

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

José Sérgio Tomaz de Souza

ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
EM SUJEITOS NORMAIS

Recife

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S719e Souza, José Sérgio Tomaz de.
Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em sujeitos normais /
José Sérgio Tomaz de Souza. – Recife: O autor, 2013.
85 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

Orientador: Otávio Gomes Lins.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-
Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2013.
Inclui referências e apêndices.

1. Sistema nervoso autônomo. 2. Frequência cardíaca. 3. Manobra de Valsalva. 4. Arritmias cardíacas. I. Lins, Otávio Gomes (Orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2013-165)

Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciência do Comportamento

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO
MESTRANDO JOSÉ SÉRGIO TOMAZ DE SOUZA

No dia 13 de maio de 2013, às 9 h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco os professores: Brivaldo Markman Filho, Doutor Professor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco; Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho, Professor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, João Henrique da Costa Silva, Doutor Professor do Núcleo de Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco / CAV; Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, Doutor Professor do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco; componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram o Mestrando JOSÉ SÉRGIO TOMAZ DE SOUZA, sobre a sua Dissertação intitulada: "ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM SUJEITOS NORMAIS", orientado pelo professor Otávio Gomes Lins. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof.Dr.Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
(Presidente da Banca)

JOSÉ SÉRGIO TOMAZ DE SOUZA

**ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
EM SUJEITOS NORMAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, área de concentração em Neurologia, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientador:

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Co-orientadora:

Prof.^a Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano

Recife

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero Marques

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

CORPO DOCENTE

Prof^ª. Dr^ª. Ângela Amâncio dos Santos

Prof^ª. Dr^ª. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de oliveira

Prof^ª. Dr^ª. Kátia Karina do Monte Silva

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Dr. Luis Ataíde júnior

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof^ª. Dr^ª. Maria Carolina Martins de Lima

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Bustamantes Simas

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho

Prof^a. Dr^a. Patrícia Maria Albuquerque de Farias

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro

Prof^a. Dr^a. Sandra Lopes de Souza

Prof^aDr^a. Silvia Regina Arruda de Moraes

Dedico este estudo ao meu Pai (*in memoriam*) e a minha Mãe que ainda está entre nós, os seus filhos. E também ao Bruno e a Letícia, e em especial a minha esposa Lúcia pela enorme paciência para aceitar os momentos da minha ausência.

Agradecimentos

A minha gratidão a todos que me ajudaram. Foram as pessoas que permitiram a concretização de um desafio feito pelo meu orientador quando fui colocado frente a frente com as ferramentas que avaliam o sistema nervoso autônomo. Com elas foi possível preencher a minha lacuna de ignorância sobre o sistema nervoso autônomo, e ao mesmo tempo perceber que nem arranhei a superfície do tema. Espero que eu possa utilizar e disseminar estes meios no diagnóstico precoce de disautonomia, contribuindo para reduzir os riscos de danos.

Ao meu orientador e co-orientadora, Professor Otávio Gomes Lins e a Professora Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano pelo grande apoio para enxergar e transpor os obstáculos.

Aos colegas do Programa Pró-Parkinson do HC - UFPE, Dra. Nadja Asano e Dr. Amdore Asano.

A estudante da graduação Ana Paula Oliveira que sempre contribuiu com a ajuda da Professora Maria das Graças, de forma relevante para facilitar o acesso dos idosos ao nosso laboratório.

Aos pacientes do Programa Pró-Parkinson do HC - UFPE e seus parentes que contribuíram para o nosso estudo.

A nossa técnica do laboratório de neurofisiologia do HC – UFPE, Emmeline Lima que se desdobrou no convencimento das pessoas que contribuíram para a pesquisa.

Aos idosos do Núcleo de Atenção ao Idoso da UFPE

Aos servidores do Hospital das Clínicas da UFPE.

Aos estudantes da graduação do curso de Medicina da UFPE que nos primeiros momentos me ajudaram no laboratório.

Ao Fisioterapeuta Hugo Cavalcanti pela participação na coleta e organização dos dados no laboratório no setor de neurofisiologia do HC – UFPE.

Ao Professor Clemente Rolim por ter sido o pioneiro no estudo da neuropatia autonômica através da análise da variabilidade da frequência cardíaca e por ter nos mostrado inicialmente os caminhos para a minha pesquisa.

Ao pessoal do serviço SOS mão. Em especial ao técnico de radiologia Toni e o seu Flô.

Qual é o segredo da perseverança? O AMOR. – Enamora-te, e não O deixarás.

São Josemaria Escrivá

O Caminho – ponto 999

Resumo

Introdução: Empreendeu-se a análise da função do sistema nervoso autônomo, de forma indireta, através de medidas espectrais e não espectrais (plot de Poincaré) da variabilidade da frequência cardíaca. **Objetivo:** Estudar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em sujeitos adultos normais. **Métodos:** A população estudada foi constituída de cinquenta e sete adultos normais de ambos os sexos, divididos em faixas etárias. Utilizou-se um eletrocardiógrafo digital com software apropriado (Poly-Spectrum, Neurosoft) para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca. Utilizamos um registro de 5 minutos (curto) do eletrocardiograma (segundo recomendação da Task Force de 1996 da sociedade de cardiologia americana e europeia), seguido da bateria de testes do reflexo cardiovascular de Ewing com estímulos padronizados. Foram obtidas as medidas das bandas espectrais muito baixa frequência, baixa frequência e alta frequência e relação baixa e alta frequência. As medidas do plot de Poincaré foram o comprimento e a largura da nuvem formada, assim como a razão entre o comprimento e a largura. Os índices dos reflexos cardiovasculares foram representados pelo índice cardiorrespiratório (respiração controlada), índice de Valsalva (Manobra de Valsalva) e o índice 30:15 (ortostático), além da diferença da pressão arterial sistólica na posição deitada e em pé. As medidas espectrais e não espectrais expressam a variação oculta dos intervalos RR, que corresponde à ação moduladora do sistema nervoso autônomo, através do simpático e parassimpático, sobre o nó sinoatrial. **Resultados:** A variabilidade da frequência cardíaca decresceu significativamente com a idade. O limite inferior do intervalo de confiança à 95% das estimativas (pontos de corte de referência de normalidade) para as faixas etárias de 20 to 29, 30 to 59 e 60 to 80 anos foram respectivamente: bandas espectrais: muito baixa frequência 130, 50 e 30; baixa frequência 175, 90 e 30; alta frequência 220, 130 e 100; Poincaré plot: comprimento 100, 100, e 70; largura 40, 30 e 25; reflexos cardiovasculares: índice cardiorrespiratório 1.1, 1.0 e 1.0; coeficiente de Valsalva 1.4, 1.1 e 1.1; 30:15 1.1, 1.0 e 1.0; diferença de pressão arterial sistólica deitado e em pé 19, 16 e 10. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos. A variabilidade inter-sujeito foi grande. **Conclusões:** As estimativas da variabilidade de frequência cardíaca por análise espectral e plot de Poincaré variam significativamente com a idade, mas não entre os sexos.

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo. Frequência cardíaca. Bandas espectrais. Plot de Poincaré. Manobra de Valsalva. Arritmia sinusal respiratória.

Abstract

Introduction: We studied the function of the autonomic nervous system indirectly, through spectral and non-spectral (Poincaré plots) measurements of heart rate variability. **Objective:** To study the behavior of heart rate variability in normal subjects of both sexes and different ages. **Methods:** The study population consisted of fifty-seven adults of both sexes, divided into ten-year age groups. Measurements were taken with a digital electrocardiograph with appropriate software (Neurosoft Poly-Spectrum). We used 5 minutes (short) recording (as recommended by the 1996 Task Force of the American and European Society of Cardiology) of the electrocardiogram at rest for the spectral and non-spectral (Poincaré plot) studies, followed by a set of cardiovascular reflex tests (Ewing tests) with standardized stimuli. We obtained the spectral measurements of three frequency bands: very low frequency, low frequency and high frequency. We also calculated the ratio between low and high frequency. Measurements of the Poincaré plot were the length and the width of the formed cloud and as the ratio between length and width. The cardiovascular reflexes were the cardio-respiratory index (controlled breathing), the Valsalva coefficient (Valsalva maneuver) and the 30:15 index (orthostatic), besides the difference between the systemic blood pressure while lying and standing. The spectral and non-spectral measurements express the hidden variations of the RR intervals, corresponding to modulating action of the autonomic nervous system via the sympathetic and parasympathetic system on the sinoatrial node. **Results:** Heart rate variability decreased significantly with age. The lower 95% confidence limits of the measurements (normal reference cut points) for the age bands 20 to 29, 30 to 59 and 60 to 80 years-old were respectively: spectral bands: very low frequency 130, 50 and 30; low frequency 175, 90 and 30; high frequency 220, 130 and 100; Poincaré plot: length 100, 100, and 70; width 40, 30 and 25; cardiovascular reflexes: cardiovascular index 1.1, 1.0 and 1.0; Valsalva coefficient: 1.4, 1.1 and 1.1; 30:15 1.1, 1.0 and 1.0; lying and standing blood pressure difference 19, 16 and 10. There were no statistically significant differences between sexes. The inter-subject variability was large. **Conclusions:** Spectral and Poincaré plot estimations of heart rate variability vary significantly across age but not between sexes.

