

Disfunção Parassimpática, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Estimulação Colinérgica após Infarto Agudo do Miocárdico

Amália Faria dos Reis, Bianca Gouvêa Bastos, Evandro Tinoco Mesquita, Luiz José Martins Romêo F^o, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Niterói, RJ

A diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) constitui um importante fator prognóstico para o aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos previamente saudáveis¹ e em portadores de cardiopatias^{2,4}. Mais especificamente, em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM), a redução da VFC já foi estabelecida como um fator de risco independente para eventos arritmicos e mortalidade global^{5,6}. Esta diminuição da VFC está relacionada à hiperatividade adrenérgica e diminuição da atividade parassimpática cardíaca encontradas ao longo da convalescência do IAM⁷. Embora o mecanismo que explique o aumento do risco, devido à disautonomia, não esteja claramente definido, existem evidências experimentais de um efeito protetor da estimulação vagal sobre a vulnerabilidade elétrica ventricular^{8,9} correlacionando a hipoatividade parassimpática ao desenvolvimento de arritmia letais¹⁰. Entretanto, a diminuição da VFC, também, se correlaciona ao aumento da incidência de eventos cardíacos isquêmicos novos em indivíduos normais¹ e com mortalidade causada por falência cardíaca em pacientes após IAM^{2,6}, sugerindo a existência de outros mecanismos além da modulação elétrica, que explicam a relação entre VFC e mortalidade.

A inibição do efeito adrenérgico cardíaco com o uso do betabloqueadores demonstrou ser capaz de reduzir a mortalidade de pacientes após IAM¹¹⁻¹⁵. Entretanto, em relação à diminuição da atividade parassimpática, apesar das evidências experimentais^{3,6} de sua relevância clínica após IAM^{3,16}, ainda não existem estabelecidas medidas que, produzindo estimulação colinérgica, possam contribuir para a diminuição da mortalidade neste grupo de pacientes.

Investigação da função autonômica cardiovascular

A frequência cardíaca (FC) está constantemente submetida a flutuações no tônus autonômico, determinadas

pela ativação e/ou inibição simpática e parassimpática. Diferentes estímulos, como respiração, contração muscular e graus variáveis de estimulação dos barorreceptores arteriais (aórticos, carotídeos e pulmonares) entre outros^{17,18}, são os responsáveis por este padrão dinâmico da atividade autonômica. Desta forma, vários métodos foram desenvolvidos para avaliar a função autonômica através do comportamento da FC^{19,20}. A resposta cronotrópica momentânea a manobras padronizadas constituem os chamados testes autonômicos cardiovasculares, como, por exemplo, arritmia sinusal respiratória, manobra de Valsalva²¹, teste de 4s^{22,23} e atividade barorreflexa^{24,25}, os quais podem ser utilizados para detectar disfunção autonômica no diabetes mellitus²⁶, no pós-IAM e em inúmeras outras condições²⁸⁻²⁹. Não sendo objetivo deste artigo revisão sobre os diversos testes autonômicos, sugerimos ao leitor interessado artigo sobre os mesmos, publicado por Castro e col em 1992^{19,20}.

Mais recentemente, grande atenção tem sido direcionada às flutuações espontâneas da FC, genericamente chamada de VFC³⁰⁻³².

Metodologia da análise da variabilidade da frequência cardíaca

O estudo da VFC é um método que nos permite analisar as flutuações que ocorrem durante períodos curtos ou prolongados (24h)^{33,34}, tendo a vantagem de possibilitar uma avaliação não invasiva e seletiva da função autonômica. Este tipo de análise recebeu grande impulso após o estabelecimento da forte e independente relação entre VFC e mortalidade pós-IAM^{3,6}. Entretanto, vários aspectos metodológicos ainda carecem de padronização universal^{35,36} e o significado dos diferentes índices de VFC são mais complexos do que geralmente se acredita, podendo gerar conclusões incorretas e extrapolações precipitadas³⁴.

As chamadas medidas no domínio do tempo são índices obtidos de um registro contínuo de eletrocardiograma (ECG), a partir do qual determina-se a dispersão da duração dos intervalos entre complexos QRS normais, isto é, resultantes de despolarização sinusal (tab. I). Os vários índices propostos para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (histograma R-R)³⁴.

Hospital Universitário Antônio Pedro e Departamento de Fisiologia - Instituto Biomédico da UFF

Correspondência: Amália Faria dos Reis - Pça Dr. Azevedo Cruz, 14/204 - 24040-000 - Niterói, RJ

Recebido para publicação em 10/3/97

Aceito em 7/1/98

Tabela I - Definição dos índices do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca		
Índices	Unidade	Definição
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	Média dos desvios padrões dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5min
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5min
RMSSD	ms	Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
pNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente

As siglas dos índices referem-se às abreviaturas dos termos em inglês seguindo padrão internacional (Ref 34).

