

Avaliando a Atividade Vagal Cardíaca na Eletrocardiografia Convencional

Evaluating Cardiac Vagal Activity on a Conventional Electrocardiogram

Flávia P. Teixeira¹, Djalma R. Ricardo², Cláudia Lucia Barros de Castro³, Claudio Gil S. de Araújo^{1,3}

Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho¹, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA² e CLINIMEX – Clínica de Medicina do Exercício³ – Juiz de Fora, MG - Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Objetivo: Determinar a viabilidade da utilização de traçado convencional de eletrocardiografia (ECG) para avaliação da atividade vagal cardíaca (AVC).

Métodos: Foram analisados, retrospectivamente, 1.395 indivíduos (995 homens), na faixa de idade de 46 ± 17,2 anos (média ± desvio padrão), com traçados de ECG convencional para medida do Delta RR, que representa a diferença, em ms, entre o maior e o menor intervalo RR, e com resultados da avaliação autonômica parassimpática, o teste de exercício de quatro segundos (T4s), que quantifica a AVC por meio do índice vagal cardíaco (IVC). Foram obtidas curvas ROC para determinar os valores de Delta RR com melhor relação entre sensibilidade e especificidade para os pontos de corte de baixa e alta AVC, respectivamente, de 1,20 e 1,95.

Resultados: Os valores de delta RR correlacionaram-se significativamente com os de IVC ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Foram identificados < 60 ms e > 120 ms como os melhores pontos de corte para baixa e alta AVC, com sensibilidade de 75% e 57%, especificidade de 62% e 79% e áreas das curvas ROC de 0,76 e 0,74, respectivamente.

Conclusão: A medida visual do delta RR em um traçado de ECG parece ser válida para a avaliação clínica preliminar e rápida da AVC, podendo ser útil em consultórios, emergências ou situações nas quais o uso de métodos mais sofisticados de avaliação autonômica não seja viável, oportuno ou conveniente.

Palavras-chave: Teste de esforço, eletrocardiografia, frequência cardíaca.

Summary

Objective: To determine the viability of using a conventional electrocardiogram (ECG) tracing for assessment of CVA.

Methods: We retrospectively analyzed 1395 individuals (995 males), aged 46 ± 17.2 years (mean ± standard deviation) with conventional ECG tracings to measure the delta RR (which represents the difference in milliseconds (ms) between the greatest and smallest RR interval) and results of a second autonomic parasympathetic evaluation, the 4-second exercise test (T4s), that quantifies CVA by the cardiac vagal index (CVI). ROC curves were obtained to determine the values of Delta RR for a closer correlation with sensitivity and specificity for 1.20 and 1.95 ms, the low and high CVA cutoff points, respectively.

Results: The delta RR levels correlated significantly with those of the CVI ($r=0.40$; $p<0.001$). We identified ≤ 60 and ≥ 120 ms as the best cutoff points for low and high CVA. Sensitivity was 75% and 57%, specificity was 62% and 79%, and the areas of the ROC curves were 0.76 and 0.74, respectively.

Conclusion: The visual measurement of delta RR on an ECG tracing seems to be a valid quick preliminary clinical evaluation of CVA and can be useful in medical offices, emergency units, or situations in which the use of more sophisticated methods may not be feasible, appropriate, or convenient.

Key words: Exercise test, electrocardiography, heart rate.

Introdução

Condição autonômica adversa está frequentemente associada a maior risco de mortalidade por razões cardiovasculares e por todas as causas¹⁻⁴, primariamente em função da diminuição da atividade vagal cardíaca (AVC)^{1,5-7}. Essa menor cardioproteção vagodependente pode ser avaliada

pelos diferentes comportamentos da frequência cardíaca (FC), como, por exemplo, em situações de repouso² e exercício⁸⁻¹⁰. Dessa forma, a modulação da FC tem sido amplamente utilizada como uma ferramenta para a análise da AVC, sendo considerada potente e independente indicador prognóstico de mortalidade¹¹.