Key-words: Autonomic nervous system. Heart rate. Spectral bands. Poincaré plot. Valsalva maneuver. Respiratory sinus arrhythmia.

LISTA DE TABELAS

Material e Métodos

Tabela 1: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.....	26
--	----

Resultados

Capítulo 1

Tabela 2: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.....	39
Tabela 3: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.....	39
Tabela 4: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.....	40
Tabela 5: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.....	42

Capítulo 2

Tabela 6: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.....	49
Tabela 7: Média geométrica das bandas espectrais.....	50
Tabela 8: Média geométrica das bandas espectrais com relação ao gênero.....	51
Tabela 9: Média geométrica (M_G) e limites de confiança (LC) geométricos das bandas espectrais MBF, BF, AF e BF/AF nas faixas etárias.....	53

Capítulo 3

Tabela 10: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.....	59
Tabela 11: Média geométrica (M_G) dos índices CPP, LPP e C/L.....	59
Tabela 12: Média geométrica dos índices dos índices LPP, CPP e C/L. Limites de Confiança (LC) entre os gêneros.....	61
Tabela 13: Média geométrica dos (M_G) dos índices CPP, LPP e L/C e Limites de Confiança (LC) nas faixas etárias.....	63

Considerações Finais

Tabela 14: dos valores de referencias propostos das medidas espectrais e não espectrais da VFC.....	66
---	----

LISTA DE FIGURA

Revisão de Literatura

Figura 1: Posição assumida entre os batimentos representados no gráfico bidimensional do plot de Poincaré a partir do ritmograma dos intervalos RR.....	20
Figura 2: Representação dos componentes espectrais.....	22

Material e Métodos

Figura 3: Ilustra as derivações periféricas do eletrocardiograma (ECG).....	29
Figura 4: Ilustra um trecho de ECG com o complexo QRS e o intervalo R-R.....	29
Figura 5: Ilustra a análise espectral.....	30
Figura 6: Representação gráfica da elaboração do plot de Poincaré.....	30
Figura 7: Plot de Poincaré e atrator caótico.....	31
Figura 8: Ritmograma do CResp.....	32
Figura 9: Ritmograma do CVals.....	33
Figura 10: Ritmograma do 30:15.....	33

Resultados

Capítulo 1

Figura 11: Mostra os histogramas das variáveis CResp, CVals e 30:15.....	39
Figura 12: CResp, CVals, 30:15 e DifPas em relação à idade.....	41
Figura 13: Box-and-Whisker Plots de CResp, CVals, 30:15 e DifPas em relação à idade.....	42

Capítulo 2

Figura 14: Distribuição das frequências das variáveis MBF, BF e AF. Redução da variância com a transformação não linear (logaritmização).....	50
Figura 15: Distribuição das bandas espectrais em relação à idade.....	52
Figura 16: Distribuição das bandas espectrais em relação aos grupos das faixas etárias.....	53

Capítulo 3

Figura 17: Distribuição das frequências das variáveis CPP e LPP antes a após transformação logarítmica.....	60
Figura 18: Distribuição das frequências do índice C/P.....	60
Figura 19: Distribuição das variáveis CPP, LPP e relação CPP e LPP com a idade. Cada um dos círculos corresponde a um sujeito.....	62
Figura 20: Gráfico “box and wisker plot” da distribuição das variáveis CPP, LPP e CPP/LPP de acordo com as três faixas etárias estudadas. A linha horizontal central é a média e as linhas superior e inferior correspondem aos limites de confiança de 95% e 5%, respectivamente.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

30:15 – Índice ortostático

AF – Alta Frequência (High Frequency)

BF – Baixa Frequência (Low Frequency)

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CPP – comprimento do plot de Poincaré

ECG – Eletrocardiograma

TRF – Transformada rápida de Fourier

FPA – Falência pura autonômica

HAM – Hospital Agamenon Magalhães

HC – Hospital das Clínicas

HO – Hipotensão ortostática

LPP – largura do plot de Poincaré

MBF – Muito baixa frequência (Very Low Frequency)

NAV – nó atrioventricular

NSA – nó sinoatrial

PP – plot de Poincaré

RR – Intervalos RR normais

RCA – rede central autonômica

RCV – reflexo cardiovascular

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNC – Sistema nervoso central

SD – desvio padrão

SD1 – desvio padrão transversal

SD2 – desvio padrão longitudinal

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	15
2.	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.	OBJETIVOS	25
3.1.	Geral	25
3.2.	Específicos	25
4.	MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1	Delineamento da pesquisa	26
4.2	Área de estudo	26
4.3	População de estudo	26
4.4	Crterios de elegibilidade	26
4.5	Instrumentos de coleta dos dados	27
4.6	Variáveis do Estudo	27
4.7	Coleta dos dados	28
4.8	Análise dos dados	34
4.9	Considerações Éticas	34
5.	RESULTADOS	36
5.1.	Capítulo 1	
	Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Reflexos Cardiovasculares.....	36
	Introdução	36
	Material e Métodos	37
	Resultados	38
	Discussão	42
	Conclusões	45
5.2.	Capítulo 2	
	Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Bandas Espectrais.....	47
	Introdução	47
	Material e Métodos	48
	Resultados	49

Discussão.....	54
Conclusões.....	56
5.3. Capítulo 3	
Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Plot de Poincaré.....	57
Introdução.....	57
Material e Métodos.....	58
Resultados.....	59
Discussão.....	64
Conclusões.....	65
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
7. PERSPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS.....	67
REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A.....	73
APÊNDICE B - Ficha de Registro de Dados.....	82
APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	84

1 APRESENTAÇÃO

Esta Dissertação de Mestrado foi elaborada conforme a “Proposta para Apresentação de Dissertação/Tese dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)”, baseado em Souza MSL. Guia para redação e apresentação de Teses. Editora Coopmed, 2ª Edição, 2002 e se encontra estruturada da seguinte forma:

O item 2 refere-se à uma revisão de literatura. Neste item descrevemos a relevância e a caracterização do problema, com base numa revisão narrativa da literatura, deixando clara a pergunta condutora, a relevância e a justificativa para a realização do estudo.

No item 3 estão descritos os objetivos da Dissertação. O item 4 trata de uma revisão sistemática da literatura, redigida em formato de artigo que será enviado à uma Revista da área. O título do artigo é:

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca no Contexto da Neuropatia Autonômica

O item 5 refere-se à metodologia. Neste item descrevemos o método da coleta dos dados, o protocolo elaborado e desenvolvido para a coleta e os métodos de tratamento e análise dos dados.

O item 6 relativo aos resultados está estruturado no formato de três capítulos, que serão compilados posteriormente, redigidos em formato de artigos e enviados à Revistas da área. Os títulos dos capítulos são:

1. Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Reflexos Cardiovasculares: Reflexos Cardiovasculares.
2. Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Reflexos Cardiovasculares: Bandas Espectrais.
3. Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Reflexos Cardiovasculares: Plot de Poincaré.

No item 7 estão descritas as considerações finais e as perspectivas de trabalhos futuros. As referências bibliográficas são seguidas dos anexos e apêndices.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Rede central do sistema nervoso autônomo

O controle instantâneo sobre as vísceras (órgãos), mantendo a homeostase, e adaptando-se ao meio interno e externo é crítico para a sobrevivência. Essa função é possível devido a uma conectividade das estruturas que se distribui no neuroeixo e que forma a rede central autonômica (RCA). Havendo associação com o controle endócrino e motor.

Portanto há uma capacidade de adaptação com múltiplas funções (mudança de postura, regulação do volume sanguíneo, osmolaridade, regulação de temperatura corporal, função sexual, controle da ingestão de líquido e alimento). A anatomia funcional da RCA foi descrita em modelo animais e através da neuroimagem em seres humanos. (LOW; BENARROCH, 2008; SANDRONI, 1998).

A RCA é constituída por estruturas corticais e subcorticais: Córtex insular, córtex anterior do cíngulo, núcleo central da amígdala, hipotálamo e núcleos do tronco cerebral constituído pela substancia cinzenta periaquedutal, núcleo parabraquial do mesencéfalo, porção lateral do bulbo (núcleo do trato solitário e formação ventrolateral e rafe bulbar). (LOW; BENARROCH, 2008).

