

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO INSTRUMENTO DE INVESTIGAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS

HEART RATE VARIABILITY AS AN INSTRUMENT FOR THE INVESTIGATION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM UNDER PATHOPHYSIOLOGICAL CONDITIONS

Ruy Silveira Moraes Filho, Jorge Pinto Ribeiro

RESUMO

A quantificação da variabilidade da frequência cardíaca, estudada por métodos no domínio do tempo, da frequência e por métodos não-lineares, tem sido amplamente utilizada como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. Este artigo revisa uma série de estudos desenvolvidos em nosso laboratório, nos quais índices de variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados através de bloqueio farmacológico, sob efeito agudo e crônico do exercício e em condições patológicas. Durante exercício dinâmico com aumento progressivo de cargas, a influência da atividade simpática na frequência cardíaca não se tornou progressivamente mais importante em intensidades elevadas. Atletas treinados aerobicamente apresentam retardo na condução atrioventricular, o qual pode ser explicado por adaptações intrínsecas do sistema de condução. Índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência detectaram atividade parassimpática do repouso, mas não atividade simpática gerada por exercício de moderada intensidade. Em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares freqüentes, a administração de amiodarona reduziu índices do domínio do tempo, achado que associou-se à presença de arritmia e sua supressão. Índices derivados do mapa de retorno tridimensional, método por nós desenvolvido, foram capazes de quantificar modulação simpática e parassimpática ao nó sinusal e identificaram disfunção autonômica em pacientes com diabetes melito e em outras condições fisiológicas e patológicas. Estudos experimentais também sugerem que o mapa de retorno tridimensional pode ser útil na avaliação da variabilidade da pressão arterial. Os resultados de nossos experimentos indicam que índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e do tempo e índices derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas.

Unitermos: Bloqueio farmacológico, exercício, análise espectral, índices no domínio do tempo, dinâmica não-linear, variabilidade da pressão arterial.

ABSTRACT

Quantification of heart rate variability by time and frequency domain indices, as well as by non-linear methods, has been widely used as an instrument for investigating the autonomic nervous system. This review presents a series of studies conducted in our laboratory, in which indices of heart rate variability were evaluated by pharmacological blockade, under the effect of acute and chronic exercise and in pathological conditions. During incremental

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
Correspondência: Jorge Pinto Ribeiro, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8344. Fax: (51) 2101-8657. E-mail: jpribeiro@cpovo.net.

exercise the sympathetic influence on heart rate did not increase progressively at higher intensities. Aerobically trained athletes presented delay in atrioventricular conduction associated with intrinsic changes in the conduction system. Time and frequency domain indices of heart rate variability detected resting parasympathetic activity, but did not detect sympathetic activity of moderate intensity exercise. In patients with heart failure and frequent ventricular arrhythmias, the administration of amiodarone resulted in reduction of time domain indices, a finding that was associated with the presence and suppression of ventricular arrhythmias. Indices derived from three-dimensional return map quantified both parasympathetic and sympathetic modulation to the sinus node and were capable to detect autonomic dysfunction in diabetic patients and other pathophysiological conditions. Experimental studies also suggest that the three-dimensional return map may be useful in the quantification of blood pressure variability. The results of our experiments indicate that time and frequency domain indices of heart rate variability and indices derived from the three-dimensional return map may represent different characteristics of the autonomic nervous system in pathophysiological conditions.

Key words: Pharmacological blockade, exercise, spectral analysis, time domain indices, non-linear dynamics, blood pressure variability.

INTRODUÇÃO

O conhecimento de que as flutuações da frequência cardíaca batimento a batimento refletem a interação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático veio oferecer uma janela para o estudo do sistema nervoso autônomo a partir do estudo da variabilidade da frequência cardíaca, com aplicação clínica (1,2). Os mecanismos de controle e os métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca têm sido estudados a partir da análise das respostas e adaptações de variáveis a intervenções fisiológicas ou farmacológicas e da observação dos efeitos resultantes de condições patológicas. Nesse contexto, o estudo das respostas ao exercício físico dinâmico é particularmente útil, por permitir uma aplicação de diferentes níveis de estresse, quantificáveis através da carga de trabalho ou das repercussões em respostas metabólicas. O espectro das modificações do sistema nervoso autônomo a estímulos fisiológicos e patológicos crônicos pode ser exemplificado, de um lado, pelas adaptações ao exercício dinâmico regular e, de outro, pelo envolvimento dos sistemas simpático e parassimpático na insuficiência cardíaca e na neuropatia autonômica do diabetes melito. No estudo de métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca, o bloqueio farmacológico com propranolol e atropina permite isolar a contribuição dos componentes simpático e parassimpático. Neste artigo, apresentamos uma série de estudos fisiológicos, metodológicos e clínicos que utilizam a análise da variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de avaliação do sistema nervoso autônomo no ser humano. Além disso, relatamos resulta-