A VFC também pode ser avaliada através das medidas no domínio de frequência^{30,37-39}. Estas medidas são derivadas da análise da densidade do espectro de potência que descreve a distribuição da densidade (variância) em função da frequência³⁴. Em outras palavras, a análise espectral decompõe a variabilidade total da FC em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC. Independente do método utilizado para cálculo da densidade espectral (transformação rápida de Fourier ou modelo auto-regressivo), delimitam-se normalmente quatro faixas de frequências distintas, ilustradas na figura 1: 1) alta frequência (AF: 0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo sistema nervoso parassimpático e gerado pela respiração⁴⁰; 2) baixa frequência (BF: 0,04 a 0,15 Hz), modulada tanto pelo simpático quanto pelo parassimpático^{37,41}. Tem sido correlacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador⁴², à atividade periférica vasomotora e ao sistema renina-angiotensina^{30,33}; 3) muita baixa frequência (MBF; 0,01 à

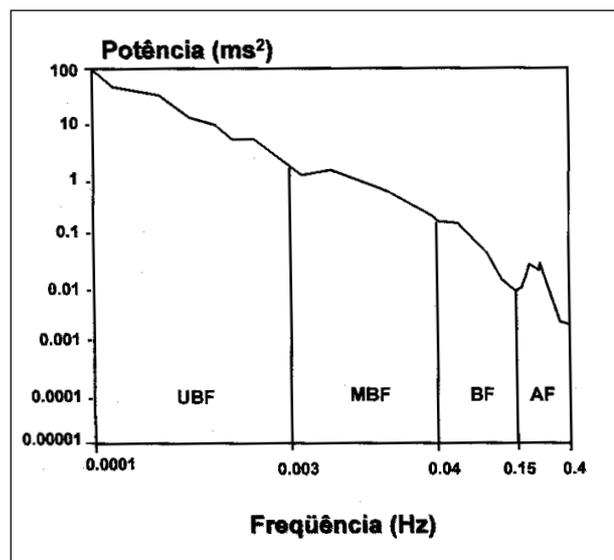


Fig. 1 - Gráfico representativo das quatro faixas principais que compõem a potência total de uma análise espectral obtida de Holter 24h. Observar que as faixas UBF e MBF (significado fisiológico ainda não determinado) são proporcionalmente maiores que as de AF e BF (utilizadas usualmente na maioria dos trabalhos). Adaptado³⁴.

