

Artigo original**Avaliação autonômica cardiovascular em indivíduos portadores de lesão medular completa submetidos ao teste de ortostatismo*****Cardiovascular autonomic assessment in individuals with full spinal cord injury submitted to the orthostatism test***

Jefferson Braga Caldeira*, Aline Ramos Soares, Ft.***, Vanessa de Oliveira Amorim, Ft.**

.....
*Coordenador e professor adjunto Mestre I do curso de Fisioterapia da Unigranrio, **Unigranrio

Resumo

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar através do teste de ortostatismo a função autonômica cardiovascular em indivíduos portadores de lesão medular completa. A amostra foi constituída por 32 indivíduos com idade média de $34,54 \pm 11,26$ anos, sendo 24 do sexo masculino e 08 do sexo feminino. O primeiro grupo constituiu-se por 13 indivíduos tetraplégicos com níveis de lesão entre C4 a C7; o segundo constituído de 08 indivíduos paraplégicos com níveis de lesão entre T9 a L5 e o grupo controle foi constituído por 11 indivíduos aparentemente saudáveis. Para a análise do ritmo cardíaco em tempo real foi utilizado um monitor cardíaco (Polar Vantage) interligado a um computador portátil (Pentium 100), registrando gravações on-line dos intervalos R-R em tempo real do ritmo cardíaco do eletrocardiograma com uma frequência de 500 Hz e resolução temporal de 1 ms. O ortostatismo foi obtido de forma passiva, com o pesquisador elevando progressivamente a angulação de uma mesa ortostática até 70° em aproximadamente 30 s. Para quantificação da resposta cronotrópica, utilizou-se o índice RRmax/RRmin que considera a duração do maior e menor intervalo R-R da manobra para a análise dos dados. A verificação da PA foi realizada no braço esquerdo em três situações: PA em repouso, após 1 min e 30 s e após 2 min e 30 s desde a adoção da posição ortostática. O teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da distribuição normal. A ANOVA simples foi utilizada para variáveis com mais de três grupos e para variáveis com duas situações e três grupos utilizamos ANOVA de dois fatores. Os resultados foram apresentados em forma de média e desvio-padrão, e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os resultados mostraram uma disfunção autonômica em tetraplégicos e resultados em paraplégicos equivalentes ao grupo controle. Esta disfunção está caracterizada por uma grande diminuição ou mesmo ausência da modulação simpática.

Palavras-chave: lesão medular, teste de ortostatismo, função cardiovascular.

Abstract

The purpose of this study was to evaluate and compare through the orthostatic test the autonomic cardiovascular function in individuals with complete spinal cord injury. The sample consisted of 32 individuals with average age 34.54 ± 11.26 years, being 24 males and 08 females. The first group was composed of 13 quadriplegic individuals with levels of injury between C4 to C7, the second consisting of 08 paraplegic individuals with levels of injury between T9 and L5 and the control group was composed of 11 apparently healthy individuals. For the analysis of cardiac rhythm in real time was used a heart monitor (Polar Vantage) linked to a laptop computer (Pentium 100), registering on-line recordings of real time RR intervals in heart rate of the electrocardiogram with a frequency of 500 Hz and temporal resolution of 1 ms. The orthostatism was obtained in a passive manner, with the researcher progressively increasing the angle of an orthostatic table up to 70° in approximately 30 s. To quantify the chronotropic response, the index RRmax / RRmin was used, which considers the duration of greater and lesser RR interval of maneuver for the data analysis. The blood pressure was held in the left arm in three situations: BP at rest, after 1 min 30 s, and after 2 min 30 s since the adoption of orthostatic position. The simple ANOVA was used for variables with more than three groups and for variables with two situations and three groups, we utilized ANOVA of two factors. The results were presented as mean and standard deviation, and values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant. The results showed an autonomic dysfunction in quadriplegic patients and results equivalent to the control group in paraplegic patients. This dysfunction is characterized by a large decrease or even absence of sympathetic modulation.

