

# Análise Espectral Relacionada ao Implante de Stent Coronariano Convencional e Farmacológico

*Spectral Analysis Related to Bare-Metal and Drug-Eluting Coronary Stent Implantation*

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva<sup>1</sup>, Carlos Augusto Bueno Silva<sup>1,2</sup>, Otaviano José Greco<sup>2</sup>, Maria da Consolação Vieira Moreira<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina da UFMG<sup>1</sup>, Belo Horizonte; Hospital São João de Deus<sup>2</sup>, Divinópolis, MG - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O sistema nervoso autônomo tem papel central na regulação cardiovascular, ocorrendo uma ativação simpática durante a isquemia miocárdica.

**Objetivo:** Avaliar a análise espectral da frequência cardíaca (AE) durante o implante de stent, comparando os tipos de stent.

**Métodos:** Foram estudados 61 pacientes (idade média de 64 anos), 35 homens, com cardiopatia isquêmica e indicação de implante de stent. O implante foi feito sob monitoramento pelo Holter para o registro da AE (transformação de Fourier), com medidas dos componentes LF (baixa frequência), HF (alta frequência) e relação LF/HF, antes e durante o procedimento.

**Resultados:** Implante de stent convencional feito em 34 pacientes; nos demais, farmacológico. A coronária abordada foi a direita em 21 pacientes, a descendente anterior em 28, a circunflexa em nove. Houve aumento do LF e do HF durante o implante em todos os pacientes, comparando-se com o período antes do implante (658 versus 185 ms<sup>2</sup>, p = 0,00, para LF; 322 versus 121 ms<sup>2</sup>, p = 0,00, para HF, respectivamente), sem alteração da LF/HF. LF durante o implante foi de 864 ms<sup>2</sup> nos pacientes com stent convencional e de 398 com farmacológico (p = 0,00). Não houve associação entre a AE e a presença de diabetes, história familiar, apresentação clínica, uso de betabloqueador (BB), idade, vaso ou seu segmento.

**Conclusões:** O implante de stent resultou em ativação simpática e concomitante ativação vagal. Não houve influência do quadro de diabetes, uso de BB e vaso sobre a AE. Houve menor ativação simpática durante o implante de stent farmacológico. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):138-145)

**Palavras-chave:** Análise Espectral; Isquemia Miocárdica; Frequência Cardíaca; Stents; Stents Farmacológicos.

## Abstract

**Background:** The autonomic nervous system plays a central role in cardiovascular regulation; sympathetic activation occurs during myocardial ischemia.

**Objective:** To assess the spectral analysis of heart rate variability during stent implantation, comparing the types of stent.

**Methods:** This study assessed 61 patients (mean age, 64.0 years; 35 men) with ischemic heart disease and indication for stenting. Stent implantation was performed under Holter monitoring to record the spectral analysis of heart rate variability (Fourier transform), measuring the low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components, and the LF/HF ratio before and during the procedure.

**Results:** Bare-metal stent was implanted in 34 patients, while the others received drug-eluting stents. The right coronary artery was approached in 21 patients, the left anterior descending, in 28, and the circumflex, in 9. As compared with the pre-stenting period, all patients showed an increase in LF and HF during stent implantation (658 versus 185 ms<sup>2</sup>, p = 0.00; 322 versus 121, p = 0.00, respectively), with no change in LF/HF. During stent implantation, LF was 864 ms<sup>2</sup> in patients with bare-metal stents, and 398 ms<sup>2</sup> in those with drug-eluting stents (p = 0.00). The spectral analysis of heart rate variability showed no association with diabetes mellitus, family history, clinical presentation, beta-blockers, age, and vessel or its segment.

**Conclusions:** Stent implantation resulted in concomitant sympathetic and vagal activations. Diabetes mellitus, use of beta-blockers, and the vessel approached showed no influence on the spectral analysis of heart rate variability. Sympathetic activation was lower during the implantation of drug-eluting stents. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):138-145)

**Keywords:** Spectrum Analysis; Myocardial Ischemia; Heart Rate; Stents; Drug-Eluting Stents.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •

Faculdade de Medicina da UFMG - Av. Alfredo Balena, 190, sala 246, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: roselisboa@cardiol.br; roselisboa@uol.com.br

Artigo recebido em 31/10/13; revisado em 27/04/14; aceito em 30/04/14

DOI: 10.5935/abc.20140094

## Introdução

O procedimento de intervenção coronariana percutânea (ICP) é utilizado para pacientes com doença arterial coronariana (DAC), com lesão obstrutiva crítica, para melhora dos sintomas e aumento da sobrevida<sup>1,2</sup>. Há dois tipos de stent para o implante – o de metal e o farmacológico. Este último apresenta menor taxa de estenose, apesar de ser mais dispendioso<sup>3</sup>; foi utilizado em 75% dos procedimentos de ICP em 2010, nos Estados Unidos<sup>4</sup>.