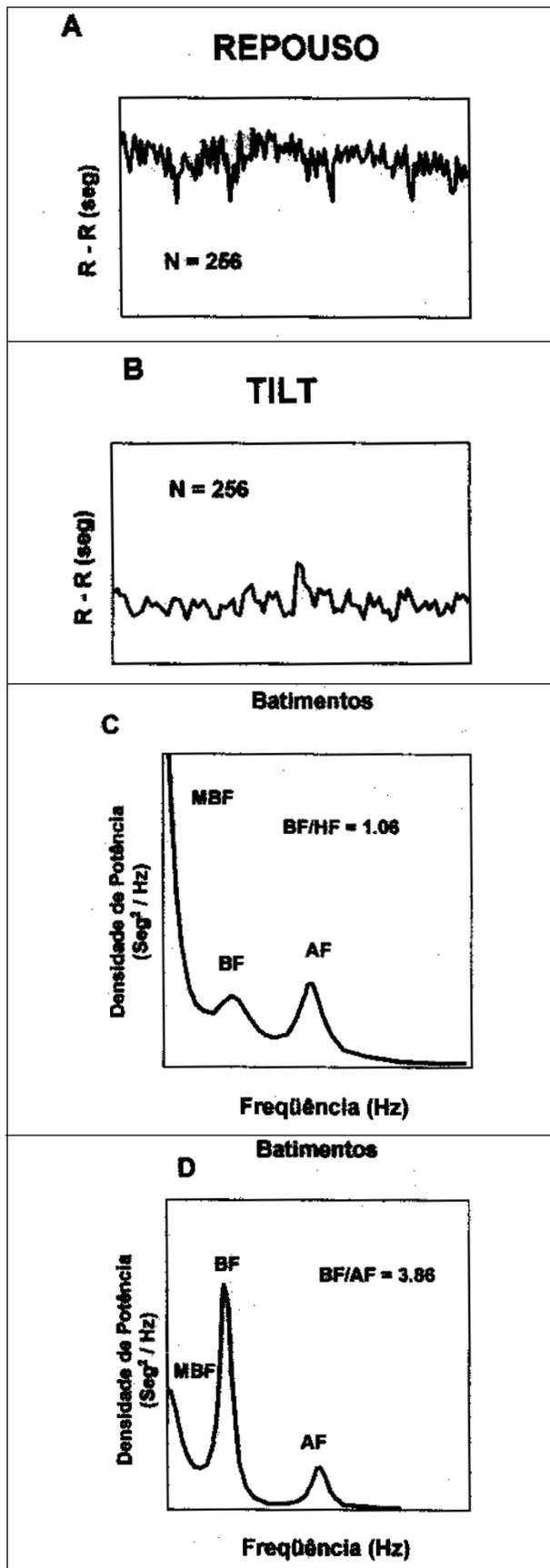


Fig. 2 - Exemplo de tacograma (gráficos A e B) e das curvas de análise espectral com suas diferentes faixas de repouso na posição supina e após teste de inclinação (*tilt test*). A análise espectral realizada através do método auto-regressivo de cada situação (repouso e *tilt test*) é apresentada nos gráficos C e D. Adaptado³⁴.

0,04 Hz) tem sido proposta como um marcador da atividade simpática³³, porém isto ainda não está bem definido; 4) ultra baixa frequência (UBF: 10^{-5} à 10^{-2} Hz) sua correspondência fisiológica ainda permanece obscura³³.

Os componentes da BF e AF são medidos em unidades absolutas de potência (milissegundos ao quadrado) ou podem ser representados em valores relativos à potência total menos o componente de MBF. A relação da potência de BF para a de AF (BF/AF) pode ser considerada uma medida de equilíbrio simpato-vagal^{38,39,43,44}.

A maioria dos trabalhos utiliza as faixas de AF e BF como indicadores de VFC, provavelmente devido ao maior conhecimento de seus componentes autonômicos. Entretanto, os sinais com frequência <0,04 Hz (faixas de MBF e UBF) correspondem a maior parte da densidade espectral (fig. 1). Apesar de conhecermos pouco sobre seus mecanismos fisiológicos, Bigger e col³ verificaram que os componentes MBF e UBF apresentavam associação mais significativa com morte arritmica e mortalidade total do que os componentes de AF e BF.

Como as medidas de VFC no domínio do tempo e de frequência são apenas métodos diferentes de avaliar o mesmo fenômeno, tem sido possível demonstrar uma correlação entre alguns índices dos dois domínios^{34,45}. Por exemplo, o SDNN, ao avaliar o desvio padrão de todos os intervalos R-R do traçado de 24h apresenta uma correspondência com a potência total do espectro de frequência, ou seja, variabilidade total. Por outro lado o pNN50 e o RMSSD, por considerarem diferenças entre intervalos R-R adjacentes, quantificam variações rápidas da FC e, conseqüentemente, correlacionam-se com o componente de alta frequência do espectro de potência.

É importante ressaltar que a magnitude dos componentes do espectro de potência reflete a modulação autonômica (maior diferença entre ativação e inibição fisiológica) e não o grau de atividade tônica do sistema nervoso autônomo (média da atividade flutuante que existe entre a ativação e inibição)⁴⁶. Por exemplo, uma diminuição da densidade do componente de AF, que ocorre durante a mudança da posição de decúbito para a ortostática⁴⁷, significa diminuição da modulação parassimpática com diminuição concomitante da atividade tônica vagal (fig. 2). Por outro lado, em situações onde o sistema parassimpático está estimulado intensa e continuamente, como durante aumentos da pressão arterial com fenilefrina, a FC diminui e pode sofrer menor influência do efeito da respiração e da modulação parassimpática da VFC. Nestas condições, o componente de AF, ou seja, a modulação vagal, diminui em vigência de atividade tônica aumentada⁴⁶.

Variabilidade da frequência cardíaca após infarto do miocárdio

Os primeiros autores a relatarem a associação entre VFC e mortalidade em pacientes com IAM parece-nos ter sido Wolf e col⁴⁸, em 1978, os quais registraram o ECG durante 60s de 176 pacientes com IAM recente, dividindo-os em

