

Fábio Eduardo Camazzola

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE
REPOUSO COM A FREQUÊNCIA CARDÍACA MÉDIA NO *HOLTER*
24H EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E RITMO SINUSAL**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2023

Fábio Eduardo Camazzola

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE
REPOUSO COM A FREQUÊNCIA CARDÍACA MÉDIA NO *HOLTER*
24H EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E RITMO SINUSAL**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva
Selistre

Coorientador: Prof. Dr. Pedro Velloso
Schwartzmann

Caxias do Sul

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

C173a Camazzola, Fábio Eduardo

Associação entre a frequência cardíaca de repouso com a frequência cardíaca média no Holter 24h em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e ritmo sinusal [recurso eletrônico] / Fábio Eduardo Camazzola. – 2023.

Dados eletrônicos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2023.

Orientação: Luciano da Silva Selistre.

Coorientação: Pedro Velloso Schwartzmann.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Frequência cardíaca. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Coração. I. Selistre, Luciano da Silva, orient. II. Schwartzmann, Pedro Velloso, coorient. III. Título.

CDU 2. ed.: 616.12

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Carolina Machado Quadros - CRB 10/2236

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. DR. JOSÉ MAURO MADI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE
REPOUSO COM A FREQUÊNCIA CARDÍACA MÉDIA NO *HOLTER*
24H EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E RITMO SINUSAL**

Fábio Eduardo Camazzola

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Investigação Clínica e Epidemiológica.

Aprovado em 01 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Asdrubal Falavigna, UCS

Prof. Dr. Darcy Ribeiro Pinto Filho, UCS

Prof. Dr. Luis Beck da Silva Neto, UFRGS

Prof. Dr. Luciano, da Silva Selistre, UCS

Orientador

Dedicatória

À minha esposa **Liziê**, com todo o meu amor, por compartilhar comigo cada momento.

Ao meu filho **Henrique**, fonte de motivação.

Aos meus pais, **Ary e Vanir**, aos quais eu tudo devo, pelo amor, dedicação, educação e valores.

À minha sogra **Terezinha**, pelo incentivo e o suporte no cuidado com a família.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano da Silva Selistre, pela oportunidade da realização desta dissertação, pelo compartilhamento de seu amplo conhecimento e experiência científica e por apoiar meu crescimento como médico e pesquisador. Foi meu professor na graduação, colega de trabalho na Universidade de Caxias do Sul (UCS) e no Hospital Geral. Ao longo dos anos tornou-se um grande amigo.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Pedro Velloso Schwartzmann, pelo incentivo e pelo compartilhamento de seu conhecimento e experiência científica.

Aos médicos residentes de Cardiologia do Hospital Geral de Caxias do Sul, Rafael Massuti e Tulio Zortea pelo apoio à realização do trabalho.

Às acadêmicas do curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul, Ana Carolina Guimarães Maggi, Francine Fonseca de Souza e Vitoria Chen pelo apoio fundamental na coleta e tabulação de dados.

À equipe de enfermagem e secretárias do Instituto de Cardiologia da Serra pelo apoio fundamental para o acolhimento dos pacientes e realização dos procedimentos da pesquisa.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Asdrubal Falavigna, Prof. Dra. Rosa Maria Rahmi Garcia pelas sugestões valiosas que contribuíram para a finalização desta dissertação.

A Fundação Universidade de Caxias do Sul (FUCS) pela concessão de bolsa parcial para a realização do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
1.INTRODUÇÃO	9
2. REFERÊNCIAS	13
3. ARTIGO	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	45

Esta dissertação de Mestrado Acadêmico *Stricto Sensu* é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul. A mesma é constituída da secção de “Introdução com referências bibliográficas”, a inclusão do artigo original submetido em periódico Qualis A na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), e as “Considerações Finais e Perspectivas”.

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. A síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.(1) A IC é um importante problema de saúde pública, conhecida por ser uma doença incapacitante e grave, sendo considerada como a epidemia do século XXI. (2,3) A prevalência é de aproximadamente 1 a 2% da população adulta, acometendo no mundo mais de 23 milhões de pessoas. Existe incremento conforme a faixa etária, aproximadamente 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos. (1,4,5) Como os estudos geralmente incluem apenas casos de IC reconhecidos/diagnosticados, a verdadeira prevalência provavelmente é ainda maior.(4) Devido ao crescimento populacional, ao envelhecimento com conseqüente aumento da prevalência de comorbidades, espera-se que o número absoluto de casos de IC ainda aumente consideravelmente no futuro.(4,6)

A Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) segue como condição clínica com elevada morbi-mortalidade a despeito de avanços na terapêutica que melhoraram substancialmente os resultados nas últimas duas décadas. A sobrevida pode ser de apenas 35% em 5 anos.(1) O prognóstico piora com o avanço da IC e a taxa de mortalidade em pacientes em classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) pode atingir 50% ao ano. O modo de morte depende principalmente da classe funcional da NYHA. Pacientes com IC menos avançada morrem subitamente com mais frequência, enquanto aqueles na classe IV da NYHA têm maior probabilidade de morrer de falha da bomba.(3) Além do prognóstico reservado, a IC consome uma relevante parte dos recursos destinados a saúde nos países desenvolvidos, sendo responsável por cerca de 1 a 2% do orçamento geral de saúde. O custo da hospitalização representa a maior proporção do gasto total, aproximadamente 70%. (2). Em nosso país, dados do registro *BREATHE* (Brazilian Registry of Acute Heart Failure) (7) mostraram como principal causa de re-

hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental. (1,7)

1.1 Frequência cardíaca como fator de risco para insuficiência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) de repouso é um fator de risco independente para mortalidade total e mortalidade cardiovascular na população geral e em pacientes portadores de IC.(8) A FC é um importante preditor de disfunção miocárdica subclínica progressiva, independentemente da presença de hipertensão arterial, diabetes melito, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença arterial coronariana.(8) A plausibilidade biológica para os benefícios da redução da FC seria o aumento na duração da diástole em relação ao tempo total do ciclo cardíaco, melhorando o enchimento ventricular, o enchimento coronariano e diminuindo a demanda metabólica do miocárdio por oxigênio, o que resultaria em um melhor desempenho ventricular e estabilização hemodinâmica.(9)

Estudos demonstram um papel determinante da FC elevada na piora da disfunção ventricular. O conceito de que a FC elevada pode levar à disfunção ventricular é sustentado por estudos em modelos animais com estimulação cardíaca rápida e por estudos clínicos em humanos nos quais se obteve reversão da disfunção ventricular através do controle da FC. Estes estudos demonstram que a tensão produzida por fibras de corações com IC diminui em FC elevadas, ao contrário das fibras cardíacas saudáveis nas quais a tensão gerada aumenta com o incremento da FC. Esta perda da relação força-frequência se manifesta como piora da contratilidade e disfunção ventricular em pacientes portadores de miocardiopatia.(9) Acredita-se que FC elevadas podem resultar em aumento da produção de moléculas inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio no sistema cardiovascular, além do aumento do estresse mecânico no coração.(10)

1.2 Frequência cardíaca com alvo terapêutico na insuficiência cardíaca

As evidências na literatura demonstram a eficácia da redução da FC nos desfechos cardiovasculares em subanálises de grandes estudos que utilizaram drogas cronotrópicas negativas. Os estudos com betabloqueadores (BB), como o

CIBIS-II com bisoprolol (11), *MERIT-HF* com succinato de metoprolol (12) e *COMET* com carvedilol e succinato de metoprolol (13) e estudos com a ivabradina – *SHIFT* (5) e *BEAUTIFUL* (14), demonstraram a efetividade desses fármacos na prevenção do remodelamento cardíaco e na sobrevida de pacientes com IC crônica estável de origem tanto isquêmica como não-isquêmica. Essas análises apontam que a efetividade no controle da FC com BB foi mais pronunciada em pacientes com FC basal mais elevada, com resposta redutora da FC mais pronunciada. Entretanto, o efeito protetor dos BB na prevenção do remodelamento cardíaco é suprimido quando a FC é mantida em uma faixa mais elevada em pacientes portadores de marcapasso, sugerindo que o benefício dos BB depende, em grande parte, de seu efeito cronotrópico negativo.(9) Os estudos *BEAUTIFUL* e *SHIFT* com ivabradina demonstraram que pacientes portadores de ICFEr com FC ≥ 70 bpm (batimentos por minuto) apresentam pior prognóstico. Resultados semelhantes foram descritos em outros estudos como *CHARM* (15) e *DIG*. (16) As evidências sugerem que a FC deve ser valorizada como importante elemento prognóstico, como um dos alvos na terapêutica da IC. O controle da FC pode reduzir hospitalizações e mortalidade no cenário da IC.(17) A FC não deve ser considerada apenas um marcador de risco, mas sim um fator de risco que deve ser modificado. (18)

1.3 Método de aferição da frequência cardíaca

A maneira mais precisa de avaliar a FC no paciente com IC ainda não está claramente definida. Na prática clínica se avalia a FC durante o exame físico através da palpação do pulso radial ou pela ausculta cardíaca ou através da realização de eletrocardiograma (ECG) de repouso, sendo esta última a estratégia adotada para a avaliação na maioria dos ensaios clínicos. Estudo realizado em 12 centros de tratamento de IC na Irlanda comparou a aferição da FC obtida pelo pulso radial com o ECG de repouso e evidenciou uma forte correlação.(19) Uma alternativa para a avaliação da FC por um período prolongado é o *Holter*, que é um exame não invasivo, sendo uma espécie de ECG de longa duração, geralmente indicado para o diagnóstico de arritmias cardíacas, uma vez que registra os batimentos cardíacos por um intervalo longo de tempo. A finalidade do exame é detectar, registrar, quantificar e calcular a variação do ritmo cardíaco durante as atividades diárias habituais. Consiste de um monitor que é colocado na cintura do paciente e eletrodos colocados no tórax.

