

Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica

Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability

Luiz Carlos Marques VANDERLEI¹, Carlos Marcelo PASTRE¹, Rosângela Akemi HOSHI², Tatiana Dias de CARVALHO², Moacir Fernandes de GODOY³

RBCCV 44205-1078

Resumo

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto patológicas. Dentre as técnicas utilizadas para sua avaliação, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem emergido como uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico. A VFC descreve as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), assim como oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas. Trata-se de uma medida que pode ser utilizada para avaliar a modulação do SNA sob condições fisiológicas, tais como em situações de vigília e sono, diferentes posições do corpo, treinamento físico, e também em condições patológicas. Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Uma alta variabilidade na frequência cardíaca é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes, enquanto que, baixa variabilidade é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, implicando a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo. Diante da sua importância como um marcador que reflete a atividade do SNA sobre o nódulo sinusal e como uma

ferramenta clínica para avaliar e identificar comprometimentos na saúde, este artigo revisa aspectos conceituais da VFC, dispositivos de mensuração, métodos de filtragem, índices utilizados para análise da VFC, limitações de utilização e aplicações clínicas da VFC.

Descritores: Sistema nervoso autônomo. Frequência cardíaca. Sistema nervoso parassimpático. Sistema nervoso simpático.

Abstract

Autonomic nervous system (ANS) plays an important role in the regulation of the physiological processes of the human organism during normal and pathological conditions. Among the techniques used in its evaluation, the heart rate variability (HRV) has arising as a simple and non-invasive measure of the autonomic impulses, representing one of the most promising quantitative markers of the autonomic balance. The HRV describes the oscillations in the interval between consecutive heart beats (RR interval), as well as the oscillations between consecutive instantaneous heart rates. It is a measure that can be used to assess the ANS modulation under physiological conditions, such as wakefulness and sleep conditions, different body positions, physical training and also pathological conditions. Changes in the HRV patterns

1. Doutor, Professor Assistente Doutor da Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/UNESP - Presidente Prudente - São Paulo, Departamento de Fisioterapia.
2. Graduação em Fisioterapia; Mestranda do Curso de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia - Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/UNESP - Presidente Prudente - São Paulo.
3. Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - São José do Rio Preto - São Paulo, Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular.

UNESP - Campus de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil, e na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luiz Carlos Marques Vanderlei. Rua Bela Vista, 822 - Cidade Jardim - Presidente Prudente, SP, Brasil. CEP 19023-440.

E-mail: vanderle@fct.unesp.br

provide a sensible and advanced indicator of health involvements. Higher HRV is a signal of good adaptation and characterizes a health person with efficient autonomic mechanisms, while lower HRV is frequently an indicator of abnormal and insufficient adaptation of the autonomic nervous system, provoking poor patient's physiological function. Because of its importance as a marker that reflects the ANS activity on the sinus node and as a clinical

instrument to assess and identify health involvements, this study reviews conceptual aspects of the HRV, measurement devices, filtering methods, indexes used in the HRV analyses, limitations in the use and clinical applications of the HRV.

Descriptors: Autonomic nervous system. Heart rate. Parasympathetic nervous system. Sympathetic nervous system.

INTRODUÇÃO

O controle do sistema cardiovascular é realizado, em parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular [1].

A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações que partem, dentre outros, dos barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador [2,3].

Este controle neural está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC) e atividade reflexa barorreceptora [1]. A partir das informações aferentes, por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a FC, adaptando-a às necessidades de cada momento. O aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto que, a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal [1,4,5].

O coração não é um metrônomo e seus batimentos não possuem a regularidade de um relógio, portanto, alterações na FC, definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças [1,4,6-8].

De forma geral, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal, sendo uma medida não-invasiva, que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças [1,9,10]. A Figura 1 mostra tacogramas de frequências obtidos a partir dos intervalos RR de um adulto jovem normal e de um recém-nascido

normal. Observa-se que a VFC está bem menor no recém-nascido.

A VFC vem sendo estudada há vários anos, sendo cada vez maior o interesse pela compreensão de seus mecanismos e de sua utilidade clínica em doenças. Historicamente, seu interesse clínico surgiu em 1965, quando Hon e Lee demonstraram uma aplicação clínica bem definida da VFC na área de monitorização do sofrimento fetal. Em 1977, Wolf et al. mostraram associação entre VFC diminuída e maior risco de mortalidade após infarto agudo do miocárdio e Kleiger et al., em 1987, confirmaram que a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade após infarto agudo do miocárdio [11].