Durante a isquemia miocárdica, há ativação simpática, porém a isquemia miocárdica e a reperfusão coronária provocam também excitação das terminações nervosas cardíacas vagais e ativação do reflexo de Bezold-Jarisch, resultando em bradicardia e hipotensão<sup>5</sup>. Foram realizados estudos para verificar a hipótese de que a angioplastia coronariana com cateter-balão e a isquemia miocárdica transitória associada produzem mudanças no controle circulatório neural. Em estudo com 23 pacientes com angina, a oclusão coronariana com balão causou ativação simpática, a qual foi atenuada pela denervação cardíaca simpática<sup>6</sup>. Outros estudos demonstraram que, em 70 pacientes expostos a um tempo médio de 110 segundos de oclusão coronariana, não houve alteração da frequência cardíaca em 41% deles, enquanto em 24% foi observada diminuição do tônus vagal<sup>7-9</sup>. Houve associação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a incidência de taquicardia ventricular durante angioplastia coronariana<sup>10</sup>, e o aumento do tônus simpático e do balanço simpático vagal em metade dos pacientes, após 80 segundos da insuflação do balão na coronária<sup>11</sup>. Indicadores de ativação simpática e depressão vagal identificaram reestenose após ICP, demonstrando diferenças na regulação cardiovascular autônoma após o procedimento<sup>12</sup>. Em pacientes submetidos a implante de stent farmacológico, foi relatada disfunção vasomotora, duas semanas após o infarto agudo do miocárdio<sup>13</sup>, atribuída a possível reação inflamatória, apesar de já estar bem estabelecida sua menor taxa de reestenose<sup>3</sup>. Em pacientes estáveis, com doença arterial coronariana, a redução da VFC foi associada a aumento da inflamação sistêmica<sup>14</sup>. Não há estudos sobre a análise do sistema nervoso autônomo (SNA) de pacientes submetidos a implante de stent coronariano e a comparação entre os tipos de stent, constituindo estes os objetivos do presente estudo.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo. Foram incluídos 61 pacientes, provenientes do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São João de Deus, em Divinópolis, para os quais foi indicado o implante de stent coronariano, com diagnóstico de DAC, de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos. Foram excluídos gestantes, pacientes que apresentaram condições coexistentes que poderiam afetar a análise da VFC, como fibrilação atrial, ritmo de marca-passo, uso de antiarrítmicos (exceto betabloqueador) e insuficiência cardíaca, e os submetidos a transplante cardíaco. A indicação de implante de stent coronariano e de tratamento clínico foi determinada por seus médicos assistentes, segundo as diretrizes já estabelecidas na literatura<sup>1,2</sup>.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital São João de Deus. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa quando do seu atendimento médico, sendo a sua inclusão feita de maneira consecutiva, no período de fevereiro de 2009 a junho de 2011. Após o aceite e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, realização de eletrocardiograma e procedimento de ICP, feito pelo mesmo operador, com implante de stent sob monitoramento pelo sistema Holter digital. Para esse monitoramento, foi utilizado o aparelho da marca DMS 300-7, modelo com três canais (V1 e V5 modificados e D3), versão 1.0, para a análise da VFC. Essa análise espectral foi feita pelo modelo matemático da transformação de Fourier, após edição manual rigorosa dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias, com as medidas dos componentes de baixa frequência (LF), que representa principalmente o simpático, de alta frequência (HF), que representa o parassimpático, e da relação LF/HF<sup>15</sup>. A análise foi obtida com o paciente na posição supina em 5-10 min antes da ICP (basal) e durante o implante do stent, considerando-se o tempo desde o momento de oclusão da artéria coronária, durante o implante da endoprótese, acrescido do tempo de até cinco minutos a partir dessa oclusão, visto ser a análise determinada com esse tempo mínimo de registro pelo programa. Foi obtida também a análise espectral após cinco minutos do término do procedimento. Os resultados dessa análise foram expressos em unidades absolutas (ms<sup>2</sup>)<sup>15</sup>.