Existem limitações na aferição da FC dependentes do observador em cada consulta, diferentes períodos do dia, diferentes circunstâncias, incluindo a possível ocorrência do fenômeno da taquicardia do avental branco e dependendo do modo de aferição. (8,20). Como a FC em repouso no consultório pode variar de acordo com a hora do dia e a situação do registro, é útil saber se a FC medida pelo *Holter* de 24 horas (acordado, dormindo ou na média de 24 horas) responde de forma semelhante à FC de repouso no consultório. No estudo *SHIFT Holter* foram avaliados 602 pacientes com a mensuração da FC realizada no ECG de repouso e com a monitorização prolongada do *Holter* 24h para avaliar a resposta da FC a ação da ivabradina á monitorização prolongada no período diurno, noturno e na média das 24h. Com relação aos valores de FC encontrados, observou-se que a FC média do ECG de repouso basal foi semelhante à média diurna do *Holter*, contudo foi 9 a 10 bpm superior em comparação a FC média noturna.(21) Estudo de Pastor-Perez *et al.* comparou a FC de repouso com a FC média do *Holter* em um período de 7 dias, e demonstrou que a FC de repouso parece ser adequada para estimar a FC; porém evidenciou que a concordância é subótima em um quarto dos pacientes quando categorizados para um alvo de frequência cardíaca < 70 bpm.(22) De acordo com as diretrizes correntes que baseiam-se na FC de repouso, os pacientes com FC de repouso < 70 bpm, porém com FC média no *Holter* ≥ 70 poderiam receber otimização do tratamento. O controle inadequado da FC durante monitorização prolongada a despeito de ser encontrada FC de repouso < 70 bpm é uma possibilidade que pode viabilizar uma oportunidade de tratamento mais intensivo com agentes redutores da FC. Além disso, não existem estudos similares envolvendo a população brasileira.

O objetivo primário do presente estudo é avaliar a acurácia da FC obtida no ECG de repouso com a FC média no *Holter* 24h em pacientes com Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida e ritmo sinusal. O objetivo secundário é determinar se existe a associação entre a FC de repouso com a FC média de 24h no *Holter* 24h, categorizando os pacientes com a FC ≥ 70 bpm e < 70 bpm.

2 REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCD, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. ABC [Internet]. 2018 [citado 7 de setembro de 2023]; Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001500436.
2. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(3):283–91.
3. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J*. 2008;15(4):313–23.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 21 de setembro de 2021;42(36):3599–726.
5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. setembro de 2010;376(9744):875–85.
6. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1º de outubro de 1993;22(4, Supplement 1):A6–13.
7. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. junho de 2015;104:433–42.
8. da Silva RMFL, Borges ASR, Silva NP, Resende ES, Tse G, Liu T, et al. How Heart Rate Should Be Controlled in Patients with Atherosclerosis and Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 17 de setembro de 2018;20(11):54.

9. Alves MSL. Controle da frequência cardíaca como estratégia terapêutica adicional em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2017 [citado 7 de setembro de 2023]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-11012018-090809/>.
10. Zhang GQ, Zhang W. Heart rate, lifespan, and mortality risk. *Ageing Research Reviews*. janeiro de 2009;8(1):52–60.
11. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart Rate and Cardiac Rhythm Relationships With Bisoprolol Benefit in Chronic Heart Failure in CIBIS II Trial.
12. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarson Å, Egstrup K, Elkayam U, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? *Journal of the American College of Cardiology*. janeiro de 2005;45(2):252–9.
13. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Komajda M, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2259–68.
14. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. setembro de 2008;372(9641):807–16.
15. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 26 de outubro de 2004;110(17):2618–26.

16. Perry G, Brown E, Thornton R, Shiva T, Hubbard J, Reddy KR, et al. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 20 de fevereiro de 1997;336(8):525–33.
17. Moreno IB, Carlo CHD, Pereira-Barretto AC. Optimized Treatment and Heart Rate Reduction in Chronic Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2013 [citado 7 de setembro de 2023]; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130201>.
18. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 11 de setembro de 2010;376(9744):886–94.
19. Moran D, Buckley A, Daly K, Meaney B, Curtin R, O'Neill JO, et al. Heart rate awareness in patients with chronic stable heart failure. A multi-center observational study. *International Journal of Cardiology*. dezembro de 2014;177(2):380–4.
20. Carlson N, Dixen U, Marott JL, Jensen MT, Jensen GB. Predictive value of casual ECG-based resting heart rate compared with resting heart rate obtained from Holter recording. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1º de março de 2014;74(2):163–9.
21. Böhm M, Borer JS, Camm J, Ford I, Lloyd SM, Komajda M, et al. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):518–26.
22. Pastor-Pérez FJ, Manzano-Fernández S, Goya-Esteban R, Pascual-Figal DA, Bravo IPG, Barquero-Pérez O, et al. Heart rate control in chronic heart failure: resting versus mean heart rate with prolonged ambulatory ECG recording. *Int J Cardiol*. 10 de dezembro de 2013;170(2):e45-47.

3 ARTIGO

Acurácia da frequência cardíaca no ECG de repouso versus *Holter* 24h na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e ritmo sinusal

Accuracy of heart rate on resting ECG versus 24-hour Holter monitoring in heart failure with reduced ejection fraction and sinus rhythm

Fábio E. Camazzola¹, Marcelo Sabedotti¹, Ana Carolina Guimarães Maggi¹, Francine Fonseca de Souza¹, Vitoria Chen¹, Rafael Massuti², Túlio Zortea², Andressa da Silva Cardoso³, Pedro Velloso Schwartzmann⁴, Luciano da Silva Selistre¹.

Universidade de Caxias do Sul (UCS),¹ Caxias do Sul, RS – Brasil

Hospital Geral de Caxias do Sul,² Caxias do Sul, RS – Brasil

Instituto de Cardiologia da Serra,³ Caxias do Sul, RS - Brasil

Hospital da Unimed de Ribeirão Preto,⁴ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Título resumido: Acurácia da FC no ECG de repouso versus *Holter*

Resumo

Fundamento: A importância da frequência cardíaca (FC) na Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e ritmo sinusal é conhecida, mas o melhor método de mensuração é debatido.

Objetivos: Comparar a FC via ECG de repouso e *Holter* 24h em pacientes com ICFEr e ritmo sinusal.

Métodos: Estudo transversal de 135 pacientes, que incluiu pacientes maiores de 18 ano, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 40\%$ e ritmo sinusal. FC avaliada por ECG de repouso e *Holter* 24h. Análises incluíram Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI), Regressão Linear e curva ROC.

Resultados: A população apresenta medianas [IQR] de idade de 65 anos [16], fração de ejeção do ventrículo esquerdo 30% [11] e NT-pro-BNP de 1.345 pg/mL [2.348,2]. O CCI foi de 0,922 (IC95%: 0,892; 0,942). Coeficientes de Regressão Linear para ECG1 e ECG3 foram 0,18 (IC95%: 0,11; 0,25) e 0,33 (IC95%: 0,20; 0,47), respectivamente. O R^2 foi de 0,626 (IC95%: 0,577; 0,684). A AUC da curva ROC foi de 0,896 (IC95%: 0,865; 0,923), com acurácia de 0,837 (IC95%: 0,836; 0,838). Observamos concordância de 63,8% (IC 95%: 55,3; 71,6) em frequências cardíacas abaixo de 70 batimentos por minuto (bpm) e de 89,4% (IC 95%: 85,6; 92,8) para valores iguais ou superiores a 70 bpm.

Conclusão: A FC do ECG de repouso mostrou alta concordância com a FC do *Holter* 24h, validando seu uso clínico em pacientes com ICFEr e ritmo sinusal. Contudo, a concordância é subótima em um terço dos pacientes com FC de repouso < 70 bpm, onde um tratamento mais intensivo com medicações redutoras da FC poderia ser empregado.

Palavras Chave: Frequência Cardíaca, Insuficiência Cardíaca, Eletrocardiograma, Monitorização *Holter*

Abstract

Background: The importance of heart rate (HR) in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and sinus rhythm is well-recognised, but the optimal method for measurement remains debated.

