

Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ritmo Circadiano em Pacientes com Angina Estável

Artigo Original

Heart Rate Variability and Circadian Rhythm in Patients with Stable Angina

6

*Ricardo Mourilhe Rocha, Denílson Campos de Albuquerque, Francisco Manes Albanesi Filho**Universidade do Estado do Rio de Janeiro*

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pelo Holter é um método utilizado para a análise do sistema nervoso autônomo, que tem sido amplamente estudado em doenças cardiológicas e não-cardiológicas, principalmente no período pós-infarto agudo do miocárdio, encontrando-se poucos trabalhos em doença coronariana crônica. Objetivou-se analisar as alterações da VFC em pacientes com angina estável e alguma evidência de isquemia miocárdica por métodos complementares em cardiologia. Além disso, foram feitas correlações das modificações na VFC com o ritmo circadiano e a associação entre morbimortalidade e VFC neste grupo. Foram estudados 40 pacientes provenientes do ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, no período de abril de 1996 a dezembro de 1997, sendo 31 brancos (77,5%) e 9 não-brancos (22,5%), 31 do sexo masculino e 9 do feminino (idade média de 63 ± 8 anos, sendo 27 pacientes com idade >60 anos e 13 com ≤ 60 anos). Foram colhidos dados de anamnese, exame físico, medicamentos utilizados, intercorrências clínicas e evolução dos mesmos. Todos realizaram eletrocardiograma dinâmico de 24 horas para a análise da VFC e pesquisa de isquemia silenciosa. Verificou-se também a presença de doença coronariana através de outros métodos (teste ergométrico, ecocardiograma, coronariografia e ventriculografia) e a presença de sinais de mau prognóstico de doença coronariana (infarto do miocárdio prévio, intervenções cirúrgicas prévias, disfunção ventricular esquerda e arritmias ventriculares frequentes). O Holter foi realizado seis meses a 10 anos após o infarto do miocárdio, quando presente. A VFC em indivíduos não-brancos foi menor que nos brancos, com significado estatístico nos índices SDANN ($p=0,0195$ pelo Teste de Mann-Whitney e $p=0,0433$ pelo teste do qui-quadrado) e SDNN ($p=0,0235$ pelo Teste de Mann-Whitney). No grupo

Heart rate variability (HRV) by Holter recording is a method for analysing the autonomic nervous system which has been studied in many trials in cardiology and in non-cardiac diseases, especially after acute myocardial infarction. However, few trials have been described on chronic coronary artery disease. The aim of the present study is to evaluate the HRV in patients with stable angina and any evidence of myocardial ischemia during cardiac examination. We also made correlations between circadian cycle and the HRV changes and the morbidity and mortality in this group of patients. Forty ambulatory of the Hospital Universitário Pedro Ernesto were studied from April 1996 to December 1997, 31 white patients (77.5%) and 9 non-white (22.5%), 31 male and 9 female (mean age 63 ± 8 years, ranging 27 >60 years and 13 ≤ 60 years). Each patient underwent a standard assessment including history, clinical data, medications and any occurrence during the follow up period. All patients realised a Holter recording to analyse HRV and silence ischemia as well. We also scanned the presence of ischemia in other exams such as the treadmill exercise, echocardiogram and angiography and any evidence of poor prognosis of coronary artery disease as observed on patients with previous myocardial infarction and surgical procedures, left ventricular dysfunction and frequent premature ventricular beats. The Holter recordings were done 6 months to 10 years after myocardial infarction, when present. The HRV in non-white patients was lower than in white patients, with statistical significance on SDANN index ($p=0.0195$ on Mann-Whitney Test and $p=0.0433$ on χ^2) and on SDNN index ($p=0.0235$ on Mann-Whitney Test). In the group of patients with dislipidemia also occurred significant difference on SDANN index ($p=0.0274$ on χ^2) with minor values of HRV. In patients with 60 years or more, HRV was higher than older

com dislipidemia, também ocorreu diferença significativa no índice SDANN ($p=0,0274$ pelo teste do qui-quadrado), tendo valores menores de VFC. Nos pacientes com idade >60 anos, a VFC foi maior que nos demais, com resultado estatístico significativo nos índices SDANN ($p=0,0229$ pelo Teste de Mann-Whitney) e SDNN ($p=0,0268$ pelo Teste de Mann-Whitney). A presença de extra-sístoles ventriculares frequentes, de infarto do miocárdio prévio, de intervenções cirúrgicas prévias e de disfunção ventricular esquerda não se correlacionou com os índices de VFC inferiores aos sem estas alterações, não sendo encontrado diferença na morbimortalidade entre os grupos. Verificou-se que os índices SDANN e SDNN eram inferiores ao da população normal e o índice pNN50 era reduzido em 50% dos pacientes, não se correlacionando com pior prognóstico. Observando-se a curva de tendência horária em 24 horas, notou-se que o SDANN demonstrou alteração autonômica importante na população com angina estável e que existe correlação dos parâmetros de VFC com o ritmo circadiano na população estudada. Mesmo não havendo diferença significativa entre os grupos na maioria das variáveis analisadas, todos os pacientes possuíam índices de VFC menores que o da população normal, porém o real significado deste achado ainda não foi determinado.

Palavras-chave: Angina estável, Ritmo circadiano, Variabilidade da frequência cardíaca

patients, with statistical significance results on SDANN index ($p=0.0229$ on Mann-Whitney Test) and SDNN index ($p=0.0268$ on Mann-Whitney Test). Ventricular premature beats, previous myocardial infarction and surgical procedures and left ventricular dysfunction did not have a correlation with lower HRV indexes and no differences in morbidity and mortality in both groups was found. We observed a reduction on SDANN and SDNN indexes in all patients and 50% of them had reduction on pNN50 index, but they did not correlate with poor prognosis. We also observed a marked depression on cardiac autonomic tone on SDANN index and normal circadian variation of HRV was partially preserved in these patients with stable angina. Despite the fact that we found no differences in statistical significance in almost all the variables, all patients in this group had HRV indexes lower than in the normal population; however, the real significance of this result has not yet been established.

Key words: Stable angina, Circadian rhythm, Heart rate variability

Os batimentos cardíacos em condições fisiológicas não são totalmente regulares, havendo uma pequena variação contínua entre cada batimento nos indivíduos normais em ritmo sinusal¹⁻⁶. O coração apresenta inervação autonômica simpática e parassimpática que modulam o seu funcionamento de maneira antagônica através do balanço entre as suas respectivas atuações^{1,2,7-11}.

Wolf et al.¹², em 1978, foram os primeiros a descreverem a variação encontrada, analisando trinta intervalos RR consecutivos no eletrocardiograma de admissão em um paciente com infarto agudo do miocárdio. A redução na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi considerada um preditor de maior mortalidade hospitalar, porém este foi um estudo com pequeno número de pacientes, que não conseguiu demonstrar a importância prognóstica independente desse método quando comparado, por exemplo, com a função ventricular esquerda.

A análise da VFC representa a modulação da função cardíaca pelo sistema nervoso autônomo e outros sistemas fisiológicos, sendo realizada pela eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, que

é importante método de utilidade clínica e científica^{1-6,8-11,13}.