A AVC, na prática clínica, pode ser mensurada por diferentes procedimentos, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em seus domínios do tempo e da frequência, em traçados curtos e longos na eletrocardiografia (ECG), pela

Correspondência: Claudio Gil S. de Araújo •

Clinimex - Rua Siqueira Campos, 93/101 – 22031-070 – Rio de Janeiro, RJ
E-mail: cgaraujo@iis.com.br

Artigo recebido em 18/08/06; revisado recebido em 18/08/06; aceito em 05/10/06.

sensibilidade barorreflexa (SBR)¹² e por diversas manobras, como arritmia sinusal respiratória (ASR)¹³ e os transientes inicial e final de um exercício^{14,15}. Dentro dessa perspectiva, Araújo e cols.¹⁶ propuseram e validaram um protocolo denominado teste de exercício de quatro segundos (T4s), que objetiva avaliar, reflexa e isoladamente, a AVC por meio do transiente inicial da FC em exercício dinâmico súbito, realizado em condições respiratórias controladas, sendo expresso adimensionalmente pelo índice vagal cardíaco (IVC). Esse teste, validado farmacologicamente¹⁶ e altamente fidedigno¹⁷, vem sendo aplicado nas áreas de investigação clínica e de medicina do exercício, demonstrando ser extremamente útil, não só como instrumento diagnóstico^{18,19} mas também no acompanhamento longitudinal da AVC²⁰.

Diversos grupos de pesquisa^{17,21-23} já evidenciaram que a redução da AVC, mensurada pela variabilidade da frequência cardíaca, é o principal preditor de arritmias complexas, como a taquicardia ventricular sustentada, em ECG de 24 horas²⁴, precedendo inclusive os episódios de morte súbita²⁵. Entretanto, desconhece-se a possibilidade de avaliar a AVC com base em simples medidas visuais da duração dos intervalos RR em traçados eletrocardiográficos convencionais de curta duração, obtidos em repouso e sem controle do padrão respiratório ou influência de manobras respiratórias específicas.

O objetivo do presente estudo foi testar a viabilidade da utilização de um traçado convencional de ECG em 10 segundos para avaliar a AVC, observando sua sensibilidade e especificidade em função do IVC.

Métodos

Amostra - Foram analisados, retrospectivamente, os dados de 1.395 indivíduos avaliados em nosso laboratório entre 2002 e 2006. Optou-se por uma amostra ampla e heterogênea,

a fim de aumentar a validade externa de nosso estudo. A descrição da amostra está apresentada na tabela 1. Foram propositalmente excluídos do estudo indivíduos com fibrilação atrial crônica, em uso de marcapasso cardíaco e em uso regular de medicações de ação cronotrópica negativa.

Todos os indivíduos foram submetidos, voluntariamente, a avaliação em medicina do exercício, voltada para diagnóstico clínico ou orientação de exercício físico, composta por consulta médica com história clínica detalhada e exame físico, ECG convencional de repouso, espirometria, T4s e teste cardiopulmonar de exercício máximo, todos realizados em uma mesma visita e sempre nessa ordem.

Em adendo, os indivíduos leram e assinaram um termo de consentimento informado antes da realização dos procedimentos, o qual foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. A quase totalidade dos indivíduos era de cor de pele clara e com elevado nível socioeconômico.

Teste de exercício de 4 segundos - O T4s foi validado farmacologicamente¹⁶ para avaliação isolada da integridade da AVC por meio da análise do transiente inicial da FC (transição repouso-exercício), já tendo sido empregado em estudos de nosso grupo^{16,26} e por outros pesquisadores²⁷. O T4s consiste em pedalar, o mais rápido possível, um cicloergômetro de membros inferiores (Cateye EC-1600, Cat Eye, Japão) sem carga, do quarto ao oitavo segundos de apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. Durante a realização do T4s, os pés são fixados em pedaleiras. Sob monitorização eletrocardiográfica (Elite Ergo PC 3.1.2.5, Micromed, Brasil) de uma derivação, geralmente CM5 ou CC5, são visualmente identificados e posteriormente medidos com o auxílio dos recursos do *software*, com resolução de 10 ms, determinando intervalos RR durante a manobra. O T4s quantifica a AVC por meio do IVC, que representa a aceleração da frequência cardíaca desencadeada reflexamente pela inibição vagal cardíaca. O IVC é expresso pela razão entre o intervalo RR