dos iniciais de estudos experimentais sobre variabilidade da pressão arterial.

CONTROLE AUTONÔMICO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AO EXERCÍCIO

No exercício com aumento progressivo de cargas, a frequência cardíaca aumenta de forma senoidal, com um aumento lento inicial, seguido de uma fase de aumento linear, e, em cargas muito elevadas, pode apresentar uma estabilização (3). Estudos prévios haviam demonstrado, através de bloqueio farmacológico em humanos, que o sistema nervoso parassimpático apresenta uma retirada progressiva em um teste máximo. Além disso, sugeriram que o estímulo simpático ao nó sinusal também aumentava progressivamente até o esforço máximo. Entretanto, naqueles estudos, o bloqueio simpático não foi completo nas cargas elevadas, persistindo dúvidas sobre o papel do sistema nervoso simpático em cargas elevadas de trabalho.

Para utilizar o exercício físico dinâmico como forma de estressar de maneira controlada o sistema nervoso autônomo, reavaliemos a real contribuição dos componentes simpático e parassimpático para o aumento da frequência cardíaca ao exercício com aumento progressivo de cargas (4). Tínhamos particular interesse em avaliar os mecanismos autonômicos relacionados com a quebra da curva da frequência cardíaca em relação à carga de trabalho nas intensidades próximas do esforço máximo (3). Nosso estudo com bloqueio

farmacológico revelou que, a despeito de um maior estímulo simpático, sugerido pelos níveis crescentes de concentração sangüínea de catecolaminas (5), a influência simpática na freqüência cardíaca não aumenta em cargas elevadas.

ADAPTAÇÕES AO EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO

Além de seu efeito agudo, a prática regular de exercícios é capaz de influenciar os sistemas nervosos autônomos simpático e parassimpático a longo prazo. Atletas condicionados aerobicamente apresentam uma freqüência cardíaca mais baixa em repouso e em cargas submáximas de exercício. Esse fato pode ser atribuído a uma redução da freqüência cardíaca intrínseca, a um aumento do tono parassimpático e à diminuição do tono simpático. Entretanto, até recentemente, controvérsias ainda persistiam no que diz respeito à possível contribuição de cada um desses fatores no controle da freqüência cardíaca em atletas. Índices da variabilidade da freqüência cardíaca vêm sendo utilizados para representar o balanço simpático-vagal em atletas. A atividade física intensa e continuada, através da prática de exercícios predominantemente dinâmicos, modifica o equilíbrio da modulação autonômica, pendendo para uma ação predominantemente vagal da variabilidade da freqüência cardíaca de 24 horas. Por outro lado, o efeito destas adaptações autonômicas ao treinamento físico no sistema excito-condutor de atletas não era conhecido.

Utilizando cardioestimulação transesofágica, demonstramos que atletas altamente condicionados apresentam um atraso na condução atrioventricular, demonstrado pela redução da freqüência cardíaca correspondente ao ponto de Wenckebach (6). Como esse retardo na condução atrioventricular pode ser explicado apenas parcialmente por uma ação do sistema nervoso parassimpático, levantamos a hipótese de que o condicionamento físico poderia induzir alterações na condução atrioventricular intrínseca. Essa hipótese foi recentemente confirmada em nosso laboratório, através de um protocolo de estudo eletrofisiológico invasivo, em atletas e sedentários, sob bloqueio farmacológico (7). Nossos dados, em conjunto com estudos prévios, sugerem que programas curtos de treinamento aeróbio resultam em diminuição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática ao coração, enquanto que o treinamento aeróbio desenvolvido em muitos anos pode acompanhar-se de alterações cardíacas estruturais, resultando no fenômeno conhecido como retroalimentação eletromecânica, que induziria impor-

tantes adaptações intrínsecas do sistema excito-condutor cardíaco (7).