Quanto à técnica de ICP, o acesso arterial foi preferencialmente o femoral e, menos frequentemente, o acesso radial, este na impossibilidade da utilização do primeiro. Os pacientes foram sedados com benzodiazepínico, uma hora antes do procedimento. Foram adquiridas imagens radiográficas dos vasos epicárdicos maiores a serem abordados, em múltiplas projeções. O fio-guia de 0,014 polegada foi avançado e posicionado distalmente à lesão-alvo. A seleção do tamanho e diâmetro do balão e do stent baseou-se na estimativa visual, pela análise subjetiva do médico operador, usando o diâmetro do cateter-guia como referência ou a angiografia quantitativa. O cateter-balão, na técnica de pré-dilatação – ou diretamente o stent, na técnica do implante direto da endoprótese –, foi posicionado no nível da lesão-alvo, sob fluoroscopia. A duração da oclusão coronariana foi, em média, de 60 segundos, sendo respeitada a técnica de implante a altas pressões (acima de 12 atmosferas de pressão). Insuflações adicionais, ditas de pós-dilatações, foram realizadas em alguns casos, visando à otimização dos resultados iniciais. Os procedimentos foram realizados sob monitoramento invasivo de pressão arterial, registro eletrocardiográfico e monitoramento de saturação de oxigênio. Foi feita a avaliação da dor precordial de acordo com a graduação de sua gravidade, segundo a escala numérica de Smokler's, como leve, moderada, moderadamente grave e maximamente grave<sup>16</sup>.

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão, para as variáveis contínuas. Os testes de Mann-Whitney e do

qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para comparar as diferenças entre as variáveis quantitativas contínuas e as variáveis qualitativas ou categóricas (tipo nominal ou ordinal), respectivamente. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os períodos (antes, durante e após a oclusão coronariana) dos componentes da análise espectral. Para comparar mais de dois grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Para verificar a correlação entre as variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de Pearson. Ficou estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## Resultados

### Características gerais da casuística

A idade média dos pacientes foi de  $64,0 \pm 10,6$  anos, sendo 35 (57,4%) do sexo masculino. Apresentaram-se com quadro de angina estável 21 pacientes (34,4%); com angina instável foram 32 (52,5%), sendo oito (13,1%) após uma semana do quadro de infarto agudo do miocárdio, todos sem episódios de isquemia há pelo menos sete dias. As variáveis clínicas estão dispostas na Tabela 1.

Quanto aos fatores de risco, 56 pacientes (91,8%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 13 (21,3%) tinham diabetes melito (DM), 20 (32,8%) eram tabagistas, 21 (34,4%) apresentavam história familiar positiva para DAC e 27 (44,3%) apresentavam dislipidemia.

Quanto às medicações, todos os pacientes estavam em uso de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, 44 (72,1%) em uso de betabloqueadores (BB) e 12 (19,7%) em uso de bloqueadores de canais de cálcio. Faziam uso de inibidor da enzima de conversão de angiotensina 27 pacientes (44,2%), e uso de bloqueador do receptor da angiotensina, 21 (34,4%). Dos 21,3% diabéticos estudados, apenas seis usavam insulina de formulação intermediária.

Todos os pacientes apresentavam ritmo sinusal antes do procedimento. A frequência cardíaca média foi de  $71 \pm 13,3$  bpm, variando de 49-120 bpm. Seis pacientes (9,8%) apresentavam bloqueio de ramo direito; cinco (8,2%), bloqueio de ramo esquerdo; um (1,6%), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Três pacientes (4,9%) desenvolveram arritmias, sendo dois casos de fibrilação

atrial com posterior reversão espontânea; um paciente apresentou bloqueio atrioventricular de segundo grau do tipo Mobitz II, transitório.

### Variáveis dos pacientes relacionadas ao procedimento

Trinta e quatro pacientes (55,7%) foram submetidos a implante de stent convencional, e os demais, ao farmacológico, com sirolimo. Foi realizada pré-dilatação em 39 pacientes (63,9%) e pós-dilatação em 33 (54,1%). A coronária abordada foi a direita em 21 pacientes (34,4%), a descendente anterior em 28 (45,9%), a circunflexa em nove (14,8%) e o tronco de coronária esquerda em três (4,9%). Em 40 pacientes (65,6%), a porção proximal do vaso foi alvo do procedimento. Durante o implante do stent, 29 pacientes (47,5%) não apresentaram dor precordial; 17 (27,9%) apresentaram dor leve; sete (11,5%), dor moderada; dois, dor moderadamente grave; um paciente apresentou dor maximamente grave. Foi necessária a abordagem de um segundo vaso em quatro pacientes. As variáveis hemodinâmicas e do procedimento estão relacionadas na Tabela 2.

### Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca relacionada ao procedimento

Por meio da análise espectral, foram obtidos os valores mostrados nas Tabelas 3, 4 e 5. Foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar os valores dos componentes da análise espectral antes, durante e após o implante de stent, considerando-se os primeiros stent e o vaso. Conforme observado nas tabelas, houve aumento dos componentes LF e HF durante o implante e redução após o implante do stent. Foi feita a transformação logarítmica dos valores daqueles componentes, obtendo-se os mesmos resultados quanto ao valor p.

### Análise da associação e correlação entre as variáveis

Não houve associação entre análise espectral antes do implante de stent e presença de DM, história familiar, apresentação da DAC, uso de BB, idade, vaso abordado ou seu segmento. Para essa análise, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, e os resultados estão dispostos na Tabela 6.

**Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes**

Variáveis	Média	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	64,0	10,6	40	84
PAS (mmHg)	138,1	20,6	90	190
PAD (mmHg)	84,6	10,4	60	100
FC (bpm)	71,2	13,3	49	120
FR (irpm)	18,3	1,6	16	24
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9	3,2	18,4	34

bpm: batimento por minuto; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; IMC: índice de massa corpórea; kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

**Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas e do procedimento de intervenção coronariana percutânea**

Variáveis	Média	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Tempo de oclusão (min)	1,03	3,2	0,5	3
Diâmetro do balão (mm)	2,44	0,23	2	3
Comprimento do balão (mm)	17,7	4,03	10	25
ATM	12,4	2,6	8	16
Diâmetro do stent (mm)	3,02	0,36	2,25	4
Comprimento do stent (mm)	23,6	6,21	13	39
Tempo de oclusão do stent (min)	1,11	0,3	1	2
ATM do stent	16,0	1,8	12	20
Número de stent	1,5	0,8	1	5
Tempo de oclusão na pós-dilatação	1,0	0,5	0	2

ATM: pressão em atmosferas durante a insuflação do balão; ATM do stent: pressão em atmosferas durante o implante do stent; min: minutos; mm: milímetros; tempo de oclusão: duração da oclusão do vaso na pré-dilatação; tempo de oclusão do stent: tempo de oclusão coronariana durante o implante do stent; tempo de oclusão na pós-dilatação: tempo de oclusão coronariana na pós-dilatação com balão.

**Tabela 3 – Análise espectral da frequência cardíaca dos pacientes antes e durante o implante de stent**

Variáveis	Antes (média)	Durante (média)	Valor p
LF (ms <sup>2</sup> )	185,7	658,4	0,000
HF (ms <sup>2</sup> )	121,8	322,8	0,000
LF/HF	9,6	12,2	0,098

HF: componente de alta frequência da VFC; LF: componente de baixa frequência da VFC; ms<sup>2</sup>: milissegundos ao quadrado; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

**Tabela 4 – Análise espectral da frequência cardíaca dos pacientes antes e após o implante de stent**

Variáveis	Antes	Após	Valor p
LF (ms <sup>2</sup> )	185,7	220,1	0,771
HF (ms <sup>2</sup> )	121,8	114,0	0,504
LF/HF (ms <sup>2</sup> )	9,6	14,9	0,165

HF: componente de alta frequência da VFC; LF: componente de baixa frequência da VFC; ms<sup>2</sup>: milissegundos ao quadrado; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

**Tabela 5 – Análise espectral da frequência cardíaca dos pacientes durante e após o implante de stent**

Variáveis	Durante	Após	Valor p
LF (ms <sup>2</sup> )	658,4	220,1	0,000
HF (ms <sup>2</sup> )	322,8	114,0	0,000
LF/HF (ms <sup>2</sup> )	12,2	14,9	0,675

HF: componente de alta frequência da VFC; LF: componente de baixa frequência da VFC; ms<sup>2</sup>: milissegundos ao quadrado; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

