

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e valor de sua medição

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Outras denominações: na nossa língua **VFC**. Do inglês **HRV** (Heart Rate Variability) ou **HPV** (Heart Period Variability).

A frequência cardíaca depende da propriedade automática, autodescarga, ritmicidade ou despolarização diastólica das células P ou nodais, localizadas, do nó sinusal.

Este automatismo determinante da frequência cardíaca depende de fatores intrínsecos do próprio nó, além do tono autonômico resultante do equilíbrio autonômico parasimpático vagal/simpático por sua vez dependente de fatores fisiológicos, farmacológicos e patológicos.

Modificações periódicas e não periódicas da frequência cardíaca, definidas como **VFC** são normais e esperadas em indivíduos sadios.

O estímulo vagal, ocasiona bradicardia, modulação **rápida** e de curta duração e controla as respostas velozes originando oscilações da frequência cardíaca de **ciclos curtos** e aumenta a **VFC**.

Um exemplo típico o constitui a arritmia sinusal fásica ou respiratória caracterizada por oscilações normais por hipertono vagal mais freqüentes em crianças e jovens do automatismo sinusal relacionadas com as fases respiratórias sendo os períodos mais lentos(maior tono vagal) coincidentes com o fim da expiração e os mais rápidos com o fim da inspiração. Para considerá-la presente é necessário uma variação do P-P ou do R-R igual ou maior que 120m. ou mais de 10% de variação. Alguns casos são devidos a marcapasso mutável no próprio nó sinusal e outros por descarga irregular de um único marcapasso dentro do nó.

A diminuição do tono vagal aumenta o risco de morte súbita em forma independente de outros fatores de risco.¹

O simpático, quando estimulado ocasiona taquicardia, modula em forma **lenta** a atividade vasomotora e a frequência cardíaca, demorando alguns segundos para se manifestar e originando oscilações de **ciclos longos**.

O hipertono simpático aumenta a frequência cardíaca e diminui a **VFC**.

Aplicações clínicas da VFC

A quantificação dos parâmetros de medição da **VFC** pode ser de utilidade nas seguintes circunstâncias clínicas:

1) avaliação do risco pós infarto

A **VFC** é considerada um parâmetro importante na estratificação do risco de morte súbita após infarto do miocárdio.²

O aumento do tono simpático, comum nesta fase, diminui a **VFC** aumentando o risco de morte súbita por instabilidade elétrica.

Nos pacientes pós infarto agudo, observa-se durante a fase REM do sono ou fase paradóxica (fase onírica) menor **VFC** em virtude de liberação adrenérgica por estímulo central a partir de núcleos localizados na protuberância anular do tronco cerebral (núcleos ventricularis pontis caudalis) que via estímulo adrenérgico aumentam a frequência cardíaca e a pressão arterial.

Na fase aguda do infarto de miocárdio o sono profundo com predomínio parasimpático (slow wave sleep) é mais curto e com menor **VFC** que nas pessoas normais.³

Num estudo multicétrico com um universo de 808 pacientes pós infarto agudo em quem se realizou Holter 24h entre o oitavo e décimo quarto dias pós evento, determinou-se que aqueles pacientes com **VFC** menor do que 50ms tinham risco relativo 5,3 vezes maior do que aqueles com **VFC** acima de 100ms num seguimento de 31 meses.⁴

Num estudo de pacientes pós infarto agudo onde se teve em conta outros cinco parâmetros que predizem o risco:

- idade;
- classe funcional;
- rales das bases pulmonares na fase aguda;
- fração de ejeção;
- e arritmias ventriculares no Holter 24h. observou-se maior mortalidade arrítmica naqueles com menor **VFC** e vice-versa o que os autores adjudicaram ao aumento do tono simpático e diminuição do tono vagal.⁵

O fundamento do uso dos β -bloqueadores(carvedilol) como terapia a longo prazo em sobreviventes da fase aguda do infarto de miocárdio é por reduzirem o risco de reinfarcto como consequência da ação antifibrilatória e anti-isquêmica diminuindo a morte súbita disrítmica e por aumentarem o limiar fibrilatório ventricular na presença de isquemia.⁶

Se a droga inicia-se nas primeiras semanas do infarto agudo, em estudos de prevenção secundária se ha demonstrado redução da mortalidade.⁷

Postulam-se sete possíveis mecanismos para este efeito benéfico:

- a) diminuição da demanda de O₂;
- b) redistribuição do fluxo para o subendocárdio e áreas isquêmicas;
- c) aumento do tempo de perfusão coronariana pela bradicardia;
- d) redução da concentração de ácidos graxos livres no plasma;
- e) ação antifibrilatória;
- f) freio da hipopotassemia adrenérgico dependente: O aumento de adrenalina circulante existente na fase aguda do infarto de miocárdio pode gerar hipopotassemia, e o β -bloqueador bloqueia o efeito hipopotassémico dependente do hormônio.⁸ Este bloqueio é β_2 .
- g) aumento da **VFC** pelo bloqueio simpático.

2) Avaliação do risco em pacientes com disfunção ventricular

Pacientes com disfunção ventricular de qualquer etiologia costumam apresentar tono simpático aumentado crônico, incremento das catecolaminas e renina circulantes, menor atividade parasimpática e hiposensibilidade do reflexo barorreceptor.⁹ Consequentemente observa-se entre eles maior taxa de mortalidade e menor **VFC** fato demonstrado pelos dois métodos lineares de análise da **VFC**: do domínio do tempo e do domínio da frequência.¹⁰

Nos pacientes com queda do desempenho ventricular de origem não isquêmica parece que a diminuição da **VFC** é apenas mais um fator dentre vários condicionantes de arritmias potencialmente fatais.

3) Detecção precoce da neuropatia diabética:

a análise da **VFC** permite a detecção precoce à neuropatia diabética na fase pré clínica. O diagnóstico precoce é de suma importância uma vez que instalada, a taxa da mortalidade em 5 anos é de 50%. Quando a neuropatia acomete o coração denomina-se *disfunção autonômica cardíaca*.¹¹

A sensibilidade do método realizado mediante Holter/24h supera a do teste da queda de PA em resposta à posição ortostática, resposta da frequência cardíaca à respiração profunda e a manobra de Valsalva.¹²

*Relação dos principais testes clínicos para detecção da disfunção
autonômica cardíaca diabetogênica*

	Normal	<i>disfunção autonômica cardíaca diabética</i>
Relação entre o intervalo RR mais longo e o mais curto durante a manobra de Valsalva:	>1,21	1,10 ou menor.
Resposta da frequência cardíaca à posição ortostática (relação 30:15)	>1,04	<1,00
Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda (FC máxima menos a mínima)	>15bpm.	<10bpm
Queda do valor da pressão arterial sistólica em resposta à posição ortostática dentro do primeiro minuto após ter ficado em pé:	< 10mmHg	>30mmHg.