Key-words: spinal cord injury, orthostatism test, cardiovascular function.

Recebido 1 de outubro de 2008; aceito em 16 de abril de 2009.

Endereço para correspondência: Jefferson Braga Caldeira, Rua Professor José de Souza Herdy, 1160 25071-200 Duque de Caxias RJ, Tel: (21) 9326-3520/ 2672-7737, E-mail: jbraga@unigranrio.com.br

Introdução

O traumatismo da coluna vertebral pode lesar de maneira irreversível a medula espinhal e suas raízes nervosas. A lesão medular ocorre de forma aguda e inesperada, alterando dramaticamente a vida de um indivíduo.

Atualmente os acidentes automobilísticos nas estradas são a maior causa de tetraplegia e paraplegia traumáticas. Este grupo, incluindo as quedas de motocicletas e atropelamentos de pedestres, responde por 30% a 50% de todos os novos casos de lesão medular. Outras causas são os acidentes industriais, mergulho em águas rasas, ferimentos sofridos durante prática esportiva, agressões por arma branca, projéteis de arma de fogo, entre outras causas.

A frequência destas causas divergem nas diferentes sociedades, entretanto as quedas são as causas mais comuns de traumatismos medulares nos idosos [1].

Estima-se que 40% dos pacientes com traumatismos raquimedular morrem dentro de 24 horas após o acidente. O prognóstico de sobrevivência depende do nível e da extensão da lesão, da idade do paciente e da disponibilidade de unidades de tratamento especiais.

A qualidade de vida e a sobrevivência nos últimos anos melhoraram de maneira impressionante. Esta melhora deve-se a fatores como a prevenção da insuficiência renal, causada pelas infecções e amiloidoses dos rins, o uso de ventilação mecânica nas tetraplegias altas, e a organização e criação de centros especializados nos tratamentos destes traumatismos.

A disfunção autônoma que quase sempre se manifesta após a lesão medular, pode aparecer de forma aguda ou crônica, ser reversível ou não e corresponder a disfunção de um ou dos dois ramos do sistema nervoso autônomo (SNA). As disautonomias quando estão presentes, trazem consigo manifestações clínicas, como: hipotensão ortostática, taquicardia de repouso, infarto do miocárdio sem dor, parada cardiorrespiratória. Desta maneira a caracterização, a detecção precoce e a prevenção de episódios de disautonomias constituem fatores extremamente relevantes no tratamento de portadores de lesão medular. Este sistema possui dois componentes distintos: o simpático e o parassimpático. As diferenças entre esses dois componentes estão nas distribuições anatômicas das fibras nervosas, nos efeitos estimulantes que são muitas vezes antagônicos uns aos outros; e nos tipos de substâncias hormonais, secretadas pelas terminações neurais desses dois componentes, que são geralmente diferentes nos dois sistemas [2].

Quanto ao sistema cardiovascular, observa-se que o sistema nervoso simpático, por exemplo, provoca aumento da atividade global do coração, com aumento da força de contração e frequência dos batimentos; e vasoconstrição periférica, por aumento da contração do músculo liso vascular. Em conjunto estas respostas provocam o aumento da pressão arterial, determinado pelo aumento da propulsão pelo coração e aumento da resistência vascular periférica.

O sistema nervoso parassimpático reduz a excitabilidade cardíaca, reduzindo a frequência cardíaca, sem alterar significativamente a contratilidade.

A distribuição segmentar dos nervos simpáticos para o coração está ligada aos níveis médio-torácicos entre T1 a T3, portanto quando um indivíduo sofre uma lesão medular acima do segmento T1, provoca uma desconexão do simpático o que pode levar hipotensão postural, bradicardia, tonturas e síncope [1].