Objectives: To compare HR via resting ECG and 24-hour Holter monitoring in patients with HFrEF and sinus rhythm.

Methods: This was a cross-sectional study of 135 patients, which included patients over 18 years of age, with heart failure with ejection fraction $\leq 40\%$ and sinus rhythm. HR assessed by resting ECG and 24-hour Holter monitoring. Analyses included Intraclass Correlation Coefficient (ICC), Linear Regression and ROC curve.

Results: The population had median [IQR] ages of 65 years [16], left ventricular ejection fraction 30% [11], and NT-pro-BNP of 1,345 pg/mL [2,348.2]. The ICC was 0.922 (95% CI: 0.892; 0.942). Linear Regression coefficients for ECG1 and ECG3 were 0.18 (95% CI: 0.11; 0.25) and 0.33 (95% CI: 0.20; 0.47), respectively. The R^2 was 0.626 (95% CI: 0.577; 0.684). The AUC of the ROC curve was 0.896 (95% CI: 0.865; 0.923), with an accuracy of 0.837 (95% CI: 0.836; 0.838). We observed an agreement of 63.8% (95% CI: 55.3; 71.6) at heart rates below 70 beats per min and 89.4% (95% CI: 85.6; 92.8) for values equal to or higher than 70 beats per min.

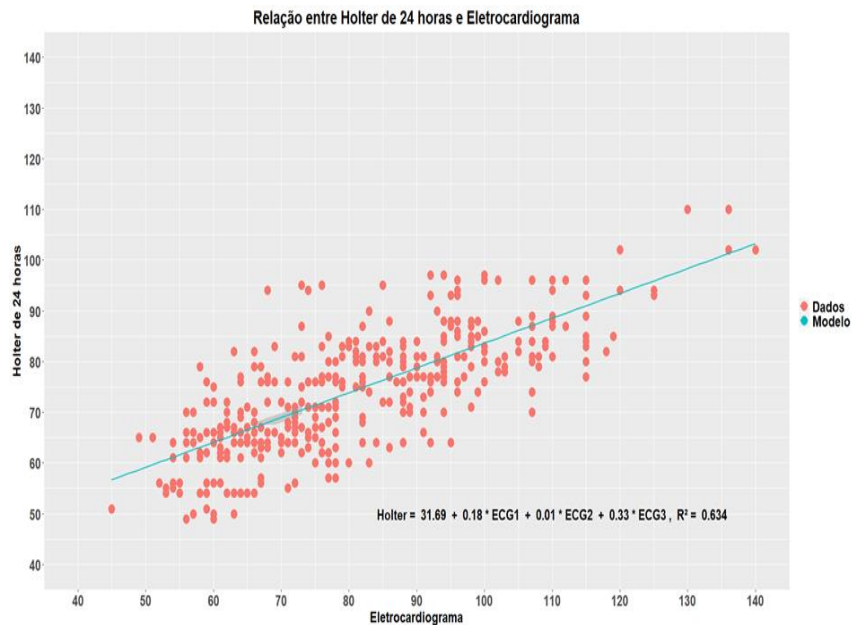
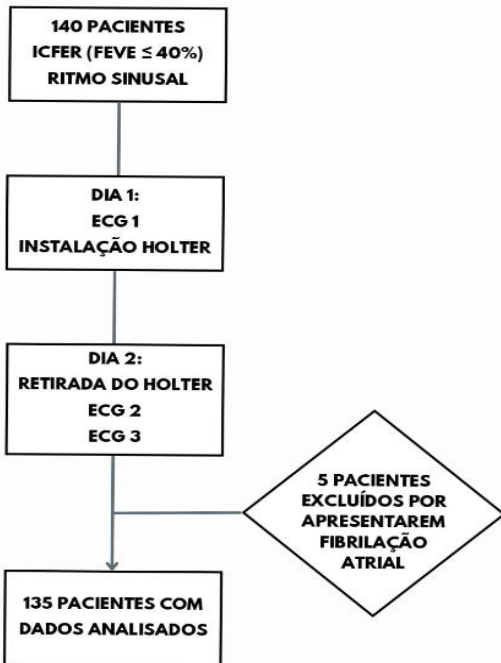
Conclusion: Resting ECG-derived HR showed high concordance with 24-hour Holter HR, validating its clinical use in patients with HFrEF and sinus rhythm. However, agreement is suboptimal by one third in patients with resting HR < 70 beats per min, where more intensive treatment with HR-lowering medications could be used.

Keywords: Heart rate, Heart failure, Electrocardiogram, Holter Electrocardiography

Figura Central: Acurácia da FC de repouso versus FC média no Holter 24h

A – Fluxograma de seleção dos pacientes:

B – Regressão linear:



INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) segue como condição clínica com elevada morbi-mortalidade a despeito de avanços na terapêutica que melhoraram substancialmente os resultados nas últimas duas décadas.(1) A frequência cardíaca (FC) de repouso é um fator de risco independente para mortalidade total e mortalidade cardiovascular na população geral e em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC).(2) As evidências na literatura demonstram a eficácia da redução da FC nos desfechos cardiovasculares em subanálises de grandes estudos que utilizaram drogas cronotrópicas negativas. Os estudos com betabloqueadores (BB), como o *CIBIS-II* (3) (bisoprolol), *MERIT-HF* (4) (succinato de metoprolol) e *COMET* (5) (carvedilol e succinato de metoprolol) e estudos com a ivabradina – *SHIFT* (6) e *BEAUTIFUL* (7) - demonstraram a efetividade desses fármacos na prevenção do remodelamento cardíaco e no incremento de sobrevida de pacientes com IC crônica estável. (8) Esse conjunto de dados não deixa dúvida de que

a FC deve ser valorizada como importante elemento prognóstico e que deve ser alvo de tratamento.(9) As diretrizes para o manejo da ICFe crônica estável recomendam valores de FC de repouso abaixo de 70 bpm (batimentos por minuto) para melhorar os desfechos cardiovasculares em pacientes com ritmo sinusal. (1,10–12)

Existem limitações na aferição da FC dependentes do observador em cada consulta, diferentes períodos do dia, diferentes circunstâncias, incluindo a possível ocorrência do fenômeno da taquicardia do avental branco e dependendo do modo de aferição. (2,12). Como a FC em repouso no consultório pode variar de acordo com a hora do dia e a situação do registro, é útil saber se a FC medida pelo *Holter* 24 horas responde de forma semelhante à FC de repouso no consultório.(13) Estudo de Pastor-Perez et al. comparou a FC de repouso com a FC média do *Holter* em um período de 7 dias e demonstrou que a FC de repouso parece ser adequada para estimar a FC, porém, evidenciou que a concordância é subótima em um quarto dos pacientes quando categorizados para um alvo de FC < 70 bpm. (14) De acordo com as diretrizes correntes, os pacientes com FC de repouso < 70 bpm, porém com FC média no *Holter* ≥ 70 poderiam receber otimização do tratamento. O controle inadequado da FC durante monitorização prolongada a despeito de ser encontrada FC de repouso < 70 bpm é uma possibilidade que pode viabilizar uma oportunidade de tratamento mais intensivo com agentes redutores da FC.

A maneira mais precisa de avaliar a FC no paciente com IC ainda não está claramente definida. Na prática, se avalia a FC durante o exame físico através da palpação do pulso, pela ausculta cardíaca ou através da realização de eletrocardiograma (ECG) de repouso, sendo esta última a estratégia adotada para a avaliação na maioria dos ensaios clínicos. Uma alternativa para a avaliação da FC por um período prolongado é o *Holter*. O objetivo primário do presente estudo é avaliar a acurácia da FC obtida no ECG de repouso com a FC média no *Holter* 24h em pacientes com ICFe e ritmo sinusal. O objetivo secundário é determinar se existe a associação entre a FC de repouso com a FC média de 24h no *Holter* 24h, categorizando os pacientes com a FC ≥ 70 bpm e < 70 bpm.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal, não intervencionista, prospectivo e diagnóstico. O desenho do estudo seguiu as normas do *STARD statement*.