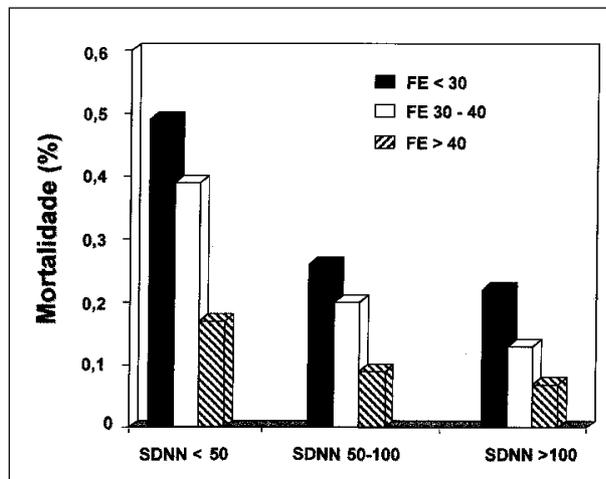


Fig. 3 - Variabilidade da frequência cardíaca e fração de ejeção vs mortalidade. Notar que independente da fração de ejeção, quanto menor a variabilidade da frequência cardíaca maior a mortalidade total. Adaptado⁶.

dois grupos de acordo com a magnitude da VFC. A mortalidade hospitalar foi quase quatro vezes maior no grupo com menor VFC. Estudando os pacientes do *Multicenter Post Myocardial Infarction Program* e acompanhando-os ao longo dos 2-3 anos após o evento agudo, Kleiger e col⁶ observaram uma mortalidade global 5,3 vezes maior no grupo com menor VFC (SDNN < 50ms), quantificada por índices do domínio do tempo. O poder preditivo da VFC para mortalidade global após IAM mostrou-se independente de outros fatores, como frequência de arritmia ventricular, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e do uso de betabloqueadores e digital (fig. 3).

Odemuyiwa e col^{49,50} realizaram dois trabalhos em sobreviventes de IAM com seguimento após o evento agudo de cinco meses no 1º trabalho e de cinco anos no 2º. O objetivo de ambos foi comparar a sensibilidade e a especificidade

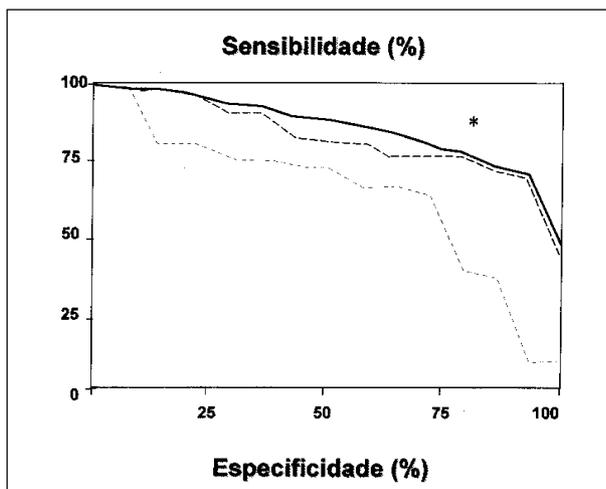


Fig. 4 - Curvas ROC (receiver-operator characteristic) exibindo sensibilidade e especificidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (linha pontilhada), variabilidade da frequência cardíaca (linha interrompida) e sua combinação (linha contínua) para a predição de morte súbita. * $p < 0,05$ entre o poder preditivo da variabilidade da frequência cardíaca e ao da fração de ejeção. Adaptado⁵⁰.

da FEVE e da VFC para predição de eventos arritmicos, morte súbita e mortalidade cardíaca total, e observaram que: a) 50% das mortes súbitas ocorreram nos seis primeiros meses; b) apesar da VFC e da FEVE serem preditores de mortalidade cardiovascular e terem sensibilidade e especificidade semelhantes para mortalidade global, a VFC é um melhor preditor de morte súbita e eventos arritmicos nos primeiros meses (fig. 4); c) os pacientes com fração de ejeção (FE) <40% apresentaram maior tendência à morte por falência do ventrículo esquerdo (VE) do que devido à morte súbita; d) a VFC <20 unidades (índice triangular calculado através do histograma R-R) apresentou uma sensibilidade de 40% e um valor preditivo positivo de 29% para mortalidade cardíaca total durante o 1º ano, enquanto que a FEVE <40% apresentou uma sensibilidade de 48% e um valor preditivo positivo de apenas 11% durante o mesmo período. Outros estudos demonstraram ser a VFC também melhor preditor de mortalidade por arritmia cardíaca do que a presença de potenciais tardios no ECG de alta resolução e a ocorrência de arritmias ventriculares frequentes e complexas no Holter de 24h^{51,52}.

Além de ser um fator preditor de mortalidade pós-IAM, a VFC parece ser também capaz de identificar maior morbidade. Por exemplo, Kleiger e col⁶ observaram que a VFC correlacionou-se, diretamente, à FEVE e à capacidade aeróbica e, inversamente, com insuficiência cardíaca esquerda e choque na fase aguda do IAM^{2,6}. Esses achados sugerem que a baixa VFC desenvolve-se paralelamente à falência de bomba como conseqüências comuns à doença aterosclerótica e isquemia miocárdica.