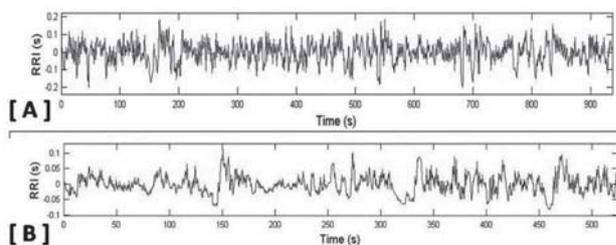


Fig. 1 – Tacograma de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A variabilidade da frequência cardíaca no painel B está bem menor do que no painel A

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico [10].

A ampla possibilidade de uso e a facilidade para aquisição de dados caracterizam esse recurso. Destaca-se também que a apresentação de informações atuais referentes à VFC como conceitos, modelos de análise, formas de interpretação de resultados e aplicabilidade clínica, constitui um auxílio tanto para pesquisadores, quanto para

clínicos que atuam nas diversas áreas da saúde. Dessa forma, no sentido de inserir elementos na literatura referentes a uma técnica não-invasiva, de fácil utilização e abrangente, entendeu-se como adequado empreender investigação sobre o tema.

DISPOSITIVOS DE MENSURAÇÃO

A excitação cardíaca inicia-se com um impulso gerado no nódulo sinusal, o qual é distribuído pelos átrios, resultando na despolarização atrial, que é representada no eletrocardiograma (ECG) pela onda P. Este impulso é conduzido aos ventrículos por meio do nódulo atrioventricular e distribuído pelas fibras de Purkinje, resultando na despolarização dos ventrículos, a qual no ECG é representada pelas ondas Q, R e S, formando o complexo QRS. A repolarização ventricular é representada pela onda T [12]. Os índices de VFC são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R, as quais podem ser captadas por instrumentos como eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardiofrequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo [1,4].

Um dos conversores analógicos digitais disponíveis é o Powerlab, um instrumento usado para monitoração multimodal de biosinais, considerado o padrão-ouro para mensuração de ECG de alta fidelidade, cujos sinais captados são transferidos para um computador, salvos e analisados após filtragem [13].

O ECG e o conversor analógico digital utilizados para análise da VFC, além de apresentarem alto custo, dificultam a aplicabilidade em situações externas ao ambiente laboratorial, como em condições de treinamento físico [14-16].

Os cardiofrequencímetros solucionaram essas dificuldades, já que são mais acessíveis tanto em relação ao custo quanto à praticidade [17]. Um modelo com tais características é o frequencímetro Polar S810 que, segundo Kingsley et al. [15], apresentou boa acurácia nos registros em exercícios de baixa intensidade, quando comparado aos do eletrocardiograma ambulatorial, o que foi também observado por Gamelin et al. [14], em estudo comparando os dados obtidos pelo ECG e pelo Polar S810, tanto em situações de exercício quanto de repouso.

Neste dispositivo, uma cinta com eletrodos, posicionada no tórax do avaliado, capta os impulsos elétricos do coração e os transmite por um campo eletromagnético ao monitor. O sinal captado é enviado por uma interface ao *software* Polar Precision Performance. Neste equipamento, as unidades de tempo são fixadas em 1ms e as amostras dos intervalos RR são coletadas a uma frequência de 1000 Hz [1,18-21].

MÉTODOS DE FILTRAGEM

A presença de batimentos ectópicos prematuros ou artefatos interfere na análise da VFC, comprometendo a

confiabilidade dos índices obtidos, se eles não forem removidos [21-23]. Os métodos de filtragem são capazes de detectar intervalos RR anormais e corrigi-los [24].

A maioria dos textos selecionados para elaboração deste manuscrito não aborda com detalhes os procedimentos adotados para filtragem. Contudo, apesar da escassez de informações, alguns autores descrevem a metodologia utilizada.

No estudo de Thuraisingham [22], o método adotado para remover os artefatos foi um filtro de rejeição de impulsos que se mostrou efetivo para esse fim. Já Godoy et al. [23] utilizaram o Polar S810 para a coleta dos intervalos RR e realizaram filtragem em duas etapas, uma digital por meio do próprio *software* do equipamento e outra manual, caracterizada pela inspeção visual dos intervalos RR e exclusão de intervalos anormais. Neste trabalho, somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo.

ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não-lineares podem ser utilizados [1].

Métodos lineares

Os métodos lineares são divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo, realizada por meio de índices estatísticos e geométricos, e análise no domínio da frequência.

Para a análise da VFC no domínio do tempo, assim denominada por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos [9,25].

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação de intervalos RR correspondentes em qualquer ponto no tempo, são [1,10,26-29]:

- a) SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- b) SDANN - Representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- c) SDNNi - É a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos, expresso em ms;
- d) rMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms;

e) pNN50 - Representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

Os índices SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permitem distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal [28,29]. Já os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática [1,10,26,27], pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes [25].