Após esse trabalho, a VFC tem sido analisada amplamente em doenças cardiológicas¹⁻³³, não-cardiológicas^{1,2,7,11,14} e em indivíduos normais^{7,11,15-17}. Vários estudos foram desenvolvidos, sendo a maioria em pacientes pós-infarto do miocárdio. Esses estudos demonstraram a redução do tônus parassimpático no período pós-infarto do miocárdio e aumento relativo do tônus simpático, determinando maior risco para o aparecimento de arritmias ventriculares malignas. Esse desequilíbrio autonômico determina a redução no limiar para a fibrilação ventricular^{18,19}. O tônus parassimpático preservado tem um papel protetor provavelmente por alteração dos mecanismos de excitabilidade da célula cardíaca^{11,20}.

A VFC pode ser determinada por duas formas: no domínio do tempo (são utilizados métodos estatísticos ou geométricos na análise dos intervalos RR, podendo esta ser avaliada em pequenos intervalos, batimento a batimento, representando mudanças rápidas na frequência cardíaca; ou em intervalos maiores, geralmente medidos pelo Holter,

que são flutuações mais lentas na frequência cardíaca); e no domínio da frequência (análise espectral que envolve a decomposição de séries de intervalos RR consecutivos em uma soma de funções sinusoidais de diferentes amplitudes e frequências através do algoritmo de transformação de Fourier de em um conjunto de intervalos R-R, sendo a variabilidade analisada em relação ao espectro de frequência em Hz de seus componentes). Essas metodologias fornecem diferentes informações da influência neural e outras modificações fisiológicas sobre o coração, sendo um exame rápido, barato, não-invasivo e facilmente reproduzido quando utilizado seguindo normas convencionais¹¹.

Os métodos estatísticos são alterados pelos artefatos e pelas ectopias e, por esta razão, a maioria das medidas da VFC inclui apenas os intervalos normais, excluindo aqueles que englobam artefatos ou extra-sístoles^{2,11}.

As variáveis no domínio do tempo são divididas em duas classes: na primeira, as variáveis derivam diretamente dos intervalos R-R, como o SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos NN) e SDANN (desvio-padrão das médias dos intervalos NN em cada segmento de 5 minutos da gravação eletrocardiográfica de 24 horas), sendo amplas e dependentes das variações diurnas da frequência cardíaca e de variações respiratórias; na segunda, as variáveis são provenientes das diferenças entre os ciclos adjacentes, como o rMSSD (raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes) e pNN50 (número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem em mais de 50ms durante a gravação de 24 horas dividido pelo número total de intervalos NN), demonstrando alterações de curta duração, medidas num período longo, refletindo, principalmente as alterações do sistema nervoso parassimpático^{1-3,11,14}. O rMSSD e pNN50 correspondem ao tônus vagal¹⁻³, enquanto o SDNN é influenciado pelo tônus simpático-vagal, e apresenta fraca correlação com o pNN50^{1,2}.

O valor preditivo negativo da VFC, isoladamente, é baixo, embora seja mais alto que outros fatores de risco isolados. A combinação da VFC com os demais fatores de risco, exceto ectopias ventriculares repetidas, aumenta o valor preditivo negativo do método (maior que 90%), porém o real significado desta informação ainda não está estabelecido^{3,11}.

São encontrados poucos estudos da VFC em pacientes com angina estável^{1,8,15,21-31}. Marchant et al.²⁴ examinaram pacientes com angina estável e pós-infarto do miocárdio precoce, determinando a

influência do sistema nervoso autônomo no padrão circadiano de isquemia miocárdica, demonstrando que na angina estável, o pico de isquemia miocárdica ocorre durante o dia e está associada ao ritmo circadiano, sendo mais bem evidenciado no componente espectral de alta frequência da VFC. Goseki et al.²⁹ também encontraram resultados semelhantes entre os pacientes com angina estável.

Hayano et al.²⁷ compararam a VFC com alterações angiográficas, demonstrando que na doença arterial coronariana, quanto mais grave a lesão maior a redução da atividade vagal; no entanto, isto não foi confirmado por Airaksinen et al.³², em outro trabalho.

Shakespeare et al.²⁸ confrontaram pacientes com isquemia miocárdica silenciosa ou associada à dor precordial, analisando, entre outros fatores, a VFC em resposta à respiração profunda e à colocação na posição ortostática, demonstrando que a isquemia silenciosa pura tem evidências de disfunção autonômica.

Os trabalhos com VFC não são uniformes, utilizam metodologias diferentes e empregam variáveis diversas, o que dificulta a análise da VFC, que sofre a influência de vários fatores como, por exemplo, a presença de ectopias ventriculares frequentes. Além disso, são poucos os trabalhos em indivíduos normais para que os resultados fossem uniformizados.

Recentemente a Sociedade Européia de Cardiologia¹¹ e a Sociedade Americana de Marca-Passo e Eletrofisiologia¹¹ padronizaram as medidas da VFC, seu significado fisiológico e seus usos clínicos, recomendando quatro índices de VFC no domínio do tempo: SDNN, SDANN, rMSSD e índice triangular, por serem os índices com melhores propriedades estatísticas; e no domínio da frequência: os componentes HF (energia na faixa de alta frequência), LF (energia na faixa de baixa frequência), VLF (energia na faixa de muito baixa frequência) e ULF (energia na faixa de ultrabaixa frequência).

A utilização prática deste método somente é recomendada na atualidade para o paciente pós-infarto agudo do miocárdio e para a avaliação precoce da neuropatia diabética.

O presente estudo tem como objetivos:

1. Determinar se os pacientes com angina estável com episódios isquêmicos comprovados por algum método complementar (teste ergométrico, isquemia silenciosa no Holter de 24 horas, ecocardiograma convencional), apresentam

- também alteração na VFC;
2. Analisar a morbimortalidade nesses pacientes, correlacionando com as alterações na VFC;
 3. Correlacionar as alterações na VFC com o ritmo circadiano.

Metodologia

Foram acompanhados 40 pacientes, entre abril de 1996 e dezembro de 1997 (mínimo de quatro meses e máximo de 21 meses), no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

O diagnóstico de angina estável foi baseado em critérios clínicos, associado a pelo menos um método complementar (teste ergométrico, isquemia silenciosa no Holter de 24 horas, ecocardiograma uni-bidimensional com Doppler, cinecoronariografia com lesões graves) compatível com isquemia miocárdica.

Cada paciente foi acompanhado no ambulatório, sendo avaliado por meio de anamnese, exame físico, classe funcional e intercorrências no período. Foram separados em pacientes idosos (>60 anos) e não-idosos (\leq 60 anos), conforme definição da Organização Mundial de Saúde. Esta faixa etária também foi escolhida baseada em trabalhos que mostram alterações da VFC em idosos^{33,34}.

Em relação à cor, foram classificados como brancos e não-brancos. Foram avaliados quanto à presença de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, infarto do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia percutânea transluminal coronariana, com suas respectivas épocas de acontecimento.

Foram considerados critérios de exclusão: outras cardiopatias associadas (congenitas, cardiomiopatias, doença aórtica, infarto agudo do miocárdio há menos de três meses); cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia percutânea coronariana há menos de 6 meses; pacientes em ritmo cardíaco não-sinusal; pacientes portadores de marca-passo cardíaco artificial definitivo; pacientes com angina instável conforme a classificação de Braunwald³⁵; pacientes sem diagnóstico de certeza de angina estável e ainda causas secundárias de angina.

Após a obtenção do consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos à análise da VFC por meio da eletrocardiografia dinâmica. Os critérios clínicos para o diagnóstico de angina estável basearam-se na Classificação da Sociedade Canadense de Cardiologia³⁵ e, da função ventricular, basearam-se na classificação da NYHA³⁵.