População do Estudo

A população do estudo foi selecionada no período de 21 de setembro de 2022 a 30 de junho de 2023. Foram recrutados 140 pacientes atendidos nos ambulatórios de cardiologia do Centro Clínico da Universidade de Caxias do Sul (CECLIN/UCS), Hospital Geral de Caxias do Sul e em consultórios de cardiologistas na cidade de Caxias do Sul. Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, menor ou igual a 40%, documentada em ecocardiograma nos últimos 12 meses e que apresentavam ritmo sinusal. Os critérios de exclusão foram apresentar marcapasso, desfibrilador ou ressincronizador, estar com sinais/sintomas de IC descompensada, participação concomitante em estudo intervencional e recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Considerações Éticas:

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o parecer número 5.601.769 de 24 de agosto de 2022. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Procedimentos do Estudo:

Após a assinatura do TCLE, foi realizada a coleta dos dados demográficos, informações clínicas, resultados de exames laboratoriais e dados ecocardiográficos através de entrevista e revisão de prontuário. O exame NT-proBNP foi um parâmetro laboratorial avaliado para a maioria dos pacientes. Na indisponibilidade deste, em 9 pacientes nos quais estava disponível apenas o exame laboratorial BNP, houve

conversão do mesmo para NT-proBNP com a utilização de fórmula validada por Kasahara *et al.*(15) A avaliação da FC foi efetuada com ECG de 12 derivações, em posição supina após um período mínimo de 5 minutos de repouso, em 3 ocasiões em um período de 24h e com o *Holter* 24h. Os exames foram realizados no Instituto de Cardiologia da Serra por equipe treinada no protocolo do estudo. No dia 1, o paciente inicialmente realizava o primeiro ECG e na sequência instalava-se o *Holter*. Após um período de 24h, o paciente retornava ao local para a retirada do *Holter* e na sequência a realização de 2 ECGs com intervalo de 10 minutos. Os ECG foram realizados no aparelho Cardiete®. Os *Holter* foram realizados no aparelho Cardio light® da empresa Cardios®.

Modelagem Estatística

A análise de dados foi realizada utilizando o software estatístico R. Consideramos um cálculo amostral para medidas repetidas através de análise multivariada da variância (MANOVA): com interações intra e entre grupos, sendo o tamanho de efeito de 20% entre as diferenças do *Holter* e ECG, com um erro alfa de 5% e erro Beta de 80, tendo um valor crítico para estatística F de 2,64 e parâmetro λ de 11,08. O número total de pacientes calculado foi de 140, cada um com 3 medidas mínimas de ECG de repouso em períodos distintos. Para assegurar a confiabilidade e validade dos resultados, empregamos uma série de técnicas estatísticas que são descritas em detalhe abaixo.

Análise Exploratória de Dados

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória para sumarizar as características principais dos dados. Utilizamos medidas de tendência central como média e mediana, bem como medidas de dispersão como desvio-padrão e intervalo interquartil [IQR] para descrever as variáveis numéricas. Para as variáveis categóricas, foram calculadas frequências e porcentagens.

Análise de Confiabilidade Intraclasse (ACC)

A confiabilidade intraclasse foi estimada mediante a aplicação do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) do modelo A,3 para quantificar a concordância entre as

três mensurações de eletrocardiograma (ECG) em repouso. Este coeficiente discrimina a proporção da variância total atribuível às diferenças interindividuais, distinta daquela oriunda das flutuações inerentes ao processo de medição. O modelo específico foi selecionado por sua aplicabilidade em situações em que as medições são consideradas fixas e se almeja a extrapolação dos achados para uma população mais abrangente.

Prosseguindo com a análise, a presente pesquisa contemplou a comparação entre as leituras do *Holter* e o ECG padrão na identificação de frequências cardíacas inferiores a 70 bpm. Foi desenvolvida uma variável dicotômica para designar concordância nas ocorrências em que ambas as técnicas registraram frequências abaixo do limiar estabelecido. A análise subsequente focada nos registros com frequência no *Holter* abaixo de 70 bpm revelou alinhamento com os dados do ECG. Empregou-se a metodologia de *bootstrapping* com 2000 interações para estimar a média e delimitar os intervalos de confiança que descrevem a proporção de verdadeiros positivos, tanto para o limiar de frequência cardíaca menor que 70 bpm quanto para o igual ou superior a 70 bpm obtido pelo *Holter*, reafirmando a robustez e a precisão das técnicas utilizadas.

Regressão Linear com *Bootstrapping*

A regressão linear foi empregada para avaliar a relação entre a frequência cardíaca medida pelo *Holter* de 24h e as aferições obtidas por três diferentes ECGs de repouso (ECG1, ECG2, ECG3). Utilizou-se intervalos de confiança de 95% com o método de *bootstrapping* para fornecer estimativas mais robustas dos parâmetros do modelo de regressão linear. Realizamos 2000 replicações *bootstrapping* para estimar os coeficientes e seus intervalos de confiança. Este método é particularmente útil quando o tamanho da amostra é pequeno ou a distribuição dos dados é desconhecida.

A análise de *Bland-Altman* foi utilizada para avaliar a concordância entre o *Holter* de 24 horas e o ECG. O eixo X do gráfico de *Bland-Altman* representou as medidas obtidas pelo *Holter* de 24 horas, enquanto o eixo Y exibiu as diferenças entre as duas técnicas. Calculamos o viés, como a média dos erros padrão dos resíduos da regressão linear, e os limites de concordância, definidos como o viés mais ou menos

1,96 vezes o desvio padrão das diferenças. Para avaliar a incerteza associada a esses parâmetros, também foram calculados os intervalos de confiança de 95% para o viés e os limites de concordância. Esses limites oferecem um intervalo dentro do qual 95% das diferenças entre as duas medidas deveriam teoricamente cair.

Teste de Diagnóstico dos Resíduos

Para garantir que as suposições do modelo linear foram atendidas, realizamos o teste de *Breusch-Pagan* para heterocedasticidade e o teste de *Shapiro-Francia* para normalidade dos resíduos.

Regressão por Equações Generalizadas (GEE) e curva ROC

Utilizamos a regressão por equações generalizadas para modelar a relação entre os eletrocardiogramas em repouso e o *Holter* de 24 horas, com foco na capacidade de discriminação do modelo. A técnica ROC (Receiver Operating Characteristic) com regressão logística multinível foi usada para determinar a capacidade do ECG versus Holter com FC entre 50 e 70 bpm. Foi aplicada para calcular a área sob a curva (AUC), acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV), valor preditivo negativo (NPV), razão de probabilidade positiva (PLR) e razão de probabilidade negativa (NLR).

Através desta abordagem multifacetada, buscamos fornecer uma análise completa e rigorosa da eficácia dos eletrocardiogramas em repouso na monitorização da FC em pacientes com ICFer e ritmo sinusal. Estes métodos permitiram não apenas validar a confiabilidade das medidas individuais, mas também avaliar sua eficácia preditiva em relação ao padrão-ouro representado pelo *Holter* de 24 horas.

Intervalo de Confiança

A técnica de reamostragem de *bootstrapping* com 2000 replicações foi usada para estimar intervalos de confiança de 95% para todos os parâmetros.

Nível de Significância

O nível de significância de 0,05 foi adotado em todas as análises estatísticas. Para evitar erros tipo I decorrentes de múltiplas comparações, utilizamos o método de

ajuste de *Bonferroni-Holm*. Este ajuste é crucial em nosso estudo, que compara diversas medidas de ECG com dados do *Holter* de 24 horas. Ele aumenta a confiabilidade dos resultados, minimizando a chance de falsos positivos e fortalecendo a robustez das nossas conclusões.

RESULTADOS

Estatísticas Descritivas dos Participantes do Estudo

O estudo incluiu um total de 140 pacientes com diagnóstico de ICFEr e ritmo sinusal. Foram excluídos da análise 5 pacientes por apresentarem fibrilação atrial durante o período de monitorização do *Holter* 24h. As principais características demográficas e clínicas da população estudada estão representadas na tabela 1. A mediana de idade foi de 65 anos [IQR:16], com predomínio do sexo masculino, 85 pacientes (63%). Um total de 109 pacientes (80,7%) apresentavam classe funcional NYHA II e III; a mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 30% [IQR:11]. O NT-proBNP apresentou uma mediana de 1.345,00 pg/mL [IQR: 2.348,2]. A hospitalização nos últimos 6 meses ocorreu em 66 pacientes (49,6%) da amostra. A etiologia isquêmica foi predominante, 73 pacientes (54,1%), 88 pacientes (65,2%) apresentavam HAS e 50 pacientes (37%) eram diabéticos.