Outra possibilidade de processar intervalos RR no domínio do tempo é a partir de métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou Plot de Poincaré) os mais conhecidos. Os métodos geométricos apresentam os intervalos RR em padrões geométricos e várias aproximações são usadas para derivar as medidas de VFC a partir delas [1,4].

O índice triangular é calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, o qual mostra, no eixo horizontal (eixo x), o comprimento dos intervalos RR e, no eixo vertical (eixo y), a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo e a largura da base deste triângulo expressa a variabilidade dos intervalos RR. O índice triangular (correspondente à base do triângulo) pode ser calculado dividindo-se a área (corresponde ao número total de intervalos RR utilizados para construir a figura) e a altura (corresponde ao número de intervalos RR com frequência modal) do triângulo [4,25,30].

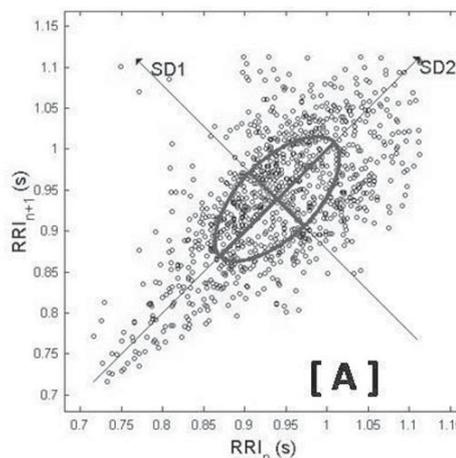
Este índice tem uma íntima correlação com o desvio padrão de todos os intervalos RR e não sofre a influência dos batimentos ectópicos e artefatos, pois os mesmos ficam fora do triângulo [4].

O plot de Poincaré é um método geométrico para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e definem um ponto no plot [17,31-34]. A Figura 2 mostra o plot de Poincaré de um adulto jovem normal e de um recém-nascido normal. A Figura 2 mostra o plot de Poincaré de um adulto jovem normal e de um recém-nascido normal.

A análise do plot de Poincaré pode ser feita de forma qualitativa (visual), por meio da avaliação da figura formada pelo seu atrator, a qual é útil para mostrar o grau de complexidade dos intervalos RR [35], ou quantitativa, por meio do ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, de onde se obtém três índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2 [17].

O SD1 representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento; o SD2 representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração; a relação de ambos (SD1/SD2) mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR [4,14].

Poincare Plot* SD1 = 47.3 ms ↔ (Short-term HRV)
SD2 = 98.8 ms ↔ (Long-term HRV)



Poincare Plot* SD1 = 18.8 ms ↔ (Short-term HRV)
SD2 = 53.4 ms ↔ (Long-term HRV)

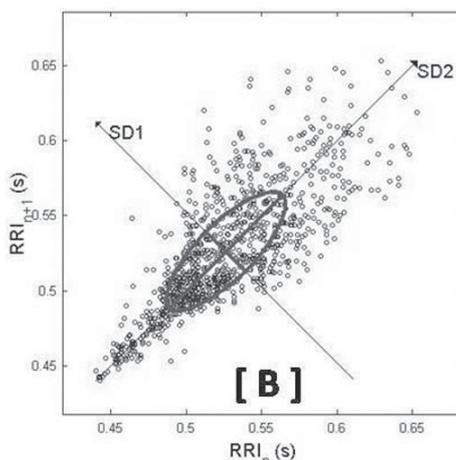


Fig. 2 – Gráfico de Poincaré de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A dispersão tanto de curto (SD1) quanto de longo prazo (SD2) no painel B está menor do que no painel A

A análise qualitativa (visual) do plot de Poincaré é feita por meio da análise das figuras formadas pelo atrator do plot, as quais foram descritas por Tulppo et al. [36] que as classificaram como:

- 1) Figura com característica de um cometa, na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR batimento a batimento é observado com aumento nos intervalos RR, característica de um plot normal;
- 2) Figura com característica de um torpedo, com pequena dispersão global batimento a batimento (SD1) e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo;

3) Figura complexa ou parabólica, na qual duas ou mais extremidades distintas são separadas do corpo principal do plot, com pelo menos três pontos incluídos em cada extremidade.

Outro método linear é o domínio da frequência, sendo a densidade de potência espectral a mais utilizada atualmente, quando se trata de estudos com indivíduos em condições de repouso [17]. Exemplos da análise no domínio da frequência podem ser visualizados na Figura 3.