Eletrocardiografia Dinâmica (HOLTER)

Todos os pacientes realizaram a eletrocardiografia de 24 horas durante o período de acompanhamento. Para a realização do exame, os pacientes foram orientados a realizar as atividades habituais e a utilizar a prescrição medicamentosa usual, exceto betabloqueadores, que foram interrompidos, sempre que possível, cinco dias antes do exame. Em 5% dos pacientes, não foi possível a suspensão do betabloqueador.

Os registros foram obtidos através de gravadores convencionais de fita cassete, da marca DELMAR de 02 ou 03 canais, e analisados através de *software* específico (Altair Pc Holter System V5.08C Burdick, Inc.) e conferidos por um único observador. Foram qualificados e quantificados os eventos de isquemia silenciosa ou manifesta e os parâmetros da VFC. Além disso, foi observada a incidência de arritmias em geral.

Os pacientes foram estratificados em dois subgrupos, em relação ao número de extra-sístoles ventriculares, classificando-se em: alta incidência, quando fosse maior ou igual a 240 extra-sístoles em 24 horas (10 por hora), e baixa incidência, quando fosse menor que 240 em 24 horas^{3,6,18,19,36}.

Quatro índices de VFC são recomendados pela Sociedade Européia de Cardiologia¹¹ e Sociedade Americana de Marca-Passo e Eletrofisiologia¹¹ no sentido de padronizar a interpretação fisiológica e seu uso clínico: SDNN, SDANN, rMSSD e o índice triangular.

Esses parâmetros são definidos da seguinte forma: SDNN - desvio-padrão de todos os intervalos NN, no registro de 24 horas³⁶. Considerou-se alto risco quando menor ou igual a 50ms; médio risco quando entre 51ms e 100ms, e baixo risco quando maior que 100ms³⁶.

SDANN - desvio-padrão das médias dos intervalos NN em cada segmento de 5 minutos da gravação eletrocardiográfica de 24 horas¹¹. Considerou-se alto risco quando menor ou igual a 50ms; médio risco quando entre 51ms e 100ms, e baixo risco quando maior que 100ms³⁷. Esse índice tem valor prognóstico em indivíduos pós-infarto do miocárdio^{11,36}.

rMSSD - raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes¹¹. Foram considerados valores normais de 15ms - 39ms¹¹. Esse índice é utilizado para a avaliação da variação autonômica nas 24 horas, sendo influenciado principalmente pelo sistema vagal. Foram considerados valores abaixo

de 15ms como de alto risco (predomínio simpático), e acima de 39ms como de baixo risco (predomínio vagal). Índice triangular - número total de intervalos NN dividido pela altura do histograma de todos os intervalos NN medidos em um escala direta com bins de 7,8125ms¹¹. Esse índice não foi utilizado devido à dificuldade metodológica de obtenção deste parâmetro.

Em vez do índice triangular, utilizou-se a análise do pNN50 para avaliar a variação autonômica nas 24 horas. Foram considerados valores superiores a 5% para definir o predomínio de atividade vagal, e inferiores a 5% para atividade simpática.

Os eventos isquêmicos silenciosos foram analisados quanto à sua correlação com o ritmo circadiano.

Teste Ergométrico

O teste ergométrico foi realizado em 37 pacientes, em esteira rolante, conforme o protocolo de Bruce convencional. As drogas antiisquêmicas foram suspensas, sempre que possível, 48 horas ou mais antes do exame.

Ecocardiograma Uni-Bidimensional com Doppler

O objetivo da avaliação ecocardiográfica foi afastar a presença de outras doenças, além da coronariopatia obstrutiva, que cursam com angina de peito e alterações eletrocardiográficas, como, por exemplo, a cardiomiopatia hipertrófica e a estenose aórtica. Foi analisada também a função ventricular esquerda, separando os pacientes com função anormal (com alteração contrátil segmentar ou global) e normal (sem alteração contrátil segmentar ou global). A realização desse método foi importante, sobretudo em 3 pacientes sem cinecoronariografia.

Cinecoronariografia e Ventriculografia Esquerda

Em 37 pacientes foi possível a observação da anatomia coronariana; em 01 paciente o exame foi extraviado, porém havia a certeza de coronariopatia, pois o paciente havia sido submetido à cirurgia de revascularização miocárdica, em 1986. Três pacientes não realizaram o exame por opção individual. Observou-se a presença de lesões coronarianas obstrutivas e a função cardíaca, anotando o número de vasos lesados, sua localização, considerando doença obstrutiva significativa apenas as lesões moderadas (entre 50% - 75%) e lesões graves (maiores que 75% da luz do vaso). Observou-se também a função ventricular esquerda.

Acompanhamento Clínico

Os pacientes foram estratificados em dois grupos quanto à sua evolução durante o acompanhamento: "angina compensada" (não necessitando de nenhuma alteração na prescrição medicamentosa e/ou não havendo internações) e "angina não-compensada" (quando necessitou de alteração na prescrição e/ou internação).

Objetivou-se correlacionar os índices de gravidade de doença coronariana (função ventricular esquerda anormal, extra-sístoles ventriculares >240 em 24 horas, infarto do miocárdio prévio, isquemia miocárdica silenciosa e presença de diabetes mellitus) com a VFC.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram arquivados e analisados por computador IBM PC através do programa estatístico SPSS for Windows, versão 5.0.1.

Na descrição dos resultados, as medidas de tendência central foram expressas como média \pm desvio-padrão, sendo fixado em 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) como nível de rejeição da hipótese de nulidade. Foram empregados métodos não-paramétricos, sendo utilizados os seguintes testes:

Teste de Mann-Whitney (U) para a comparação de duas amostras independentes; Teste de Kruskal-Wallis (H) para a comparação de três ou mais amostras independentes, complementado pelo Teste de Comparações Múltiplas para comparação das amostras 2 a 2; Teste do qui-quadrado (χ^2) para a comparação da distribuição de frequência de variáveis de amostras independentes. Nas tabelas 2x2 foi utilizado o Teste exato de Fisher, quando indicado; Teste de Spearman (rS) para a correlação entre duas variáveis independentes.

Resultados

Características da população

O grupo estudado compreendeu 31 pacientes (77,5%) do sexo masculino e 9 (22,5%) do feminino. A média de idade foi de 63 \pm 8 anos, sendo que 27 (67,5%) eram >60 anos (média de 67,7 \pm 4,2 anos) e 13 (32,5%) \leq 60 anos (média de 53,5 \pm 6,3 anos). Quanto à cor, eram 31 brancos (77,5%) e 9 não-brancos (22,5%). Com relação aos principais fatores de risco para doença arterial coronariana, 6 pacientes (15%) apresentavam diabetes mellitus;

30 (75%), hipertensão arterial sistêmica; 16 (40%), dislipidemia; 10 (25%), história de tabagismo e 13 (32,5%), história familiar de coronariopatia. Em relação aos medicamentos utilizados durante o acompanhamento, 37 pacientes (92,5%) faziam uso de ácido acetilsalicílico, 32 (80%) de antagonistas dos canais de cálcio, 21 (52,5%) de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, 16 (40%) de nitratos, 9 (22,5%) de betabloqueadores, 4 (10%) de diuréticos, 2 (5%) de clonidina, 2(5%) de ticlopidina e 1 (2,5%) de metildopa.