Outros elementos citados na literatura indicadores de *disfunção autonômica cardíaca* são:

- 1) frequência cardíaca após 15 minutos de repouso acima de 100bpm(lembra o coração transplantado);
- 2) diminuição da **VFC**: frequência cardíaca fixa.

O método mais empregado utiliza a análise do domínio da frequência na avaliação espectral curta.

3) **detecção de sinais de reinervação no coração transplantado (transplante cardíaco ortóptico):**

O coração transplantado fica denervado e perde o controle autonômico, conseqüentemente a arritmia sinusal respiratória e o reflexo carotídeo estão ausentes.

Frequência cardíaca: O coração transplantado(do doador) no repouso apresenta frequência cardíaca geralmente mais elevada como conseqüência da ausência do tono vagal sendo sensível apenas a norepinefrina circulante ¹³ que por sinal encontra-se significativamente mais elevada ¹⁴ e dependente da frequência intrínseca do próprio nó. Essa maior frequência cardíaca no repouso pode ser de até 26bpm quando se compara a controles segundo idade, sexo, peso e altura.¹⁵ 50% dos pacientes transplantados mostram disfunção do nó sinusal do doador nas três primeiras semanas que seguem ao transplante. ¹⁶

A denervação do coração transplantado condiciona um aumento na densidade dos receptores β -adrenérgicos¹⁷ o que faz que exista ainda uma maior resposta a norepinefrina circulante.

A maior densidade dos receptores β -adrenérgicos associada ao aumento do nível de catecolaminas circulantes e ao maior efeito coronotrópico intrínseco do nó sinusal pelo retorno venoso justificam a maior frequência cardíaca perante o esforço em até 50% do submáximo.

Nó esforço máximo, a frequência cardíaca no transplantado é $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{5}$ menor pela ausência da inervação sinusal simpática, fato que se prolonga de dois a seis anos.¹⁸

Ritmo: fibrilação atrial ou flutter podem ser encontrados tanto no coração do receptor quanto do doador.¹⁹

Onda P: Quando ambos corações(o remanescente do receptor e o do doador) estão em ritmo sinusal dois conjuntos de ondas P observam-se dissociadas:

- A) onda P remanescente, do receptor, conhecida como P's, a qual em mais de 85% dos casos não é identificável ora por sua pequena voltagem ora porque existia fibrilação atrial antes do transplante. Nela se conservou o nó sinusal. Esta pequena onda não é seguida de despolarização ventricular e encontra-se dissociada da:
- B) Onda P do doador, de voltagem e duração maior e configuração semelhante à normal seguida do QRS.

Estudos assinalam que o nó sinusal do doador a longo prazo pode recuperar sua função e em mais do 20% dos casos recupera-se o tempo de condução sino-atrial.²⁰

Recentes estudos assinalam que a presença de **VFC** maior deva ser considerado um sinal de reinervação do coração transplantado. Em alguns, foi verificado reinervação apenas simpática²¹por enquanto em outros, parasimpática. Esta última na área do nó sinusal.²²

O reaparecimento do padrão circadiano da frequência cardíaca obedece a reinervação parcial assim como a precordialgia a qual deve ser interpretada, quando verdadeiramente cardiogênica como uma evidência de reinervação sensorial.²³

Resposta cronotrópica adequada ao exercício após seis meses do transplante pode ser indicativo de reinervação simpática eferente.²⁴

Esta reinervação do coração transplantado determina maior **VFC** durante a fase de exercício.²⁵

A partir de modificações observadas na **VFC** de corações transplantados onde afastou-se o componente respiratório supõe-se como causa o mecanismo de reinervação.²⁶

O parâmetro **VFC**, associado a outros, pode ser determinante das características do paciente candidato a transplante ortóptico: classe funcional IV refratária; FE < 20%; (0,20) determinada pela ventriculografia isotópica; VS < 40ml; consumo máximo de O₂ (pico) durante o exercício aeróbico < 13ml/kg/min; Pd₂ de VE > 27mmHg; diâmetro diastólico do VE > 75mm; percentagem de encurtamento da fibra miocárdica <13%; índice cardíaco <2,5 l/mim/m²; pressão capilar pulmonar >15mmHg e **VFC** (**V**ariabilidade da **F**requencia **C**ardíaca) medida pelo **SDNN** menor do que 100ms.

Condições clínicas que impedem às medições da **VFC**

(Modificado de **Gruppi, C. J. Tese. Variabilidade da Freqüencia Cardíaca.**²⁷).

- 1) fibrilação atrial;
- 2) flutter atrial;
- 3) disfunção do nó sinusal;
- 4) distúrbios de condução AV;
- 5) marcapasso artificial.

Em pacientes que apresentarem extra-sístoles, parasístolia, etc. deverão ser excluídos os RR que se originem dos eventos ectópicos. Apenas não serão incluídos o período de acoplamento e a pausa pós extra-sistólica. Somente os intervalos RR originados de ritmo sinusal deverão ser considerados (chamados também de normais ou NN) . Nenhum ciclo sinusal deverá ser excluído!!!.²⁸

Métodos de avaliação da VFC

1) Métodos lineares:

Existem dois métodos lineares de análise da variabilidade da freqüência cardíaca (**VFC**):

- a) análise do domínio do tempo ou não espectral.
- b) análise do domínio da freqüência.

a) análise do domínio do tempo ou não espectral.

a1) Análise de índices estatísticos:

São índices baseados na medição de cada intervalo **RR** de batimentos sinusais sucessivos por intervalo de tempo determinado excluindo-se

ectopias e artefatos, obtendo-se a média e o desvio padrão, e por meio de cálculos matemáticos desdobram-se em índices estatísticos. Estes índices são o resultado da análise da **VFC** no domínio do tempo que por sua vez podem ser:

l) índices baseados na medida dos intervalos **RR** individualmente
 Representam a variabilidade global e refletem ambas atividades vagal e simpática. Os parâmetros empregados são: **SDNN**, **SDANN**, **SDNN index** e **RRMED**.²⁹

SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos **RR** normais em gravação habitual de 24h. Expressa-se em ms. Em termos simples desvio-padrão é uma maneira de representar a dispersão dos valores ao redor da média.

Valores normais do **SDNN**: 141ms + - 39ms.(risco de morte súbita < 50).

Valores do **SDNN** menores que **100ms** e pico de consumo de O₂ menor do que 14ml/kg/min revelam pobre prognóstico em pacientes com disfunção ventricular seja coronariana ou por miocardiopatia dilatada comportando-se como um preditor independente de morte: taxa de mortalidade anual de 37%³⁰

Pacientes dentro das 24h pós infarto com valor de **SDNN** inferior a 50 a 70ms apresentam elevado risco de morte súbita em especial na associação com outros fatores uma vez que a diminuição da **VFC** traduz a perda da proteção autonômica contra arritmias ventriculares potencialmente letais.

SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos **RR** normais a cada 5 minutos em gravação de 24h. Expressa-se em ms. Por se tratar de desvio-padrão de um valor médio obtido a partir de outras médias, seu valor é sempre menor a do **SDNN** em períodos longos de monitorização.

Valor normal: 127ms + -35.(Risco de morte súbita <40).

SDNN index ou **SDNNi**: média dos desvios-padrão dos intervalos **RR** normais a cada 5 minutos. Expressa-se em ms. Seu valor geralmente é inferior ao **SDNN** e **SDANN**.

Valor normal: 54ms + -15.(Risco de morte súbita <20).

RRMED: Média de todos os intervalos **RR**. Expressa-se em ms.

II) Índices baseados na comparação ente dois intervalos **RR** adjacentes.

Estes índices refletem uma resposta rápida e curta ou seja o tono vagal ou parasimpático. São eles: **pNN50** e **rMSSD**.

pNN50: definido como a percentagem de intervalos **RR** adjacentes com diferença de duração superior a 50ms computados em gravação de 24h. Expressa-se em %. Ex. 10% indica que de dez intervalos **RR** medidos apenas 1 apresenta diferença de duração superior a 50ms. Valor normal: 9% .(Risco de morte súbita <0,75).

rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos **RR** normais adjacentes em gravação de 24h (Root-mean-square successive difference).

Expressa-se em ms.

Valor normal: 27% + - 12 .(Risco de morte súbita <0,15).

III) Índice baseados na comparação ente os intervalos **RR** da noite e o dia.

Diferença noite/dia: Define-se como sendo a diferença entre a média de todos os intervalos **RR** normais a noite desde as 24h até 5 am e os intervalos **RR** durante o dia entre as 7 am e 21,30h.

A2) Análise de índices geométricos:

- Índice triangular.
- Plotagem de Lorenz.

O índice triangular é o geométrico mais utilizado, mesmo assim, poucos são os sistemas Holter que possuem o software para sua análise. Usa o sistema de coordenadas cartesianas onde coloca-se no eixo horizontal a duração do **RR** (ms) em geral com uma freqüência de amostragem de 128Hz equivalente a uma diferença de aproximadamente 8ms (1/128) e no vertical o número de intervalos **RR** indicando a freqüência com que cada um deles ocorreu . A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura triangular sendo a largura da base do triângulo a expressão da variabilidades dos intervalos **RR**.

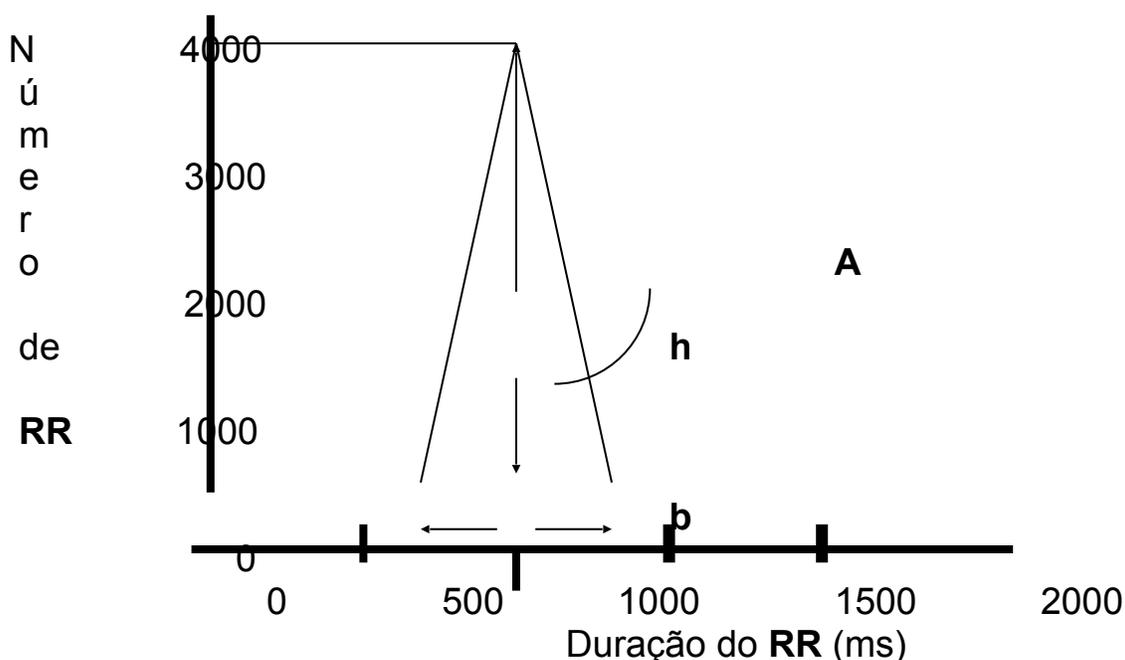
O cálculo da **VFC** realiza-se tendo-se em conta :

- 1) altura do triângulo (**h**): corresponde ao número total de intervalos **RR** com freqüência modal isto é, aquela que aparece maior número de vezes. Corresponde a altura do triângulo.
- 2) Área do mesmo (**A**) que corresponde a totalidade de intervalos **RR** que foi necessário para construir o triângulo.
- 3) A largura da base do triângulo (**b**) expressa a variabilidade dos intervalos **RR**.

O índice triangular ^{29'} (corresponde a base do triângulo) para a determinação da **VFC** se obtém dividindo o número total de intervalos **RR** (**área**) pelo número de intervalos **RR** com freqüência modal (**A/h**) que corresponde a altura do triângulo.

Figura A

Figura A



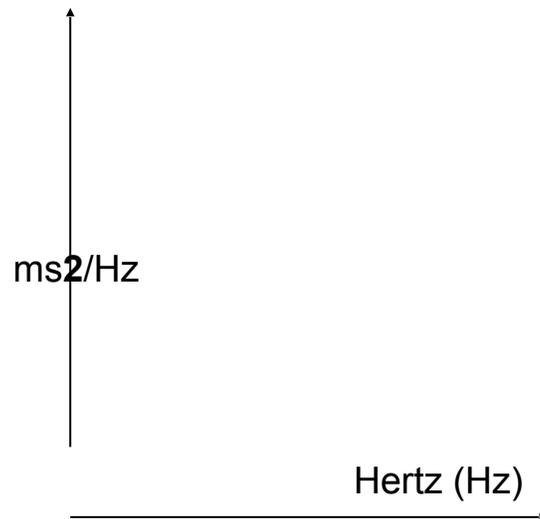
Em estudos realizados com o índice triangular na fase aguda do infarto valores menores do que 20-15 unidades (7.8ms) são particularmente de alto risco.

