla in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2):264–8.
57. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002

Oct 1;22(10):1524–34.

58. Sposito AC, Carvalho LSF, Cintra RMR, Araújo ALR, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis*. 2009 Nov;207(1):191–4.
59. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yamashita T, Tanimoto A, Tasaki H, et al. Statin treatment upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase through Akt/NF-kappaB pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007 Jan;27(1):92–8.
60. Gao L, Wang W, Li Y-L, Schultz HD, Liu D, Cornish KG, et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1763–70.
61. Gao L, Wang W, Zucker IH. Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008 Jul;326(1):278–85.
62. 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 Oct;20(4):457–64.
63. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont M-C, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):494–9.
64. Caramelli B, Fornari LS, Monachini M, Ballas D, Fachini NR, Mansur A de P, et al. Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coração in São Paulo. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003 Oct;81(4):369–74, 363–8.
65. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MTC, Palácio MAG, Ramos RF, et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006 Nov;87(5):597–602.
66. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):665–71.
67. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am. J. Cardiol.* 2002 Apr 1;89(7):791–6.
68. [IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Treatment of Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93(6

Suppl 2):e179–264.

69. Cogliati C, Colombo S, Ruscone TG, Gruosso D, Porta A, Montano N, et al. Acute beta-blockade increases muscle sympathetic activity and modifies its frequency distribution. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2786–91.
70. Lanza GA, Pitocco D, Navarese EP, Sestito A, Sgueglia GA, Manto A, et al. Association between cardiac autonomic dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients: effect of beta-blockade. *Eur. Heart J*. 2007 Apr;28(7):814–20.
71. Lurje L, Wennerblom B, Tygesen H, Karlsson T, Hjalmarson A. Heart rate variability after acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int. J. Cardiol*. 1997 Jul 25;60(2):157–64.
72. 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 Aug 15;74(4):340–5.
73. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW Jr, Guthrie R, Campbell CF, et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998 Sep;32(3):665–72.
74. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152–60.
75. Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager J-P, Feron O, Balligand J-L. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E-/- mice in vivo. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2480–6.
76. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J. Appl. Physiol*. 2003 Aug;95(2):700–4.
77. Hamaad A, Sosin M, Lip GYH, MacFadyen RJ. Short-term adjuvant atorvastatin improves frequency domain indices of heart rate variability in stable systolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 May;19(3):183–7.
78. Gentlesk PJ, Wiley T, Taylor AJ. A prospective evaluation of the effect of simvastatin on heart rate variability in non-ischemic cardiomyopathy. *Am. Heart J*. 2005 Sep;150(3):478–83.
79. Riahi S, Schmidt EB, Amanavicius N, Karmisholt J, Jensen HS, Christoffersen RP, et al. The effect of atorvastatin on heart rate variability and lipoproteins in patients treated with coronary bypass surgery. *Int. J. Cardiol*. 2006 Aug

28;111(3):436–41.

80. Correia LCL, Spósito AC, Passos LCS, Lima JC, Braga JC, Rocha MS, et al. Short-term effect of atorvastatin (80 mg) on plasma lipids of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2002 Jul 15;90(2):162–4.
81. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation.* 1997 Mar 18;95(6):1441–8.
82. Højgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, Kanters JK. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am. J. Physiol.* 1998 Jul;275(1 Pt 2):H213–9.
83. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993 Mar 1;21(3):729–36.
84. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 Aug 28;50(9):823–30.
85. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am. J. Cardiol.* 1999 May 15;83(10):1497–9, A8.
86. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am. J. Cardiol.* 1998 Nov 15;82(10):1236–41.
87. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation.* 2000 Nov 21;102(21):2588–92.
88. Peng C-K, Henry IC, Mietus JE, Hausdorff JM, Khalsa G, Benson H, et al. Heart rate dynamics during three forms of meditation. *Int. J. Cardiol.* 2004 May;95(1):19–27.
89. Yu J-G, Song S-W, Shu H, Fan S-J, Liu A-J, Liu C, et al. Baroreflex deficiency hampers angiogenesis after myocardial infarction via acetylcholine- α 7-nicotinic ACh receptor in rats. *European Heart Journal [Internet]*. 2011 Aug 17 [cited 2011 Sep 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849351>

90. Writing Committee Members, Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *Circulation*. 2004;110(5):588–636.