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQÜÊNCIA CARDÍACA

Nos últimos anos, observa-se um interesse crescente no desenvolvimento de métodos que possam descrever o comportamento das oscilações cardiovasculares. Dentre os vários métodos disponíveis para avaliar a variabilidade da freqüência cardíaca, destacam-se os realizados no domínio da freqüência ou no domínio do tempo. Além disso, métodos de abordagem não-linear também têm sido desenvolvidos.

Variabilidade da freqüência cardíaca no domínio da freqüência

Os métodos no domínio da freqüência conseguem individualizar e quantificar os diferentes componentes de freqüência de uma oscilação complexa. A análise espectral é o método mais utilizado no domínio da freqüência, tendo se tornado um valioso instrumento na avaliação do sistema cardiovascular (1,2). No estudo da variabilidade da freqüência cardíaca, usualmente, esse método identifica oscilações em três bandas de freqüência. Essas oscilações podem ser classificadas como sendo de alta freqüência, entre 0,2 e 0,4 Hz, de média freqüência, ao redor de 0,1 Hz, e de baixa freqüência, entre 0,02 e 0,07 Hz. As oscilações de alta freqüência coincidem com a freqüência respiratória. A oscilação da freqüência cardíaca secundária à respiração, conhecida como arritmia sinusal respiratória, é um fenômeno mediado pelo vago, através de estímulos diretos dos centros respiratórios cerebrais, mas que depende também de reflexos cardiopulmonares. Os componentes de baixa freqüência são influenciados tanto pela modulação simpática como pela modulação vagal. Foi demonstrado que esses componentes aumentam durante algumas intervenções em laboratório, que sabidamente aumentam a atividade simpática. Nessas circunstâncias, o método tem sido empregado com sucesso. As evidências em relação à participação simpática na gênese desses componentes, quando são avaliados durante exercício dinâmico, ainda são controversas.

Variabilidade da freqüência cardíaca no domínio do tempo

Outra forma de avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares é calcular a dispersão em tor-

no da média da frequência cardíaca analisada por um período prolongado. Por levarem em consideração o fator tempo, e não o fator frequência, como na análise espectral, os índices derivados desse tipo de abordagem são conhecidos como índices no domínio do tempo. Apesar de traduzirem de forma muito simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular, esses índices fornecem informações relevantes.

Antes da ampla disponibilidade de microcomputadores potentes, Ewing et al. padronizaram um conjunto de testes para avaliar a integridade do sistema nervoso autônomo, baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial a estímulos padronizados (8). De uma forma geral, os testes que avaliam a variação da frequência cardíaca referem-se à integridade do sistema nervoso parassimpático, e os que avaliam a variação da pressão arterial, à do sistema nervoso simpático. Apesar de serem muito usados na prática clínica e em laboratório, ainda há dúvidas quanto à escolha do melhor teste. Além disso, eles apresentam problemas de padronização, a sensibilidade e a reprodutibilidade são baixas, existe a necessidade de cooperação por parte do paciente, e eles fornecem informação exclusivamente sobre um período restrito de tempo.

Após o advento dos microcomputadores potentes, inúmeros índices começaram a ser calculados, utilizando períodos mais longos de tempo. Os diferentes índices são calculados utilizando-se apenas os intervalos RR normais, desprezando-se os artefatos e as ectopias. Os índices mais popularizados até o momento, com as suas abreviações conhecidas internacionalmente, são os seguintes (9): desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi); desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de 5 minutos (SDANNi); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD); percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50).

O significado fisiológico desses índices, quando calculados por períodos longos de tempo, tem sido estudado basicamente através da correlação com os achados da análise espectral. De uma forma geral, todos eles correlacionam-se com os componentes de alta frequência, mas não permitem distinguir quando as alterações da variabilidade da frequência cardíaca são devidas a um aumento do tônus simpático ou a uma retirada do tônus vagal. Há poucas informações na literatura sobre as representações simpática e parassimpática nos índices de domínio do tempo analisadas com bloqueio farmacológico.