A síncope é conceituada como uma perda súbita e temporária da consciência, associada à incapacidade de manutenção do tônus postural com recuperação espontânea, não necessitando de cardioversão elétrica ou farmacológica. É uma entidade comum podendo ocorrer em 30% da população adulta [3]. Apesar de ter sido identificada como entidade clínica há muito tempo, apenas nos últimos anos o conhecimento sobre suas causas, abordagens, tratamentos e prognóstico pôde ser melhor esclarecida.

Kapoor [4], em um estudo sobre síncope e hipotensão relatou que as causas mais frequentes de síncope eram indeterminadas (42%), vasovagal ou vasodepressora (37%), cardiovascular (13%), neurológica (5%) e outras (3%).

Lopez, Figoni & Perakash [5] demonstraram uma boa tolerância aos exercícios de membros superiores durante o ortostatismo em indivíduos com lesão medular alta.

Encontramos descritos na literatura vários testes com o objetivo de avaliar o sistema nervoso autônomo bem como suas repercussões cardiovasculares. Podemos neles, observar a resposta da frequência cardíaca e pressão arterial frente a diferentes estímulos. Incluem-se dentro destes testes o estresse ortostático, que a cada dia mais tem se firmado como método simples, não invasivo, de baixo custo e de alta reprodutibilidade, facilitando a estratificação de risco [6].

Durante a adoção da posição ortostática, ocorre no indivíduo adulto um acúmulo de cerca de 500 ml de sangue nos membros inferiores e vísceras abdominais, acarretando diminuição no retorno venoso e uma tendência a queda na pressão arterial. Barorreflexamente ocorre ativação simpática e inibição vagal provocando elevação da frequência cardíaca, aumento do inotropismo e vasoconstrição periférica, elevando discretamente a PA diastólica [6].

Durante a inibição vagal, a FC se eleva. A manutenção da frequência elevada parece ser devido à estimulação simpática. O comportamento da FC tende a descrever uma taquicardia máxima em torno do 10º segundo, seguido de uma bradicardia relativa em torno do 20ºs, para novamente apresentar elevação em torno do 1º minuto.

As respostas anormais à mudança de postura incluem a queda da PA (hipotensão postural) e a ausência de variação da FC.

Diante disto, este estudo teve como objetivo avaliar e comparar através do teste de ortostatismo a função autonômica cardiovascular em indivíduos portadores de lesão medular completa em diferentes níveis de lesão.

Material e métodos

A amostra foi constituída por 32 indivíduos, com idade entre 17 a 56 anos e média de idade de $34,54 \pm 11,26$ anos, sendo 24 do sexo masculino e 08 do sexo feminino. O primeiro grupo se constituiu de 13 indivíduos tetraplégicos com níveis de lesão entre C4 a C7. O segundo grupo foi constituído de 08 indivíduos paraplégicos com níveis de lesão entre T9 a L5. O grupo controle foi constituído de 11 indivíduos aparentemente saudáveis. Todos os indivíduos se apresentaram normotensos, normocárdiacos e afebris, e sem qualquer sinal ou sintoma de infecção inclusive urinária.

Foi adaptado ao tórax do participante, um monitor cardíaco (Polar Vantage) interligado a um computador portátil (Pentium 100), registrando gravações on-line dos intervalos RR em tempo real do ritmo cardíaco. O instrumento detecta as ondas R do eletrocardiograma com uma frequência de 500 Hz e resolução temporal de 1ms.

O ortostatismo foi obtido de forma passiva, com o pesquisador elevando progressivamente a angulação de uma mesa ortostática até 70° em aproximadamente 30s.

Para quantificação da resposta cronotrópica, utilizou-se o índice RR_{max}/RR_{min} que considera a duração do maior e menor intervalo RR da manobra para a análise dos dados. A verificação da pressão arterial (PA) foi realizada no braço esquerdo em três situações: PA em repouso, após 1min e 30s e após 2min e 30s desde a adoção da posição ortostática.