b) Análise do domínio da freqüência ou espectrais:

Outra forma de avaliar a **VFC** é a análise no domínio da freqüência. A análise espectral permite identificação e separação de grupos de ondas, construindo um gráfico onde freqüências de ondas semelhantes são agrupadas num sistema de ordenadas cartesianas: no eixo horizontal estão representadas as diferentes bandas de

freqüência, expressas em Hertz (Hz), e no vertical a amplitude da curva, como densidade de potência espectral, em ms^2/Hz . Figura B

Figura B



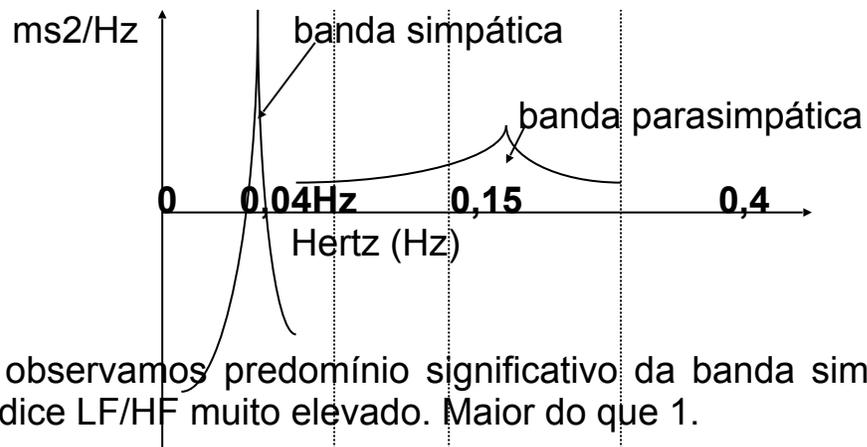
Diversos estudos mostraram a associação de bandas de freqüência com informações fisiológicas específicas.

Assim poderemos ter: ³¹

- 1) predomínio simpático: **Muito Baixas Freqüências (MBF do inglês VLF: very-low-frequency)** entre 0 e 0,04Hz figura 1.
- 2) predomínio parasimpático. **Alta Freqüência (AF ou HF)** entre 0,15 a 0,4 Hz. Relacionada com a freqüência respiratória e atividade vagal: figura 2.
- 3) equilíbrio. **Baixa Freqüência (BF ou LF: low-frequency)** entre 0,04-0,15Hz. Equilíbrio de ambos: simpático e vago figura 3.

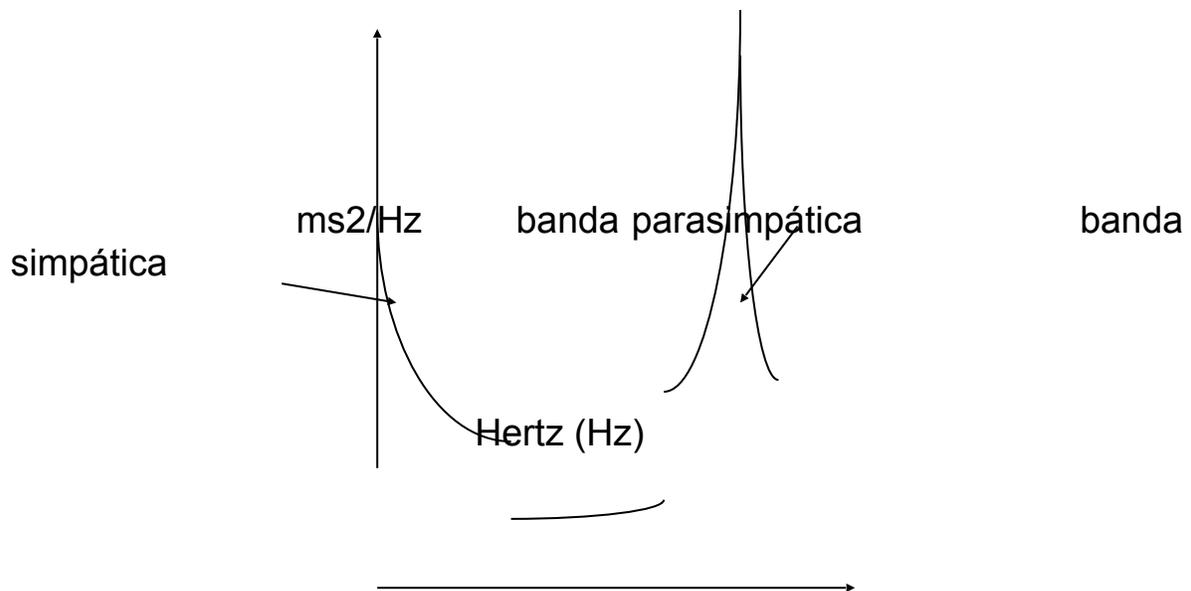
Figura 1

MBF BF AF



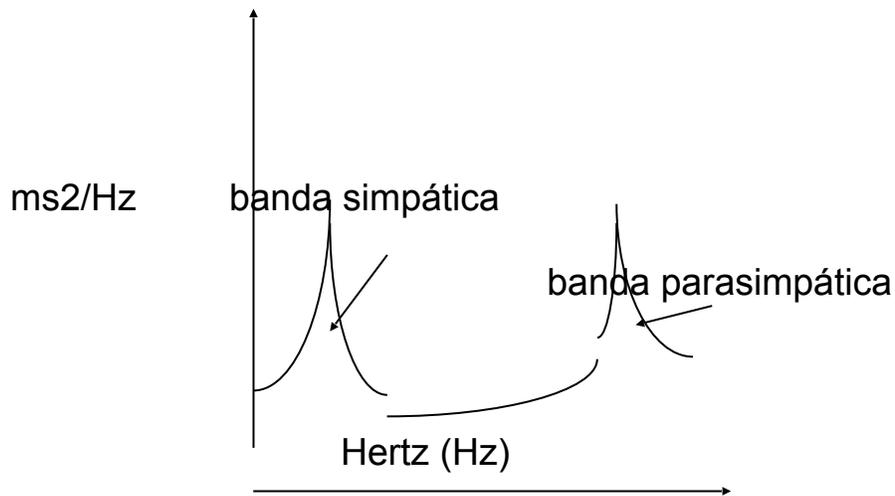
Na figura 1 observamos predomínio significativo da banda simpática **MBF** com índice LF/HF muito elevado. Maior do que 1.

figura 2



Observamos predomínio da banda parasimpática com índice LF/HF (baixa frequência / alta frequência) menor do que 1.

Figura 3



Observamos equilíbrio de ambas bandas simpática e parasimpática com índice LF/HF próximo de 1.