Partindo do pressuposto de que, durante o repouso, existe um predomínio de ativação parassimpática e, a 70% da carga máxima, existe predominância de atividade simpática (4), delineamos um experimento no qual indivíduos normais permaneceram em repouso por 40 minutos e exercitaram-se a 70% da carga máxima por 20 minutos. Com essa abordagem, pudemos estudar índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência sob bloqueio farmacológico. Esses experimentos demonstraram claramente a dificuldade destes índices em detectar atividade simpática ou mesmo balanço simpático-vagal (10).

Métodos não-lineares

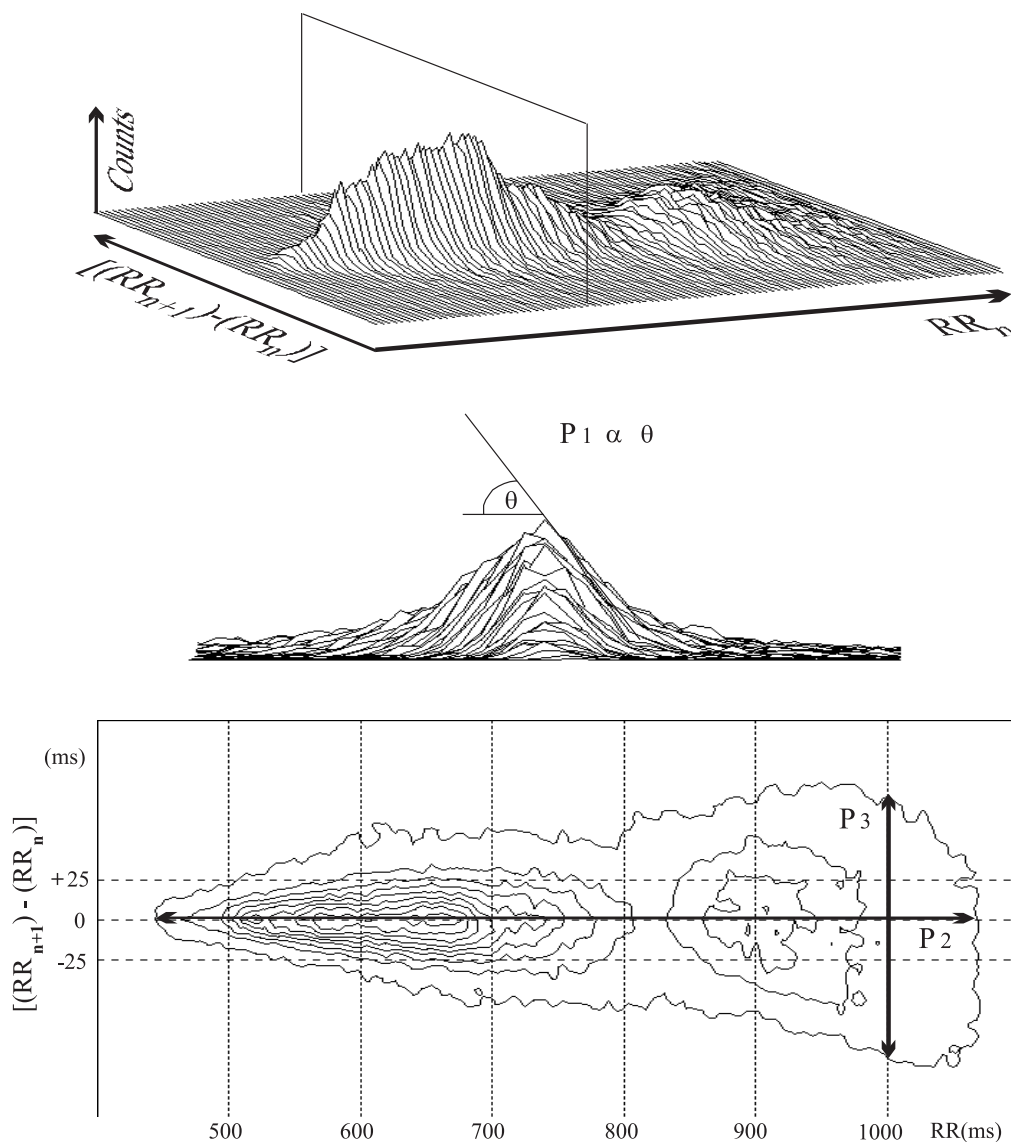
Nos últimos anos, o crescente interesse pelo comportamento dos sistemas dinâmicos não-lineares, em diversas áreas da ciência, começou a influenciar também o estudo da regulação cardiovascular. A não-linearidade está presente em todos os sistemas vivos, produzindo comportamentos irregulares, que não são identificados corretamente pelas técnicas estatísticas convencionais. Diversas ferramentas específicas para o estudo dos sistemas dinâmicos não-lineares já foram utilizadas para estudar as oscilações do sistema cardiovascular. Dentre os métodos que facilitam a visualização da estrutura do sistema, o de aplicação mais simples é o mapa de retorno. O mapa de retorno representa a relação de um determinado evento na série temporal, representado no eixo do x, com o próximo evento, representado no eixo do y. Quando o mapa de retorno é empregado para avaliar séries temporais longas, como é o caso dos registros eletrocardiográficos de 24 horas, ocorre grande sobreposição de pontos, impedindo a visualização do comportamento do sistema no interior da distribuição. Outra limitação do método é o fato da análise ser frequentemente subjetiva, impedindo a quantificação dos resultados.