Uma outra questão interessante diz respeito à localização do IAM e ao comprometimento da VFC. Estudando-se a relação entre VFC e parede acometida no IAM, foi demonstrada uma menor VFC nos pacientes com IAM anterior do que naqueles com IAM inferior, sendo esta diferença ainda mais acentuada durante à noite². Uma das possíveis explicações é a maior densidade de inervação vagal na parede ínfero-posterior do VE.

A magnitude da disfunção autonômica no pós-IAM apresenta comportamento temporalmente dinâmico após o evento agudo. Os pacientes apresentam uma disautonomia mais acentuada nos primeiros três meses, período de maior incidência de morte súbita⁵³, com progressivo aumento do tônus vagal e diminuição da atividade simpática ao longo dos primeiros seis a 12 meses, tendendo à normalização no final desse período^{54,55}. Alguns pacientes apresentam uma maior capacidade de recuperação da disautonomia após o IAM, fator que modifica seu prognóstico^{55,56}. Assim sendo, do ponto de vista autonômico, os pacientes vítimas de IAM deveriam ao final de um ano ser submetidos à nova estratificação de risco.

Apesar da maioria dos estudos ter avaliado pacientes após infarto agudo, parece que a disautonomia se desenvolve também em pacientes com aterosclerose coronária crônica, independente da presença de IAM prévio^{57,58}. Hayano e col⁵⁹ compararam a VFC com os achados na cineangiocoronariografia em 56 pacientes (55% deles sem IAM

prévio) e observaram correlação entre a severidade das lesões angiográficas e a presença de diminuição da VFC, independente da localização das lesões coronárias e da função ventricular. Além disso, pacientes coronariopatas com disfunção segmentar, que normalizam a contratilidade da parede previamente isquêmica após angioplastia bem sucedida, apresentam aumento da VFC com valores próximos ao grupo normal⁶⁰. Os autores interpretaram que as alterações da geometria ventricular existentes previamente levavam a uma maior descarga nervosa mecanorreceptora aferente, a qual contribuía para a disautonomia existente.

Pacientes sem coronariopatia sobreviventes de morte súbita também apresentam diminuição da VFC, demonstrando, assim, ser este método útil para avaliação de risco para eventos arritmicos fatais mesmo em pacientes com outras cardiopatias ou com corações estruturalmente normais⁶¹.

Apesar da importância estabelecida da baixa VFC, como fator de risco pós-IAM, devemos lembrar que, assim como ocorre com os demais métodos não invasivos, o poder preditivo positivo é normalmente baixo, principalmente, quando são estudadas populações de baixo risco. Por esta razão, a melhor abordagem para estratificação de risco pós-IAM é, provavelmente, considerar de forma integrada os resultados dos diferentes métodos (identificação de potenciais tardios no ECG de alta resolução, detecção de arritmias ventriculares complexas no Holter de 24h, quantificação da FEVE pela ventriculografia ou ecocardiografia, identificação de eventos isquêmicos ao teste de esforço, etc) para que sejam considerados os mecanismos anatômicos e funcionais, que interagindo entre si, desencadeiam os eventos cardíacos. Agindo-se desta forma, é possível aumentar de forma substancial o poder preditivo positivo da análise de risco não invasiva⁵².

Estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio

Apesar das evidências de que a presença de disautonomia contribui para o aumento da mortalidade global pós-IAM, poucos estudos investigaram até o momento, estratégias capazes de aumentar a atividade parassimpática, com o objetivo de modificação do risco pós-IAM⁶²⁻⁶⁴.

Em relação às estratégias não farmacológicas, a prática de exercício físico regular praticado por pacientes pós-IAM, além de melhorar a capacidade funcional e atuar favoravelmente em vários fatores de risco coronário^{65,66}, também modifica a atividade autonômica cardíaca, levando a um maior predomínio parassimpático, demonstrado experimentalmente em cães^{67,68} e em pacientes com infarto recente⁶⁹. Apesar de parecer existir uma susceptibilidade individual variável para a magnitude do efeito do treinamento sobre a função parassimpática, este efeito vagomimético parece constituir um dos mecanismos através dos quais o treinamento físico diminui a morbimortalidade pós-IAM.