Na detecção precoce da neuropatia diabética usamos este método espectral sendo a característica típica a redução global da intensidade de todas as bandas. Extremamente diminuída na neuropatia avançada;³² fracasso do aumento da baixa frequência (LF) ao ficar em pé traduzindo depressão da sensibilidade do barorreceptor e discreto desvio a esquerda em baixas frequências (LF).

Observa-se no estudo espectral pobre **VFC**, frequência cardíaca que não responde ao barorreceptor, manobra de Valsalva, compressão do seio carotídeo e tilting³³ assim como aumento na taxa de morte súbita.

a3) Outros:

- Índices de turbulência.

análise de índices geométricos:

- Índice triangular.
- Plotagen de Lorenz.

b) Outros:

- Índices de turbulência.

2) Métodos não lineares: baseados na teoria do caos, muito irregulares porém, não aleatórios. São complexos e determinados por fatores: hemodinâmicos, eletrofisiológicos, humorais, autonômicos e pelo SNC.³⁴

Os mais usados são:

- Dimensão fractal: correlação de dimensão D_2 .
- Entropia de Kolmogorov.
- Expoentes de Lyapunov.
- "Plots" Poincaré: são mapas de pequenas manchas de pares ou seqüências sucessivas de intervalos **RR** em gravações de 24h

expressadas em gráficos de ordenadas cartesianas que permitem uma classificação mais fácil em categorias de acordo ao aspecto das manchas: em torpedo, cigarro, borboleta, etc. Infelizmente essas categorias são muito subjetivas e necessitam de testes prospectivos duplo cego.³⁵ Neste método os artefatos são muito visíveis.

- **Turbulência da frequência cardíaca**

Este constitui um novo método que analisa a VFC após uma extra-sístole ventricular baseado no fundamento da arritmia sinusal ventriculofásica a qual é uma forma não fásica de arritmia sinusal observada principalmente em casos de bloqueio A-V completo, (35%) na qual os ciclos auriculares **P-P** que por acaso incluem um complexo QRS são mais curtos que aqueles que não o incluem (efeito cronotrópico positivo).

O mecanismo responsável parece ser mecânico-hemodinâmico (36). Mesmo existindo dissociação A-V total, a sístole ventricular distende os átrios e nó sinusal ocasionando em forma mecânica despolarização diastólica antecipada. Bellet, S.; sugere que a descarga precoce seria influenciada pelo enchimento ventricular (37) Finalmente se há postulado que o aumento do fluxo sangüíneo no nó sinusal mediado pela contração ventricular seria o responsável do fenômeno.

O levantamento do assoalho atrial pela contração ventricular estimula o reflexo de Bainbridge que por sua vez produz maior inibição vagal conseqüente aceleração da descarga sinusal.

Circunstâncias clínicas onde pode observar-se o fenômeno

- 1) bloqueio A-V completo.
- 2) bloqueio A-V de segundo grau
- 3) **extra-sístoles ventriculares.**
- 4) taquicardia auricular paroxística.
- 5) flutter atrial com resposta A-V variável.
- 6) ritmo juncional com dissociação A-V.

Turbulência da Frequencia Cardíaca (TBC) Schimidt Lancet 1999;353:1390-96.

é uma resposta bifásica fisiológica do nó sinusal após a ocorrência de uma extra-sístole ventricular (EV) isolada. Esta resposta se traduz normalmente por uma aceleração inicial da FC (RR mais próximos) nos dois primeiros batimentos seguida de uma desaceleração (RR mais afastados) que atinge seu valor máximo por volta do décimo batimento pós extra-sístole com retorno ao estado basal após 15 a 20 batimentos. Pacientes que sofreram IM Agudo que conservam esta

resposta bifásica possuem bom prognóstico, e contrariamente aqueles que perdem a aceleração inicial e com desaceleração pouco evidente possuem maior chance de morte súbita por arritmia ventricular.

A quantificação da TBC pode ser realizada mediante dois parâmetros numéricos³⁸:

- 1) TO: início da turbulência (do inglês “turbulence onset” ou TO)
- 2) TS: inclinação da turbulência(do inglês “turbulence slope” ou TS)

Ambas requerem análise computadorizada que leve em conta valores médios de várias determinações individuais calculados por medio de análise de regressão linear.

- 1) **TO**: início da turbulência: es igual a diferença em valores percentuais, entre a FC imediatamente após (média do dois primeiros batimentos, expressa em ms.) e a FC imediatamente antes da EV (média dos dois últimos batimentos).

$$\text{TO} = \frac{(\text{RR2} + \text{RR1}) - (\text{RR2} + \text{RR1}) \times 100}{(\text{RR-2} + \text{RR-1})}$$

Sendo que RR2 e RR1 são os dois primeiros intervalos RR normais após a EV e RR2 e RR1, os dois primeiros intervalos RR normais que precedem a mesma.

Se denomina **valor negativo de TO** quando existe aceleração da FC inicial, e **valor positivo de TP** quando não existe essa aceleração inicial pós EV.

Valores de TO inferiores a 0% são de mau prognóstico: **valor positivo de TP**

- 2) **TS**: inclinação da turbulência(do inglês turbulence slope ou TS): corresponde à inclinação mais íngreme das linhas de regressão linear para cada conjunto de cinco intervalos RR sucessivos dentre os 20 primeiros batimentos sinusais após a EV. Seu valor é expresso em **ms por intervalo RR**. Valores inferiores a **2,5ms/ intervalo RR** identifica pacientes com maior risco de MS em pacientes pós- IMA inclusive com maior valor preditivo em relação a outros marcadores tradicionais.

Fatores que modificam a VCF

A) aumentam a **VFC**.

- durante a noite nos estágios profundos do sono e sendo maior durante as primeiras horas da manha.

- indivíduos condicionados fisicamente por predomínio vagal.³⁹
 - escopolamina transdérmica.
 - brometo de piridostigmina (**Mestinon Roche**) anticolinesterásico reversível bloqueante da hidrólise de colinesterase possui um efeito pró parasimpático por aumentar o conteúdo de acetilcolina na fenda parasimpática.⁴⁰
 - β -bloqueadores.
 - inibidores da enzima de conversão(IECA) em pacientes em ICC.⁴¹
- B) diminuem a **VFC**.
- idosos.
 - na fase REM do sono.
 - ansiedade.
 - emoção.
 - atenção permanente.⁴²
 - distúrbio do pânico.
 - após infarto agudo.
 - eventualmente no prolapso de válvula mitral.
 - precocemente na polineuropatia diabética.
 - no coração transplantado.
 - na anorexia nervosa.
 - flecainidina.
 - propafenona.
 - morizicina.
 - antagonistas do cálcio: diminuem a arritmia sinusal fásica ou respiratória.