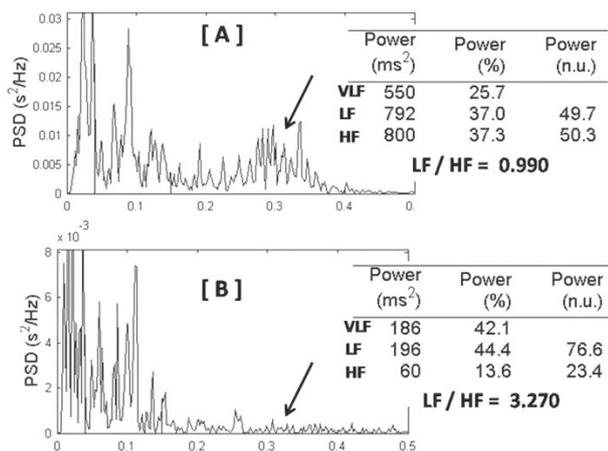


Fig. 3 – Análise espectral de frequências (Fast Fourier Transform) de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). O componente de alta frequência (HF) está proporcionalmente bem mais reduzido no recém-nascido (setas) assim como a potência total

Esta análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais são [4,7,23,29,37-42]:

a) Componente de alta frequência (*High Frequency* - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;

b) Componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

c) Componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) - Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico [23,29].

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração [29].

Para obtenção dos índices espectrais, o tacograma de

frequência sofre processamento matemático, gerando um tacograma, gráfico que expressa a variação dos intervalos RR em função do tempo. O tacograma contém um sinal aparentemente periódico que oscila no tempo e que é processado por algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT) ou modelos auto-regressivos (AR) [1].

O método FFT é utilizado para obter uma estimativa de potência espectral da VFC durante fases estacionárias do experimento com a finalidade de permitir comparações entre os resultados de estudos. Possibilita que o sinal do tacograma seja recuperado mesmo após a transformação pela FFT, o que demonstra a objetividade da técnica, uma vez que informações não são perdidas durante o processo. A facilidade de aplicação desse método e a boa apresentação gráfica são as principais razões para sua maior utilização [1].

No modelo AR, a estimativa dos parâmetros pode ser feita facilmente pela resolução de equações lineares. Dessa maneira, os componentes espectrais podem ser distinguidos independentemente de bandas de frequência pré-selecionadas e a potência contida nos picos pode ser calculada sem a necessidade de bandas espectrais pré-definidas [1,43].

A normalização dos dados da análise espectral pode ser utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de VLF. Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100 [9,44,45].

Para análise dos índices de VFC por meio de métodos lineares vários *softwares* podem ser utilizados, dentre ele o *software HRV analysis* [28], o qual pode ser obtido gratuitamente pela Internet.

Métodos não-lineares

O comportamento não-linear é o que predomina nos sistemas humanos, em razão de sua natureza dinâmica complexa, a qual não pode ser descrita adequadamente por métodos lineares. A teoria do Caos descreve elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis às condições iniciais, dificilmente se repetem, mas apesar de tudo são determinísticos [23].

As teorias dos sistemas não-lineares têm sido progressivamente aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos fenômenos biológicos. Esses parâmetros têm se mostrado bons preditores de morbimortalidade no âmbito clínico, apesar da necessidade de aprofundamento científico, com amostras expressivas e acompanhamento prolongado. Tais estudos poderão ser úteis na investigação e no tratamento de cardiopatias [23].

Dentre os métodos não-lineares utilizados para análise da VFC, podemos citar: análise de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e o expoente de Lyapunov [4,23,29].

Os registros para análises dos índices de VFC por meio de métodos lineares podem ser obtidos em curtos períodos (2, 5, 15 minutos) ou em longos períodos (24 horas), o que é mais comum na prática clínica [25], sendo que um mínimo de 256 intervalos RR é recomendado para esta análise [7,9]. Em seus experimentos, para análise de índices lineares de VFC, Seiler et al. [18], Brown & Brown [46] e Parekh & Lee [47] descartaram períodos iniciais de captação, nos quais ocorrem muitas oscilações e o sistema não se encontra em estado de estabilidade.

Para análise dos índices no domínio do caos, um número maior de intervalos RR é recomendado. Godoy et al. [23] utilizaram uma quantidade de 1000 intervalos RR consecutivos para análise.

LIMITAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Além de fatores como batimentos ectópicos e artefatos [22], outras condições, como transplantes cardíacos, presença de arritmias e marcapassos, produzem intervalos RR inadequados para avaliação da VFC, limitando o uso dessa ferramenta nessas condições.

Nos pacientes transplantados, o controle do coração denervado é feito em função do retorno venoso, da estimulação de receptores atriais, do estiramento atrial e de hormônios e outras substâncias presentes no sistema circulatório [48-51], o que indica que a análise da VFC não representa a modulação do coração pelo SNA.