Como critérios de exclusão foram considerados indivíduos diabéticos, pacientes com infecção urinária, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pacientes com lesão neurológica incompleta, pacientes com outras neuropatias autonômicas, pacientes instáveis clinicamente, pacientes com doença cardíaca prévia e usuários de drogas neurolépticas.

Se presentes, os critérios de exclusão acima mencionados, podem interferir direta ou indiretamente na função autonômica, prejudicar a coleta e análise dos dados e, portanto, traduzir uma pesquisa tendenciosa.

Após avaliação, cumprindo os critérios de exclusão, todos os participantes receberam uma carta, com informações e esclarecimentos dos procedimentos a que seriam submetidos, e todos eles assinaram um termo de consentimento, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Os participantes foram previamente orientados a se absterem de bebidas alcoólicas e a não realizarem sessões de fisioterapia 48 horas antes dos exames e os testes foram realizados uma única vez, em uma das salas do departamento de fisioterapia da clínica escola da UNIT, ANDEF ou Associação Fluminense de Reabilitação.

Análise estatística

Os dados foram submetidos à uma análise univariada, através do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da distribuição normal [7].

Para variáveis com mais de três grupos, utilizamos ANOVA simples; para variáveis com duas situações e três grupos, utilizamos ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. Quando foram obtidos fatores de F significativos, foram realizadas comparações *post hoc* através do teste *t* com correção de Bonferroni para comparações par a par.

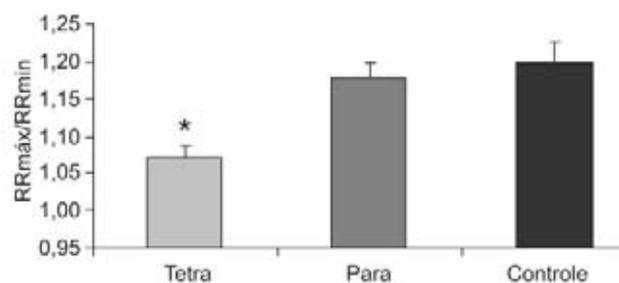
Os resultados foram apresentados em forma de média e desvio-padrão, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

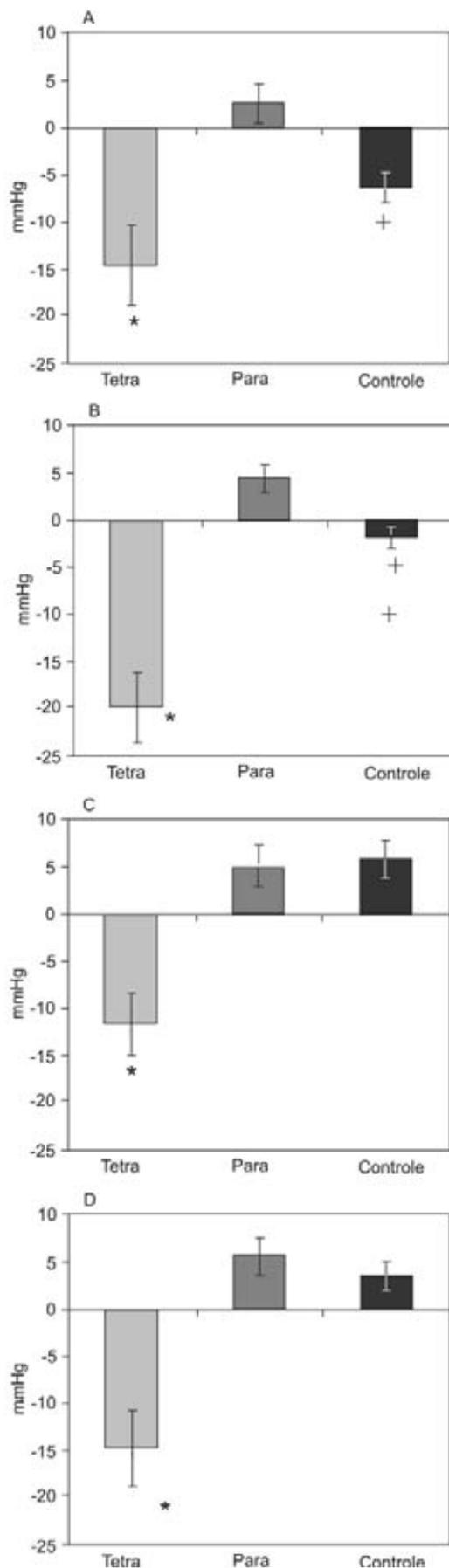
Utilizou-se o índice de quantificação cronotrópica, denominado de 30:15 e definido como o quociente entre os maiores e menores valores do intervalo RR entre aproximadamente o 30ºs e o 15ºs após a mudança postural.