Conclusões:

A medição da **VFC** no momento possui às seguintes aplicações clínicas:

- 1) estratificação do risco de morte súbita após o infarto de miocárdio;
- 2) estratificação de risco na insuficiência cardíaca congestiva de qualquer etiologia;
- 3) no diagnóstico precoce da neuropatia diabética;
- 4) possível valor na monitoração da reinervação tanto simpática quanto parasimpática no coração com transplante ortóptico.
- 5) possível valor na avaliação do sucesso obtido na operação de Batista ou ventriculectomia parcial redutora.⁴³
- 6) proposta como de utilidade na anorexia nervosa correlacionando o grau de diminuição da **VFC** com a severidade da doença.

Num reduzido número de pacientes (41) separados em dos grupos:

Grupo I: 19 pacientes portadores de coronariopatias que apresentaram fibrilação ventricular no Holter de 24h.

Grupo II (controle): 19 pacientes portadores de coronariopatias que não apresentaram fibrilação ventricular no Holter de 24h e apenas taquicardia ventricular não sustentada(TV-NS). Ambos grupos com idade e fração de ejeção comparáveis. Não foi encontrado diferenças na **VFC**.⁴⁴

Referências

1. Algra A., Tijssen, JGP., Roelandt JR. et. al.: Heart rate variability from 24-hours electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*.1993, 88:180.
2. Casolo GC., Stroder P., Signorini C. et. al.: Heart rate variability during de acute fase of myocardial infarction. *Circulation*.1992, 85:2073-79.
3. Vanoli E., Adamson PV., Ba-Lin. et. al: Heart rate variability during specific sleep stages. A comparasion of healthy subjects with patients after myocardial infarction. 1995, *Circulation*, 91:1918-1922.
4. Kleiger RE., Miller JP., Bigger JT. et. al.: Decreaset heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infartction. *Am. J. Cardiol*.1987, 59:256.
5. Bigger JT., Fleiss JL., Steinman RC. et al.: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992, 85:164.
6. Anderson JL., Rodier HE., Green LS.: Comparative effects of beta adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol*. 1983, 51:1196-1202.
7. Frishman WH., and Lazar EJ.: Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am. J. Cardiol*.1990, 66:66G-70G.
8. Brown MJ., Brown DC. and Murphy MB.: Hipokalemia from beta 2- receptor stimulation by circulating epinephrine. *N. Engl. J. Med*.1983, 309:1414-1419.
9. Eckberg DL., Drabinsky M., Braunwald E.: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med*.1971, 285:877-883.
- 10.Casolo GC., Stroder P., Sulla A. et. al.: Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur. Heart*.1995, J.16:360-367.
- 11.Roy TM., Peterson HR., Snider HL. et. al.: Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am. J. Med*.1989, 87:382.
- 12.Van den Akker TJ., Koelman ASM., Hogenhuis LAH., Rompelman G.: Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Automedica*.1983, 4:201-208.
- 13.Alexopoulos D., Yusuf S., Bostock J. et. al.: The 24-hours heart rate behavior in long term survivors of cardiac transplantation. *Am J. Cardiol*. 1988; 61:880.

14. Braith RW., Wood CE., Limacher MC. et. al.: Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation*.1992, 86:1453-63.
15. Salles AF., Oliveira Filho JA., Barros Neto TL. et. al.: Respostas cardiorrespiratórias durante o exercício em transplante cardíaco. Análise ergoespirométrica comparativa com indivíduos normais. *Arq. Bras. Cardiol*. 1998, 70:15-18.
16. Mackintosh AF., Carmichael DJ., Wren C. et. al.: Sinus node function in first three weeks after cardiac transplantation. *Br. Heart J*.1982, 48:584.
17. Naurie KG., Bristow MR., and Reitz BA.: Increased beta adrenergic receptor density in an experimental model of cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc*.1983, *Surg*.86:195.
18. Kao AC., Trigt PV., Shaeffer-McCall GS. et. al.: Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two to six years after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*.1995, 14:11-22.
19. Stinson EB, Dong E, Bieber CP, et. al.: Observations on the behaviors of recipient atrial after cardiac transplantation in man. *Am. J. Cardiol*.1972, 30:615.
20. Bexton RS., Nathan AW., Hellestrand KJ. et. al.: Sino-atrial function after cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol*.1984, 3:712.
21. Halpert I., Glodberg AD., Levine AB. et. al.: Reinnervation of the transplanted human heart as an evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol*. 1996, 77:180-183.
22. Koskinen P., Virolainen J., Koskinen PK. et. al.: Evolution of herat rate variability in cardiac transplant recipients: A clinical study. *Intern Med*.1996; 239:443-449.
23. Stark RP, McGinn AL,: Chest pain in cardiac–transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N. Eng. J. Med*.1991, 324:1791.
24. Scott CD, Dark JH, McComb JN, et. al.: Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*.1995; 76:1292-6.
25. Radaelli A, Valle F, Falcone C, et. al.: Determinant of heart rate variability in heart transplanted subjects during physical exercise. *Eur Heart J* 1996; J. 17: 462-471.
26. Bernardi L., Valle F., Leuzzi S. et. al.: Non-respiratory components of heart rate variability in heart transplant recipients: Evidence of autonomic reinnervation?. *Clin. sci*.1994; 86: 537-45.
27. Gruppi CJ.: Tese. Variabilidade da Frequencia Cardíaca. Diagnósticos em Cardiologia. *Cardios. Internet*. <http://www.com.br/jornal-01/tese.htm>. Jul/2000.
28. Task Force of the European Society of Cardiology and the North America Society of Pacing and Electrophysiology: heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
29. Rassi Jr A. Estudo de Caso. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca - parte 1. Diagnósticos em Cardiologia. *Cardios. Mai/Jun 2000-nº8 Internet*. <http://www.com.br/jornal-08/tese.htm>.