Tabela 1 – Descrição da amostra

	Total (n = 1395)	Assintomáticos não-atletas (n = 437)	DAC (n = 100)	Outras doenças (n = 745)	Atletas (n = 113)
Homens	995	322	90	487	96
Mulheres	400	115	10	258	17
Idade (anos)	46 + 17,17 (9-91)	39 + 15,26 (9-84)	65 + 10,90 (38-91)	51 + 14,84 (10-90)	26 + 9,80 (11-55)
Peso (kg)	76,4 + 16,48 (34,7-170,0)	74,0 + 13,88 (36,9-122,0)	79,3 + 13,44 (46,8-122,0)	77,9 + 18,51 (36,6-170,0)	73,2 + 11,8 (34,7-105,9)
Altura (m)	1,71 + 0,1 (1,28-2,06)	1,72 + 0,1 (1,36-2,03)	1,71 + 0,1 (1,48-1,86)	1,69 + 0,1 (1,28-1,94)	1,77 + 0,1 (1,39-2,06)
IVC	1,49 + 0,29 (1,01-3,25)	1,57 + 0,27 (1,05-2,67)	1,29 + 0,17 (1,01-2,07)	1,43 + 0,27 (1,03-3,25)	1,74 + 0,28 (1,18-2,56)
Delta RR (ms)	105 + 90,92 (10-1000)	123 + 101,1 (10-1000)	61 + 51,15 (10-260)	89 + 72,61 (20-680)	176 + 126,43 (20-660)

n- número de pacientes; DAC- doença arterial coronariana; IVC- índice vagal cardíaco; Delta RR- máximo e mínimo intervalos RR em 10 s de eletrocardiografia. Valores expressos como média + desvio padrão (mínimo-máximo).

imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que for mais longo (RRB), e o mais curto durante o exercício (RRC). Habitualmente, são realizadas duas manobras, escolhendo-se aquela que proporciona o maior valor de IVC. Explicação mais detalhada sobre o método pode ser encontrada em uma publicação de nosso grupo de pesquisa²⁸.

Medida do Delta RR (ECG convencional) - A medida do Delta RR foi obtida a partir de um traçado de ECG de repouso de 10 segundos (Schiller Cardiovit AT 10, Suíça), na posição supina, sem controle respiratório, após dois minutos de repouso em decúbito dorsal, usando-se a derivação DII longa, a uma velocidade de 25 mm/s de registro.

O Delta RR nesse traçado, expresso em ms, foi obtido pela diferença entre o maior e o menor intervalos RR contidos nesse registro, excluindo-se os ciclos extra-sistólicos ou de escape. Os intervalos RR foram medidos visualmente (eventualmente com auxílio de lente milimetrada) por médico treinado, com resolução de 10 ms (0,25 mm), antes de o mesmo ter conhecimento do resultado do T4s.

Estatística e procedimento de análise dos dados - Inicialmente foi testada a normalidade e a homoscedasticidade da distribuição, validando a utilização da estatística paramétrica. Para avaliação da associação entre as variáveis analisadas, foi utilizada a correlação produto-momento de Pearson. A amostra foi subdividida em três subgrupos, de acordo com a AVC medida no T4s pelos pontos de corte do IVC ($\leq 1,20$, entre 1,21 e 1,94, $\geq 1,95$), e foi utilizada a análise de variância para observar as diferenças entre as médias do Delta RR dos três subgrupos, seguida de comparações *post hoc* de Bonferroni, quando apropriado.