A presença de infarto do miocárdio prévio foi observada em 19 pacientes (47,5%), contra 21 com ausência (52,5%). Em relação às intervenções prévias, por revascularização miocárdica e/ou angioplastia percutânea coronariana, essas ocorreram em 30 pacientes (75%), e 10 (25%) sem ocorrências. O intervalo de tempo entre o infarto ou a intervenção e a avaliação pela eletrocardiografia dinâmica variou de 6 meses a 10 anos.

A incidência de extra-sístoles ventriculares isoladas maiores ou igual a 240 em 24 horas ocorreu em 14 pacientes (35%). Em 26 (65%), este número foi menor que 240 em 24 horas. A presença de extra-sístoles ventriculares pareadas foi observada em 18 (45%) e a taquicardia ventricular não-sustentada ocorreu em apenas 3 (7,5%). Não foram detectados episódios de taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular.

A presença de isquemia miocárdica na eletrocardiografia dinâmica foi observada em 7 pacientes (17,5%), sendo todos os eventos silenciosos.

O teste ergométrico foi realizado em 37 pacientes, em esteira rolante, conforme o protocolo de Bruce convencional, sendo que em 26 (65%), o exame foi positivo para isquemia miocárdica esforço-induzida nos primeiros 6 minutos do protocolo de Bruce; em 9 (22,5%) a alteração ocorreu além do 6º minuto; e em 2 (5%) o exame não apresentou alterações compatíveis com isquemia. Em 3 (7,5%) o método não foi realizado por impossibilidade desses pacientes (2 pacientes apresentavam doença vascular periférica limitante e 01 era coronariopata trivascular grave, com isquemia silenciosa no Holter, sendo contra-indicada a realização do método pelo médico assistente).

A função ventricular esquerda foi avaliada clinicamente pela classificação da NYHA, sendo que 38 pacientes (95%) estavam em classe funcional 1 e dois pacientes (5%) na classe 2; pela avaliação através da ecocardiografia e/ou

ventriculografia esquerda; 33 pacientes (82,5%) apresentavam função normal e 7 (17,5%) anormal.

Destes 36 pacientes com coronariografia existente, 15 apresentavam lesões em três vasos, 12 em dois vasos e 9 pacientes lesão em um vaso.

Em relação à classe funcional clínica da angina (CSCC), 33 pacientes (82,5%) estavam na classe 2, e 7 pacientes (17,5%) na classe 1. Quando foram observadas alterações clínicas evolutivas, 22 pacientes (55%) cursaram com angina compensada e 18 (45%) com angina não-compensada.

Idade

Foi evidenciada diferença significativa na comparação entre pacientes com idade >60 e ≤60 anos para as médias dos índices SDANN (U=97,0; p=0,0229) e SDNN (U=99,0; p=0,0268). O grupo com idade maior que 60 anos apresentou média de SDANN de 46,93ms±11,79ms e média de SDNN de 77,48ms±22,72ms, enquanto o grupo com idade menor ou igual a 60 anos apresentou média de SDANN de 37,93ms±11,64ms e média de SDNN de 62,79ms±19,38ms. Com referência aos índices pNN50 e rMSSD, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Ao se analisar a distribuição dos grupos em relação ao pNN50, observou-se não haver diferença significativa entre eles quanto ao predomínio de atividade simpática ou parassimpática ($\chi^2=1,0256$; p=0,3112) (Tabela 1).

Também não foi evidenciada diferença significativa na distribuição dos grupos em relação à presença de risco baixo, moderado ou alto para os índices SDANN ($\chi^2=3,7900$; p=0,0679) e SDNN ($\chi^2=2,7248$; p=0,2561), e risco baixo, normal ou alto para o índice rMSSD ($\chi^2=2,3932$; p=0,3022) (Tabela 1).

Analisou-se também a distribuição dos grupos em relação a todos os extratos avaliados, não sendo observada diferença significativa para qualquer deles.

Cor

Foi evidenciada diferença significativa na comparação entre pacientes brancos e não-brancos para as médias dos índices SDANN (U=68,0; p=0,0195) e SDNN (U=70,0; p=0,0235). O grupo de brancos apresentou média de SDANN de 46,45ms±12,20ms e média de SDNN de 76,76ms±23,24ms, enquanto o grupo não-branco apresentou média de SDANN de 35,58ms±9,13ms e média de SDNN de 58,76ms±13,11ms. Com

Tabela 1
Análise das variáveis estudadas em relação aos índices de VFC pelo Teste de Mann-Whitney e pelo Teste do Qui-Quadrado

Extratos	pNN 50	SDANN	SDNN	rMSSD
	Simpático/Vagal	Risco baixo/ moderado/alto	Risco baixo/ moderado/alto	Risco baixo/ normal/alto
Mann-Whitney				
Cor				
branco x	9,39 ± 12,02%	46,45 ± 12,20ms	76,76 ± 23,24ms	37,88 ± 23,15ms
não-branco	4,63 ± 5,34%	35,58 ± 9,13ms	58,76 ± 13,11ms	30,05 ± 8,94ms
P	0,3057	0,0195	0,0235	0,5030
Idade > 60 anos				
Sim	10,22 ± 12,67%	46,53 ± 11,79ms	77,48 ± 22,72ms	39,09 ± 24,16ms
Não	4,38 ± 4,54%	37,93 ± 11,64ms	62,79 ± 19,38ms	4,38 ± 4,54ms
P	0,0886	0,0229	0,0268	0,4073
Qui-Quadrado				
Cor (%)				
branco	45,2/54,8	0/35,5/64,5	19,4/67,6/12,9	32,3/64,5/3,2
não-branco	66,7/33,3	0/0/100	0/66,7/33,3	22,2/77,8/0
χ^2	1,2903	4,4049	3,4067	0,7062
p	0,4506	0,0433	0,1821	0,7025
Dislipidemia (%)				
Sim	37,5/62,5	0/6,3/93,8	6,3/75,0/18,8	25,0/75,0/0
Não	58,3/41,7	0/41,7/58,3	20,0/62,5/16,7	33,3/62,5/4,2
χ^2	0,0001	6,0397	1,6071	1,1111
p	1,0000	0,0274	0,4477	0,5738

referência aos índices pNN50 e rMSSD, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

Foi observada na distribuição dos grupos em relação ao risco estimado para o índice SDANN que 100% dos indivíduos não-brancos apresentaram alto risco, enquanto que 35,5% dos brancos apresentavam risco moderado e 64,5%, risco alto. Essa diferença obteve significado estatístico ($\chi^2=4,4048$; $p=0,0433$) (Tabela 1). Analisou-se também a distribuição dos grupos em relação a todos os extratos avaliados: observou-se que 90,3% dos indivíduos brancos não apresentavam isquemia silenciosa e 9,7% a exibiam, enquanto 55,6% dos indivíduos não-brancos não cursaram com isquemia silenciosa e 44,4% tinham esta alteração. Essa diferença obteve significado estatístico ($\chi^2=5,8397$; $p=0,0337$).

Dislipidemia

Quanto à presença ou não de dislipidemia, quando foram comparadas as médias dos índices de VFC estudados entre os grupos com dislipidemia e sem dislipidemia, não foi observada diferença significativa para qualquer dos índices avaliados (Tabela 1).

Ao ser analisada a distribuição dos grupos em relação ao risco estimado para o índice SDANN, foi observado que 93,8% dos indivíduos com dislipidemia apresentaram alto risco e 6,3% risco moderado, enquanto que 58,3% dos sem dislipidemia apresentaram alto risco e 41,7% risco moderado. Essa diferença obteve significado estatístico ($\chi^2=6,0397$; $p=0,0274$) (Tabela 1).