30. Rassi, Jr. A. Estudo de Caso. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca - parte 3. Diagnósticos em Cardiologia. Cardios. Nov/Dez 2000-nº11 Internet. <http://www.com.br/jornal-11/tese.htm>.
31. Ponikowski P., Anker SD., Chua TP. et. al.: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1997, 79:1645-1650.
32. Pomeranz M., Macaulay, RJB., Caudill MA. et. al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am. J. Physiol. 1985, 248: H151-H153.
33. Bianchi A., Bomtempo B., Cerutti S. et. al.: Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. Med. Biol. Eng. Comput. 1990, 28:205-211.
34. Weise F., Heydenreich F., Gehrig W., and Runge U.: Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load – a spectral approach, Klin. Wochenschr. 1990, 68:26.
35. Malik M.: Heart Rate Variability, p: 753-762 Chapter 89, in Zipes, D. P. & Jalife, J. Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside Third Edition. W. B. Saunders Company, 2000.
36. Hnatkova K., Copie X., Staunton A., Malik M.: Numeric processing of Lorenz plot of R-R intervals from long-term ECGs. Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. J. Electrocardiol. 1995, 28(Suppl):74-89.
37. Schamroth. L.: Trastornos del ritmo cardíaco. Editorial JIMS Barcelona. Primeira edición española, 1978
38. Bellet, S.: Essential of cardiac arrhythmias. Diagnosis and management. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1972
39. Rassi Jr A: Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca – parte 5 Turbulência de Frequência Cardíaca: novo parâmetro da variabilidade da frequência cardíaca Internet. <http://www.cardios.com.br/jornal-01/estudo.htm>. Nov/dez-2001.
40. Molgaard H., Sorensen KE., Bjerregaard P.: Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. Am. J. Cardiol. 1991, 68:777.
41. Rodrigues Teixeira de Castro R., Serra SM., Lucas da Nóbrega AC.: Redução da Dispersão do Intervalo QTc. Potencial mecanismo de Proteção Cardíaca do Brometo de Piridostigmina. Arq Bras Cardiol. 2000, 75: (nº 3), 205-209.
42. Zhang YH., Song YC., Zhu J. et. al.: Effect of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. Am J. Cardiol. 1995, 76:1045-1048.
43. Porges SW. Spontaneous oscillations in heart rate; potential index of stress. In Moberg, G. P. ed. Animal Stress. Bethesda, Maryland: American Physiological Society. 1985, 97-111.
44. Salvatori R.: Diagnósticos em Cardiologia. Cardios. Estudo de caso. Variabilidade da FC na Ventriculectomia Parcial Redutora. Internet. <http://www.cardios.com.br/jornal-01/estudo.htm>. 07/09/2000.

45. Vybiral T., Glaeser DH., Goldberger AL. et. al.: Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recording fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22:557.

2000

Lanza GA, Bendini MG, Intini A, De Martino G, Galeazzi M, Guido V, Sestito A. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000 Jan;1(1):56-63.

Erratum in: *Ital Heart J* 2000 Mar;1(3):237

Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy.

BACKGROUND: The aim of this study was to investigate whether heart rate variability may predict the outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **METHODS:** Time-domain and frequency-domain heart rate variability was analyzed on 24-hour Holter recordings of 56 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (70% males, mean age 49 +/- 16 years; left ventricular ejection fraction 28 +/- 6%). **RESULTS:** There were 8 cardiac deaths (14.3%) and 11 arrhythmic events (19.6%, either sudden death or sustained ventricular tachycardia) at a follow-up of 18.5 months (range 3-50 months). Furthermore, 6 patients were included in the list for cardiac transplantation, leading to a prevalence of total cardiac events of 37.5 % (21 patients). All time-domain and most frequency-domain heart rate variability parameters did not show any significant relationship with the end points. However, **a low frequency to high frequency (LF/HF) ratio < 1.2 was associated with cardiac death (relative risk- RR 6.8, p < 0.03), arrhythmic events (RR 11.0, p < 0.004), and total cardiac events (RR 4.8, p < 0.002).** On the multivariate Cox analysis, no variable showed an independent association with cardiac death, but **an LF/HF ratio < 1.2 was the only variable independently predictive of arrhythmic events (RR 8.2, p < 0.02), and the most powerful predictor of total cardiac events (RR 3.8, p < 0.009).** **CONCLUSIONS:** Our data show that, in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, a low LF/HF ratio, as assessed on 24-hour Holter recordings, is a powerful predictor of cardiac events.

PMID: 10868925 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP. Depressed low

frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur Heart J 2000 Mar;21(6):475-482

Comment in: [Eur Heart J. 2000 Dec;21\(24\):2081-2.](#)
[Eur Heart J. 2000 Mar;21\(6\):435-7.](#)

Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France.

AIMS: Identification of patients with chronic heart failure at risk for sudden death remains difficult. We sought to assess the prognostic value for all-cause and sudden death of time and frequency domain measures of heart rate variability in chronic heart failure. METHODS AND RESULTS: We prospectively enrolled 190 patients with chronic heart failure in sinus rhythm, mean age 61+/-12 years, 109 (57.4%) in NYHA class II and 81 (42.6%) in classes III or IV, mean cardiothoracic ratio 57.6+/-6.4% and mean left ventricular ejection fraction 28.2+/-8.8%, 85 (45%) with ischaemic and 105 (55%) with idiopathic dilated cardiomyopathy. Time and frequency domain measures of heart rate variability were obtained from 24 h Holter ECG recordings, spectral measures were averaged for calculation of daytime (1000h-1900h) and night-time (2300h-0600h) values. During follow-up (22+/-18 months), 55 patients died, 21 of them suddenly and two presented with a syncopal spontaneous sustained ventricular tachycardia. In multivariate analysis, independent predictors for all-cause mortality were: **ischaemic heart disease, cardiothoracic ratio > or =60% and standard deviation of all normal RR intervals <67 ms (RR = 2.5, 95% CI 1.5-4.2).** Independent predictors of sudden death were: **ischaemic heart disease and daytime low frequency power <3.3 ln (ms²) (RR = 2.8, 95% CI 1.2-8.6).** CONCLUSION: **Depressed heart rate variability has independent prognostic value in patients with chronic heart failure; spectral analysis identifies an increased risk for sudden death in these patients.** Copyright 2000 The European Society of Cardiology.

PMID: 10681488 [PubMed - indexed for MEDLINE]
2001

Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ, Moller M; DIAMOND Study Group (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide). Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. Am J Cardiol 2001 Jan 15;87(2): 178-182.

Division of Cardiology, Oulu University Hospital, Finland.
Tmakikia@med.miami.edu

Time-domain measures of heart rate (HR) variability provide prognostic information among patients with congestive heart failure (CHF). The prognostic power of spectral and fractal analytic methods of HR variability has not been studied in the patients with chronic CHF. The aim of this study was to assess whether traditional and fractal analytic methods of HR variability predict mortality among a population of patients with CHF. The standard deviation of RR intervals, HR variability index, frequency-domain indexes, and the short-term fractal scaling exponent of RR intervals were studied from 24-hour Holter recordings in 499 patients with CHF and left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$. During a mean follow-up of 665 ± 374 days, 210 deaths (42%) occurred in this population. Conventional and fractal HR variability indexes predicted mortality by univariate analysis. For example, a short-term fractal scaling exponent < 0.90 had a risk ratio (RR) of 1.9 (95% confidence interval [CI] 1.4 to 2.5) and the SD of all RR intervals < 80 ms had an RR of 1.7 (95% CI 1.2 to 2.1). After adjusting for age, functional class, medication, and left ventricular ejection fraction in the multivariate proportional-hazards analysis, the reduced short-term fractal exponent remained the independent predictor of mortality, RR 1.4 (95% CI 1.0 to 1.9; $p < 0.05$). All HR variability indexes were more significant univariate predictors of mortality in functional class II than in class III or IV. Among patients with moderate heart failure, HR variability measurements provide prognostic information, but all HR variability indexes fail to provide independent prognostic information in patients with the most severe functional impairment.