As curvas ROC foram calculadas para determinar os valores de Delta RR que teriam melhor sensibilidade e especificidade para os pontos de corte propostos para baixa e alta AVC, respectivamente IVCs de 1,20 e 1,95. O ponto de corte inferior foi baseado em estudos anteriores de nosso laboratório^{9,17}, enquanto a escolha do ponto de corte superior foi baseada no percentil 95 para o IVC na amostra jovem (entre 18 e 35 anos) e saudável do extenso banco de dados de nosso laboratório. As análises foram feitas no *software* estatístico SPSS, versão 13.0, Estados Unidos, exceto as curvas ROC, que foram calculadas utilizando-se o *software* Medcalc versão 7.3.0.1, Bélgica. O estudo contou com o apoio financeiro do CNPq e da FAPERJ.

Resultados

Os valores de Delta RR associaram-se significativamente com o IVC ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Com base nos pontos de corte utilizados para o IVC, 199 indivíduos foram classificados como portadores de baixa AVC e 106, como de alta AVC. Estratificando pelas características da amostra, observou-se que entre os 113 atletas apenas um apresentou baixa AVC e que entre os 100 portadores de doença arterial coronariana (DAC) somente três apresentaram elevada AVC.

Os valores de Delta RR em ms, expressos como média (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]), nos três grupos foram de 57 (51-63), 105 (100-110) e 188 (159-218). Os resultados da análise de variância e do *post hoc* de Bonferroni estão apresentados na figura 1.

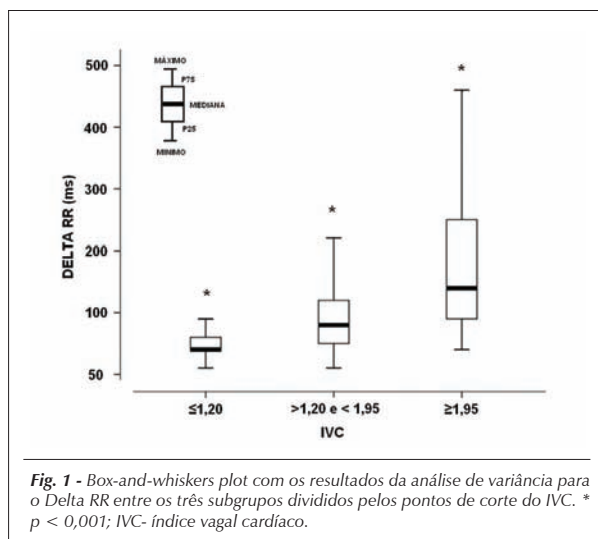


Fig. 1 - Box-and-whiskers plot com os resultados da análise de variância para o Delta RR entre os três subgrupos divididos pelos pontos de corte do IVC. * $p < 0,001$; IVC - índice vagal cardíaco.

Analisando as curvas ROC, < 60 ms e > 120 ms foram identificados como os melhores pontos de corte correspondentes a baixa (IVC $< 1,20$) e alta (IVC $> 1,95$) AVC, com valores de sensibilidade de 75% e 57% e de especificidade de 62% e 79%, respectivamente. As curvas e suas respectivas áreas estão apresentadas nas figuras 2 e 3.

As figuras 4 e 5 ilustram os traçados de ECG de repouso, com medida do Delta RR e do T4s, com medida do IVC de dois casos típicos, um com baixa AVC e outro com alta AVC.

Discussão

O transiente rápido da FC no início de exercício tanto passivo²⁹ como ativo ocorre exclusivamente pela retirada vagal, como validado farmacologicamente por Araújo e cols.¹⁶, e é a base fisiológica do T4s. Sabe-se que a magnitude e a parte da variabilidade da FC em repouso são dependentes do ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo, e, embora representem momentos fisiológicos distintos de atividade autonômica, constatou-se haver associação entre os resultados encontrados nesses dois métodos para avaliação da AVC.