Quanto ao tratamento, 121 pacientes (89,7%) estavam recebendo um bloqueador do sistema renina angiotensina, sendo 47 (34,8%) o sacubitril-valsartan, 57 (42,3%) um Inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e 17 (12,6%) um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA). Os betabloqueadores estavam sendo utilizados por 127 pacientes (94%), sendo o succinato de metoprolol o mais prescrito, em 77 pacientes (57%), seguido pelo carvedilol em 33 pacientes (24,4%) e o bisoprolol em 17 pacientes (12,5%). O antagonista da aldosterona foi prescrito em 98 pacientes (72,6%) e os Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (iSGLT2) em 88 pacientes (65,2%). Ivabradina foi utilizada em 11 pacientes (8,1%) e digoxina em 11 pacientes (8,1%).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas:

Idade, anos	65 [IQR=16]
Sexo masculino, n (%)	85 (63%)
Etnia, n (%)	Branco – 112 (83%) Afrodescendente – 23 (17%)
NYHA, n (%)	I – 20 (14,8%) II – 69 (51,1%) III – 40 (29,6%) IV – 6 (4,4%)
Fração de ejeção, %	30% [IQR:11]
Etiologia isquêmica, n (%)	73 (54,1%)
BRE, n (%)	31 (29,8%)
Hospitalização 6 meses, n (%)	66 (49,6%)
IMC, Kg/m²	27,04 [IQR: 6,2]
HAS, n (%)	88 (65,2%)

DM, n (%)	50 (37%)
Dislipidemia, n (%)	67 (49,6%)
Tabagismo, n (%)	21 (26,1%)
NT-pro-BNP, pg/mL	1.345 [IQR: 2.348,2]
Creatinina, mg/dL	1,1 [IQR: 0,49]
TFG-CKDEPI, mL/min/1,73 m²	66,2 [IQR: 33,2]
Potássio, mEq/L	4,5 [IQR: 0,8]
Sódio, mEq/L	139 [IQR: 3]
Hemoglobina, g/dL	13,8 [IQR: 2,6]
Hematócrito, %	40,9 [IQR: 7,6]
Holter, bpm	76 [IQR: 17]
ECG1, bpm	79 [IQR: 28]
ECG2, bpm	80 [IQR: 28]
ECG3, bpm	81 [IQR: 30]
Medicação utilizada	

Sacubitril\valsartan, n (%)	47 (34,8%)
IECA, n (%)	57 (42,3%)
BRA, n (%)	17 (12,6%)
Betabloqueador, n (%)	127 (94%)
Espironolactona, n (%)	98 (72,6%)
iSGLT2, n (%)	88 (65,2%)
Ivabradina, n (%)	11 (8,1%)
Digoxina, n (%)	11 (8,1%)
Furosemida, n (%)	74 (54,8%)
Hidralazina, n (%)	7 (5,2%)
Nitrato, n (%)	10 (7,4%)

Valores em n (%), mediana (intervalo interquartil). IQR: intervalo interquartil; NYHA: New York Heart Association; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; TFG: taxa de filtração glomerular; ECG: eletrocardiograma; bpm: batimentos por minuto; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina II; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2.

Eletrocardiograma e Holter de 24 horas

A FC média registrada durante os três exames de ECG foi de aproximadamente 82 bpm, com medianas de 79 bpm, 80 bpm e 81 bpm para ECG1, ECG2 e ECG3, respectivamente. Os dados do *Holter* de 24 horas mostraram uma mediana de frequência cardíaca de 76 bpm [IQR = 17] (tabela 1).

A maioria das variáveis mostrou desvio significativo da normalidade, conforme avaliado pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Portanto, optamos por utilizar a mediana e o intervalo interquartil [IQR] para a descrição desses dados.

Estes resultados fornecem um quadro abrangente das características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas desta população com IC, e oferecem uma base sólida para análises subsequentes focadas no controle da FC.

Regressão Linear com *Bootstrapping* e análise de concordância de *Bland-Altman*

Realizamos um modelo de regressão linear usando o método de *bootstrapping* com 2000 replicações. O modelo foi construído para prever valores do *Holter* de 24 horas com base nos três ECGs em repouso. A heterocedasticidade foi avaliada pelo teste de *Breusch-Pagan* e não foi significativa ($p = 0,33$), indicando constância da variância dos resíduos. Além disso, o teste de *Shapiro-Francia* confirmou a normalidade dos resíduos ($p = 0,08$) (Tabela 2 e Figura 1).

Na avaliação do controle da frequência cardíaca em pacientes com IC, aplicou-se um modelo de regressão linear utilizando dados obtidos por *Holter* de 24 horas e Eletrocardiogramas (ECG1, ECG2 e ECG3). Os resultados mostram relevância clínica e estatística para a contribuição das variáveis ECG1 e ECG3. O coeficiente para ECG1 foi de 0,18 (IC 95%: 0,11 e 0,25, $p < 0,001$), indicando uma relação positiva. De forma semelhante, o coeficiente para ECG3 foi ainda mais expressivo, 0,33 (IC 95%: 0,20; 0,47, $p < 0,001$). Em contraste, a variável ECG2 não mostrou relação significativa, com um coeficiente de 0,01 (IC 95%: -0,12; 0,13).

O modelo resultante explica aproximadamente 62,6% da variância na frequência cardíaca, conforme indicado pelo valor de R^2 de 0,626 (IC 95%: 0,577;

0,684). O R^2 ajustado, que penaliza a inclusão de variáveis não significativas no modelo, também apresentou valor próximo, 0,624 (IC 95%: 0,574; 0,681), ratificando a qualidade do ajuste do modelo aos dados.

Na nossa análise, o viés, medido como o Erro Padrão dos Resíduos, foi de 7,0 (IC 95%: 6,0; 8,0), servindo como uma métrica para avaliar a qualidade do ajuste do modelo em estudo. Valores menores são geralmente indicativos de um ajuste mais preciso entre as medidas comparadas. Os limites de concordância revelaram uma variação significativa. O limite inferior de concordância aos 2,5% foi de -17,0 (IC 95%: -19,0; -15,0), enquanto o limite superior aos 97,5% foi de 32,0 (IC 95%: 30,0; 34,0). Embora a concordância entre as medidas seja razoável, a variação dentro dos limites de concordância e o valor do Erro Padrão dos Resíduos sugerem uma razoável concordância entre os 2 parâmetros (Figura 2 e Tabela 2).

Tabela 2 - Regressão linear entre Holter e ECG

	<i>Variável dependente:</i>
	<i>Holter</i>
ECG1	0,18 (IC 95%: 0,11; 0,25)***
ECG2	0,01 (IC 95%: -0,12; 0,13)
ECG3	0,33 (IC 95%: 0,20; 0,47)***
Constante	31,7 (IC 95%: 28,2; 34,9) ***
R²	0,626 (IC 95%: 0,577; 0,684)
R² Ajustado	0,624 (IC 95%: 0,574; 0,681)
Erro Padrão dos Resíduos	7,0 (IC 95%: 7,0; 8,0)
Limite inferior de concordância 2,5%	-17,0 (IC 95%: -19,0; -15,0)
Limite superior de concordância 97,5%	32,0 (IC 95%: 30,0; 34,0)