Os marcapassos cardíacos artificiais são dispositivos eletrônicos de estimulação multiprogramável capazes de substituir impulsos elétricos e/ou ritmos ectópicos, para se obter atividade elétrica cardíaca a mais fisiológica possível [52]. Uma vez que sujeitos portadores de marcapasso podem ter a sua frequência cardíaca modulada por estes equipamentos, a análise de VFC também não refletirá a modulação autonômica do coração, limitando seu uso nessa condição.

Condição também limitante para a análise da VFC é a presença de bloqueio atrioventricular, pois o impulso não é conduzido ao ventrículo de forma adequada, impossibilitando a análise dos intervalos RR [53].

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Atualmente, os índices de VFC têm sido utilizados para compreensão de diversas condições, como: doença arterial coronariana [54-57], miocardiopatia [26,58], hipertensão arterial [29,59-61], infarto do miocárdio [62-64], morte súbita [65], doença pulmonar obstrutiva crônica [2,66,67], insuficiência renal [68], insuficiência cardíaca [69], diabetes [70], acidente vascular cerebral [71], doença de Alzheimer [72], leucemia [73], apnéia obstrutiva do sono [74], epilepsia [75], enxaqueca [76], entre outras.

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde [10].

Em doenças como hipertensão arterial [29,59-61], infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana [29] e aterosclerose [56] os índices de VFC encontram-se reduzidos. Menezes Jr et al. [60] encontraram diminuição da VFC em hipertensos, quando comparados a normotensos, ao analisar os índices SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, LF/HF, provavelmente por uma hiperatividade simpática. Diminuição da VFC pós-IAM também foi encontrada por diversos trabalhos, como apresentado por Pecyna [63] em artigo de revisão.

Na cardiomiopatia hipertrófica, supõe-se que a captação neuronal de norepinefrina esteja comprometida em função de uma diminuição da densidade de receptores beta [26]. Estudos utilizando índices de VFC em doenças cardiovasculares podem ser visualizados no Quadro 1.

A avaliação da VFC também tem sido bastante utilizada com objetivo de diagnosticar tanto desordens fisiológicas como psicológicas [77]. Em medicina do esporte, por exemplo, é geralmente utilizada para avaliar as adaptações relacionadas com treinamento de resistência [78] e exercício [17-19,29,38].

A diferença na VFC entre indivíduos treinados e não treinados tem sido amplamente investigada. Tanto as variáveis no domínio do tempo como no domínio da frequência estão mais altas em indivíduos treinados comparados a sedentários, indicando que a VFC é mais alta nesses indivíduos [16].

A prática regular de atividade física tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal devido às adaptações fisiológicas ocorridas pelo aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta [29]. Assim, a elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares [17].

Novais et al. [29], avaliando os índices RMSSD, VLF, LF, HF, não encontraram diferenças significantes durante o repouso entre homens saudáveis sedentários e pacientes com HA e IAM ativos, sugerindo efeito da atividade física sobre a modulação autonômica desses doentes. Tal efeito também foi proposto por Takahashi et al. [55], ao analisarem o índice RMSSD em repouso de coronariopatas ativos e indivíduos saudáveis, em que diferenças significantes também não foram encontradas.

Além disso, esses índices também permitem verificar a influência de fatores como idade [4,7,37,79,80], sexo [81-83] e exercício [17-19,29,38] sobre o controle autonômico. O Quadro 2 mostra estudos utilizando a VFC em diversas condições fisiológicas e patológicas.

Quadro 1. Estudos utilizando comparativamente a VFC em doenças cardiovasculares.

Autores	Ano	Doença	Índices avaliados	Conclusões
Reis et al. [64]	1998	IAM	Artigo de revisão	O poder preditivo positivo de métodos não-invasivos normalmente é baixo, sustentando a utilização de outros recursos na estratificação do risco pós-IAM
Carnethon et al. [56]	2002	DAC	SDNN, HF	A VFC pode ser usada para identificar diferenças no balanço autonômico cardíaco de adultos saudáveis
Novais et al. [29]	2004	HA	RMSSD, VLF, LF, HF	Sem diferenças durante o repouso, entre indivíduos saudáveis e ativos com IAM e HA
Menezes et al. [60]	2004	HA	SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, LF/HF	A VFC está diminuída em hipertensos, quando comparados a normotensos
Terathongkum et al. [61]	2004	HA	Artigo de revisão	A diminuição da VFC é preditor independente de HA em pacientes
Takahashi et al. [55]	2005	DAC	RMSSD	Não foram encontradas diferenças significantes nos índices de VFC de homens saudáveis sedentários e coronariopatas ativos
Bittencourt et al. [26]	2005	CMH	RMSSD, pNN50, HF	Houve aumento significativo da modulação parassimpática durante respiração controlada associada ao teste de inclinação nos pacientes
Pecyna [63]	2006	IAM	Índices no domínio do tempo e da frequência	A VFC está diminuída em pacientes pós-IAM
Carney et al. [54]	2007	DAC	HF, LF, VLF	Foi encontrada correlação moderada entre fatores inflamatórios e VFC de coronariopatas deprimidos
Limongelli et al. [58]	2007	CMH	SDNN, pNN50, RMSSD, LF, HF, LF/HF	A principal implicação clínica é o baixo valor preditivo da VFC na estratificação de risco de crianças e jovens com CMH
Karas et al. [59]	2008	HA	LF, HF, LF/HF	Observou-se redução das respostas hemodinâmicas (PAS e PAD) e simpáticas (LF) de idosos hipertensos
Larosa et al. [62]	2008	IAM	SDNN, domínio da frequência	A VFC está diminuída em pacientes com IAM

IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; HA: hipertensão arterial; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Quadro 2. Estudos utilizando comparativamente a VFC em diversas condições.

Autores	Ano	Condição	Índices avaliados	Conclusões
Paschoal et al. [2]	2002	DPOC	SDNN	Com a evolução os pacientes tendem a apresentar redução da VFC
Javorka et al. [38]	2002	Recuperação pós-exercício	SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF	A cardiodesaceleração pós-exercício está relacionada à recuperação imediata, confirmando a contribuição parassimpática nesta fase
Catai et al.[7]	2002	Treinamento aeróbio em homens jovens e de meia idade	LF, HF, LF/HF	A predominância vagal durante o sono é reduzida com o aumento da idade. A bradicardia em repouso induzida pela manobra postural ativa sugere que a adaptação está mais relacionada a mudanças intrínsecas no nódulo sinusal que pela modulação vagal
Weerapong et al. [41]	2005	Efeitos da massagem esportiva	Revisão	Evidências de que aumente a atividade parassimpática e a VFC. Ocorre aumento de substâncias relaxantes, como as endorfinas
Mello et al. [37]	2005	Idade e atividade física	RMSSD, LF, HF, LF/HF	O avançar da idade reduz a VFC. Entretanto, atividade física regular possivelmente afeta a atividade vagal no coração e consequentemente atenua os efeitos da idade
Paschoal et al. [72]	2006	Diferentes faixas etárias	RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF	A análise da VFC é uma importante ferramenta de investigação da função autonômica cardíaca relacionada ao aumento da idade
Sin DD et al. [66]	2007	DPOC	SDNN, SDANN, RMSSD, TINN	Aplicação noturna de ventilação mecânica não invasiva durante três meses pode melhorar a VFC de pacientes com DPOC estável
Kudaiberdieva et al. [65]	2007	Morte súbita	Artigo de revisão	O valor preditivo positivo para morte súbita cardíaca permanece baixo, exigindo a combinação de outros marcadores
Lopes et al. [71]	2007	Idade e treinamento de força	SDNN, pNN50, RMSSD	O aumento da idade provoca alteração na modulação autonômica sobre o nodo sinusal, diminuindo a VFC em indivíduos de meia-idade. O treinamento físico estudado não modificou a VFC
Neves et al. [73]	2007	Mulheres pós-menopausa sob terapia de estrogênio	SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF	Terapia com estrogênio parece atenuar o processo de redução da VFC com o aumento da idade, promovendo redução na atividade simpática sobre o coração
Furuland et al. [68]	2008	Insuficiência Renal	SDNN,LF	Doentes renais crônicos não submetidos a diálise apresentam reduzida VFC

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VFC: variabilidade da frequência cardíaca

Lopes et al. [79] e Pachoal et al. [80] observaram que o processo de envelhecimento causa uma depleção do tônus vagal e conseqüente aumento da atividade simpática, portanto indivíduos mais velhos possuem uma VFC mais reduzida. Em 2006, Rajendra Acharya et al. [4] observaram que a VFC é menor com a idade e que a variação é maior em mulheres. Melo et al. [37], em estudo relacionando os efeitos da idade e exercício, mostraram que a prática de exercício pode atenuar esses efeitos.

Ribeiro et al. [82] e Mercurio et al. [83] propõem que depressão dos níveis hormonais de estrogênio, ocorrida durante a menopausa, pode ser a responsável pela redução da VFC em mulheres idosas. Contudo, em estudo feito por Neves et al. [81] foram observadas maior modulação vagal e menor simpática em mulheres, quando comparadas aos homens de mesma idade, sugerindo que diferenças relacionadas ao gênero não se devem apenas aos níveis hormonais de estrogênio.

Apesar da larga utilização da análise da VFC na compreensão dos fenômenos envolvidos com o SNA em condições normais e patológicas, estudos relacionados a sua utilização na prática clínica ainda são escassos. Contudo, alguns trabalhos têm demonstrado o grande potencial que a análise da VFC pode ter na prática clínica.