Observou-se, na literatura científica, a proposição de métodos diagnósticos, habitualmente, em decorrência dos valores encontrados por meio das curvas ROC. Considera-se válido o método cuja curva possui área superior a 0,50³⁰. Além disso, de grande relevância clínica são os valores encontrados para sensibilidade e especificidade do método proposto. Roche e cols.³¹ identificaram ser a redução na variabilidade da FC no domínio do tempo um instrumento de *screening* válido para a síndrome da apnéia do sono, encontrando valores de 89,7% de sensibilidade e de 98,1% de especificidade.

No passado, a ASR era o método mais utilizado para a avaliação da AVC. Media-se a diferença entre os intervalos RR em momentos distintos de manobras respiratórias. No entanto, Piepoli e cols.³², há alguns anos, demonstraram que a ASR podia ser modificada de acordo com a estimulação barorreflexa de receptores arteriais, fazendo com que novos métodos fossem desenvolvidos e empregados.

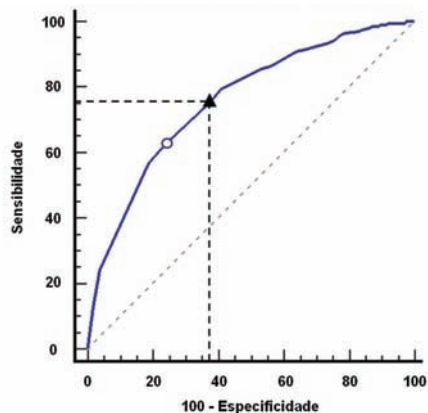


Fig. 2 - Curva ROC para o Delta RR correspondente a IVC < 1,20. Área abaixo da curva de 0,74 (0,72 a 0,76) [média (IC 95%)], $p < 0,001$; IVC- índice vagal cardíaco; IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

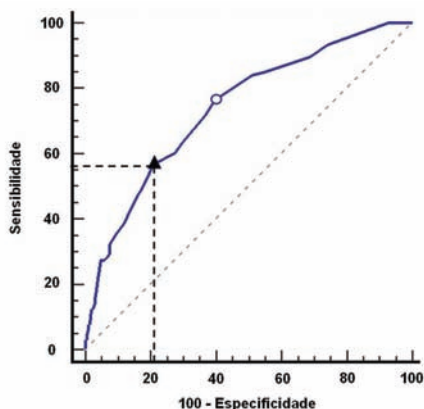


Fig. 3 - Curva ROC para o Delta RR correspondente a IVC > 1,95. Área abaixo da curva de 0,76 (0,74 a 0,78) [média (IC 95%)], $p < 0,001$; IVC- índice vagal cardíaco; IC 95%- intervalo de confiança de 95%.

Atualmente, os principais estudos que versam sobre o tema utilizam os métodos de análise espectral com medidas no domínio do tempo ou da frequência³³, gráficos de Poincaré, análise da turbulência da frequência cardíaca³⁴ e análise fractal²⁴. Existem, entretanto, diferenças metodológicas importantes, além de alguns desses métodos apresentarem resultados conflitantes, possibilitando críticas como a descrita por Goldberger e cols.³⁵. Segundo esses autores, o nível basal de atividade parassimpática e a intensidade do estímulo são determinantes da magnitude da variabilidade de FC, pelo efeito observado no nódulo sinusal. Na realidade, a multiplicidade de fatores que interferem nos componentes autonômicos e que são praticamente impossíveis de serem controlados em traçado de 24 horas dificulta ainda mais a interpretação dessas análises ou limita seu uso clínico.

Em pesquisa anterior, realizada por especialistas³⁶, o achado de ASR em um traçado de ECG de repouso foi considerado um dos critérios de maior suspeição para aumento da AVC. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi propor uma estratégia

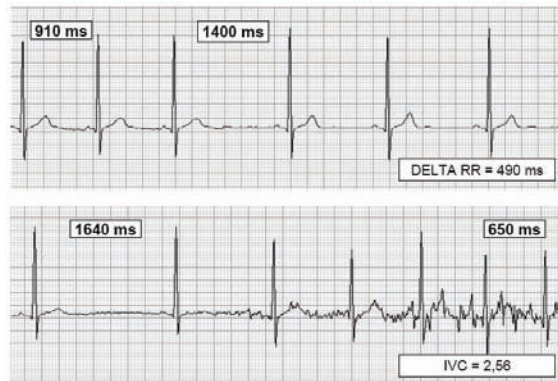


Fig. 4 - Paciente do sexo masculino, 29 anos de idade, 67 kg de peso, 1,68 m de altura, atleta profissional (futebol de campo).