PMID: 11152835 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2002

Folino AF, Buja G, Bauce B, Thiene G, dalla Volta S, Nava A. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. Pacing Clin Electrophysiol 2002 Sep; 25(9):1285-92

Department of Cardiology, University of Padova, Italy. franco.folino@ux1.unipd.it

The identification of subjects with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) at higher risk for sudden death is an unresolved issue. An influence of the autonomic activity on the genesis of ventricular arrhythmias was postulated. Heart rate variability (HRV) analysis provides a useful method to measure autonomic activity, and is a predictor of increased risk of death after myocardial infarction. For these reasons, the aim of the study was to evaluate HRV and its correlations with

ventricular arrhythmias, heart function, and prognostic outcome in patients with ARVC. The study included 46 patients with ARVC who were not taking antiarrhythmic medications. The diagnosis was made by ECG, echocardiography, angiography, and endomyocardial biopsy. Exercise stress test and Holter monitoring were obtained in all patients. Time-domain analysis of HRV was expressed as the standard deviation of all normal to normal NN intervals (SDNN) detected during 24-hour Holter monitoring. Thirty healthy subjects represented a control group for HRV analysis. The mean follow-up was 10.8 +/- 1.86 years. **SDNN was reduced in patients with ARVC in comparison with the control group** (151 +/- 36 vs 176 +/- 34, P = 0.00042). Moreover, there was a significant correlation of this index with the age of the patients (r = - 0.59, P < 0.001), with the left (r = 0.44, P = 0.002) and right (r = 0.47, P = 0.001) ventricle ejection fraction, with the right ventricular end diastolic volume (r = - 0.62, P < 0.001), and with the ventricular arrhythmias, detected during the same Holter record used for HRV analysis (patients with isolated ventricular ectopic beats < 1,000/24 hours, 184 +/- 34; patients with isolated ventricular ectopic beats > 1,000/24 hours and/or couplets, 156 +/- 25; patients with repetitive ventricular ectopic beats (> or = 3) and/or ventricular tachycardia, 129 +/- 25; P < 0.001). **During follow-up two patients showed a transient but significant reduction of SDNN and a concomitant increase of the arrhythmic events.** In eight patients an episode of sustained ventricular tachycardia occurred, but the mean SDNN of this subgroup did not differ from the mean value of the remaining patients (152 +/- 15 vs 150 +/- 39; P = NS). Only one subject died after heart transplantation during follow-up (case censored). Time-domain analysis of HRV seems to be a useful method to assess the autonomic influences in ARVC. **A reduction of vagal influences correlates with the extent of the disease. The significant correlation between SDNN and ventricular arrhythmias confirmed the influences of autonomic activity in the modulation of the electrical instability in ARVC patients. However, SDNN was not predictive of spontaneous episodes of sustained ventricular tachycardia.**

PMID: 12380762 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Lind L, Andren B. Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. Am Heart J 2002 Oct;144(4):666-72

Comment in: [Am Heart J. 2002 Oct;144\(4\):580-2.](#)

Department of Medicine, University Hospital, Uppsala, Sweden.
lars.lind@medsci.uu.se

OBJECTIVE: We investigated the associations between heart rate recovery after exercise (as a suggested measure of vagal activity), heart rate variability, and

measurements of the insulin resistance syndrome. MATERIAL AND METHODS: Seventy men aged 70 years were examined with a symptom-limited bicycle exercise test, a 24-hour heart rate variability test, and different measurements of different components of the insulin resistance syndrome. RESULTS: Heart rate recovery after exercise (mean \pm SD 20 \pm 9 beats during the first minute) was related to both the SD of the R-R interval and the low frequency power at the heart rate variability analyses ($r = 0.39$, $P < .002$ for both). Furthermore, heart rate recovery after exercise was related to insulin sensitivity at the hyperinsulinemic euglycemic clamp ($r = 0.28$, $P < .03$), and to high-density lipoprotein cholesterol and exercise capacity, and inversely to obesity and insulin and glucose levels 2 hours after an oral glucose load ($P < .05$ for all). Heart rate recovery after exercise was not related to left ventricular mass measured by means of echocardiography or to the number of ventricular premature complexes at a 24-hour Holter recording. CONCLUSION: Heart rate recovery 1 minute after exercise was related to measurements of 24-hour heart rate variability. Furthermore, heart rate recovery after exercise was related to several of the major components of the insulin resistance syndrome, thereby establishing a link between this syndrome and cardiac autonomic nervous activity.

2003

La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003 Feb 4;107(4):565-570.

Divisione di Cardiologia e Bioingegneria (M.T.L.R., G.D.P., R.M., S.C., O.F., M.F., M.G., P.G.R., E.T., F.C.), Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Istituto Scientifico di Montescano, Pavia, Italy.

BACKGROUND: The predictive value of heart rate variability (HRV) in chronic heart failure (CHF) has never been tested in a comprehensive multivariate model using short-term laboratory recordings designed to avoid the confounding effects of respiration and behavioral factors. **Methods and Results-** A multivariate survival model for the identification of sudden (presumably arrhythmic) death was developed with data from 202 consecutive patients referred between 1991 and 1995 with moderate to severe CHF (age 52 \pm 9 years, left ventricular ejection fraction 24 \pm 7%, New York Heart Association class 2.3 \pm 0.7; the derivation sample). Time- and frequency-domain HRV parameters obtained from an 8' recording of ECG at baseline and during controlled breathing (12 to 15 breaths/min) were challenged against clinical and functional parameters. This model was then validated in 242 consecutive patients referred between 1996 and 2001

(validation sample). In the derivation sample, sudden death was independently predicted by a model that included low-frequency power (LFP) of HRV during controlled breathing ≤ 13 ms² and left ventricular end-diastolic diameter ≥ 77 mm (relative risk [RR] 3.7, 95% CI 1.5 to 9.3, and RR 2.6, 95% CI 1.0 to 6.3, respectively). The derivation model was also a significant predictor in the validation sample (P=0.04). In the validation sample, LFP ≤ 11 ms² during controlled breathing and ≥ 83 ventricular premature contractions per hour on Holter monitoring were both independent predictors of sudden death (RR 3.0, 95% CI 1.2 to 7.6, and RR 3.7, 95% CI 1.5 to 9.0, respectively). CONCLUSIONS: Reduced short-term LFP during controlled breathing is a powerful predictor of sudden death in patients with CHF that is independent of many other variables. These results refine the identification of patients who may benefit from prophylactic implantation of a cardiac defibrillator.

PMID: 12566367 [PubMed - in process]