No teste de inclinação, os resultados foram similares nos grupos controle ($1,20 \pm 0,03$) e dos paraplégicos ($1,18 \pm 0,02$) e ambos se diferenciaram do grupo dos tetraplégicos, que se mostrou menor ($1,07 \pm 0,01$) (Figura 1). A variação da PA sistólica após 1min e 30s de inclinação mostrou-se diferente nos três grupos: controle (-6 ± 2 mmHg), paraplégicos (3 ± 2 mmHg) e tetraplégicos ($-15 \pm 2,8$ mmHg). De maneira semelhante a variação da PA sistólica após 2min e 30s de inclinação também foi diferente nos três grupos: controle (-2 ± 1 mmHg), paraplégicos (4 ± 1 mmHg) e tetraplégicos ($-20 \pm 3,6$ mmHg). A variação da PA diastólica no tempo de 1min e 30s, bem como após 2min e 30s, foi similar entre os grupos controle (6 ± 2 mmHg; 4 ± 1 mmHg; respectivamente) e dos paraplégicos (6 ± 2 mmHg; 6 ± 2 mmHg; respectivamente) e ambos se diferenciaram do grupo dos tetraplégicos (-12 ± 3 mmHg; -15 ± 4 mmHg; respectivamente) (Figura 2).

Figura 1 - Comparação dos índices RR_{max}/RR_{min} nos 3 grupos.



* $p < 0,05$ vs. paraplégicos e controle - Valores (média + epm) dos índices RR_{max}/RR_{min} , dos grupos dos tetraplégicos (tetra), paraplégicos (para) e normais (controle).

Figura 2 - Variação da pressão arterial nos 3 grupos.

Discussão

Em relação ao sistema cardiovascular, o ramo parassimpático participa fundamentalmente no controle batimento a batimento da frequência cardíaca através do nervo vago [8]. Portanto, nos indivíduos paraplégicos, o nível de lesão medular está abaixo da inervação adrenérgica cardíaca permitindo seu controle pelos centros integradores no encéfalo. Em contraste, quando existe uma transecção medular acima dos segmentos torácicos, como nos tetraplégicos, ocorre uma desconexão do encéfalo com os neurônios motores simpáticos e as respostas reflexas de alteração de contratilidade miocárdica e vasoconstrição estariam ausentes, deixando íntegro apenas o controle parassimpático do coração.

Durante a mudança de decúbito para a posição ortostática, ocorre no indivíduo adulto um acúmulo de mais de 500 ml de sangue nos membros inferiores e vísceras abdominais acarretando uma redução no retorno venoso e tendência a queda na PA [9]. Esta modificação induz diminuição do estresse nos mecanorreceptores aórticos e carotídeos, as estruturas receptoras do barorreflexo arterial, efeito que reflexamente provoca ativação simpática e inibição vagal provocando elevação da FC, aumento do inotropismo e vasoconstrição periférica que previnem a queda importante da PA. A manutenção da FC elevada parece ser devido à estimulação simpática secundária aos estímulos dos barorreceptores. Portanto, quando existe disfunção autonômica observa-se queda da PA e elevação inadequada da FC [10].