O sistema nervoso somático tem um neurônio que termina no segundo neurônio motor no contexto do sistema nervoso central (SNC), ao contrário o sistema nervoso autônomo (SNA) tem dois neurônios com o corpo celular do primeiro neurônio localizado no SNC e o corpo do segundo neurônio localizado fora do SNC e da coluna vertebral. Os corpos celulares do segundo neurônios formam os gânglios autonômicos. O SNA é dividido em duas partes, central e periférica. (DORETTO, 2005).

A divisão do SNA está fundamentada no aspecto anatômico, funcional e químico. Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares simpáticos estão distribuídos na medula torácica e medula lombar. Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos situam-se no tronco encefálico e região sacral da medula espinhal. O axônio pré-ganglionar simpático é curto e o axônio pós-ganglionar é longo, o inverso é verdadeiro para os axônios dos neurônios parassimpáticos. (DORETTO, 2005).

Funcionalmente há um antagonismo entre a ação do simpático e parassimpático, evidenciado na regulação do diâmetro pupilar, a ação do simpático que dilata e parassimpático que contrai conforme os estímulos. Quimicamente as diferenças estão calcadas no tipo do neurotransmissor. O simpático e parassimpático pré-ganglionar predomina a

acetilcolina e pós-ganglionar no parassimpático tem a acetilcolina e o simpático a noradrenalina. Exceção é a presença de acetilcolina no simpático periférico das glândulas sudoríparas. Os receptores dos neurotransmissores da acetilcolina são os muscarínicos e para a noradrenalina são o α e o β . (DORETTO, 2005).

Anatomia dos nervos do coração

O coração é inervado pelas fibras do simpático e parassimpático. O bulbo é o sítio primário do cérebro que regula os estímulos eferentes através do ramo simpático e parassimpático para o coração e os vasos sanguíneos. Hipotálamo é um centro modulador que modifica as atividades dos centros bulbares e assume importância na regulação das respostas cardiovasculares ao estresse e emoção.

O nervo vago tem três núcleos associados com o controle cardiovascular: núcleo motor dorsal, núcleo ambíguo e o núcleo do trato solitário. Os estímulos eferentes para o coração começam no núcleo ambíguo e em menor intensidade no núcleo motor dorsal. O núcleo solitário é um integrador do barorreflexo, recebe estímulos aferentes sensoriais que informam o estado do sistema cardiovascular. Barorreceptores localizados no seio carotídeo, arco aórtico e artérias torácicas respondem às mudanças da pressão sanguínea, e os estímulos são conduzidos pelo nervo vago e glossofaríngeo. (CHAWLA, 2011; ASSADI, 2011; LOW; BENARROCH, 2008).

O nervo vago é considerado um errante (origem latina do nome vago). É uma mistura de fibras que carregam informações sensoriais, motora e funções secretórias, contém 80% das fibras sensoriais. O trajeto a partir do tronco cerebral através da base do crânio e viaja com a artéria carótida e jugular. Penetra no coração e pulmão ao entrar no tórax. (ASSADI, 2011).

As fibras pré-ganglionares simpáticas estão localizadas na coluna intermediolateral dentro da medula, alcançam os gânglios vertebrais através dos ramos comunicantes brancos (fibras mielinizadas), e nos gânglios há sinapses com os corpos celulares dos neurônios pós – ganglionares através dos ramos comunicantes cinzentos (fibras amielínicas), posteriormente as fibras voltam para o nervo espinhal correspondente. (ASSADI, 2011; DORETTO, 2005).

Os nervos eferentes simpáticos estão presentes no átrio, ventrículos (incluindo o sistema de condução), miócitos do coração e também do nó sinoatrial (NSA) e nó atrioventricular (NAV), e liberam noradrenalina (NA). (ASSADI, 2011).

As fibras parassimpáticas fazem sinapses com os gânglios localizados próximo ao coração, e as fibras pós-ganglionares são curtas e supre o órgão alvo. As fibras

parassimpáticas inervam essencialmente o NAV e o NSA do coração. Há variações anatômicas na inervação do vago, sendo que o direito inerva primariamente o nó NSA enquanto o esquerdo inerva o NAV, porém pode existir uma superposição na distribuição anatômica. (ASSADI, 2011).

Ativação simpática surge com o exercício, estresse emocional ou hemorragia que causam vasoconstricção mediada pelo receptor adrenérgico alfa, e aumento da FC (cronotrópico positivo) e contratilidade (inotrópico positivo), velocidade de condução (dromotropia positiva) pelo receptor adrenérgico beta – 1. Há também heterogeneidade na inervação do simpático. (ASSADI, 2011; KAPA et al, 2010).

Ativação parassimpática é efetivada através dos receptores muscarínicos. O nó sinoatrial e atrioventricular tem grande quantidade de inervação vagal. O efeito inotrópico do parassimpático é fraco no ventrículo e forte no átrio. Produz cronotropia e dromotropia negativa no coração, assim como inotropia e lusitropia negativa no átrio e fracos no ventrículo. (ASSADI, 2011).

Reflexo cardiovascular

A regulação da função cardíaca e vascular está fundamentada numa integração central de sinais aferentes e eferentes de forma reflexa. O aumento da pressão arterial, débito cardíaco e da frequência cardíaca predis põe estímulos aferentes que inibem ramo simpático e reflexamente ativam o parassimpático. O inverso é verdadeiro, configurando um sistema retroalimentação negativa no controle cardiovascular. (CHAWLA, 2011; LOW, 2008).

As fibras finas mielinizadas e amielinizadas estabelecem a ligação entre os receptores sediados nos órgãos efetores e as estruturas centrais, fechando o arco reflexo (LOW, 2008). Anatomicamente as fibras finas mielinizadas estão localizadas na região pré-ganglionar. As fibras do tipo B carregam os estímulos eferentes autonômicos e os estímulos aferentes somáticos são conduzidos pelas fibras fina mielinizada tipo A delta. No plano pós-ganglionar predomina as fibras amielinizadas tipo C, responsáveis pela condução dos estímulos eferentes autonômicos e aferentes autonômicos e somáticos. (CHAWLA, 2011).

Os estímulos aferentes captados pelo barorreceptor (seio carotídeo, arco aórtico e artérias torácicas), receptores mecânicos cardíacos, quimiorreceptores e pulmonares viajam através do nervo vago e glossofaríngeo. Eles se dirigem para o núcleo do trato solitário e nele ocorre separação para áreas que o constitui.

Conexões excitáveis de natureza rápidas no contexto dos circuitos dos reflexos medulares são mediadas pelo neurotransmissor glutamato e a imediata inibição pelos neurotransmissores GABA e glicina, denominados neuromoduladores. (LOW, 2008).

Há uma interação entre a função cardíaca e respiratória, ela ocorre numa rede central pontina e bulbar. Evidenciada pela modulação fásica dos neurônios, envolvidos no reflexo cardiovascular, do núcleo ambíguo durante a respiração. (LOW, 2008).

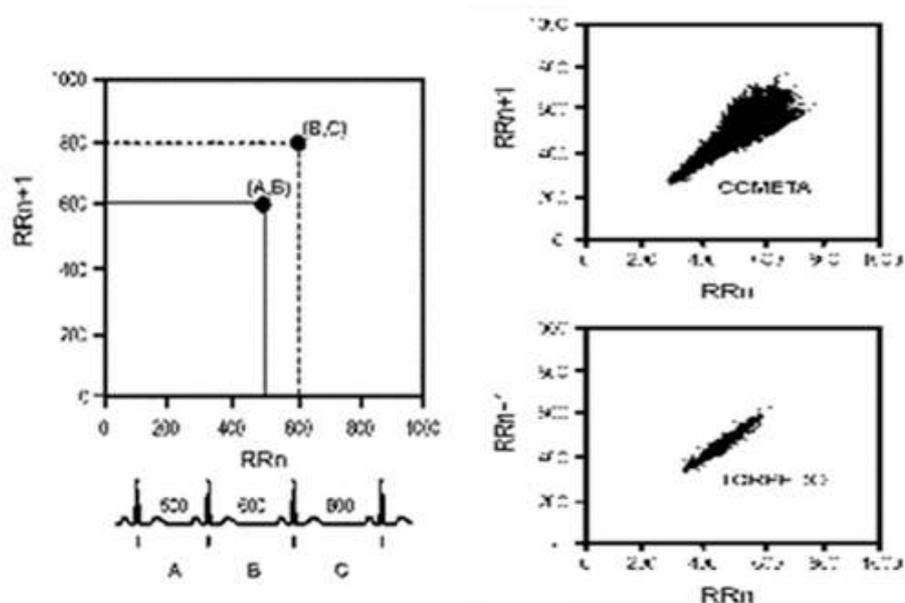
Para estudar as funções vasomotoras (cardiovagal, simpática e adrenérgica vasomotora) se utiliza testes que empregam o arco reflexo. Testes elaborados verificam as respostas dos órgãos efetores por que não é possível acessá-los de forma direta. (SANDRONI, 1998). Estes métodos são compostos de manobras provocativas padronizadas, que induzem mudanças, a partir de um estado basal de funcionamento do SNA: respiração controlada, teste de inclinação (tilt test), variação dos intervalos RR no teste ortostático e o emprego da manobra de Valsalva. (LOW et al., 2013; LOW, 2008; NOVAK, 2011; EWING et al., 1985). Estes testes são reprodutíveis, confiáveis e não invasivos, e com graus de recomendações devidamente estabelecidos. (REPORT, 1996).