IC 95%: intervalo de Confiança. R²: Índice de determinação. ***p<0,01

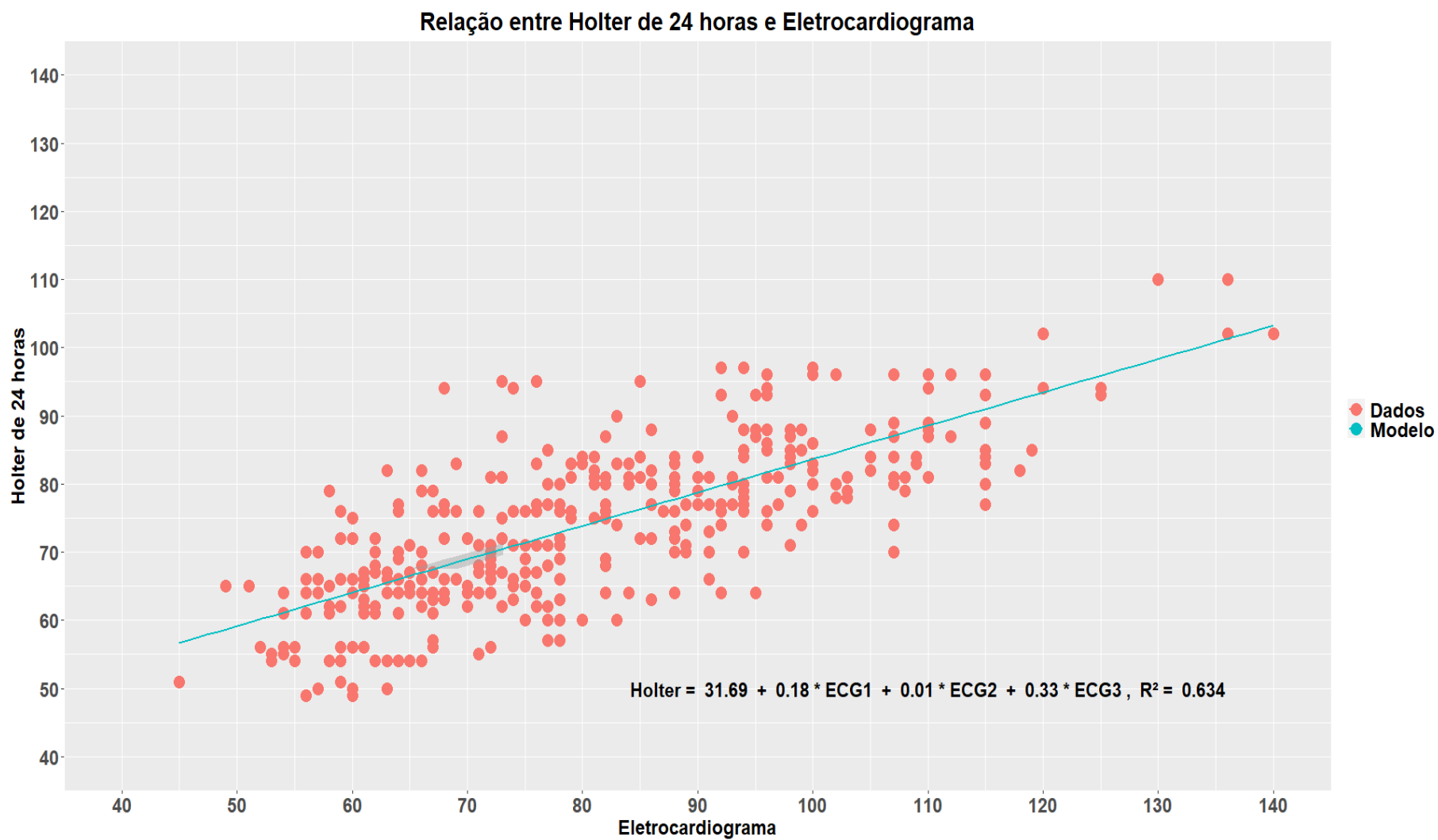


Figura 1 – Regressão entre Eletrocardiogramas e *Holter* de 24 horas

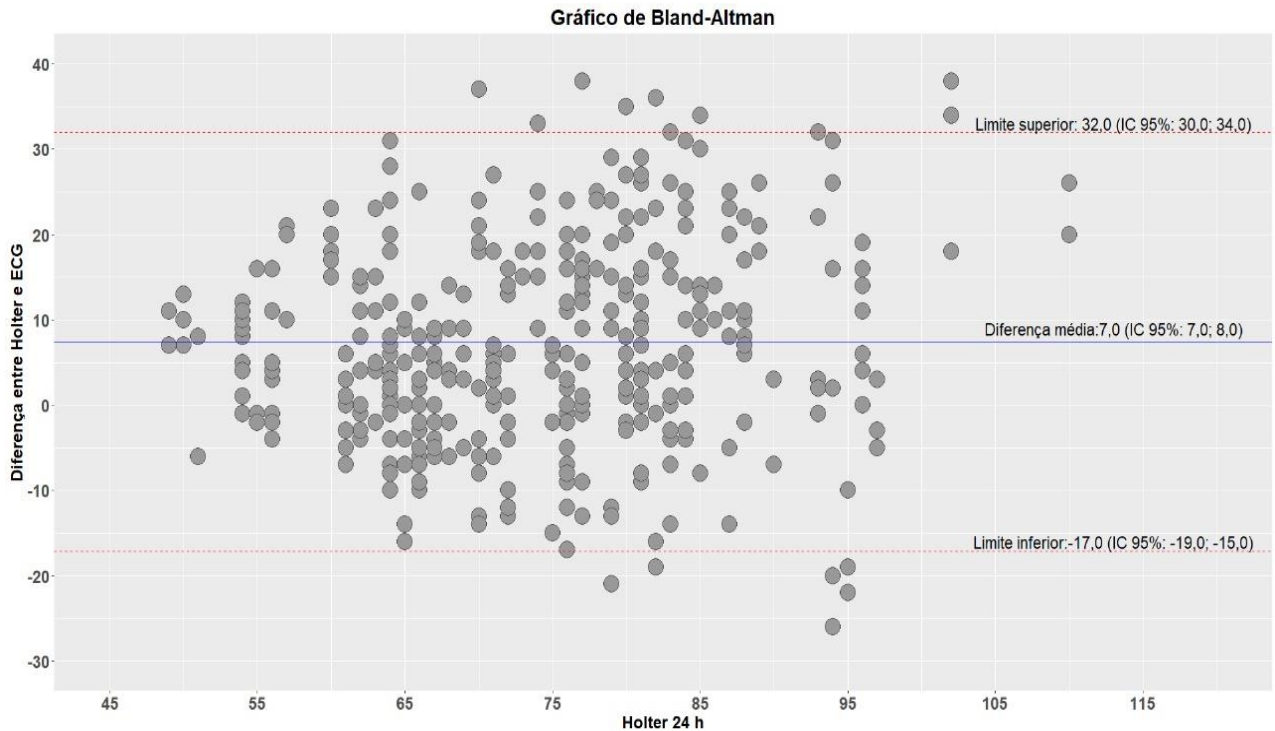


Figura 2: Análise de Concordância entre Eletrocardiograma e *Holter 24h*

Análise de Confiabilidade Intraclasse e Concordância

Inicialmente, avaliamos a concordância entre as três medidas distintas de eletrocardiograma através da análise de concordância intraclasse (ICC). Os resultados revelaram um ICC de 0,922 (IC95%: 0,892; 0,942, $p < 0,001$), indicando excelente concordância entre as medidas. O teste F foi significativo, afastando a hipótese nula de ausência de concordância. O intervalo de confiança estreito corrobora a alta precisão das medidas de ECG (Tabela 3).

Utilizamos também a análise *bootstrapping* Não-Paramétrico, observamos uma concordância substancial de 63,8% (IC 95%: 55,3; 71,6) para o grupo de FC inferior a 70 bpm, sugerindo que tanto o ECG quanto o *Holter* são equivalentes em termos de monitoramento cardíaco nessa população. Para o grupo com FC igual ou superior a 70 bpm, encontramos uma concordância de 89,4% (IC 95%: 85,6; 92,8), indicando a equivalência dessas modalidades de monitoramento. Esses resultados têm implicações clínicas importantes, orientando a escolha da modalidade de monitoramento em diferentes contextos clínicos (Tabela 3).

Regressão por Equações Generalizadas e Curva ROC

Por último, utilizamos uma regressão por equações generalizadas para avaliar a capacidade de discriminação entre o *Holter* de 24 horas e os eletrocardiogramas em repouso com FC entre 50 e 70 bpm (Tabela 3 e Figura 3). A AUC foi de 0,896 (IC 95%: 0,865; 0,923), indicando excelente capacidade de discriminação. A acurácia do modelo foi de 0,837 (IC 95%: 0,836; 0,838). O modelo apresentou alta sensibilidade de 0,978 (IC 95%: 0,953; 1,000) e especificidade de 0,767 (IC 95%: 0,716; 0,817) (Tabela 3).

Os índices de razão de probabilidade foram igualmente reveladores: PLR de 4,10 (IC 95%: 3,371; 5,201) e NLR de 0,029 (IC 95%: 0,009; 0,089), apontando para a eficácia do modelo em classificar corretamente os pacientes. O valor preditivo positivo foi de 0,677 (IC 95%: 0,611; 0,743) e o valor preditivo negativo foi de 0,986 (IC 95%: 0,970; 1,000).

Tabela 3 – Regressão por Equações Generalizadas e Curva ROC

PARÂMETROS MÉTRICOS	Valores
Área sob a curva	0,896 (IC 95%: 0,865; 0,923)
Sensibilidade	0,978 (IC 95%: 0,953; 1,000)
Especificidade	0,767 (IC 95%: 0,716; 0,817)
Acurácia	0,837 (IC 95%: 0,836; 0,838)
Valor preditivo positivo	0,677 (IC 95%: 0,611; 0,743)
Valor preditivo negativo	0,986 (IC 95%: 0,970; 1,000)
Razão probabilidade positiva	4,190 (IC 95%: 3,371; 5,201)
Razão probabilidade negativa	0,029 (IC 95%: 0,009; 0,089)
Coefficiente de correlação intraclasse	0,922 (IC95%: 0,892; 0,942)
Concordância FC < 70 bpm	63,8% (IC 95%: 55,3; 71,6)
Concordância FC ≥ 70 bpm	89,4% (IC 95%: 85,6; 92,8)