Utilizando o índice RR_{max}/RR_{min} como medida da flutuação da FC após o estímulo do estresse ortostático, observou-se uma menor resposta nos pacientes tetraplégicos, provavelmente como consequência da incapacidade de modular a atividade adrenérgica cardíaca. Considerando valores normais deste índice $> 1,10$, observamos que no grupo dos tetraplégicos somente três indivíduos tiveram resultados aparentemente satisfatórios.

Quanto à resposta da PA ao ortostatismo, espera-se em indivíduos normais, uma leve subida da PA diastólica ou até mesmo uma queda $<$ que 10 mmHg da sistólica [6]. Neste estudo, encontramos no grupo dos tetraplégicos uma diminuição significativa da PA diastólica e sistólica, tanto em 1:30 min quanto em 2:30 min em relação ao grupo dos paraplégicos e controle. Este achado reforça a idéia de que a resistência vascular periférica e o inotropismo cardíaco dependem da estimulação da atividade simpática via barorreflexo arterial. Dois indivíduos tetraplégicos apresentaram um grau tão importante de incompetência de manutenção da PA que não completaram seus testes na posição ortostática por apresentarem hipotensão postural.

A queda da PA sistólica no grupo controle, embora se diferenciasse dos outros grupos, pode ser considerada normal, visto que foi $<$ 10 mmHg. Corroborando a literatura vigente, confirmamos que a pressão arterial diastólica pode ou não se elevar durante a mudança de posição corporal em indivíduos normais.

Limitações do estudo

Podemos apontar limitações de ordem clínica de seleção dos pacientes e de ordem técnica relacionada aos testes autonômicos aplicados.

Quanto à seleção dos pacientes, o tamanho relativamente pequeno da amostra não permitiu a inclusão de pacientes que representassem todas as características clínicas de portadores de lesão medular, fato que limita a generalização dos resultados. Entretanto, esta limitação é comum a qualquer estudo envolvendo portadores de lesão medular devido ao amplo espectro clínico de possíveis complicações. Entretanto, tivemos o cuidado de incluir apenas pacientes com lesões consideradas completas e que não estavam em uso de medicamentos, diminuindo drasticamente a influência de fatores de confusão. Tais medidas originaram amostras homogêneas oferecendo resultados consistentes e reprodutíveis.

Outra potencial limitação diz respeito aos testes autonômicos utilizados, uma vez que outras alternativas estariam disponíveis para avaliação da função autonômica cardiovascular, as quais poderiam teoricamente mostrar resultados diferentes. Entretanto, tal possibilidade parece improvável uma vez que selecionamos um conjunto de testes aceito tradicionalmente e de simples execução (arritmia sinusal respiratória, manobra de Valsalva e ortostatismo) [3], somados a análise da variabilidade da FC, um método sofisticado que tem sido o mais utilizado atualmente para estudar a função autonômica cardiovascular [11]. Desta forma, o conjunto de testes utilizados representa a associação de tradição/modernidade e de simplicidade/sofisticação na avaliação autonômica cardiovascular, permitindo uma visão ampla e detalhada dos fenômenos.

Ainda em relação a metodologia de avaliação autonômica, uma potencial complicação foi o fato de termos utilizado um sistema digital de aquisição de sinais de FC (Polar Advantage) alternativo ao sistema comumente empregado que é a eletrocardiografia dinâmica (Holter). Entretanto, este sistema alternativo atende às especificações técnicas mínimas necessárias para a análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), quais sejam, frequência de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de 1ms [11]. Além disto, este sistema já foi validado anteriormente [12,13] e os resultados que obtivemos tem lógica do ponto-de-vista fisiopatológico e correspondem aos da literatura publicada anteriormente.