Considerando alternativas farmacológicas, sabe-se que diferentes fármacos, como os betabloqueadores^{70,71} e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)⁷²⁻⁷⁴

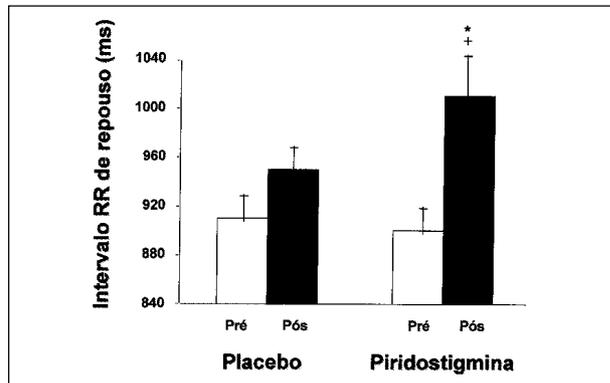


Fig. 5 - Gráfico mostrando a média dos intervalos RR normais do eletrocardiograma de repouso de indivíduos normais (n=8) antes e duas horas após 30mg de brometo de piridostigmina via oral ou placebo. * $p < 0,05$ vs pré-piridostigmina e + $p < 0,05$ vs pós-placebo pós-placebo. Adaptado ⁸⁵.

podem diminuir a mortalidade de pacientes após IAM. Entretanto, seus efeitos hemodinâmicos marcantes e sua contra-indicação em diferentes grupos de pacientes podem restringir sua utilização. Sendo assim, uma outra opção terapêutica seria o uso de drogas com ação parassimpaticomimética específica que tenham menor repercussão hemodinâmica e baixa incidência de efeitos colaterais.

Em 1993, quatro grupos independentes demonstraram um aumento da VFC com a aplicação de escopolamina transdérmica em pacientes pós-IAM ^{63,64,75,76}. Este efeito vagomimético da escopolamina foi maior nos pacientes com menor VFC e, portanto, sob maior risco e ocorreu, independentemente, da parede acometida e da função sistólica ventricular esquerda ⁶³. Entretanto, o aumento da VFC induzido pela escopolamina não traduz, necessariamente, proteção contra arritmias ou morte súbita ⁷⁷. É possível que, simplesmente, aumentar a VFC não seja suficiente para reduzir o risco cardiovascular, pois não se conhece a magnitude da estimulação colinérgica necessária para conferir proteção miocárdica ⁷⁸. Por outro lado, deve-se lembrar que uma estimulação colinérgica intensa pode provocar efeitos deletérios, como bloqueios atrioventriculares e pausas sinusais ^{79,80} e vasoconstrição coronária em indivíduos com disfunção endotelial, comumente observada nos pacientes coronariopatas ^{81,82}.

O estudo de Hull e col ⁸³ procurou avaliar a relação entre atividade parassimpática e risco de arritmias, estudando em cães o efeito da escopolamina endovenosa sobre a VFC e a ocorrência de fibrilação ventricular durante o exercício físico e isquemia provocada. Apesar do evidente aumento da modulação parassimpática sobre FC, a administração de escopolamina não diminuiu a incidência de fibrilação ventricular durante o teste provocativo. Os autores sugerem que a magnitude do aumento da atividade parassimpática produzido pela escopolamina não seria suficiente

para contrabalançar o efeito arritmogênico da hiperatividade adrenérgica resultante do exercício e da isquemia miocárdica. Sendo assim, haveria necessidade de uma estimulação colinérgica mais intensa com o potencial objetivo de reduzir os eventos arritmicos e morte súbita nos pacientes pós-IAM. A escopolamina e outros bloqueadores muscarínicos não poderiam atender essa necessidade, uma vez que produzem a ativação vagal paradoxal desejável, apenas, em baixas doses, passando a ter efeito predominantemente vagolítico em doses maiores ⁷⁹.

A inibição da atividade colinesterásica constitui outro mecanismo através do qual pode-se aumentar a estimulação colinérgica cardíaca ⁸⁴. Dentre os anticolinesterásticos, a piridostigmina é um composto de ação reversível, de efeito proporcional à dose ingerida, que pode ser administrado por via oral e tem baixa incidência de efeitos colaterais ⁸⁴⁻⁸⁸. Apesar de ser uma droga de uso rotineiro para o tratamento de pacientes com *miastenia gravis*, poucos estudos controlados investigaram os efeitos cardiovasculares da piridostigmina. Utilizando voluntários sadios, demonstrou-se que a piridostigmina produz estimulação colinérgica tônica, reduzindo a FC de repouso ^{85,87} (fig. 5). Outros trabalhos deverão determinar o efeito da piridostigmina sobre outros aspectos, como a própria VFC, durante períodos prolongados, função miocárdica e capacidade funcional em indivíduos sadios, antes de se justificar a realização de experimentos com pacientes após IAM.