Plot de Poincaré

A variação dos intervalos RR e a instantânea flutuação da frequência cardíaca configuram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e representa a regulação autonômica cardiovascular. (HUIKURI et al., 1999). Há formas de medir a VFC, entre elas se utiliza o gráfico de dispersão ou Plot de Poincaré. (KAMEM et al., 1996; HUIKURI, 1999). O princípio da construção do Plot de Poincaré é tomado da teoria dinâmica não linear, mas os índices são quantificações lineares. (KANDOKER et al., 2009; TOICHI et al., 1997).

O plot de Poincaré é um gráfico bidimensional que dispõe uma quantidade de pontos que representam a variabilidade dos intervalos batimento a batimento (intervalo RR), colocados cada intervalo RR contra o próximo intervalo RR. Desenha-se um conjunto de pontos formados pelo atrator e que assume uma figura geométrica (Figura 1), oferecendo uma análise visual e permitindo quantificar através das medições dos intervalos entre os batimentos no eixo longitudinal e transversal. (VANDERLEI et al., 2010; KANDOKER et al., 2009; TOICHI et al., 1997). A forma de um cometa reflete o balanço entre o simpático e o parassimpático, a forma de charuto reflete a modulação simpática (BRENNAN et al., 2002). À análise visual se identificam intervalos incorretamente medidos, pontos discrepantes que podem ser removidos e substituídos. (CARVALHO, 2012).

Figura 1: Posição assumida entre os batimentos representados no gráfico bidimensional do plot de Poincaré a partir do ritmograma dos intervalos RR.



No eixo transversal a dispersão dos pontos é mais curta e no eixo longitudinal há uma maior dispersão. A quantificação é feita pelo desvio padrão das distâncias entre os pontos nas linhas de identidade de cada desvio padrão (SD). O eixo longitudinal é definido como SD2 e para o transversal é o SD1. Há uma correlação significativa entre as medidas espectrais e não espectrais com o plot de Poincaré. (BRENNAN et al., 2002; HUIKURI et al., 1999). O eixo longitudinal está correlacionado com uma variabilidade global da VFC (modulação simpática e tônus parassimpático, e algumas vezes tônus simpático), e o eixo transversal com a pura medida da atividade parassimpática ou arritmia sinusal respiratória. (BRENNAN et al., 2002). A razão entre o SD2 e SD1 configura o balanço entre o simpático e o parassimpático. (GUZIK et al., 2007).

Há poucos estudos que utilizam o plot de Poincaré como instrumento de análise da VFC em sujeitos normais, requerendo a construção de valores de referência. (CORRALES et al., 2012).

Bandas espectrais

Constantes mudanças dos intervalos entre os batimentos cardíacos, secundária à influência autonômica sobre o nó sinusal podem ser quantificadas como VFC. (LOMBARDI;

STEIN, 2011). Métodos empregados para avaliar a modulação autonômica do nó sinusal em indivíduos saudáveis e portadores de doenças cardíacas e não cardíacas identificam riscos aumentados para desfechos adversos cardíacos. (TASK FORCE, 1996). Há uma consistente relação entre os desfechos adversos e redução da variabilidade dos intervalos RR, inicialmente descrito em pacientes após o infarto agudo do miocárdio. Fato suficiente que originou diferentes metodologias para medir a VFC. (TASK FORCE, 1996).

Os métodos variam de simples descritores estatísticos a complexos parâmetros matemáticos não lineares. Apesar do elevado interesse na aplicação dos métodos e da difusão de softwares para analisar a VFC há lacunas na compreensão dos fundamentos dos parâmetros da VFC. (LOMBARDI; STEIN, 2011).

Medidas não espectrais e espectrais são convencionalmente empregadas no estudo da VFC. No domínio do tempo os intervalos RR normais são tomados a partir de um registro de eletrocardiograma e calculados medidas de tendência central e de dispersão. O método estatístico mede a frequência cardíaca instantânea e a diferença entre os intervalos. O domínio do tempo da VFC tem correlação com as medida espectrais. (HUIKURI et al., 1999; TASK FORCE, 1996).

A complexa interação entre determinantes (variações humorais, eletrofisiológicos e hemodinâmicos) certamente estão envolvidos, num fenômeno não linear, na gênese da VFC. A não linearidade da VFC induziu novas abordagens na busca de medidas apropriada. Refletem o comportamento aleatório e complexo da frequência cardíaca, porém não individualiza componentes específicos da modulação - simpático e parassimpático. Cinco diferentes mecanismos têm sido descrito no contexto da frequência cardíaca sempre instável: estímulos simpático e parassimpático sobre o nó sinusal, influências humorais (catecolaminas e hormônios da tireoide), estiramento do nó sinusal, mudanças de temperatura local e trocas iônicas no nó sinusal. (BERNARDI et al., 2011; LOMBARDI; STEIN, 2011, MARÃES, 2010; VANDERLEI et al.;2010; HUIKURI et al., 1999; TASK FORCE, 1996; MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994).

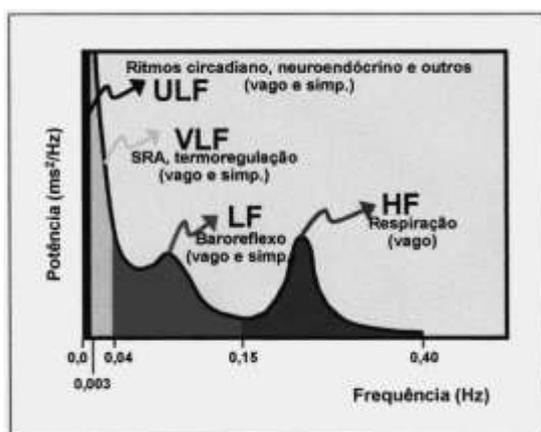
Há vários métodos espectrais para medir a VFC e todos partem da análise de um ritmograma ou tacograma, e que vem sendo usado desde 1960. (TASK FORCE, 1996). Do ritmo no domínio do tempo (ritmograma dos intervalos RR ou NN) se interpreta, com ajuda de algoritmos matemáticos, os fenômenos rítmicos com frequências particulares. O produto final é o espectro total de potência das ondas senóidais. Os sinais decompostos e distribuídos como potência em função da frequência. A potência total (soma das bandas espectrais) pode ser obtida por métodos matemáticos paramétricos e não paramétricos, ambos têm resultados

comparáveis. (FAGARD, 1999). Usa-se a transformada rápida de Fourier (TRF) e o modelo autor regressivo. (TASK FORCE, 1996).

Considerado um método para verificar a integridade da função neurocardíaca, quantificando a modulação simpática e parassimpática em condições fisiológica e em diversas doenças. A análise do espectro da potência da VFC tem sido extensamente usada para medir a função autonômica na clínica e em estudos científicos. (MARÃES, 2010).

Os três principais componentes espectrais são individualizados com registro curto (2 a 5 minutos). Os componentes distintos são: very low Frequency (VLF) ou muito baixa frequência (MBF); low – frequency (LF) ou baixa frequência (BF) e high – frequency (HF) ou alta frequência (AF) (TASK FORCE, 1996). As bandas oscilam em uma faixa global que varia de 0,0033 Hz a 0,4 Hz (TASK FORCE, 1996). Desenham-se três picos no registro curto: MBF - 0,04Hz; BF - 0,04Hz a 0,15 Hz e AF – 0,15 a 0,4 Hz. A ultrabaixa frequência (ultra low frequency) abaixo de 0,0033Hz surge exclusivamente no registro dos intervalos RR num período de 24 horas. Juntas compõem a potência total ou densidade espectral. (RIBEIRO, 2005, LOW; BENARROCH, 2008, MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994). (Figura 2).