Implicações clínicas e perspectivas futuras em fisioterapia

Uma implicação evidente dos resultados obtidos diz respeito à maior susceptibilidade à hipotensão postural de portadores de lesão medular alta em comparação aos de lesão medular mais baixa. A incapacidade de ativar o sistema simpático quando da queda da pressão arterial ao assumir a posição vertical, faz com que os tetraplégicos apresentem tonturas e síncope com maior frequência. Uma informação ainda não

disponível e de grande interesse em fisioterapia é qual seria o efeito de um tratamento cinesioterapêutico ou outro sobre a tolerância ao ortostatismo em portadores de lesão medular. Esta informação tem grande relevância do ponto-de-vista do profissional fisioterapeuta e para a qualidade de vida dos portadores de tetraplegia e paraplegia.

Outro aspecto com potenciais repercussões clínicas importantes refere-se aos efeitos da ausência da inervação adrenérgica cardíaca em tetraplégicos. Muito embora esta deficiência comprometa a capacidade de adaptação do sistema cardiovascular a estímulos como o estresse ortostático, pode também, pelo menos teoricamente, prevenir os efeitos deletérios da hiperatividade simpática sobre o coração e vasos sanguíneos como o desencadeamento de arritmias e hipertensão arterial. Um conceito já estabelecido é o de que a hiperatividade adrenérgica favorece o aparecimento de focos ectópicos e os fenômenos de reentrada no coração, facilitando a ocorrência de arritmias ventriculares graves. Por outro lado, a estimulação parassimpática aumenta o limiar de fibrilação ventricular, enquanto a hipoatividade vagal favorece as arritmias e aumenta o risco de morte súbita [14,15]. Assim sendo, pode-se especular que os portadores de tetraplegia teriam alguma vantagem quanto ao controle autonômico da eletrofisiologia cardíaca devido ao fato de possuírem íntegra a inervação vagal na ausência da influência adrenérgica cardíaca. Estudos futuros deverão verificar mais especificamente esta possibilidade do ponto-de-vista experimental e clínico.

Conclusão

Os resultados mostraram uma disfunção autonômica em tetraplégicos e resultados em paraplégicos equivalentes ao grupo controle. Esta disfunção está caracterizada por uma grande diminuição ou mesmo ausência da modulação simpática.

A variabilidade da frequência cardíaca foi menor na posição ortostática em tetraplégicos em comparação a paraplégicos e controle, como consequência da maior queda da PA.

Referências

1. Merritt L. Tratado de neurologia. 11a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p.350-9.
2. Guyton AC, Hall MD, Jonh E. Tratado de Fisiologia Médica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 174-82.
3. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica. Parte II. Arq Bras Cardiol 1992b;59:151-8.
4. Kapoor WN. Syncope and hypotension. In: Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5a ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p.863-75.
5. Lopez P, Fighi F, Perkash I. Upper limb exercise effect on tilt tolerance during orthostatic training of patients with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1984;65:251-3.
6. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica. Parte I. Arq Bras Cardiol 1992a;59:75-85.

7. Arango HG. Bioestatística: teórica e computacional. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 30
 8. West JB, Wilkins WJ. Pulmonary pathophysiology: the essentials. 7a ed. New York: Williams & Wilkins; 2008.
 9. Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980;239:H581-H593.
 10. Wieling W, Borst C, Karemaker JM, Dunning AJ. Testing for autonomic neuropathy: initial heart rate response to active and passive changes of posture. *Clin Physiol* 1985;5 Suppl 5:23-27.
 11. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. Armonk: Futura; 1995. p.543.
 12. Ruha A, Sallinen S, Nissilä S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997;44(3):159-67.
 13. Loimaala A, Sievänen H, Laukkanen R, Pärkkä J, Vuori J, Huikuri H. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart variability assessment. *Clin Physiol* 1999;19(1):84-8.
 14. 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.
 15. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario MLE, Apicella C, Rao MAE, Nicolai E, Volpe M. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:273-84.
-