Quanto ao tipo de stent (convencional ou farmacológico), não houve associação com sexo, DM, história familiar positiva, apresentação da DAC, escala de dor ou vaso abordado, sendo aplicado o teste do qui-quadrado. A proporção de pacientes submetidos ao implante de stent convencional e farmacológico com DM e em uso de BB foi de 15% e 29%, e de 68% e 78%, respectivamente. Também não houve influência da idade, dos níveis pressóricos, da frequência cardíaca, do índice de massa corporal e do tipo de stent, utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

Comparando a análise espectral quanto ao tipo de stent, o diferencial da magnitude da alteração dos componentes LF e HF, durante e antes de seu implante, foi semelhante entre os grupos de pacientes com stent convencional e com o farmacológico. Porém, ao se averiguar o componente LF durante o implante por meio da análise univariada (teste de Mann-Whitney), o mesmo foi significativamente maior no grupo de pacientes submetidos ao implante de stent convencional (Tabela 7).

**Tabela 6 – Associação entre as variáveis e análise espectral dos pacientes relacionada ao implante de stent**

Variáveis	LF (ms <sup>2</sup> )	HF (ms <sup>2</sup> )	LF/HF
DM presente	231,7	129,1	6,4
DM ausente	173,2	119,9	10,5
Valor p	0,43	0,66	0,14
HistF presente	214,7	127,8	9,5
HistF ausente	170,5	118,7	9,7
Valor p	0,43	0,81	0,95
<b>Apresentação DAC</b>			
Angina estável	206,7	127,6	9,2
Angina instável	166,3	116,6	10
Pós-IAM	211,1	127,7	9,6
Valor p	0,21	0,53	0,71
<b>Uso de BB</b>			
Presente	653,8	369,4	17,4
Ausente	670,0	202,0	10,2
Valor p	0,49	0,97	0,24
<b>Vaso abordado</b>			
Coronária esquerda	201	120	9,8
Coronária direita	158	123	9,7
Valor p	0,84	0,46	0,86
Segmento proximal do vaso	152	117,2	10,5
Segmento medial	253,5	128,4	8,2
Valor p	0,32	0,53	0,31

BB: betabloqueador; DAC: doença arterial coronarina; DM: diabetes mellito; HistF: história familiar; IAM: infarto agudo do miocárdio; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência.

**Tabela 7 – Análise espectral da frequência cardíaca dos pacientes conforme o tipo de stent**

Variáveis/tipo de stent	Convencional	Farmacológico	Valor p
Δ LF (ms <sup>2</sup> )	6,4	2,6	0,061
Δ HF (ms <sup>2</sup> )	3,0	0,6	0,257
LF durante o implante (ms <sup>2</sup> )	864,5	398,7	0,002

Δ: diferença do componente durante e antes do implante de stent; HF: componente de alta frequência; LF: componente de baixa frequência.

O coeficiente de Pearson entre a idade e a análise espectral durante o implante de stent foi de 0,07 ( $p = 0,55$ ) para o componente LF, de 0,13 ( $p = 0,29$ ) para o HF e de  $-0,10$  ( $p = 0,40$ ) para a relação LF/HF. Também não houve correlação, aplicando-se o coeficiente de Pearson, entre a análise espectral durante o procedimento e os níveis pressóricos, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, o tempo de oclusão, as características do balão e do stent, e as variáveis hemodinâmicas da ICP.

## Discussão

Estudos recentes sobre a análise do SNA em pacientes após o quadro de infarto agudo do miocárdio ou com dor torácica aguda isquêmica, utilizando VFC, além da alternância da onda T e da turbulência da frequência cardíaca, identificaram os pacientes de alto risco para eventos arritmicos fatais e outras complicações, constituindo importante preditor de eventos adversos a disfunção autonômica ou a recuperação inadequada da VFC após quadros de isquemia aguda<sup>17-19</sup>. A importância



da análise da VFC durante o implante de stent em artérias coronárias ainda não foi investigada, demonstrando o presente estudo que, durante o implante daquela endoprótese, houve ativação simpática e parassimpática em diferentes magnitudes. Associado a esse resultado e evitando vieses, não houve influência de variáveis já estudadas na literatura e que podem alterar a VFC, como idade, gênero, ciclo respiratório, níveis pressóricos, uso de medicamentos e condições que resultem em disfunção autonômica<sup>20-22</sup>. Esses achados se explicam pelo fato de a diminuição da VFC, notadamente o parassimpático, ocorrer após os 50 anos de idade e sem diferença entre os gêneros após os 60 anos. Na casuística do presente estudo, a idade média foi de 64 anos e com distribuição quase igual entre os gêneros. As características gerais dessa casuística estão em consonância com a literatura<sup>4,23</sup>, como a idade média, a proporção de pacientes do sexo masculino e dos fatores de risco de DAC, porém com proporção maior de hipertensão arterial sistêmica.