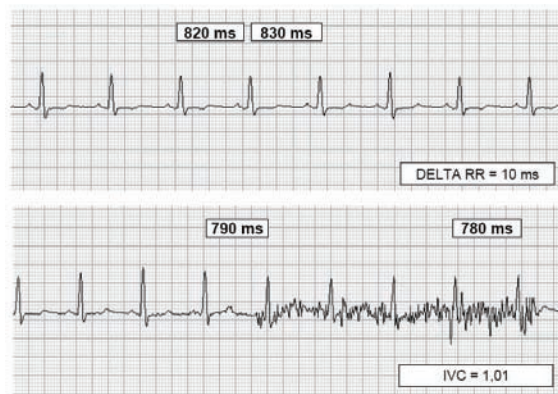


Fig. 5 - Paciente do sexo masculino, 52 anos de idade, 81,7 kg de peso, 1,83 m de altura, portador de doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio ântero-septal em 1993, angioplastia transluminal percutânea em 1993 (artéria coronária descendente anterior- ACDA) e 2003 (artéria coronária cuniflexa - ACCx), e revascularização miocárdica em 1994.

simples, rápida e não-invasiva, extremamente prática, para a avaliação da AVC a partir de um traçado de ECG convencional em salas de emergência, em ambulâncias de resgate, em consultórios médicos ou até em ambientes não-médicos, como estádios desportivos, tratamentos domiciliares (*home care*) ou aeroportos.

Um estudo prévio de nosso grupo de pesquisa³⁷ identificou elevada associação entre IVC e duração dos intervalos RR em ECG de repouso em atletas. Buscando identificar critério eletrocardiográfico para vagotonia, foi utilizada a curva ROC, que evidenciou que uma média de intervalos RR acima de 990 ms teria adequada acurácia (75%) para identificação de vagotonia, definida em tal estudo como IVC acima de 2,0, em decorrência do menor número da amostra e da participação exclusiva de atletas.

Nossos resultados corroboram a impressão de boa associação entre o IVC e a medida de Delta RR em um traçado de ECG de repouso sem manobras respiratórias em uma amostra propositadamente ampla e heterogênea, englobando

adultos saudáveis e não-saudáveis e atletas, o que sugere que a informação fornecida nessa medida é clinicamente relevante e pode ter ampla aplicabilidade prática. Destaca-se, ainda, que os valores propostos pelas curvas ROC para o Delta RR se mostraram bastante robustos para os extremos populacionais, ou seja, portadores de DAC e saudáveis, conforme foi evidenciado nos resultados.

Um questionamento de natureza prática poderia ser colocado em relação à medida do Delta RR. Seria necessário e operacional medir com resolução de 10 ms em situações de emergência? Em princípio, considerando que baixa e alta AVC são representadas, respectivamente, por 60 ms e 120 ms, torna-se bastante simples e rápido visualmente distinguir e medir esses valores (1,5 mm e 3 mm) em um traçado de DII longo, permitindo estimar com facilidade a AVC em diversas circunstâncias da prática médica, mesmo sem precisar medir cuidadosamente o Delta RR com a resolução utilizada em nossa análise.

Reconhecemos, entretanto, que o controle ao se realizar o traçado de ECG, como tempo de decúbito, ausência de ruídos, temperatura estável, bem como estado emocional dos indivíduos avaliados, pode ser uma limitação à validade externa do estudo. Contudo, diante da vasta utilização de um traçado de ECG em diversas situações clínicas e da simplicidade do método aqui apresentado, contrapondo-se à complexidade dos outros atualmente disponíveis para a mesma finalidade, reconhecemos o potencial da medida do Delta RR como método prático para avaliação clínica preliminar da AVC.