Godoy et al. [23], utilizando índices de VFC no domínio do caos, mostraram que estes índices podem ser utilizados para prever morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Pacientes com índices de VFC que mostraram redução no comportamento caótico apresentaram aumento nas taxas de morbidade e mortalidade. Os autores relatam que a análise de índices de VFC pode ser uma nova abordagem na prática clínica como ferramenta de prognóstico na avaliação pré-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Meyerfeldt et al. [84] avaliaram se alterações da VFC poderiam servir como sinais indicativos precoces de taquicardia ventricular e predizer taquicardia ventricular de baixa ou de alta frequência em pacientes com cardioversores-desfibriladores implantáveis. Os autores analisaram séries temporais de intervalos RR armazenados no dispositivo e que haviam acontecido imediatamente antes do episódio de fibrilação e compararam a um período de controle sem taquiarritmia em 63 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica. A comparação destas séries mostrou que os pacientes apresentaram baixa VFC antes da ocorrência dos episódios de taquicardia ventricular, o que poderá permitir a construção de dispositivos com algoritmos para detecção precoce de arritmias.

Índices de VFC têm sido também utilizados como ferramenta de prognóstico para mortalidade entre pacientes com infarto agudo do miocárdio e função

sistólica ventricular esquerda deprimida [85,86] e na caracterização de um grande número de condições mórbidas, sugerindo que a Variabilidade da Frequência Cardíaca possa ser um possível marcador da perda da homeostase.

CONCLUSÃO

A VFC vem ganhando importância atualmente como ferramenta de avaliação do SNA, o qual tem um importante papel na manutenção da homeostase. Sua utilização é diversificada e se firma, conforme o exposto, como preditor das funções internas do organismo, tanto em condições normais quanto patológicas. A ampla possibilidade de uso, o custo-benefício com a aplicação da técnica e a facilidade para aquisição de dados fazem da VFC uma opção interessante para interpretações do funcionamento do SNA e uma ferramenta clínica promissora para avaliar e identificar comprometimentos na saúde.

REFERÊNCIAS

1. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919.
2. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Ciênc Med.* 2002;11(1):27-37.
3. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE 4th, et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 2):H709-18.
4. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
5. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Controle autonômico cardíaco durante a execução de atividade física dinâmica de baixa intensidade *Rev Soc Cardiol.* 2003;13(5 supl A):1-11.
6. Santos MDB, Moraes FR, Marães VRFS, Sakabe DI, Takahashi ACM, Oliveira L, et al. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia-idade. *Rev Soc Cardiol.* 2003;13(3 supl A):15-24.

7. Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silva E, Golfetti R, et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep in cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(6):741-52.
8. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000;117(1):205-25.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
10. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):1-14.
11. Barros VCV, Brito MR. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca no paciente após infarto agudo do miocárdio. *Rev Soc Mineira de Cardiol.* [Citado 2005 fev 02]; 5(1). Disponível em: <http://www.bibliomed.com.br/lib/showdoc.cfm?LibDocID=13320&ReturnCatID=14138&action=full>
12. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;94(3):265-319.
13. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Muck-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res.* 2003;13(2):99-102.
14. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
15. Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med.* 2005;26(1):39-44.
16. Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med.* 2003;33(7):518-38.
17. Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(1):22-7.
18. Seiler S, Haugen O, Kuffel E. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1366-73.
19. Bosquet L, Gamelin FX, Berthoin S. Is aerobic endurance a determinant of cardiac autonomic regulation? *Eur J Appl Physiol.* 2007;100(3):363-9.
20. Gouloupoulou S, Heffernan KS, Fernhall B, Yates G, Baxter-Jones AD, Unnithan VB. Heart rate variability during recovery from a Wingate test in adolescent males. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):875-81.
21. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J.* 2004;147(5):e21.
22. Thuraisingham RA. Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of RR intervals. *Comput Methods Programs Biomed.* 2006;83(1):78-82.
23. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
24. Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;6:3937-40.
25. Rassi Jr. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol.* 8 ed., 2000. [Citado 2005 fev 25]. Disponível em: www.cardios.com.br/jornal-01/tese%20completa.htm
26. Bittencourt MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):388-96.
27. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens.* 2005;12(1):14-20.
28. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
29. Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.
30. Rocha RM, Albuquerque DC, Albanesi Filho FM. Variabilidade da frequência cardíaca e ritmo circadiano em pacientes com angina estável. *Rev Socerj.* 2005;18(4):429-42.
31. Smith AL, Reynolds KJ, Owen H. Correlated Poincaré indices for measuring heart rate variability. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2007;30(4):336-41.
32. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(2):72-80.

33. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):250-5.
34. Penttilä J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, et al. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol.* 2001;21(3):365-76.
35. De Vito G, Galloway SD, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJ. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002;22(1):32-8.
36. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 2):H424-9.
37. Melo RC, Santos MD, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1331-8.
38. Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(8):991-1000.
39. Chua KC, Chandran V, Acharya UR, Lim CM. Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *J Med Eng Technol.* 2008;32(2):145-55.
40. Martinelli FS, Chacon-Mikahil MP, Martins LE, Lima-Filho EC, Golfetti R, Paschoal MA, et al. Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(4):639-47.
41. Middleton N, De Vito G. Cardiovascular autonomic control in endurance-trained and sedentary young women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(2):83-9.
42. Hedelin R, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(8):1394-8.
43. Martinmäki K, Rusko H. Time-frequency analysis of heart rate variability during immediate recovery from low and high intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(3):353-60.
44. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-92.
45. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation.* 1986;59(2):178-93.
46. Brown SJ, Brown JA. Resting and postexercise cardiac autonomic control in trained masters athletes. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):23-9.
47. Parekh A, Lee CM. Heart rate variability after isocaloric exercise bouts of different intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(4):599-605.
48. Guimarães GV, D'Avila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N, Bocchi EA. Reabilitação física no transplante de coração. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10(5):408-11.
49. Beckers F, Ramaekers D, Van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J, Van de Werf F, et al. Association between restoration of autonomic modulation in the native sinus node and hemodynamic improvement after cardiac transplantation. *Transplantation.* 2002;73(10):1614-20.
50. Salles AF, Oliveira F^o JA. Adaptações ao exercício pós-transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(1):79-84.
51. Bacal F, Bocchi EA, Vieira MLC, Lopes N, Moreira LF, Fiorelli A, et al. Uso de marcapasso provisório e definitivo em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(1):5-8.
52. Ramos G, Ramos Filho J, Rassi Júnior A, Pereira E, Gabriel Neto S, Chaves E. Marcapasso cardíaco artificial: considerações pré e per-operatórias. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(6):854-62.
53. Hsiao HC, Chiu HW, Lee SC, Kao T, Chang HY, Kong CW. Esophageal PP intervals for analysis of short-term heart rate variability in patients with atrioventricular block before and after insertion of a temporary ventricular inhibited pacemaker. *Int J Cardiol.* 1998; 64(3):271-6.
54. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Steinmeyer B, Rich MW, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):463-7.
55. Takahashi ACM, Novais LD, Silva E, Sakabe DI, Oliveira L, Milan LA, et al. Avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis e coronariopatas. *Rev Bras Fisioter.* 2005;9(2):157-64.
56. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J.* 2002;143(5):808-13.
57. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):48-56.

58. Limongelli G, Miele T, Pacileo G, Di Salvo G, Calabro P, Ancona R, et al. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93(1):117-8.
59. Karas M, Larochelle P, LeBlanc RA, Dubé B, Nadeau R, Champlain J. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):97-104.
60. Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):165-8.
61. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs*. 2004;22(3):78-82.
62. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, Infusino F, Niccoli G, Lamendola P, et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(1):76-80.
63. Pecyna MB. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 4):283-7.
64. Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romeu Filho LJM, Nóbrega ACL. Disfunção parassimpática, variabilidade de frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):193-7.
65. Kudaiberdieva G, Görenek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7(suppl 1):68-70.
66. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borgui-Silva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2007;11(1):35-41.
67. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability patients with advanced COPD. *Chest*. 2007;131(1):156-63.
68. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*. 2008;21(1):45-52.
69. Silva VJD, Januário EM. Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):21-6.
70. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
71. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg*. 2005;105(1):39-42.
72. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2135-9.
73. Nevruz O, Yokusoglu M, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Baysan O, et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(2):121-6.
74. Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. 2008;23(2):226-31.
75. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(6):377-84.
76. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache*. 1999;39(2):108-17.
77. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, train anxiety, and perceived stress among physically fit men and woman. *Int J Psychophysiol*. 2000;37(2):121-33.
78. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Laukkanen RT, Nissilä S, Hughson RL, et al. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol*. 2003;95(1):364-72.
79. Lopes FL, Pereira FM, Reboredo M, Castro TM, Vianna JM, Novo Júnior JM, et al. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(2):113-9.
80. Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade de frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):413-9.
81. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):491-9.
82. Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães VR, Papa V, Catai AM, et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(7):871-7.

83. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol.* 2000;85(6):787-9.
84. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, et al. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol.* 2002;84(2-3):141-51.
85. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(1):47-53.
86. Mäkikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol.* 1999;83(6):836-9.