Conclusão

Os estudos com escopolamina em pacientes pós-IAM ^{64,75,76} sugerem que a manipulação farmacológica a curto prazo da atividade parassimpática é factível e segura, porém, alguns aspectos em relação a esta e outras drogas de ação colinérgica ainda devem ser determinados antes de precipitadamente concluirmos que este efeito caracteriza um benefício clínico ⁷⁷. Experimentos devem ser planejados com o objetivo de: 1) determinar se o efeito vagomimético das drogas pode ser mantido por vários meses, uma vez que a maioria das mortes súbitas ocorre nos primeiros 3-6 meses pós-IAM ⁵³; 2) verificar o efeito da droga também em pacientes com IAM complicado, já que a maior parte dos estudos incluiu apenas pacientes sem complicações, justamente aqueles sob menor risco; 3) identificar os potenciais efeitos adversos da estimulação colinérgica sobre o tônus arterial coronário e o dromotropismo cardíaco em coronariopatas.

Somente após determinação destas e outras questões, poderia ser considerada a condução de um grande ensaio clínico controlado para avaliar o efeito da estimulação colinérgica farmacológica sobre a mortalidade e risco de morte súbita pós-IAM.

Referências

1. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ et al - Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
2. Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P - Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with side and clinical course. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1137-9.
3. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN - Frequency domain measure of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
4. Casolo GC, Balli E, Taddei T et al - Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162-7.
5. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T et al - Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
6. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group - Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
7. Casolo GC, Stroder P, Signorini C et al - Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-9.
8. Vanoli E, Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman RD, Schwartz PJ - Vagal stimulation and sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-81.
9. Kolman B, Verrier R, Lown B - The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 1975; 52: 578.
10. Lown B, Verrier R - Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165.
11. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P - Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
12. The beta-blocker heart attack trial: Beta-Blocker Heart Attack Study Group. *JAMA* 1981; 246: 2073-4.
13. The Norwegian Multicenter Study Group - Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
14. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al - Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
15. Pedersen TR - Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1055-8.
16. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E - Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(suppl): I-77.
17. Hainsworth R, Ledsome JR, Carswell F - Reflex responses from aortic baroreceptors. *Am J Physiol* 1970; 218: 423-9.
18. Hainsworth R - Reflexes from the heart. *Physiol Ver* 1991; 71: 617-58.
19. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS - Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 75-85.
20. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS - Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 151-8.
21. Korner PI, Tonkin AM, Uther JB - Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuver in normal man. *J Appl Physiol* 1976; 40: 434-40.
22. Nóbrega ACL, Castro CLB, Araújo CGS - Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-exercise test. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23: 1259-62.
23. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB - 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.
24. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW - Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109-21.
25. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P et al - Effect of age and blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29: 424-31.
26. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF - The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
27. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A et al - Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
28. Junqueira Jr LF - Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23: 1069-8.
29. Mortara A, La Rovere MT, Pantaleo P et al - Relationship between baroreceptor sensitivity and sympathetic oscillations of heart rate variability in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl): 442.
30. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ - Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
31. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al - Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; 59: 178-93.
32. Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, Stein PK - Time-domain measurements of heart rate variability. *J Ambul Monitoring* 1993; 6: 1-18.
33. Malik M, Camm AJ - Heart Rate Variability. 1ª ed. Armonk: Futura, 1995: 543.
34. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
35. Barbosa PR, Barbosa Filho J, Sá CAM - Influência da idade, sexo e doença coronariana sobre a modulação autonômica do coração. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 325-33.
36. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES et al - Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 15: 1539-46.
37. Saul JP - Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990; 5: 32-7.
38. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S - Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
39. Moraes RSF, Ferlin EL - Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 77-80.
40. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al - Continuous 24-hour assessment of neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
41. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR - Influences of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart rate period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-80.
42. Kitney RI, Rompelman O - The Study of Heart Rate Variability. Oxford: Clarendon Press, 1980.
43. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S et al - Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
44. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB et al - Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-75.
45. Phyllis KS, Matthew SB, Robert EK, Brooke MC - Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-81.
46. Malik M, Camm J - Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.
47. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WB - Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1117-20.
48. Wolf M, Varigos G, Hunt D et al - Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52.
49. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T et al - Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434.
50. 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: 521-7.
51. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ - Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-9.
52. Bigger JT and Schwartz PJ - Markers of vagal activity and the prediction of cardiac death after myocardial infarction. In: Schwartz PJ and Levy MN, eds - Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Vol 7. Armonk: Futura, 1994: 481.
53. Jiménez RA, Myerburg RJ - Morte cardíaca súbita. Extensão do problema, interação substrato desencadeante e populações de alto risco. In: Akhtar M, ed. Arritmias Cardíacas e Síndromes Correlatas: Diagnóstico e Terapêutica Atuais (Clínicas Cardiológicas). Rio de Janeiro: Interlivros, 1993: 1-10.
54. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS - Cardiac vagal tone is still depressed two years after myocardial infarction. *Med Science Sports Exerc* 1993; 25(suppl): 567.
55. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ - Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-9.