Para evitar outros vieses de interpretação, foram excluídos pacientes em uso de antiarrítmico no presente estudo. Todavia, devido à necessidade de uso de BB<sup>1,2</sup> e à prevalência de DM nessa população de cardiopatas isquêmicos, essas condições não foram excluídas, e o tratamento estatístico foi realizado, demonstrando-se que não houve influência dessas variáveis no comportamento do SNA. Além do fato de a maioria dos pacientes estar em uso de BB e 21,3% deles com DM, houve proporção semelhante de pacientes com essas condições entre os grupos submetidos a implante de stent convencional e farmacológico.

Na literatura, os estudos sobre a análise espectral e a oclusão coronariana aguda não avaliaram a relação entre o SNA e a localização da doença aterosclerótica nas artérias coronárias<sup>7-12</sup>. Hayano e cols.<sup>24</sup> observaram associação entre a redução da função cardíaca vagal e a gravidade da lesão coronariana angiográfica, sem relação com a presença de infarto do miocárdio prévio, localização da doença aterosclerótica e função ventricular. Por outro lado, Moore e cols.<sup>25</sup> demonstraram que a redução da potência do LF medida em ms<sup>2</sup>/Hz esteve independentemente associada com estenose superior a 75% em porção proximal da artéria coronária direita, explicando esse achado pelo fato de ser aquela coronária responsável pelo suprimento do nó sinusal, o que influenciaria a VFC. O presente estudo não demonstrou associação entre o vaso acometido ou seu segmento e a análise espectral, apresentando proporção semelhante de acometimento das coronárias, como no estudo anterior<sup>25</sup>, e sem quadro de insuficiência cardíaca entre os pacientes.

Em relação à análise espectral da VFC durante a isquemia miocárdica, foi demonstrado, por Manfrini e cols.<sup>26</sup>, que houve ativação simpática durante episódios de isquemia miocárdica espontânea, com aumento da relação LF/HF, e o oposto durante a oclusão induzida por balão, com diminuição daquela relação, em 14 pacientes com indicação de angioplastia coronariana. A gravidade da dor no peito, a magnitude da mudança do segmento ST-T e a localização coronariana foram comparáveis entre as duas formas de isquemia, espontânea ou induzida por balão. Atribuiu-se a resposta oposta, durante a oclusão por balão,

à ação do barorreflexo. Assim, a isquemia espontânea foi acompanhada por mecanismos que ignoram a reação vagal ou secundária a eles, o que não ocorreu durante a oclusão com balão.

A oclusão coronariana pode desencadear diversas respostas neurais. Algumas são secundárias aos mecanorreceptores coronarianos, e outras são devidas à estimulação de mecanorreceptores e quimiorreceptores ventriculares. A estimulação de mecanorreceptores pode ser produzida tanto por aumento da pressão de perfusão coronariana quanto pelo mecanismo de estiramento da parede do vaso e pode induzir um decréscimo no impulso do reflexo simpático. Em contraste, a redução do fluxo sanguíneo miocárdico e a isquemia resultante da oclusão coronariana podem estimular aqueles receptores e os quimiorreceptores, e aumentar a atividade nos axônios eferentes simpáticos que excitam o coração. As fibras vagais parecem não exercer nenhuma ou pequena ação. Portanto, no quadro da oclusão coronariana com balão ocorre predominância vagal, o que pode representar um mecanismo de adaptação benéfico para aumento do fluxo coronariano durante a isquemia miocárdica. Por outro lado, ocorrendo prejuízo da perfusão coronariana, há aumento da atividade simpática<sup>27-29</sup>. No presente estudo, houve aumento dos componentes LF e HF, sem mudança significativa da relação LF/HF, durante o implante do stent, comparando com os valores dessas variáveis antes e após o procedimento. Assim, infere-se que a oclusão coronariana com implante de stent provocou predomínio de ação parassimpática por meio de estímulos de barorreceptores coronarianos em resposta ao estímulo de estiramento que se segue à dilatação com balão e ao implante das endopróteses. A diminuição da perfusão miocárdica relacionada à oclusão induzida pelo procedimento induziu a ativação simpática.