Devido ao grande interesse existente em compreender o funcionamento do sistema cardiovascular e à necessidade de contornar as limitações dos métodos já existentes, optamos por desenvolver um novo método, denominado "mapa de retorno tridimensional". Este método é uma modificação do mapa de retorno clássico, construído para evitar sobreposição de pontos e permitir quantificação dos padrões de comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Para estudar a frequência cardíaca, o mapa de retorno tridimensional foi construído como RR_n versus $[(RR_{n+1}) - (RR_n)]$ versus densidade (figura 1). Para sua adequada aplicação, esse método necessitava ser validado sob o efeito de intervenções fisiológicas e farmacológicas.

A partir de nossos estudos prévios (10), ficou clara a limitação dos índices no domínio do tempo e da frequência para detectar atividade simpática. Isso nos motivou a desenvolver um método de análise não-linear com potencial de detecção de atividade simpática. A contribuição do mapa de retorno tridimensional da frequência cardíaca ao arsenal de métodos já disponíveis parece ser exatamente sua capacidade de avaliar a modulação simpática sobre o nó sinusal. Outros méto-

dos de análise da variabilidade da frequência cardíaca são marcadamente representativos da modulação vagal, como os do domínio do tempo e os componentes de alta frequência da análise espectral. Por outro lado, mesmo durante períodos de definida atividade simpática (4), esses índices não são capazes de representar a modulação simpática (10).

Em nosso estudo de bloqueio farmacológico durante os períodos de exercício moderado, a variabilidade da



$$MN = P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$$

Figura 1. Definição dos índices derivados do mapa de retorno tridimensional. Topo: mapa de retorno tridimensional construído como $RR_n \times [(RR_{n+1}) - (RR_n)]$ versus contagens; o plano marcado intercepta a distribuição através do ponto de maior densidade; contagens representam o número de vezes que cada evento se repete, gerando sobreposição de pontos. Meio: distribuição apresentada ao longo do eixo RR_n ; P_1 é inversamente proporcional à inclinação média da distribuição (θ), medida na densidade máxima, ao longo do plano descrito acima. Baixo: curvas de nível – P_2 é a largura máxima, e P_3 é o comprimento máximo. MN é o produto de $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$.

freqüência cardíaca estava muito reduzida, em consequência da grande retirada vagal. Nessas condições, a modulação autonômica da freqüência cardíaca aparentemente fica restrita à influência simpática (4). Apesar disso, a administração de propranolol aumentou a variabilidade da freqüência cardíaca, traduzida pelo aumento de P_1 no mapa de retorno tridimensional (11). Isso não permite afirmar que esse índice represente diretamente a atividade simpática, mas é provável que o comportamento das oscilações da freqüência cardíaca, traduzido por P_1 , não acessível pelas abordagens lineares habituais, seja reflexo de mecanismos não-lineares subjacentes, modulados pelo sistema nervoso simpático.