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto

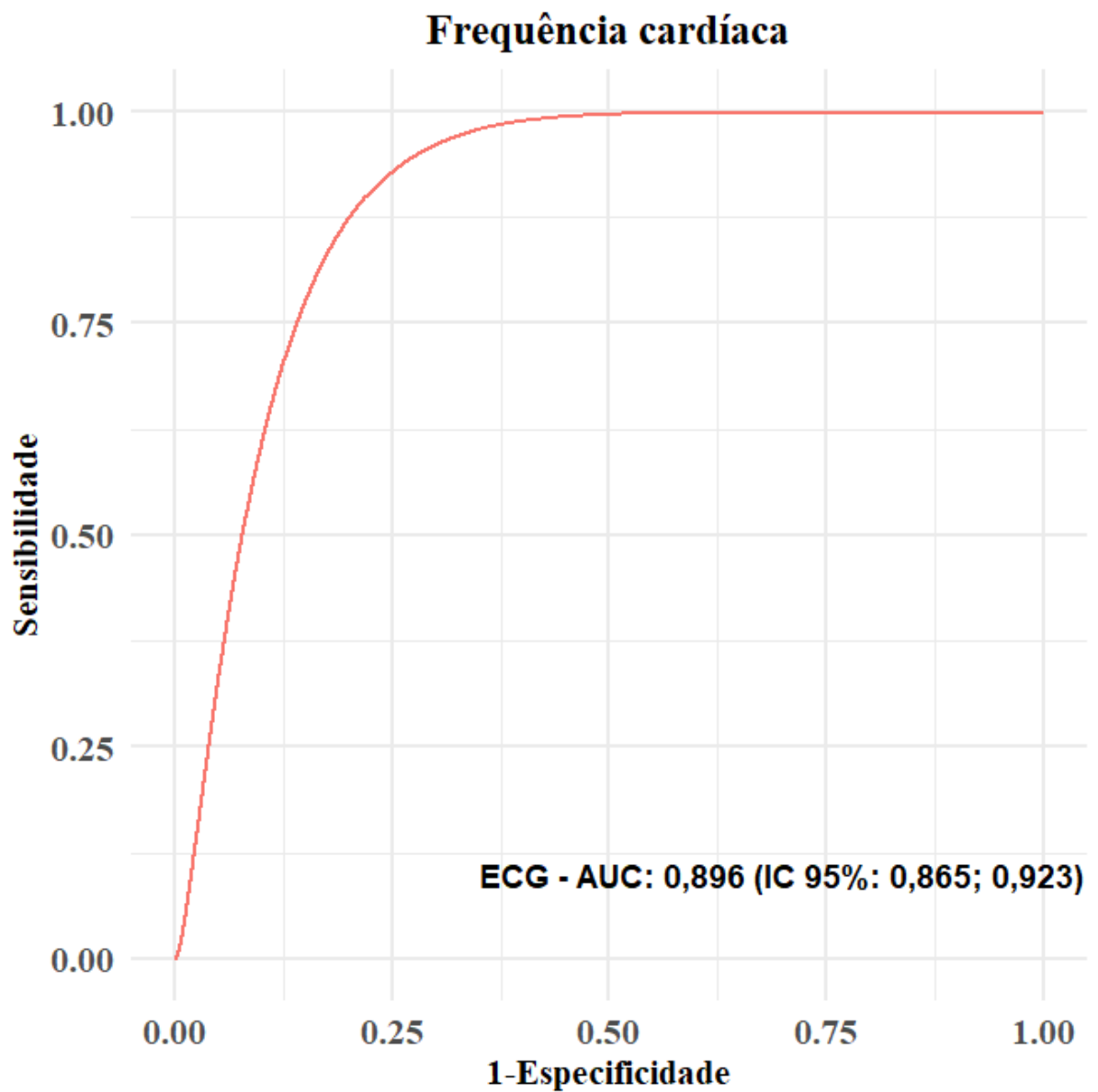


Figura 3: Curva ROC para diagnóstico de frequência com ECG com FC entre 50 e 70 bpm.

DISCUSSÃO

O manejo da FC tem adquirido uma importância cada vez maior no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Isso se deve em parte, a estudos que demonstram que a FC é um forte indicador de morbidade e mortalidade em doenças cardiovasculares. Pesquisas anteriores, incluindo ensaios clínicos randomizados, apontam para os benefícios de medicamentos como betabloqueadores e ivabradina na redução desses índices adversos, validando a FC não apenas como um marcador de risco, mas também como um alvo terapêutico.

Diante dessas evidências, diretrizes clínicas recentes estabeleceram uma meta de FC abaixo de 70 bpm. Nosso estudo objetivou comparar as medidas de FC obtidas através do eletrocardiograma de repouso com as registradas por um monitor *Holter* durante um período de vinte e quatro horas em pacientes com ICFEr e ritmo sinusal. Empregamos uma variedade de métodos estatísticos, incluindo coeficientes de correlação intraclasse, regressão linear e análises de concordância.

Os resultados demonstraram uma excelente concordância entre as medidas de FC coletadas pelo ECG de repouso e o *Holter*. Essa consistência foi confirmada através de várias análises estatísticas, incluindo a curva ROC, que indicou uma boa acurácia do teste.

No estudo *SHIFT Holter* foram avaliados 602 pacientes com a mensuração da FC realizada no ECG de repouso e com a monitorização prolongada do *Holter* 24h para avaliar a resposta da FC à ação da ivabradina além da aferição de repouso, observando sua resposta à monitorização prolongada no período diurno, noturno e na média das 24h. A resposta encontrada foi semelhante na avaliação de repouso e nos períodos diurno e noturno da monitorização prolongada. Com relação aos valores de FC encontrados, observou-se que a FC média do ECG de repouso basal foi semelhante à média diurna do *Holter*, contudo foi 9 a 10 bpm superior em comparação a FC média noturna. A FC basal do consultório é inferior à média do *Holter* de 24 horas e à FC noturna, mas semelhante à FC diurna. A FC média de consultório no estudo foi de $78,4 \pm 8,3$ bpm no grupo ivabradina e $77,7 \pm 8$ bpm no placebo e a FC média 24h do *Holter* foi $75,4 \pm 10,3$ no grupo ivabradina e $78,4 \pm 9,7$ no grupo placebo,(13)

não demonstrando uma diferença significativa e com isso corroborando a validade dos achados de nosso estudo. Esses achados sugerem que as medidas da FC de repouso e da FC média do *Holter* 24h são adequadas para a seleção de pacientes elegíveis para tratamento com agentes redutores da FC e para avaliar os efeitos do tratamento na redução da FC. (13)

Pastor-Pérez *et al* (2013) em estudo com 75 pacientes compararam a FC de repouso com a FC média da monitorização prolongada no *Holter* durante um período de 7 dias. Os resultados encontrados em valores absolutos de FC foram similares ao nosso estudo, porém quando os pacientes foram categorizados para $FC < 70$ ou ≥ 70 bpm, houve discordância em aproximadamente 25% dos casos, que apresentavam FC de repouso < 70 bpm, porém FC média em monitorização prolongada obtida pelo *Holter* ≥ 70 bpm.(14) Em nosso estudo com um número maior de pacientes, encontramos resultados similares, realizamos análise de *Bootstrapping* Não-Paramétrico categorizada por FC e encontramos uma concordância de 63,8% (IC 95%: 55,3; 71,6) para a $FC < 70$ bpm. Aproximadamente um terço dos pacientes com $FC < 70$ bpm no ECG de repouso apresentam FC média discordante, ou seja, acima de 70 bpm na monitorização prolongada no *Holter*. Esses pacientes seriam potenciais candidatos para intensificação do tratamento com agentes redutores da FC. A utilização da monitorização prolongada por meio do *Holter* 24h deve ser considerada nos pacientes com FC de repouso < 70 bpm.

Bohm *et al.* (2010) realizou uma análise dos desfechos cardiovasculares do estudo *SHIFT* nos grupos placebo (n=3.264) e ivabradina (n=3.241), divididos por quintis da frequência cardíaca basal no grupo placebo. O risco de eventos do desfecho composto primário (morte cardiovascular e hospitalização por IC) aumentou 3% com o incremento de 1 batimento em relação à FC basal e 16% para cada aumento de 5 bpm.(16).Em nosso estudo observamos uma diferença média de 7,0 (IC 95%: 6,0; 8,0) do ECG em relação ao *Holter* 24h obtido pelo cálculo do erro padrão dos resíduos. A diferença encontrada se justifica principalmente pela redução fisiológica da FC no período sono que influencia na média do *Holter* e que já foi demonstrada no estudo *SHIFT Holter* (13). A impressão é que não há relevância clínica por essa diferença. Uma resposta definitiva a esse questionamento seria trazida por ensaio clínico no qual

o uso das medicações redutoras da FC fosse guiado pelos valores da FC encontrados no Holter.

Os pacientes analisados neste estudo transversal estavam otimizados do ponto de vista terapêutico, a maioria estava recebendo os medicamentos indicados nas diretrizes para o tratamento da IC/FEr. Os dados mostraram também que esses resultados, quanto à qualidade do tratamento, foram melhores do que os usualmente descritos nos registros e mesmo em alguns ensaios clínicos. (1,9,11,17). Com relação aos resultados do tratamento para obtenção da meta de FC < 70 bpm, observamos que a FC média registrada durante os três exames de ECG foi de aproximadamente 82 bpm, com medianas de 79, 80 e 81 bpm para ECG1, ECG2 e ECG3 respectivamente. A FC média do *Holter* 24h foi 76 bpm [IQR=17]. Esses achados indicam que o tratamento com drogas redutoras da FC precisa ser ajustado; 94% dos pacientes faziam uso de betabloqueador, sendo que o mais utilizado foi o succinato de metoprolol com dose média de 50 mg [IQR:50], seguido pelo carvedilol com dose média de 25 mg [IQR:37,5] e o bisoprolol com dose média de 5 mg [IQR:2,5]. As doses médias utilizadas são consideradas baixas, indicando uma necessidade de otimização da dose das medicações. Outra droga com efeito cronotrópico negativo, a ivabradina foi utilizada em apenas 11 pacientes (8,1%), sendo, portanto, subutilizada como adjuvante ao betabloqueador no controle da FC dos pacientes avaliados. Estudos anteriores demonstraram que aproximadamente um terço dos pacientes com IC/FEr crônica tratados em centros de referência de IC e recebendo terapia médica otimizada permaneciam com FC de repouso \geq 70 bpm. (8,18) A titulação inadequada da dose de betabloqueador e o subuso de ivabradina seriam potenciais barreiras para que os pacientes obtenham os benefícios comprovados do controle da FC.(18)

Pontos fortes do estudo

Os pontos fortes podem ser resumidos da seguinte forma:

1. Ineditismo no Contexto Brasileiro: O estudo aborda uma população brasileira sendo realizado em instituições renomadas da região de Caxias do Sul. Dada a escassez de pesquisas robustas sobre a FC no cenário da Insuficiência Cardíaca com

Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr) no contexto brasileiro, o estudo contribui significativamente para o campo.