Em síntese, pode-se concluir que a medida visual do Delta RR em 10 s de um traçado de ECG em uma única derivação parece ser um instrumento válido para se estimar preliminarmente, de modo simples e com baixo custo, a integridade vagal cardíaca, o que poderá ser potencialmente útil em quaisquer situações nas quais o uso de métodos mais sofisticados de avaliação autonômica não seja viável, oportuno ou conveniente.

Referências

1. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
2. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351:478-84.
3. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
4. Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1878-83.
5. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans RO, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension.* 2001;37:1351-6.
6. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:945-9.
7. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:705-12.
8. Araújo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med.* 1985;6:68-73.
9. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araújo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest.* 2005;127:318-27.
10. Rocha GR, Stein R, Guimarães MR, Ribeiro JP. Resposta cronotrópica ao teste cardiopulmonar após o uso de cimetidina. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86:206-10.
11. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training -- what's the link? *Exp Physiol.* 2002;87:423-35.
12. Castro CL, Nobrega AC, Araújo CG. Autonomic cardiovascular tests: a critical review. II. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59:151-8.
13. Castro CL, Nobrega AC, Araújo CG. Autonomic cardiovascular tests: a critical review. I. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59:75-85.
14. Gibbons RJ. Abnormal heart-rate recovery after exercise. *Lancet.* 2002;359:1536-7.
15. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006; 151: 851 e7-13.
16. Araújo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res.* 1992;2:35-40.
17. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Braz J Sports Med.* 2003;9:299-303.
18. Lazzoli JK, Soares PP, Nobrega AC, Araújo CG. Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol.* 2003;87:231-6.
19. Lazzoli JK, Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Acurácia de critérios para vagotonia no eletrocardiograma de repouso de 12 derivações: uma análise com curvas ROC. *Rev Bras Med Esporte.* 2002;8:50-8.
20. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Cardiac vagal activity is still depressed two years after acute myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:S106.
21. Huikuri HV, Seppänen T, Koistinen MJ, Juhani Airaksinen KE, Ilkähöimo MJ, Castellanos A, et al. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93:1836-44.
22. Anderson KP, Shusterman V, Aysin B, Weiss R, Brode S, Gottipaty V. Distinctive RR dynamics preceding two modes of onset of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *ESVEM Investigators: Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring.* *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:897-904.
23. Shusterman V, Aysin B, Weiss R, Brode S, Gottipaty V, Schwartzman D, et al. Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 2000;139:126-33.
24. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2005;10:88-101.
25. Brembilla-Perrot B, Ross M, Jacquemin L, Beurrier D, Houplon P, Danchin N. Analysis of heart rate variability before and at the moment of cardiac death. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1997;90:1477-84.
26. Nobrega AC, Castro CL, Araújo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23:1259-62.
27. Knopfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med.* 1999;9:170-6.

28. Almeida MB, Ricardo DR, Araújo CG. Variabilidade da frequência cardíaca em um teste de exercício verdadeiramente máximo. *Rev SOCERJ*. 2005;18:534-41.
29. Nobrega AC, Araújo CG. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:37-41.
30. Cotter K, Peipert JF. Can you handle the truth (and know it when you see it)? Understanding sensitivity, specificity, predictive values, and ROC curves. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12:385-90.
31. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 1999;100:1411-5.
32. Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, et al. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans: an important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation*. 1997;95:1813-21.
33. Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83:165-8.
34. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, et al. Three dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci*. 2000;83:90-9.
35. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*. 2001;103:1977-83.
36. Lazzoli JK, Annarumma MO, Araújo CG. Criteria for electrocardiographic diagnosis of vagotonia. Is there a consensus in the opinion of specialists? *Arq Bras Cardiol*. 1994;63:377-81.