Assim como acontece com a freqüência cardíaca, a pressão arterial apresenta oscilações batimento a batimento que podem ser estudadas no domínio do tempo e da freqüência, assim como por técnicas não-lineares. Temos aplicado a abordagem do mapa de retorno tridimensional na análise da pressão intra-arterial de ratos. Utilizamos o mapa de retorno tridimensional de pressão arterial para estudar ratos com diabetes melito induzido por estreptozotocina (12). Os animais foram tratados com insulina, 7, 14, 30 e 120 dias após a administração da estreptozotocina. Aos 7 dias, observou-se diminuição dos índices P_1 , P_2 e MN nos ratos diabéticos, quando comparados aos controles, sem alteração dos valores de P_3 . Essa menor variabilidade da pressão arterial foi acompanhada de aumento da variabilidade da freqüência cardíaca, calculada pelo desvio padrão dos intervalos RR, sugerindo uma inesperada melhora da modulação autonômica nas fases iniciais da doença. Finalmente, utilizamos o mapa de retorno tridimensional para estudar a variabilidade da pressão arterial em ratos submetidos a sobrecarga salina e a bloqueio do óxido nítrico (13). A sobrecarga salina promoveu aumento na variabilidade da pressão arterial, representado por valores de P_1 e P_2 superiores aos dos controles. Após bloqueio do óxido nítrico, a variabilidade da pressão arterial retornou aos valores de controle, sugerindo que o aumento na produção do óxido nítrico tem um papel importante na adaptação à sobrecarga salina.

CONDIÇÕES PATOLÓGICAS QUE AFETAM A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias condições patológicas afetam o sistema nervoso autônomo, com impacto importante sobre os índices da variabilidade da freqüência cardíaca e com reconhecida relevância clínica. Dentre essas, destacam-se a insuficiência cardíaca e a neuropatia diabética. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a variabilidade da

freqüência cardíaca pode estar reduzida. Os pacientes com redução de SDNN apresentaram maior taxa de mortalidade anual, quando comparados aos pacientes com variabilidade da freqüência cardíaca normal.

No diabetes melito, o comprometimento autonômico é uma complicação freqüente, que acomete ambos os ramos do sistema nervoso autônomo, manifestando-se, entre outras formas, pela diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca, a qual está associada com aumento da mortalidade. Tradicionalmente, o diagnóstico de neuropatia autonômica no diabetes melito é feito através dos testes autonômicos padronizados por Ewing et al. (8), mas os novos métodos computadorizados são cada vez mais empregados, tanto com análise de períodos longos como em períodos mais curtos de tempo. Os índices no domínio do tempo de 24 horas mais representativos da atividade vagal estão diminuídos nos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica. Entretanto, esses métodos nem sempre permitem detectar fases mais precoces da neuropatia autonômica diabética.

No nosso estudo de disfunção autonômica em pacientes diabéticos (11), os índices do mapa de retorno tridimensional apresentaram melhor acurácia do que os demais índices no domínio do tempo estudados. Entre eles, P_1 apresentou os melhores resultados, apesar de não correlacionar-se com nenhum dos índices lineares. É possível que o bom desempenho desse índice e a sua independência em relação aos demais índices lineares utilizados sejam decorrentes das suas características não-lineares e do fato de ele poder estar identificando alteração na modulação simpática, a qual pode ter implicações clínicas (14). Por outro lado, em pacientes chagásico, ainda sem evidência de cardiopatia, observamos redução isolada de P_3 , sugerindo a presença de comprometimento vagal precoce (15).

EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias intervenções farmacológicas utilizadas freqüentemente na prática clínica alteram a atividade do sistema nervoso autônomo e a variabilidade da freqüência cardíaca. O efeito de fármacos com ação cardiovascular na variabilidade da freqüência cardíaca tem sido amplamente estudado em diferentes condições clínicas. Uma vez que a disautonomia está associada a um pior prognóstico, pode-se postular que drogas que tenham um efeito favorável ao equilíbrio autonômico, além dos esperados efeitos clínicos bené-

ficos, possam ser mais adequadas para o tratamento de cardiopatas.

Como o resultado da análise da variabilidade da frequência cardíaca é dependente da estacionaridade do sinal analisado e da ausência de artefatos, o efeito de arritmias ou de seu controle com agentes antiarrítmicos sobre índices da variabilidade da frequência cardíaca é de relevância clínica. Demonstramos que a supressão parcial de arritmias ventriculares, resultante da administração de amiodarona a pacientes com insuficiência cardíaca, reduz índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência sem que isso signifique um efeito do medicamento na função autonômica (16). Estes achados apontam para uma limitação do uso de índices de variabilidade da frequência cardíaca no cenário clínico. Além disso, salientam a importância do conhecimento da ação de medicamentos sobre esses índices.