Figura 2: Representação dos componentes espectrais



A banda de alta frequência (AF) se correlaciona consistentemente com o ciclo respiratório (arritmia sinusal respiratória), modulada pelo parassimpático; banda de baixa frequência (BF) modulada pelo simpático e parassimpático, predomínio simpático e oscilações dos barorreceptores. O componente parassimpático quando atenuado pelo bloqueio farmacológico com atropina revela uma redução acentuada da AF e parte da BF, mostrando que o parassimpático sobrepõe ao simpático.

A MBF e UBF são menos utilizados devido à inconsistência. (TASK FORCE, 1996). O significado da MBF não é claro, mas há uma relação entre mortalidade cardíaca após o infarto do miocárdio. (CHANDRA et al., 2012). A relação entre LF/HF reflete o balanço entre o simpático e o vago sobre o nó sinoatrial. (MARÃES, 2010; VANDERLEI et al., 2010; MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994).

As bandas espectrais são representadas em valores absolutos (ms^2) e também normalizadas (valor relativo de cada componente). A normalização das bandas espectrais, segundo alguns autores, seria para reduzir o efeito da banda MBF. A normalização enfatiza o controle e o balanço entre o simpático e parassimpático. (TASK FORCE, 1996).

A estacionaridade é requerida para se obter um registro adequado dos intervalos RR. Condição que pode ser afetada nos registros de 24 horas no momento da perda estabilidade da modulação de uma determinada frequência. A estacionaridade é uma condição que não faz parte do sistema biológico, mas é assumida para aplicação dos algoritmos. (MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994). Portanto a análise espectral deve ser estritamente distinguida entre o registro curto e longo, requerendo controle de fatores que possa alterar as medidas espectrais. (TASK FORCE, 1996). A edição dos intervalos RR é fundamental para evitar a imprecisão das sequência dos intervalos, o que afetaria os dados espectrais. (PELTOLA, 2012). A escolha do registro curto da VFC permite melhor controle dos determinantes. (LOMBARDI; STEIN, 2011).

Em condições apropriadas o registro longo (24 h) em indivíduos saudáveis mostra um claro ritmo circadiano, as oscilações rápidas demonstram a queda da BF e elevação da AF no período noturno. (MALLIANI; LOMBARDI; PAGANI, 1994). A idade, gênero, postura, estilo de vida e frequência cardíaca podem influenciar, em graus variáveis, a VFC. (AGELINK et al., 2001; FAGARD et al., 1999). O fumo, café e o álcool afetam o controle autonômico. (ACHARYA et al., 2006). Diversos grupos de drogas influenciam o sistema nervoso autônomo, sendo necessário considerar na análise da VFC. A VFC pode ser usada como instrumento na avaliação dos efeitos das drogas sobre o sistema nervoso autônomo. (ACHARYA et al., 2006; SANDRONI, 1998). A posição do corpo e a respiração afetam a VFC. (DANTAS et al., 2010).

Na mulher jovem e de meia idade a ação do parassimpático é maior que o simpático quando comparado ao homem. A diferença, apesar de controversa, suporta a hipótese da proteção hormonal (estrógeno) da mulher contra eventos cardíacos adversos. (SOOKAN; MCKUNE, 2011; FAGARD et al., 1999). A queda da VFC com a idade se equivale entre o homem e a mulher após os cinquenta anos, período em que as mulheres entram na menopausa

e perdem suposta a proteção. (FAGARD, 2001). A mulher após os cinquenta anos tem uma frequência cardíaca maior em relação ao homem. (AGELINK, 2001).

Consistente relação inversa entre a VFC e a idade foi bem definida e deve ser considerada na avaliação das medidas espectrais, exceto a relação BF/AF. (AGELINK, 2001; LOW et al., 1997; LIPSITZ; GOLDENBERG, 1992; FAGARD, 2001). Há poucos estudos que afirmam a inexistência da associação entre a idade e as bandas espectrais BF e AF. (AGELINK et al., 2001). Significativa diferença da VFC entre as etnias tem sido descrito. Os afrodescendentes jovens exibem sinais de envelhecimento precoce do sistema nervoso autônomo. (CHOI et al., 2006). Redução da VFC entre as crianças de origem asiática em relação aos da raça branca. (EYRE et al., 2013).

As medidas espectrais apresentam grandes variações interindividuais, o que traz dúvidas sobre a confiabilidade e exige cuidados ao interpretá-las. (KOBAYASHI et al., 2012). As medidas são particularmente heterogêneas, possivelmente relacionadas com diferenças individuais e inconsistência dos métodos, e pobremente quantificada. (SANDERCOCK, 2007; SANDRECOCK et al., 2005). Autores propõem recomendações para aumentar a confiabilidade e melhorar a reprodutibilidade das medidas espectrais obtidas no registro curto de cinco minutos. Identificados determinantes que podem ser controlados. (DANTAS, 2010; NUNAN et al., 2010).

3. OBJETIVOS

- **Objetivo geral:**

Estudar o sistema nervoso autônomo através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em sujeitos normais.

- **Objetivos específicos:**

1. Estudar VFC em sujeitos normais através dos reflexos cardiovasculares.
2. Estudar VFC em sujeitos normais através das bandas espectrais.
3. Estudar VFC em sujeitos normais através do plot de Poincaré.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Esta pesquisa está estruturada num modelo observacional descritivo de corte transversal, onde serão avaliados sujeitos normais.

4.2 Área de estudo:

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) através de parcerias com o Serviço de Neurofisiologia Clínica do HC/UFPE e com o Núcleo de Atenção ao Idoso (NAI) da UFPE.

4.3 População de estudo:

A população está constituída de sujeitos normais que foram recrutados do NAI, através de uma parceria com o Projeto de Extensão: Saúde do Idoso: Uma Proposta Interdisciplinar, coordenado pela Profa. Maria da Graças Wanderley de Sales Coriolano. Os acompanhantes dos pacientes, amigos e parentes também foram convidados.

Os sujeitos recrutados serão distribuídos de acordo com o gênero e idade entre as faixas etárias: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-80 anos.

Tabela 1: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.

Gênero	Faixa Etária (anos)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Masculino	5	5	5	5	3	3	26
Feminino	5	5	5	5	5	6	31
Total	10	10	10	10	8	9	57

4.4 Critérios de elegibilidade:

Os critérios de inclusão e exclusão foram observados a partir do preenchimento de uma ficha de registro de dados dos sujeitos participantes do estudo (Apêndice 1). Esta ficha é estruturada e constituída de perguntas, anamnese e exame clínico fundamentais para a triagem dos sujeitos.

Critérios de inclusão: Foram incluídos os sujeitos que aceitaram formalmente participar do estudo após assinatura do TCLE (Apêndice 2) e que atenderam aos seguintes critérios:

- a) Sujeitos de ambos os sexos;
- b) Idades entre 20 e 80 anos.
- c) Sujeitos saudáveis.
- d) Indivíduos sem prática de exercício físico há mais de seis meses.
- e)

Crítérios de exclusão: Foram excluídos os sujeitos que não aceitaram participar do estudo e que apresentem:

- a) Sujeito em uso de medicamentos antineoplásicos e etilista crônico.
- b) Sujeito com infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência coronariana crônica, hipertensão arterial sistêmica não controlada e insuficiência cardíaca.
- c) Sujeito com doenças neurológicas como disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day), atrofia de múltiplos sistemas associada com distúrbio autonômico (síndrome de Shy-Drager), esclerose múltipla, enfermidade ou lesão da medula espinhal e doença cerebrovascular. Portador de marca-passo e transplantado cardíaco.

4.5 Instrumentos de coleta dos dados:

- a) Um Poly-Spectrum da Neurosoft Brasil.
- b) Eletrodos descartáveis auto-adesivos para eletrocardiograma da marca Meditrace.
- c) Ficha de registro de dados (Apêndice 1).
- d) Dispositivo com manômetro.
- e) Esfigmomanômetro.

4.6 Variáveis do Estudo (MOTTA, 2006):

Variáveis Dependentes: Relacionadas ao desfecho de interesse. São os dados obtidos através dos registros do Poly-Spectrum da Neurosoft Brasil:

- a) Componente de alta frequência (AF) ou High Frequency (HF): variável quantitativa contínua.
- b) Componente de baixa frequência (BF) ou Low Frequency (LF): variável quantitativa contínua.
- c) Componente de muito baixa frequência (MBF) ou Very low Frequency (VLF): variável quantitativa contínua.
- d) Índice de Vasalva: variável quantitativa contínua.
- e) Índice Ortostático (30:15): variável quantitativa discreta

f) Índice respiratório: variável quantitativa discreta

Variáveis Independentes: É a variável preditora, exposição ou fator em estudo. São os dados dos pacientes com DP.

- a) Pressão arterial: variável quantitativa contínua.
- b) Idade: variável quantitativa contínua.
- c) Gênero: variável categórica nominal.