Outros Parâmetros

Em relação ao sexo, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial, infarto do miocárdio prévio, revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana prévia, classe funcional de angina, função ventricular esquerda, arritmias ventriculares e isquemia silenciosa ao Holter, alterações no teste ergométrico ou na coronariografia, quando foram comparadas as médias dos índices de VFC estudados entre os grupos em cada característica, assim como a sua distribuição em relação aos diferentes parâmetros da VFC, não foram observadas diferenças significativas para qualquer dos índices avaliados.

Comparações de Extratos Combinados

Para as combinações foram considerados os seguintes parâmetros de gravidade da doença coronariana: função ventricular esquerda anormal, extra-sístoles ventriculares >240 em 24 horas, infarto do miocárdio prévio, isquemia miocárdica silenciosa e presença de diabetes mellitus.

· Infarto do Miocárdio Prévio e Função Ventricular Esquerda Anormal

Quando se analisou a distribuição desses dois grupos em relação ao pNN50, observou-se não haver diferença significativa entre eles quanto ao predomínio de atividade simpática ou parassimpática ($\chi^2=0,7843$; $p=0,6614$). Também não foi evidenciada diferença significativa na distribuição entre os grupos em relação à presença de risco baixo, moderado ou alto para os índices SDANN ($\chi^2=0,4155$; $p=1,0000$) e SDNN ($\chi^2=1,3238$; $p=0,5159$).

Fazendo a análise da distribuição dos grupos com infarto do miocárdio prévio e função ventricular esquerda anormal, e pacientes sem esses dois extratos ou apenas um deles, em relação ao índice rMSSD, foi observado que 16,7% dos indivíduos do primeiro grupo apresentavam baixo risco, 66,7% apresentavam índices normais e 16,7% alto risco, enquanto que 32,4% dos indivíduos do outro grupo apresentavam risco baixo e 67,6%, índices normais. Esta diferença obteve significado estatístico ($\chi^2=6,0857$; $p=0,0477$).

As demais comparações não tiveram diferenças estatísticas significativas.

Índices Autonômicos

O valor da média do SDNN das 24 horas de registro foi de $72,71\text{ms}\pm 22,55\text{ms}$. Em 7 pacientes (17,5%) o índice era $\leq 50\text{ms}$; em 27 (67,5%) entre 51ms - 100ms; em 6, (15%) >100ms.

O valor da média do SDANN em 24 horas foi de $44,00\text{ms}\pm 12,36\text{ms}$. Em 29 pacientes (72,5%), o índice encontrava-se $\leq 50\text{ms}$; em 11 (27,5%) entre 51ms - 100ms e nenhum apresentou SDANN >100ms.

O valor da média do rMSSD nas 24 horas foi de $36,12\text{ms}\pm 20,96\text{ms}$. Em 27 pacientes (67,5%) o índice encontrava-se normal, em 12 (30%) era de baixo risco e em 1 (2,5%) de alto risco.

O pNN50 nos 40 pacientes apresentou média nas 24 horas de $8,32\pm 11,00\%$. Em 20 (50%), o índice apresentava-se $\leq 5\%$ e nos outros 20 (50%) pacientes, acima de 5%.

Foi realizada também a análise das médias horárias nos 40 pacientes para correlação com o ritmo circadiano. O padrão do balanço autonômico simpático / parassimpático demonstrou-se parcialmente alterado na média dos pacientes, havendo a presença de ascensão vagal noturna e aumento de atividade simpática matinal, melhor visto nos índices SDNN, pNN50 e rMSSD (Figuras 1, 2 e 3). O índice SDANN mostra inexpressiva ascensão vagal noturna, apresentando inclusive queda na madrugada, demonstrando redução do componente vagal cardíaco (Figura 4).