Na literatura, não há trabalhos sobre a análise espectral da VFC em pacientes submetidos a implante de stent coronariano e tampouco existe comparação segundo o tipo de stent. Há estudos que avaliaram as alterações autonômicas relacionadas ao implante dessas endopróteses para o tratamento da doença aterosclerótica da carótida<sup>30-31</sup>, detectando-se aumento do componente HF e decréscimo do componente LF da variabilidade da pressão arterial sistólica.

Por isso, não há como comparar nossos resultados com estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes submetidos ao implante de stent coronariano, somente com aqueles nos quais os pacientes foram submetidos a angioplastia coronariana<sup>7-11,26</sup>. Nesses estudos, o padrão dinâmico da VFC também foi demonstrado. Entretanto, os resultados não são homogêneos, demonstrando-se aumento do componente LF durante a insuflação do balão em metade dos pacientes<sup>11</sup>, aumento do componente HF em 34% dos pacientes<sup>9</sup> e diminuição da relação LF/HF<sup>26</sup>. Além de a casuística ser distinta, com pacientes com angina espontânea e/ou submetidos a angioplastia coronariana, e número de 14, 70 e 14 pacientes, respectivamente, a metodologia também é diversa, não sendo sempre mensurados todos os componentes da VFC. Quanto à maior ativação simpática durante o implante de stent convencional, isso não pode ser atribuído às características anatômicas do mesmo ou

do balão, ou às variáveis hemodinâmicas, pois não houve diferença estatística. A resposta vasomotora dependente do endotélio, presente horas após implante de stent<sup>32</sup>, relacionada principalmente aos de primeira geração, não foi avaliada para explicar aquela resposta simpática. O implante de stent resulta em várias respostas biológicas, como a própria lesão induzida pela prótese, a formação de trombos, a inflamação e a proliferação de células musculares lisas, resultando em disfunção vasomotora<sup>13,33</sup>. Entretanto, essas respostas são observadas em 15-28 dias, ainda permanecendo desconhecidos os exatos mecanismos da disfunção endotelial. Os achados podem apresentar implicações para o desenvolvimento de próteses mais adequadas, minimizando a proliferação de células musculares lisas<sup>34</sup>. No presente estudo, a análise da VFC foi feita concomitante ao implante de stent, momento no qual ainda não tinham sido deflagradas aquelas respostas biológicas. Estudos experimentais e clínicos são necessários para o entendimento das alterações vasculares, as quais não podem ser atribuídas somente à lesão aguda induzida pelo stent.

As limitações do estudo estão relacionadas ao número de pacientes em cada grupo, segundo o tipo de stent e o vaso abordado, e ao fato de que não foi avaliada a influência da função ventricular e os biomarcadores da inflamação.

## Conclusões

A oclusão coronariana com implante de stent resultou em ativação simpática e concomitante ativação vagal. Não houve

influência de sexo, idade, quadro de diabetes melito, níveis pressóricos, frequência respiratória, uso de betabloqueadores, vaso abordado ou seu segmento sobre a análise espectral. Houve maior aumento do componente LF durante o implante de stent convencional.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Silva RMFL; Obtenção de dados: Silva CAB, Greco OJ; Análise e interpretação dos dados: Silva RMFL, Silva CAB, Greco OJ, Moreira MCV; Redação do manuscrito: Silva RMFL, Silva CAB, Greco OJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL, Moreira MCV.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carlos Augusto Bueno Silva pela Universidade Federal de Minas Gerais (Programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto).