4.7 Coleta dos dados:

A coleta de dados está dividida em três etapas: (1) triagem, (2) realização do eletrocardiograma em repouso e (3) realização do eletrocardiograma durante a verificação dos reflexos cardiovasculares.

Com a etapa 2 é possível estudar a VFC através de uma representação gráfica com duas dimensões de correlação entre os intervalos RR adjacentes (plot de Poincaré) e através da análise espectral (bandas espectrais). Com a etapa 3 estudamos a VFC através das respostas reflexas mediante estímulos padronizados (reflexos cardiovasculares). Os testes realizados em cada etapa são indolores e não invasivos.

Etapa 1: Triagem

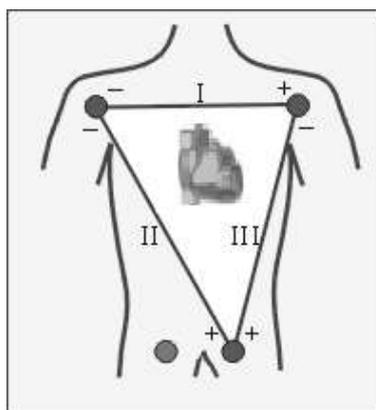
Após aceite em participar do estudo o sujeito foi orientado com relação ao agendamento do seu exame e as recomendações para realização do teste: evitar café, álcool, fumo, dormir bem e alimentar-se bem no dia anterior ao exame. Os sujeitos recrutados passaram inicialmente pelas perguntas, anamnese e exame clínico da ficha de registro de dados.

Etapa 2: Realização do eletrocardiograma em repouso:

O exame de eletrocardiograma consistiu na fixação de eletrodos autoadesivos descartáveis sobre a pele do tórax do indivíduo que deverá estar deitado numa maca. A pele foi higienizada com algodão umedecido com álcool na área de fixação dos eletrodos.

Foram fixados 2 eletrodos na derivação do eletrocardiograma em D1 e 1 eletrodo terra fixado em qualquer outro ponto do tórax. A derivação D1 está entre o ombro direito e o ombro esquerdo (Figura 1). O indivíduo ficou em repouso por 5 minutos antes do registro do ECG. Em ambiente calmo e com temperatura adequada.

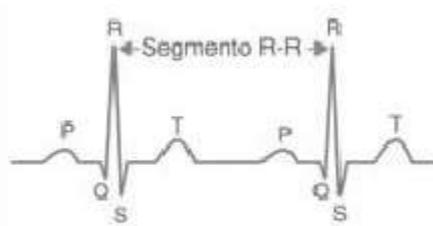
Figura 3: Ilustra as derivações periféricas do eletrocardiograma (ECG)



Derivações periféricas do ECG D1, D2 e D3 (I, II, III)

O traçado do ECG foi obtido por 5 minutos seguindo as recomendações da Task Force (1996). Deste, serão selecionados um quantitativo pré-estabelecido pelo programa do complexo QRS e seus respectivos intervalos R-R (Figura 2).

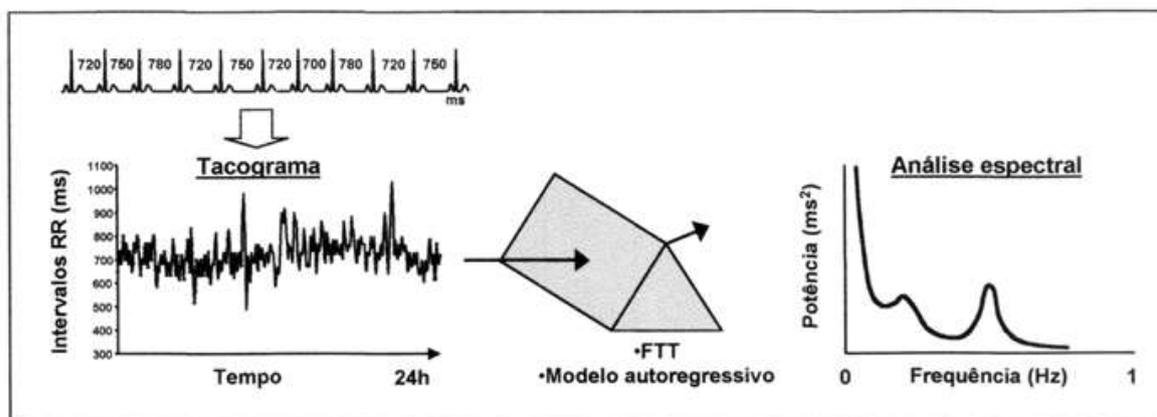
Figura 4: Ilustra um trecho de ECG com o complexo QRS e o intervalo R-R



A partir da análise dos intervalos R-R através do método linear no domínio da frequência serão tomadas da potência espectral total as seguintes bandas (Figura 3):

- Componente de alta frequência (AF) ou High Frequency (HF).
- Componente de baixa frequência (BF) ou Low Frequency (LF).
- Componente de muito baixa frequência (MBF) ou Very low Frequency (VLF).

Figura 5: Ilustra a análise espectral

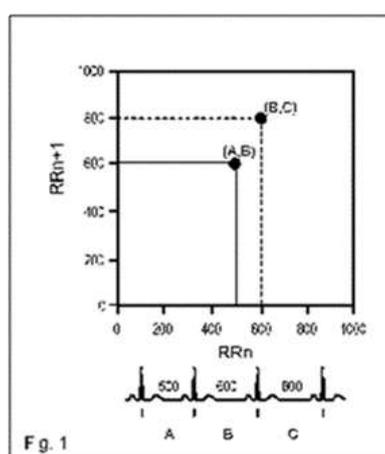


Análise da VFC no domínio da frequência: após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (ritmograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em diferentes bandas espectrais por meio de algoritmos matemáticos com o modelo auto regressivo e transformada rápida de Fourier (FFT).

Após o término da aquisição do QRS foi medida a pressão arterial do paciente na posição deitada utilizando um esfigmomanômetro. Após obtenção e análise das bandas espectrais foi obtido o plot de Poincaré.

O plot de Poincaré é uma forma de representação gráfica que tem duas dimensões de correlação entre os intervalos RR adjacentes. Cada ponto representa um intervalo RR que é colocado contra o próximo intervalo RR (Figura 4).

Figura 6: Representação gráfica da elaboração do plot de Poincaré

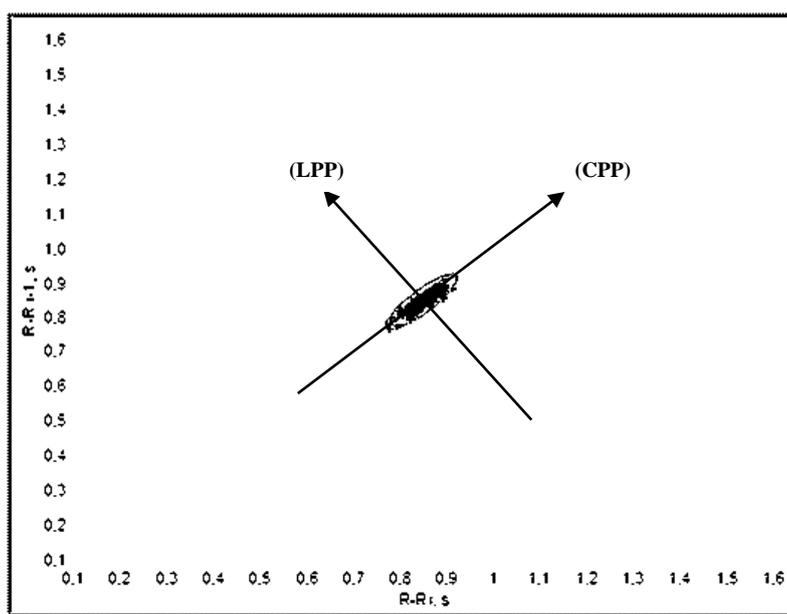


O conjunto de intervalos RR, que reflete a VFC, é representado por pontos que estão dispostos no gráfico de forma dispersa, ocupam uma área central semelhante a uma elipse (Figura 5). É um método que tem sua base na dinâmica não linear, porém os índices representativos da reta inclinada e a reta perpendicular são lineares. (VANDERLEI et al.,

2010; BRENNAN et al., 2002). O desenho da figura geométrica assumida pelos pontos pode inferir o comportamento da variabilidade dos intervalos RR, observando os pontos dispostos em coordenadas num gráfico cartesiano ao longo do eixo maior e menor. Intervalos medidos incorretamente são fáceis de localizar devido à posição distante da figura formada pelo atrator (Figura 5). Portanto podem ser removidos os batimentos ectópicos e substituídos por valores interpolados. (CARVALHO, 2012).