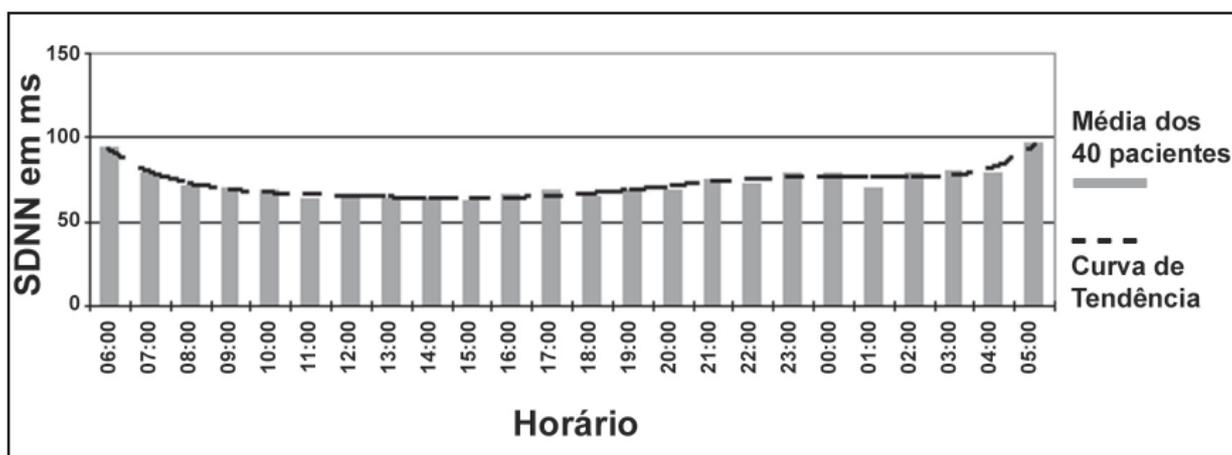


Figura 1

Média horária do SDNN nos 40 pacientes em relação ao ritmo circadiano

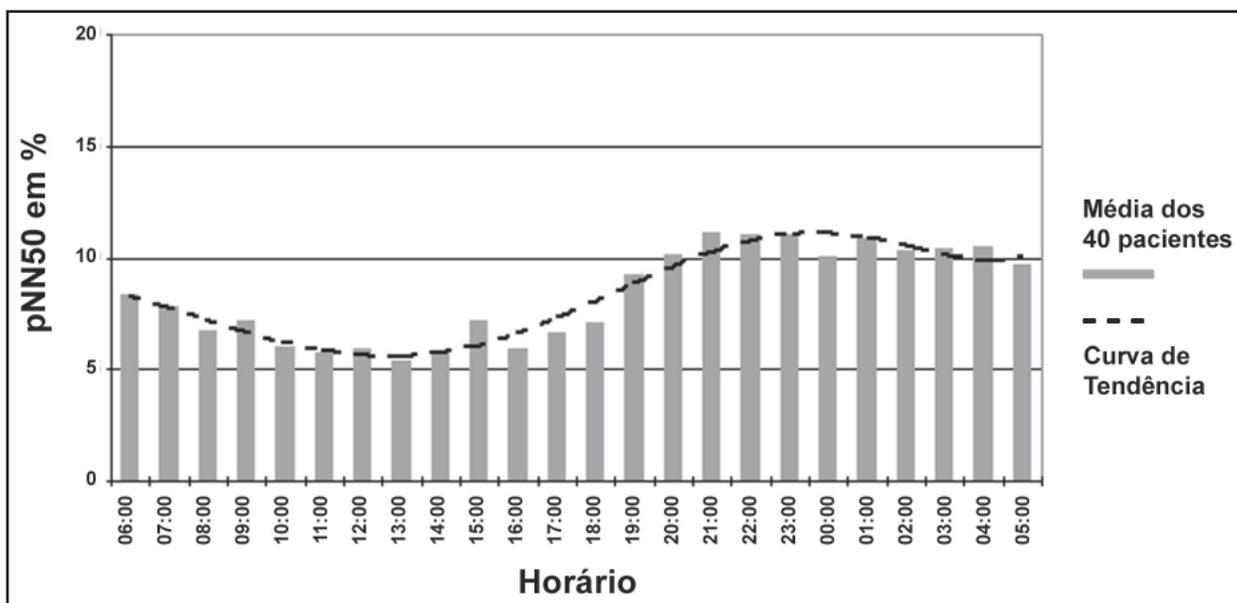


Figura 2
Média horária do pNN50 nos 40 pacientes em relação ao ritmo circadiano

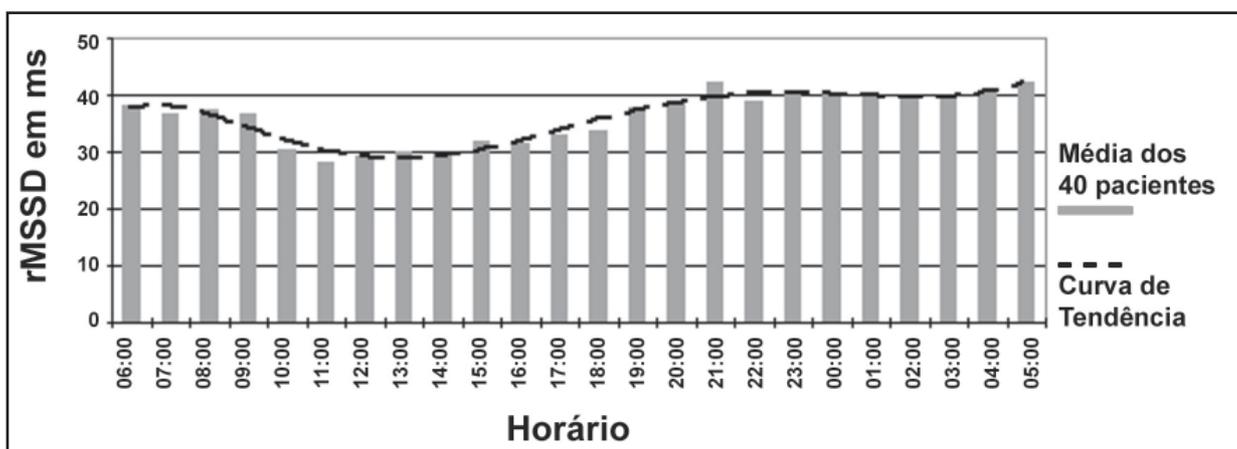


Figura 3
Média horária do rMSSD nos 40 pacientes em relação ao ritmo circadiano

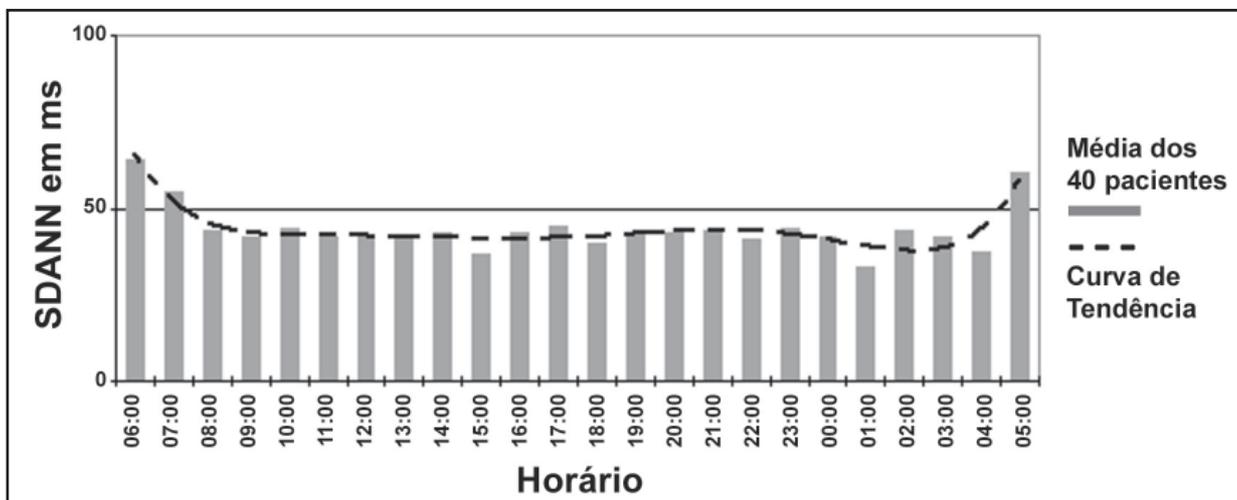


Figura 4
Média horária do SDANN nos 40 pacientes em relação ao ritmo circadiano

Correlações

Quando se correlacionaram os diversos índices avaliados entre si com a idade dos pacientes, foi observada correlação positiva e significativa da idade com SDANN ($r=0,3952$; $p=0,012$) e com SDNN ($r=0,3536$; $p=0,025$). As outras correlações encontradas podem ser vistas na Tabela 2.

Discussão

No grupo estudado predominaram: o sexo masculino, a cor branca, a idade maior que 60 anos, classe 2 da CCCC, classe 1 da NYHA, função ventricular normal por ecocardiografia e/ou ventriculografia, teste ergométrico positivo até o 6º minuto, ausência de isquemia silenciosa no Holter, menos de 240 extra-sístoles em 24 horas e coronariografia com lesões de 2 ou 3 vasos.

Os trabalhos em VFC são bastante diversificados, sendo feitas análises em diferentes situações clínicas. Apesar da diversidade, pode-se concluir que a redução da VFC é um importante preditor de complicações relacionadas a arritmias em sobreviventes de infarto do miocárdio¹¹. A VFC representa um método de avaliação para identificar indivíduos considerados de alto risco para a morte súbita e a morte de origem cardíaca global¹⁹.

Está demonstrado que os betabloqueadores aumentam VFC em indivíduos normais¹⁷ e em pacientes com doença arterial coronariana, sendo um fator protetor para fibrilação ventricular³¹. O mecanismo dessa prevenção não está claro, porém estudos experimentais sugerem a ação do medicamento no coração e no cérebro, causando acentuação da descarga do tônus vagal para o coração, já que em situações de estresse há aumento da atividade simpática derivada do sistema nervoso central³⁸. Apesar das observações de aumento da VFC com o uso deste medicamento, o incremento real é muito pequeno¹¹.

A interferência dos betabloqueadores na análise da VFC não foi observada na população estudada, pois apenas 5% dos pacientes não o suspenderam para a realização do exame.

Os pacientes avaliados utilizavam outros medicamentos além dos betabloqueadores, porém a influência dos mesmos não foi analisada, pois não há evidências de alterações na VFC com as drogas usadas^{1,2,11,17}.

Nas variáveis autonômicas estudadas, podem-se observar correlações positivas significativas entre os quatro índices (Tabela 2), também evidenciadas por Kleiger et al.². O SDNN e o SDANN são índices que têm influência do sistema simpático e do parassimpático, enquanto o pNN50 e rMSSD refletem principalmente as alterações do sistema parassimpático^{2,7,17}.