## Referências

1. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AG, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (2. ed., 2008). Arq Bras Cardiol. 2008;91(6 supl.1):1-58.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 2011;58(24):e44-122.
3. Stefanini GC, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. N Engl J Med. 2013;368(3):254-65.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):e6-e245. Erratum in: Circulation. 2013;127(23):e841.
5. Ustinova EE, Schultz HD. Activation of cardiac vagal afferents in ischemia and reperfusion: prostaglandins versus oxygen-derived free radicals. Circ Res. 1994;74(5):904-11.
6. Joho S, Asanoi H, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, et al. Cardiac sympathetic denervation modulates the sympathoexcitatory response to acute myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol. 2002;39(3):436-42.
7. Airaksinen KE, Ikäheimo M, Hikuri H, Linnaluoto M, Takkunen J. Responses of heart rate variability to coronary occlusion during coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1993;72(14):1026-30.
8. Airaksinen KE, Ikäheimo M, Peuhkurinen K, Yli-Mäyry S, Linnaluoto M, Serka T, et al. Effects of preocclusion stenosis severity on heart rate reaction to coronary occlusion. Am J Cardiol. 1994;74(9):864-8.
9. Airaksinen KE, Ylitalo K, Peuhkurinen K, Ikäheimo M, Huikuri HV. Heart rate variability during repeated artery occlusion in coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1995;75(14):877-81.
10. Airaksinen KE, Ylitalo K, Niemelä M, Tahvanainen K, Huikuri H. Heart rate variability and occurrence of ventricular arrhythmias during balloon occlusion of a major artery. Am J Cardiol. 1999;83(7):1000-5.
11. Joho S, Asanoi H, Remah HA, Igawa A, Kameyama T, Nozawa T, et al. Time-varying spectral analysis of heart rate and left ventricular pressure variability during balloon coronary occlusion in humans: a sympathoexcitatory response to myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1924-31.
12. Goernig M, Gramsch M, Baier V, Figulla HR, Leder U, Voss A. Altered autonomic cardiac control predicts restenosis after percutaneous coronary intervention. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29(2):188-91.
13. Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007;50(14):1305-9.
14. Von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. Clin Res Cardiol. 2011;100(3):241-7.
15. 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;93(5):1043-65.

16. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kem MJ, King SB 3<sup>rd</sup>, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC-AHA-SACI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention -- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2006;113(1):156-75.
17. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(24):2275-84.
18. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD, et al; CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):229-35.
19. Ong ME, Goh K, Fook-Chong S, Haaland B, Wai KL, Koh ZX, et al. Heart rate variability risk score for prediction of acute cardiac complications in ED patients with chest pain. *Am J Emerg Med*. 2013;31(8):1201-7.
20. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93(3):381-5.
21. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ Jr, Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability – the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):906-12.
22. Valentini M, Parati G. Variables influencing heart rate. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(1):11-9.
23. Roe MT, Halabi AR, Mehta RH, Chen AY, Newby LK, Harrington RA, et al. Documented traditional cardiovascular risk factors and mortality in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153(4):507-14.
24. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama Y, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation*. 1990;81(4):1217-24.
25. Moore RK, Newall N, Groves DG, Barlow PE, Stables RH, Jackson M, et al. Spectral analysis, death and coronary anatomy following cardiac catheterization. *Int J Cardiol*. 2007;118(1):4-9.
26. Manfrini O, Morgagni G, Pizzi C, Fontana F, Bugiardini R. Changes in autonomic nervous system activity: spontaneous versus balloon-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2004;25(17):1502-8.
27. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol*. 1971;212(3):685-705.
28. al-Timman JK, Drinkhill MJ, Hainsworth R. Reflex responses to stimulation of mechanoreceptors in the left ventricle and coronary arteries in anaesthetized dogs. *J Physiol*. 1993;472:769-83.
29. Cinca J, Rodríguez-Sinovas A, Anivarro I, Moure C, Tresánchez M, Soler-Soler J. Neurally mediated depressor hemodynamic response induced by intracoronary catheter balloon inflation in pigs. *Cardiovasc Res*. 2000;46(1):198-206.
30. Yakhoul L, Constant I, Merle JC, Laude D, Becquemin JP, Duvaldestin P. Noninvasive investigation of autonomic activity after carotid stenting or carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2006;44(3):472-9.
31. Acampa M, Guideri F, Marotta G, Tassi R, D'Andrea P, Giudice GL, et al. Autonomic activity and baroreflex sensitivity in patients submitted to carotid stenting. *Neurosci Lett*. 2011;491(3):221-6.
32. Fernandes RW, Dantas JM, Oliveira DC, Bezerra HG, Brito FS Jr, Lima VC. Impact of stenting and oral sirolimus on endothelium-dependent and independent coronary vasomotion. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(4):290-8.
33. Yazdani SK, Sheehy A, Nakano M, Nakazawa G, Vorpahl M, Otsuka F, et al. Preclinical evaluation of second-generation everolimus- and zotarolimus-eluting coronary stents. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(8):383-90.
34. Nakamura T, Jing C, Xinhua Y, Li J, Chen JP, King 3rd SB, et al. Vasomotor function and molecular responses following drug-eluting stent in a porcine coronary model. *Int J Cardiol*. 2012;160(3):210-2.