O plot de Poincaré permite uma análise visual qualitativa e quantitativa através de índices representativos: largura do plot de Poincaré (LPP) e comprimento do plot de Poincaré (CPP) e a razão LPP/CPP. A LPP expressa uma variabilidade curta e está associada à ação do parassimpático e o CPP expressa variabilidade longa e está associada à ação do simpático e parassimpático. (VANDERLEI et al., 2012; BRENNAN et al., 2002; HAAPANIEMI et al., 2001).

Figura 7: Plot de Poincaré e atrator caótico



Visualização da distribuição dos pontos dos intervalos RR num sujeito saudável com 50 anos no momento do repouso de cinco minutos. LPP: Largura do plot de Poincaré; CPP: Comprimento do plot de Poincaré.

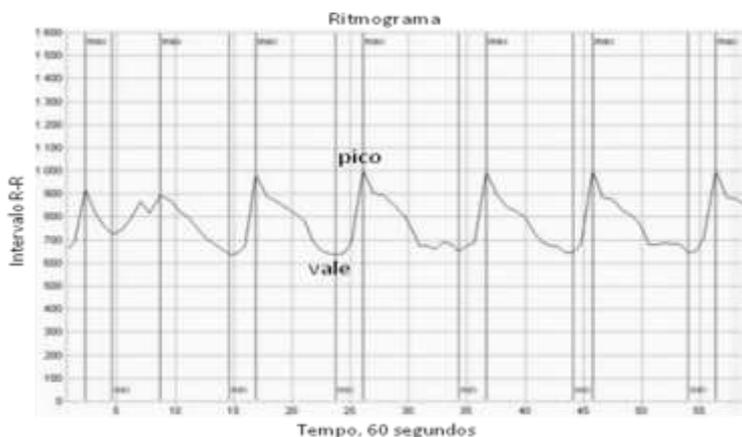
Etapa 3: Realização do eletrocardiograma durante a verificação dos reflexos cardiovasculares:

Os eletrodos fixados no paciente foram mantidos para verificação dos reflexos cardiovasculares. Foram tomados os seguintes índices:

- a) Índice respiratório:

O paciente realizou respiração controlada com 5 segundos de inspiração seguidos de 5 segundos de expiração durante 1 minuto. Tomou-se a média dos intervalos RR maiores na expiração e dividiu-se pela média dos intervalos menores na inspiração (Figura 6).

Figura 8: Ritmograma do CResp

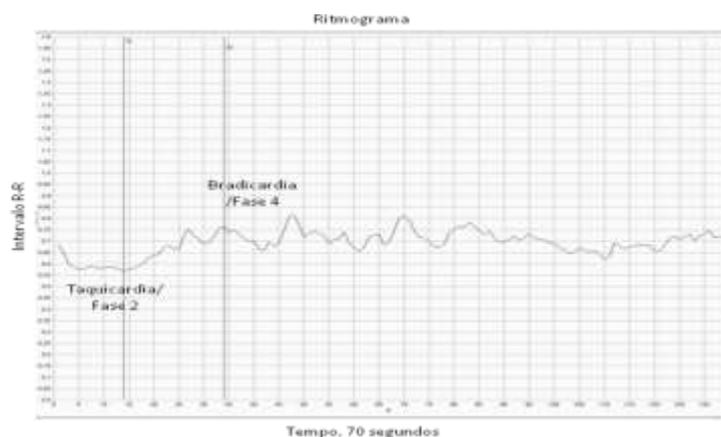


Picos: correspondem a uma redução da FC e aumento do intervalo RR; Vales: correspondem ao aumento da FC e redução dos intervalos RR.

b) Índice de Valsalva:

O sujeito fez uma expiração forçada, denominada de manobra de Valsalva – Weber, num dispositivo conectado a um manômetro que contém uma escala em mmHg e com um orifício para evitar o fechamento da glote. A expiração forçada foi mantida em 40 mmHg por 15 segundos. O índice de Valsalva é resultante da divisão entre o maior intervalo RR e o menor intervalo RR. Reproduziu-se a manobra três vezes e escolheu o melhor resultado (Figura 7).

Figura 9: Ritmograma do CVals

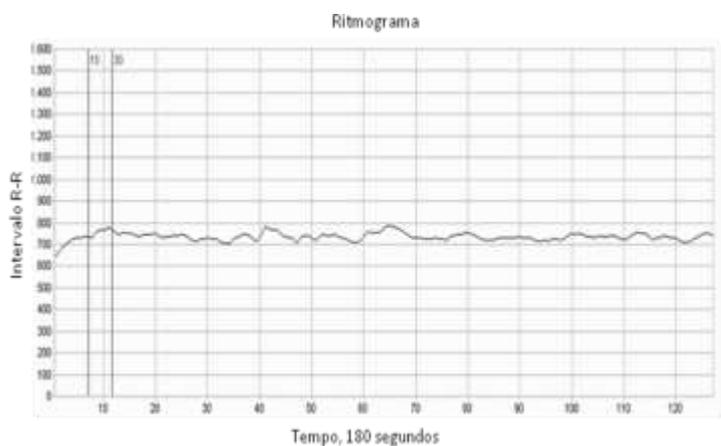


A deflexão para baixo corresponde à taquicardia ou RR menores e em seguida uma bradicardia relativa ou intervalo RR maiores. Há uma correlação com as fases fisiológicas dois e quatro da manobra de Valsalva.

c) Teste ortostático ou 30:15:

O sujeito se levantou da posição deitada para a posição em pé e com concomitante registro do ECG. O 30:15 foi obtido pela divisão entre o intervalo R-R no trigésimo batimento e Intervalo R-R no quinquagésimo batimento (Figura 8).

Figura 10: Ritmograma do 30:15



d) Diferença de pressão arterial sistólica (DifPAS).

Em seguida foi medida a pressão arterial sistólica em pé. Estabeleceu-se a diferença entre a pressão arterial sistólica deitada e em pé para determinar a DifPAS.

4.8 Análise dos dados:

Na análise das bandas espectrais e plot de Poincaré foi realizada transformação logarítmica e utilizadas médias e desvio padrão geométrico, mais adequados para dados assimétricos. Os limites de confiança foram calculados a partir da média geométrica ± 2 desvio padrão geométrico.

Foram construídos histogramas de frequência para observação dos dados. Foram utilizados gráficos de dispersão entre as diversas variáveis estudadas e a idade (em anos). Gráficos em Box-and-Whisker Plots foram construídos para descrever os dados.

Para estudo da significância das diferenças entre os gêneros e as faixas etárias foram utilizados Teste T de amostras independentes. Para estudo da significância das diferenças entre as faixas etárias foi utilizado análise de variância (ANOVA, one way) de três grupos. As comparações *post hoc* foram feitas com Teste de Tukey. Programa de software utilizado foi o Statística (StatSoft) considerando $p < 0,05$.

4.9 Considerações Éticas:

Este estudo atende aos critérios éticos preconizados pela resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (CSN/MS).

O participante foram submetidos a realização do EEG em repouso e aos testes para verificação dos reflexos cardiovasculares, e responderam às perguntas da ficha de registro de dados.

O esclarecimento do paciente sobre os procedimentos da pesquisa e consentimento formal, fornecido através da assinatura do TCLE, permitiram a garantia do sigilo e que seus dados serão utilizados apenas para fins científicos trazendo benefícios (indireto) para um melhor entendimento da VFC em sujeitos sem doença e com doença.

Ainda como benefício indireto em longo prazo, este estudo poderá contribuir para o incremento deste teste como rotina para triagem de disfunções do SNA. Como benefício direto para o sujeito participante do estudo será gerado um laudo que o paciente deverá entregar ao seu médico acompanhante, auxiliando a melhora na qualidade da assistência e revertendo de forma imediata o resultado do teste em benefício do paciente.

Além disso, o participante não teve ônus financeiro e o orçamento previsto para o desenvolvimento da pesquisa foi de total responsabilidade do pesquisador responsável.

Quanto aos riscos previstos para esta pesquisa foi necessário que o voluntário aceitasse participar e que se dispusesse a realizar os testes e responder às perguntas pessoais. O procedimento completo teve uma duração, em média, de uma hora, para evitar o desconforto.

Entretanto a fim de minimizar essas questões uma sala com maca foi especialmente preparada para realização dos testes. O paciente ficou nesta sala somente com o pesquisador responsável o que garantiu a privacidade do paciente e o sigilo dos seus resultados. O paciente pode realizar pausas e descansar caso necessite. Os testes não são dolorosos nem invasivos, sendo assim bastante vantajoso.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (nº 02) em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães no dia 29 de fevereiro de 2012.