A redução da VFC em pacientes com angina estável já foi encontrada em outros trabalhos^{1,8,15,21-31,38}. A análise da VFC no grupo estudado demonstrou que os índices SDNN e SDANN apresentavam-se mais baixos do que os valores de uma população normal. (Tabela 1) A média do SDNN em 24 horas foi de $72,71\text{ms}\pm 22,55\text{ms}$ e a média em 24 horas foi de $44,00\text{ms}\pm 12,36\text{ms}$, sendo os valores inferiores aos achados de alguns estudos^{8,24,26} e semelhantes a outros^{15,38}. Huikuri et al.²³ encontraram valores médios de SDNN ainda menores, com média de $51,15\text{ms}$ em um grupo de 22 pacientes com angina estável.

Observou-se que 85% dos pacientes tinham SDNN abaixo de 100ms, e em 100%, SDANN menor que 100ms, o que indica alterações no sistema nervoso autônomo.

O índice rMSSD na população avaliada obteve valor médio em 24 horas de $36,12\text{ms}\pm 20,96\text{ms}$, sendo um resultado inferior ao observado por Cook et al. em indivíduos normais¹⁷.

Tabela 2
Correlações entre idade e os índices analisados pelo Teste de Spearman

	Idade	SDANN	rMSSD	pNN 50
SDNN	$r= 0,3536$ $p= 0,025$	$r= 0,9240$ $p= 0,001$	$r= 0,6360$ $p= 0,001$	$r= 0,7552$ $p= 0,001$
pNN 50	$r= 0,2435$ $p= 0,130$	$r= 0,5375$ $p= 0,001$	$r= 0,8229$ $p= 0,001$	
rMSSD	$r= 0,0737$ $p= 0,651$	$r= 0,4203$ $p= 0,007$		
SDANN	$r= 0,3952$ $p= 0,012$			

r=coeficiente de correlação; p=significância estatística

Na população estudada, o pNN50 encontrava-se deprimido (menor que 5%) em 50% dos pacientes, o que não foi encontrado em outros trabalhos com angina estável^{24,26}. Ressalte-se o aumento progressivo do componente parassimpático no período de sono encontrado em indivíduos normais¹⁶ e em pós-infarto do miocárdio¹³.

Os índices autonômicos foram analisados em médias horárias para as comparações com o ritmo circadiano.

A curva de tendência da média horária do SDNN em 24 horas (Figura 1) também se correlacionou com o ritmo circadiano, apesar de resultados abaixo da normalidade, sendo superponível àquela obtida por Huikuri et al.²³ que compararam pacientes com anginas estáveis e sobreviventes de parada cardiorrespiratória não associada a infarto do miocárdio.

O padrão da curva de tendência nos índices pNN50 e rMSSD (Figuras 2 e 3), que são parâmetros com maior correlação com o balanço simpático/parassimpático, exibiram padrão circadiano, apesar dos valores estarem alterados. Isto também foi demonstrado de forma semelhante no índice rMSSD por Niemele et al.³⁸ que estudaram um grupo de 18 pacientes com angina estável.

Notou-se nessas três curvas a correspondência à presença de ascensão vagal noturna e aumento da atividade simpática matinal, embora os valores dos índices estivessem abaixo da normalidade.

Quando se analisou a curva de tendência das médias horárias em 24 horas do SDANN (Figura 4), viu-se a ausência de elevação progressiva durante o sono, havendo, inclusive, momentos de redução desse índice na madrugada, traduzindo importante alteração autonômica (redução da atividade vagal e/ou aumento da atividade simpática) na população estudada, com perda do ritmo circadiano normal da VFC¹⁶. Não foi encontrado resultado semelhante na literatura em pacientes com angina estável. Há relato deste tipo de alteração em indivíduos pós-infarto do miocárdio.

Sabe-se que, com o envelhecimento, ocorre redução da função autonômica mesmo em indivíduos normais³³⁻³⁵. Há relatos da presença de redução dos índices de VFC nos pacientes com mais de 60 anos^{33,34}. Rich et al.²⁵ não encontraram diferença significativa dos índices de VFC em

pacientes com ou sem idade avançada. Não há, portanto, consenso na literatura. Quando os índices de VFC foram comparados entre os indivíduos com idade >60 anos e ≤60 anos, observou-se que as médias do SDNN e do SDANN tinham significado estatístico e a distribuição entre os grupos também apresentava significância (Tabela 1), havendo médias maiores nos pacientes com mais de 60 anos, o que não ocorreu em outros estudos^{33,34}. Houve correlação positiva entre idade e os índices SDNN e SDANN com significado estatístico (Tabela 2). Comparou-se então a idade com os demais extratos analisados para verificar se este achado era decorrente de alguma característica de pior prognóstico desta população idosa, porém não foi encontrada qualquer significância estatística.

Avaliando o grupo quanto à cor, nota-se que os não-brancos apresentavam índices SDNN e SDANN menores que os brancos, e distribuição em relação ao risco estimado pelo índice SDANN, com 100% dos não-brancos apresentando alto risco, enquanto apenas 64,5% dos brancos, com significado estatístico (Tabela 1). Comparou-se então a cor com os demais extratos estudados, havendo diferença significativa com o grupo com isquemia silenciosa, porém este extrato não se correlacionou com qualquer variável, não havendo, portanto, explicação para esse achado. Não há relatos semelhantes a esse na literatura e talvez a pequena casuística seja a causa desta correlação.

Há a presença de disautonomia relacionada ao diabetes mellitus, havendo redução dos índices de VFC^{1,7,11}, entretanto apesar dos índices de VFC estarem reduzidos nos diabéticos estudados, não houve diferença significativa para o grupo de não-diabéticos.

A dislipidemia é sabidamente um fator de risco para doença coronariana¹⁸. Foi encontrada diferença significativa na distribuição dos grupos em relação ao risco estimado para o índice SDANN (Tabela 1), porém não foram encontrados relatos na literatura correlacionados com este achado em VFC.

A redução da VFC tem sido observada com frequência em diversos trabalhos que avaliaram a disfunção ventricular esquerda em cardiopatas^{1,11,18}, demonstrando redução da atividade vagal e aumento da atividade simpática, mas não são encontrados resultados homogêneos nos diversos estudos, provavelmente devido a diferentes subpopulações e classes funcionais. Na população estudada, os dois grupos apresentaram redução dos índices de VFC, todavia não houve

diferença estatística significativa entre os grupos em classe I e II da NYHA e função ventricular esquerda normal ou anormal avaliada por ecocardiografia e/ou ventriculografia, assim como nos pacientes em classe 1 e 2 da CSCC.

Os hipertensos predominaram na amostra estudada, não havendo diferença estatística significativa para os normotensos. Há relatos de aumento da atividade simpática e diminuição da atividade vagal nos hipertensos, contudo nenhum trabalho conseguiu demonstrar correlação entre redução da VFC e aumento do risco de arritmias cardíacas e morte súbita^{1,11}.

Kleiger et al.³⁶ observaram que a diminuição da VFC associa-se independentemente com a mortalidade pós-infarto do miocárdio. Outros estudos mostraram que a redução do tônus parassimpático no período pós-infarto determina um incremento relativo do simpático, aumentando a probabilidade de arritmias ventriculares malignas (aumento do risco para fibrilação ventricular)^{6,19,36}.