Como os índices de variabilidade da frequência cardíaca fornecem informação prognóstica em algumas doenças em que ocorre comprometimento do sistema nervoso autônomo, seria desejável utilizar intervenções terapêuticas para melhorar o controle autonômico. Neste contexto, algumas estratégias têm sido testadas. Em indivíduos normais, demonstramos que a administração aguda de piridostigmina, um inibidor da colinoesterase, resulta em aumento significativo de índices da variabilidade da frequência cardíaca (17). Da mesma forma, pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica apresentaram melhora de índices de variabilidade da frequência cardíaca após a administração desse medicamento (18). Essa melhora autonômica acompanhou-se de diminuição da densidade de arritmias ventriculares em 24 horas, sugerindo que a administração de piridostigmina possa ter eventual benefício clínico para estes pacientes, hipótese que deve ser avaliada por estudos de administração crônica e com avaliação de desfechos clinicamente relevantes.

Estudos prévios sugeriam que o uso de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa poderia melhorar o controle autonômico do coração e que isso teria implicações prognósticas. Recentemente, concluímos um ensaio clínico randomizado, onde testamos os efeitos de dois tipos de reposição hormonal na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres pós-menopausa (19). Nosso estudo mostrou que os esquemas de reposição hormonal não tiveram efeito significativo na variabilidade da frequência cardíaca, achado que é compatível com a falta de proteção cardiovascular da reposição hormonal em mulheres pós-menopausa encontrada em grandes ensaios clínicos (19).

CONCLUSÃO

Os resultados de nossos experimentos indicam que os índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e do tempo e os derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas. Para que quaisquer desses métodos sejam utilizados amplamente na prática clínica, são necessários estudos prospectivos demonstrando não somente que a informação derivada dos métodos é capaz de realizar diagnóstico e estabelecer prognóstico, mas que pode ter impacto na conduta clínica.

AGRADECIMENTOS

Para a realização dos experimentos relatados neste artigo, os membros da equipe receberam bolsas de iniciação científica, aperfeiçoamento, mestrado, doutorado e de pesquisador da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PROPESQ-UFRGS), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). Além disso, os experimentos foram realizados com verbas do Fundo de Amparo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e do Programa de Incentivo de Núcleos de Excelência (PRONEX).

REFERÊNCIAS

1. Moraes RS, Ferlin EL. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992;60:77-80.
2. Grupi CJ, Moraes RS. Variabilidade da frequência cardíaca. Conceito e utilidade clínica. In: Ramires JAF, Oliveira AS, Moffa PJ, Sanches PCR, orgs. *Eletrocardiograma normal e patológico*. São Paulo: Roca; 2001. Pp. 839-68.
3. Ribeiro JP, Fielding RA, Hughes V, Black A, Bochesse MA, Knuttgen HG. Heart rate break point may coincide with the anaerobic and not the aerobic threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:220-4.
4. Ribeiro JP, Ibanez JM, Stein R. Autonomic control of the heart rate response to dynamic incremental

- exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.
5. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80:314-23.
6. Stein R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimerman LI, Ribeiro JP. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-7.
7. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimerman L, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1033-8.
8. 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.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
10. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79:69-73.
11. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, et al. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000;83:90-9.
12. Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, et al. Time-course of changes in heart rate and blood pressure variability streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:1081-6.
13. Lacchini S, Ferlin E, Moraes R, Ribeiro JP, Irigoyen MC. Contribution of nitric oxide to arterial pressure and heart rate variability in rats submitted to high-sodium diet. *Hypertension* 2001;38:326-31.
14. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin E, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:989-93.
15. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;141:260-5.
16. Rohde LEP, Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin EL, Ribeiro JP. Effect of partial arrhythmia suppression with amiodarone on heart rate variability of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:31-6.
17. Nóbrega ACL, Reis AF, Moraes RS, Bastos BG, Ferlin E, Ribeiro JP. Enhancement of heart rate variability by cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *Clin Auton Res* 2001;11:11-7.
18. Behling A, Moraes RS, Rhode LE, Ferlin EL, Nobrega ACL, Ribeiro JP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J* 2003;146:494-500.
19. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MCO, Ribeiro JP. Hormone replacement therapy does not affect 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *PACE* 2005;28:S172-7.