2. Delineamento Prospectivo com Amostra Probabilística: Ao utilizar um design prospectivo, o estudo permite um acompanhamento mais preciso e controlado dos participantes. Além disso, o uso de uma amostra probabilística de 140 pacientes fortalece a validade externa dos resultados, tornando-os mais generalizáveis para a população.

3. Rigor Estatístico: O estudo emprega uma variedade de métodos estatísticos avançados, como MANOVA, ICC, *bootstrapping* e análise de concordância de *Bland-Altman*. Isso não apenas enriquece a análise, mas também fortalece a confiabilidade e validade dos resultados.

Limitações do estudo

1. Viés de Seleção de Participantes: A pesquisa foi conduzida em um único centro, o que pode introduzir um viés de seleção, limitando a generalização dos resultados para populações mais diversas. A amostra pode não ser representativa de todos os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), o que pode afetar a aplicabilidade das conclusões.

2. Desenho Transversal: O caráter transversal do estudo impede a avaliação longitudinal dos pacientes e, portanto, a análise de desfechos a longo prazo. Isso limita a capacidade de estabelecer relações causais entre a frequência cardíaca e os desfechos clínicos, tornando os resultados mais descritivos do que conclusivos.

3. Ausência de Análise de Desfechos: Dada a natureza transversal e o desenho de curto prazo, o estudo não pôde avaliar como as variações na frequência cardíaca se relacionam com desfechos clínicos relevantes. Essa ausência de dados longitudinais torna difícil afirmar se o controle eficaz da frequência cardíaca se traduz em melhorias nos desfechos clínicos para os pacientes com ICFEr.

CONCLUSÃO

A avaliação da FC através do ECG de repouso em pacientes com ICfEr provou de modo geral, ser um método preciso e confiável, corroborando seu uso generalizado na prática clínica. Esta eficácia aponta para o ECG de repouso como uma alternativa viável ao Holter de 24 horas, especialmente quando métodos mais prolongados são impraticáveis ou indisponíveis. Contudo, a concordância é subótima em um terço dos pacientes com FC de repouso < 70 bpm, onde um tratamento mais intensivo com medicações redutoras da FC poderia ser empregado. A importância de nossos achados é que pode existir um controle inadequado da FC ao longo do dia, apesar da FC em repouso ser < 70 bpm. A monitorização prolongada da FC pode identificar esses pacientes, permitindo um cuidado mais assíduo. A realização de um estudo prospectivo e multicêntrico comparando o ECG de repouso com o *Holter* de 24 horas seria um passo importante para solidificar essas conclusões na população de pacientes com ICfEr. Tal estudo poderia oferecer uma visão mais abrangente e confirmar a relevância clínica desses métodos de avaliação da FC. Em resumo, nossos achados sustentam o valor do ECG de repouso como uma ferramenta eficaz para o monitoramento da FC, com potencial de otimização de recursos e maior conforto para o paciente, além de identificarmos um subgrupo no qual o *Holter* deveria ser considerado. Investigações adicionais são necessárias para reforçar essas conclusões.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de mestrado de Fábio Eduardo Camazzola pela Universidade de Caxias do Sul (UCS).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Camazzola FE, Selistre LS; Obtenção de dados: Camazzola FE, Maggi ACG, Souza FF, Chen V, Cardoso AS, Massuti R, Zortea T; Análise e interpretação dos dados: Camazzola FE, Selistre LS, Schwartzmann PV; Análise estatística: Camazzola FE, Selistre LS; Obtenção de financiamento: Camazzola FE; Redação do manuscrito: Camazzola FE, Selistre LS, Schwartzmann PV, Massuti R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Camazzola FE, Selistre LS, Schwartzmann PV, Massuti R, Sadedotti M.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCD, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. ABC [Internet]. 2018 [citado 7 de setembro de 2023]; Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001500436
2. da Silva RMFL, Borges ASR, Silva NP, Resende ES, Tse G, Liu T, et al. How Heart Rate Should Be Controlled in Patients with Atherosclerosis and Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep.* 17 de setembro de 2018;20(11):54.
3. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart Rate and Cardiac Rhythm Relationships With Bisoprolol Benefit in Chronic Heart Failure in CIBIS II Trial.
4. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarsen Å, Egstrup K, Elkayam U, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? *Journal of the American College of Cardiology.* janeiro de 2005;45(2):252–9.
5. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Komajda M, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *European Heart Journal.* 2005;26(21):2259–68.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* setembro de 2010;376(9744):875–85.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* setembro de 2008;372(9641):807–16.
8. Moreno IB, Carlo CHD, Pereira-Barretto AC. Optimized Treatment and Heart Rate Reduction in Chronic Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2013 [citado 7 de setembro de 2023]; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130201>
9. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Internet]. [citado 22 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063>.

10. Hamadou B, Boombhi J, Foka A, Amougou s, Mfeukeu Kuate L, Nganou-Gnindjio C, et al. Resting Heart Rate and Associated Factors in Patients with Chronic Heart Failure in Cameroon: A Cross-sectional Study in Sub-saharan Africa. *Cardiology and Cardiovascular Research*. 1º de janeiro de 2020;4:1–4.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 21 de setembro de 2021;42(36):3599–726.
12. Carlson N, Dixen U, Marott JL, Jensen MT, Jensen GB. Predictive value of casual ECG-based resting heart rate compared with resting heart rate obtained from Holter recording. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1º de março de 2014;74(2):163–9.
13. Böhm M, Borer JS, Camm J, Ford I, Lloyd SM, Komajda M, et al. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):518–26.
14. Pastor-Pérez FJ, Manzano-Fernández S, Goya-Esteban R, Pascual-Figal DA, Bravo IPG, Barquero-Pérez O, et al. Heart rate control in chronic heart failure: resting versus mean heart rate with prolonged ambulatory ECG recording. *Int J Cardiol*. 10 de dezembro de 2013;170(2):e45-47.
15. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, et al. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*. 1º de abril de 2019;280:184–9.
16. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 11 de setembro de 2010;376(9744):886–94.
17. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 26 de maio de 2021 [citado 25 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://abccardiologia.org/article/atualizacao-de-topicos-emergentes-da-diretriz-brasileira-de-insuficiencia-cardiaca-2021/>
18. Moran D, Buckley A, Daly K, Meaney B, Curtin R, O’Neill JO, et al. Heart rate awareness in patients with chronic stable heart failure. A multi-center observational study. *International Journal of Cardiology*. dezembro de 2014;177(2):380–4.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A pergunta de pesquisa deste trabalho surgiu na prática diária no atendimento de pacientes com insuficiência cardíaca no consultório de cardiologia. A mensuração da frequência cardíaca através de um método simples, amplamente disponível e barato como o eletrocardiograma de repouso seria confiável para definirmos a estratégia de tratamento de uma doença tão grave? A resposta que encontramos é que sim, o ECG de repouso tem um excelente desempenho quando comparado com uma avaliação da FC prolongada e mais complexa realizada com o *Holter* 24h. Estamos autorizados a continuar empregando o ECG de repouso como parâmetro na avaliação da FC para a maioria dos pacientes com ICFEr e ritmo sinusal. Esse achado tem importante impacto do ponto prático e financeiro, com economia de recursos. Entretanto, também conseguimos identificar um grupo de pacientes no qual a monitorização prolongada com o *Holter* poderia ser empregada, no caso os pacientes com FC de repouso menor que 70 bpm e que persistem sintomáticos.

Os resultados geraram preocupação pela observação de que grande parcela dos pacientes não está com a FC no alvo terapêutico proposto pelas diretrizes atuais do tratamento da ICFEr. Apenas 30% dos pacientes estavam com FC de repouso < 70 bpm no momento da avaliação. A utilização de subdoses de betabloqueadores e o não emprego de terapias adicionais no controle da FC foram fatores importantes a serem considerados. Outra explicação para esse achado é o fato da maioria dos pacientes serem do Sistema Único de Saúde (SUS) onde a dificuldade do acesso a consultas com especialistas e as próprias medicações deve ser considerado. Aproximadamente metade dos pacientes haviam sido hospitalizados nos últimos 6 meses, muitos, portanto em fase de ajuste medicamentoso, o que também pode contribuir com os achados. A partir dessas considerações, devem ser implementados programas de educação continuada para profissionais da saúde, pacientes e familiares com intuito de esclarecimento sobre a gravidade da doença e a importância da utilização das medicações com impacto prognóstico em doses alvo e busca pelas metas terapêuticas.