A VFC diminui após o infarto do miocárdio e começa a se recuperar em poucas semanas, estando praticamente recuperada seis a 12 meses após o infarto^{11,13}. Na população estudada, não houve diferença estatística significativa entre os grupos com ou sem infarto prévio (Tabela 1), ressaltando que o tempo decorrido entre a realização do Holter e o infarto variou entre 6 meses e 10 anos. O mesmo resultado foi notado nos pacientes com e sem intervenções cirúrgicas prévias (Tabela 1).

Há correlação da redução da VFC com marcadores de instabilidade elétrica ventricular, já demonstrada por Kleiger et al.³⁶ e Farrel et al.¹⁹, não sendo observada, na amostra estudada, diferença entre os grupos com menos ou mais de 240 extra-sístoles ventriculares em 24 horas.

Não foi encontrada correlação entre isquemia miocárdica silenciosa avaliada pelo Holter, isquemia pelo teste ergométrico e os índices autonômicos. Há relato de correlação entre isquemia silenciosa e frequência e complexidade das extra-sístoles ventriculares²⁸.

A maioria dos pacientes avaliados apresentou teste ergométrico positivo nos primeiros 6 minutos do protocolo de Bruce, o que se correlaciona com doença coronariana obstrutiva grave, confirmada nessa população através da coronariografia. Farrel et al.¹⁹ não encontraram relação entre isquemia miocárdica pelo teste ergométrico e VFC.

A associação entre gravidade angiográfica da doença arterial coronariana e isquemia miocárdica com os índices de variabilidade não apresentam consenso na literatura, não sendo encontrada diferença entre os grupos com lesões de 1, 2 e 3 vasos na população estudada^{15,19,25,27}.

Foram feitas análises combinadas dos extratos considerados parâmetros de gravidade da doença coronariana. A única associação com significância estatística foi a presença de infarto do miocárdio prévio e função ventricular esquerda anormal no índice rMSSD ($p=0,0477$), o que é concordante com trabalhos da literatura que mostram que esses dois fatores reduzem os índices VFC^{1,11,13,18,36}, porém essa diferença na população estudada ocorreu devido a apenas um paciente.

É importante ressaltar que apesar de a maioria dos extratos analisados não apresentar diferença significativa entre os grupos, todos os pacientes apresentavam índices de VFC inferiores ao de uma população normal¹¹, e o real significado desse achado ainda não foi determinado em pacientes com angina estável.

A análise da VFC é um método com grande potencial para a avaliação do sistema nervoso autônomo e entendimento de doenças cardiológicas e não-cardiológicas. Novos estudos em VFC poderão aumentar o conhecimento de fenômenos fisiopatológicos e ação de medicamentos, porém serão necessários trabalhos prospectivos com casuística maior para que se possa conhecer a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do método.

Conclusões

1. Os pacientes com angina estável apresentaram redução da VFC, porém não houve correlação entre os índices de variabilidade e sinais de gravidade da doença arterial coronariana, não havendo diferença entre os grupos com ou sem esses parâmetros;
2. A análise da VFC em pacientes com angina estável demonstra que os índices SDANN e SDNN encontram-se abaixo dos valores da população normal e o valor de pNN50 reduzido em 50% dos pacientes, porém não existe correlação com pior prognóstico;
3. Não houve diferença na morbimortalidade nos pacientes com ou sem sintomas, independente dos valores dos índices de VFC;
4. A VFC foi menor nos não-brancos e portadores de dislipidemia e maior nos indivíduos com mais de 60 anos;

5. Entre os índices estudados, apenas o SDANN evidenciou alteração autonômica importante (redução da atividade vagal e/ou aumento da atividade simpática) na população com angina estável, que se acentuou durante a madrugada;
6. Há correlação dos parâmetros de VFC em pacientes com angina estável e o ritmo circadiano, estando o padrão autonômico parcialmente alterado, com presença de ascensão vagal noturna e aumento da atividade simpática matinal.

Limitações do estudo

Apesar de os resultados encontrados terem sido semelhantes aos da literatura, o presente estudo utilizou uma casuística pequena, o que impediu a realização de análise estatística multivariada. Além disso, só foi feita a análise da VFC no domínio do tempo, e não foram utilizados os parâmetros do domínio da frequência. Entretanto, destaca-se a importância desses achados e estudos futuros podem confirmar esses resultados.

Referências

1. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993;118:436-47.
2. Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, et al. Time domain measures of heart rate variability. *J Amb Monitoring.* 1993;6:1-18.
3. Rottman JN, Kleiger RE, Stein PK. Heart rate variability measurement and meaning. *Cardiology in Review.* 1996;4:2:101-11.
4. Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J.* 1994;71:521-27.
5. Boghossian SHC, Maia IG, Costa Filho R, et al. Variabilidade de R-R no infarto agudo anterior após a terapêutica trombolítica. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59:365-68.
6. Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1992;67:129-37.
7. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J.* 1984;52:396-402.
8. Martin G, Magid NM, Myers G, et al. Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol.* 1987;60:86-89.
9. Pipilis A, Flather M, Ormerod O, et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol.* 1991;67:1137-139.
10. Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J.* 1993;125:204-15.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Guidelines – Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;7:354-81.
12. Wolf MW, Varigos VA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia.* 1978;309:331-36.
13. Bigger Jr JT, Kleiger RE, Fleiss JL. The Multicenter Post-Infarction Research Group, et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;61:208-15.
14. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol.* 1990;13:570-76.
15. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1994;90:121-26.
16. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, et al. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1990;65:391-93.
17. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:480-84.
18. Woo KS, White HD. Factors affecting outcome after recovery from myocardial infarction. *Ann Rev Med.* 1994;45:325-39.
19. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:687-97.
20. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: From facts to fancies. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:566-68.
21. Huikuri VH. Heart rate variability in coronary artery disease. *J Int Med.* 1995;237:349-57.
22. Nabel EG, Barry J, Rocco MB, et al. Variability of transient myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1988;78:60-67.
23. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 1992;70:610-15.
24. Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br Heart J.* 1994;71:329-33.
25. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, et al. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1988;62:714-17.

26. Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Myocardial ischaemia and angina in the early post-infarction period: a comparison with patients with stable coronary artery disease. *Br Heart J*. 1993;70:438-42.
27. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. *Circulation*. 1990;81:1217-224.
28. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, et al. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994;71:22-29.
29. Goseki Y, Matsubara T, Takahashi N, et al. Heart rate variability before the occurrence of silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring. *Am J Cardiol*. 1994;73:845-49.
30. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen J, et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993;87:1220-228.
31. Sarma JSM, Singh N, Schoenbaum MP, et al. Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization. *Am J Cardiol*. 1994;74:131-36.
32. Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Linnaluoto MK, et al. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J*. 1987;58:592-97.
33. Odemuyiwa O, Farrell TG, Malik M, et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular extrasystoles and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J*. 1992;67:387-91.
34. Odemuyiwa O, Farrell T, Malik M, et al. The effect of age on the electrophysiological and autonomic correlates of sudden death after acute myocardial infarction. *Pace*. 1991;14:2049-2055.
35. Braunwald E. Part I: Examination of the Patient. The History In: Braunwald E. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:1-14.
36. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62.
37. Van Hoogenheyze D, Martin GJ, Weiss JS, et al. Heart rate variability. An update. *J Electrocardiol*. 1989;22:204-208.
38. Niemela MJ, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1370-377.

Agradecimentos

Todas as fitas de Holter foram analisadas pelo Professor Dr. Ivan Gonçalves Maia e a análise estatística foi realizada pelo Dr. Roberto Pozzan. Sem a enorme ajuda desses amigos, não teria sido possível a realização desse trabalho.