56. Vanoli E, Adamson PB, Cerati D, Hull Jr SS - Heart rate variability and risk stratification post-myocardial infarction physiological correlates. In: Malik M, Camm AJ, eds - Heart Rate Variability. Armonk: Futura, 1995; 347.
57. Valkama JO, Huikuri HV, Koistinen MJ, Yli-Mäyry S, Airaksinen KEJ, Myerburg RJ - Relation between heart rate variability and spontaneous induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 437-43.
58. 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: 1220-8.
59. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M et al. - Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-24.
60. Bonaduce D, Petretta M, Piscione F et al - Influence of reversible segmental left ventricular dysfunction on heart period variability in patients with one-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 399-405.
61. Fei L, Anderson MH, Katritsis D et al - Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br Heart J* 1994; 71: 16-21.
62. De Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P, Tommasini G, Schwartz PJ - Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J* 1992; 124: 883-90.
63. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M et al. - Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 283-90.
64. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P - Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-7.
65. Claussen JP - Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 459-95.
66. Squires RW - Mechanisms by which exercise training may improve the clinical status of cardiac patients. In: Pollock ML, Schmidt DH, eds. *Heart Disease and Rehabilitation. Human Kinetics: Champaign, 1995: 147-60.*
67. Hull Jr SS, Vanoli E, Adamson PB et al. - Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-52.
68. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL - The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 1182-9.
69. La Rovere MT, Mortada A, Sandrone G et al. - Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992; 101: 299S-303S.
70. Gang ES, Bigger Jr JT. - Effects of timolol and propranolol on inducible sustained ventricular tachyarrhythmias in dogs with subacute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 275-81.
71. Yusuf S, Wittes J, Friedman L - Overview of results of randomised clinical trials in heart disease. *JAMA* 1988; 260: 2088-93.
72. Ajayi AA, Campbell BC, Meredith PA et al. - The effect of captopril on the reflex control heart rate: possible mechanisms. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 17-25.
73. GISSI-3 - Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
74. ISIS-IV study 1994 (Forth International Study of Infarct Survival) - Ferguson JJ. Meeting Highlights. *Circulation* 1994; 89: 545-7.
75. Pedretti R, Colombo E, Braga SS, Carú B - Influence of scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-92.
76. Vybiral T, Glaeser DH, Morris G et al - Effect of low-dose transdermal scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1320-36.
77. Sneedon JF, Bashir Y, Ward DE - Vagal stimulation after myocardial infarction: accentuating the positive. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1335-7.
78. Schwartz PJ, De Ferrari GM - Interventions changing heart rate variability after acute myocardial infarction. In: Malik M, Camm AJ, eds - Heart Rate Variability. Armonk: Futura, 1995: 407.
79. Brown JH, Taylor P - Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: MacGraw-Hill, 1996: 141-60.
80. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW et al - Diverse mechanisms of unsuspected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-80.
81. Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL et al - Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-151.
82. Treasure CB, Vita JA, Cox DA et al - Acute myocardial infarction with normal coronary arteries associate with acetylcholine-induced vasoconstriction in the absence of a positive ergonovine test. *Am J Cardiol* 1990; 65: 255-7.
83. Hull Jr SS, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ - Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-9.
84. Taylor P - Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, eds - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: MacGraw-Hill, 1996: 161-76.
85. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Bastos BG - Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1461-5.
86. Stephenson LA, Kolka MA - Acetylcholinesterase inhibitor, pyridostigmine bromide, reduces skin blood flow in humans. *Am J Physiol* 258 (Regulatory Integrative Comp Physiol 27) 1990: R951-7.
87. Israeli S, Alcalay M, Benjamini Y, Wallach-Kapon R, Tochner Z, Akselrod S - Modulation of the dose-dependent effects of atropine by low-dose pyridostigmine: quantification by spectral analysis of heart rate fluctuations in healthy human beings. *Pharmacol Biochemistry & Behavior* 1991; 39: 613-7.
88. Arad M, Roth A, Zelinger J, Zivner Z, Rabinowitz B, Atsmon J - Safety of pyridostigmine in hypertensive patients receiving beta blockers. *Am J Cardiol* 1992; 69: 518-22.