5 RESULTADOS

A variabilidade da frequência cardíaca é utilizada, no domínio do tempo e da frequência, para obter as medidas não espectrais e espectrais da função do sistema nervoso autônomo. A variação oculta entre os intervalos RR é avaliada com manobras padronizadas, permitindo a apreciação da capacidade de adaptação do sistema nervoso autônomo.

5.1 Capítulo 1:

Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Reflexos Cardiovasculares

Introdução

Diferentes receptores desencadeiam múltiplos padrões de respostas, demonstrando especificidade do controle autonômico de diferentes órgãos alvos. Há uma ampla variedade de receptores que excitados disparam mudanças reflexas no sistema respiratório e cardiovascular. (DAUBE; RUBIN, 2009; LOW; BENARROCH, 2008).

O reflexo barorreceptor é um importante reflexo na regulação da pressão arterial e atua modulando as entradas de estímulos de outros receptores, hormônios circulantes e os circuitos do cérebro. Os receptores nos vasos do pulmão e do coração estimulam o vago a disparar uma série de diferentes reflexos. (LOW; BENARROCH, 2008).

Ewing e colaboradores utilizaram os princípios fisiológicos do reflexo cardiovascular no estudo da função autonômica cardiovascular em diabéticos. (EWING, et al, 1973). Originou-se um conjunto de testes conhecidos como bateria de Ewing. Estes testes são recomendados pela Academia Americana de Neurologia. (REPORT, 1996).

Os testes avaliam, através da variabilidade dos intervalos dos batimentos cardíacos e frequência cardíaca (FC), as respostas reflexas mediante estímulos padronizados. (JUNQUEIRA, 2008; BALDWA; EWING, 1977). Os estímulos modificam o estado basal e são provocados pela respiração controlada ou arritmia sinusal respiratória, manobra de Valsalva - Weber e mudança de postura do decúbito dorsal para posição em pé, também conhecido por 30:15. (NOVAK, 2011; EWING et al., 1985, 1978,1973).

Apesar de não configurar um reflexo a avaliação da mudança postural da pressão arterial sistólica (DifPas) está inserida no conjunto de testes do sistema nervoso autônomo.

(EWING et al., 1985). A DifPas é utilizada após o teste 30:15 e serve para verificar a existência da hipotensão ortostática. Recomendada pela Academia Americana de Neurologia como um instrumento no estudo de enfermidades que afetam o SNA. (CONSENSUS, 1996). Um aspecto relevante é que os testes cardiovasculares são considerados padrão ouro no diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular. (BERNARDI et al., 2011).

Desta forma o objetivo desta pesquisa é estudar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em sujeitos normais através da análise dos índices dos reflexos cardiovasculares.

Material e Método

Estudo observacional descritivo aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Agamenon Magalhães, registro do comitê: nº02. O estudo foi realizado no Serviço de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

Foram recrutados sujeitos normais de ambos os gêneros com idades entre 20 e 80 anos que chegavam ao HC/UFPE acompanhando pacientes, sujeitos do Núcleo de Atenção ao Idoso da UFPE, graças a uma parceria com o Projeto de Extensão: Saúde do Idoso: Uma Proposta Interdisciplinar, além de amigos, estudantes, parentes e servidores do HC. Os sujeitos foram distribuídos de acordo com o gênero dentro das faixas etárias: 20-29, 30-59 e 60-80 anos.

Foram excluídos os sujeitos em uso de medicamentos antineoplásicos e etilista crônico; sujeitos com infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência coronariana crônica, hipertensão arterial sistêmica não controlada e insuficiência cardíaca; sujeitos com doenças neurológicas como disautonomia familiar (síndrome de Rilye-Day), atrofia de múltiplos sistemas associada com distúrbio autonômico (síndrome de Shy-Drager), esclerose múltipla, enfermidade ou lesão da medula espinhal e doença cerebrovascular. Portadores de polineuropatias. Portadores de marca-passo e transplantado cardíaco. Sujeitos praticantes de atividade física regular e atletas.

A coleta de dados foi dividida em três etapas: (1) triagem (2) realização do eletrocardiograma em repouso (ECG) e (3) realização do eletrocardiograma durante a verificação dos reflexos cardiovasculares e verificação da diferença da pressão arterial sistólica (DifPas).

A triagem foi realizada a partir da ficha de registro de dados (Apêndice 1); o sujeito foi orientado para evitar café, álcool e fumo, dormir bem e alimentar-se bem no dia anterior

ao exame. Antes do ECG em repouso o paciente assume a posição em decúbito dorsal permanecendo em repouso por 5 minutos. Após os 5 minutos de repouso inicia-se o registro basal por mais 5 minutos. O registro do ECG foi realizado com um eletrocardiógrafo digital Poly – Spectrum, com software para análise, interpretação e edição dos intervalos RR. Procurou-se realizar os exames no mesmo horário da manhã (7 às 9 horas) e da tarde (14 às 17 horas) num ambiente com temperatura próximo a 22^o C.

A partir do ritmograma dos intervalos RR o software do eletrocardiógrafo digital compila os intervalos. Faz-se a edição dos intervalos RR para remover interferências e batimentos ectópicos cardíacos. As variações instantâneas dos intervalos RR são arrumadas num gráfico que é composto pelos intervalos RR e o tempo.

Para realização do ECG durante a verificação dos reflexos cardiovasculares foram tomados os seguintes índices: 1) Índice respiratório (CResp), tomado a partir da média dos intervalos RR maiores na expiração, dividido pela média dos intervalos menores na inspiração; 2) Índice de Valsalva (CVals), resultante da divisão entre o maior intervalo RR e o menor intervalo RR, para esta manobra reproduz-se a manobra três vezes e escolhe o melhor resultado; 3) Teste ortostático (30:15), que é obtido pela divisão entre o Intervalo R-R no trigésimo batimento e Intervalo R-R no quinquagésimo batimento e 4) Medição da Diferença de Pressão Arterial Sistólica (DifPas), obtida a partir da diferença da pressão arterial sistólica na posição deitada e em pé usando um esfigmomanômetro.

Para realização da bateria de Ewing utilizou-se um eletrocardiógrafo digital que registra um ECG no momento da aplicação dos testes. Os eletrodos de superfície estão colocados na derivação D1 e um eletrodo terra fixado em qualquer outro ponto do tórax. A derivação D1 está entre o ombro direito e o ombro esquerdo.

O software gera automaticamente uma amostra de intervalos RR e o respectivo ritmograma. A amostra foi editada manualmente com a remoção de batimentos ectópicos e remarcação dos complexos QRS e rejeição de artefatos que atrapalham o traçado. O software permite a visualização das curvas dos respectivos testes e seus índices.

Para análise estatística em relação ao gênero foi realizado um Teste T; para comparação entre as faixas etárias foi realizada uma análise de variância (ANOVA). Utilizou-se o programa estatístico MedCalc considerando $P < 0,05$.

Resultados

A tabela 2 mostra a composição dos sujeitos de acordo com o gênero e a faixa etária estudada.

Tabela 2: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.

Gênero	Faixa Etária (anos)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Masculino	5	5	5	5	3	3	26
Feminino	5	5	5	5	5	6	31
Total	10	10	10	10	8	9	57

A tabela 3 apresenta os resultados das medidas de CResp, CVals, 30:15 e DifPas de todos os sujeitos.

Tabela 3: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.

	M_A	LC5	LC95
CResp	1.3	1.0	1.6
CVals	1.6	1.1	2.1
30:15	1.2	0.9	1.4
DifPas	4	-7	15

M_A : Média aritmética; LC5: Limite de confiança a 5%; LC95: Limite de confiança a 95%

A figura 11 mostra os histogramas das variáveis CResp, CVals e 30:15.

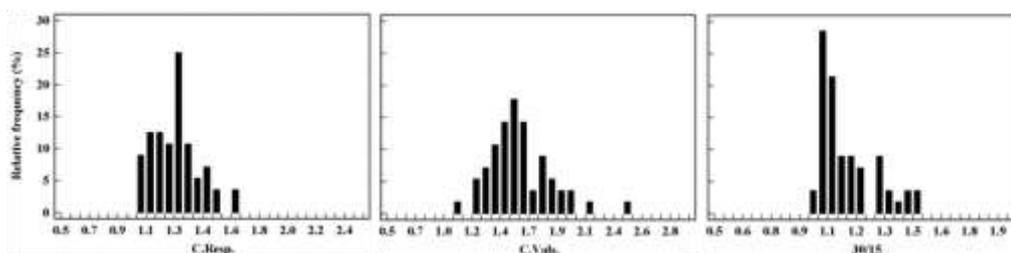


Figura 1: Histograma da frequência relativa (%) da variável CResp, CVals e 30:15.

Os índices de CResp acumulam-se em torno de 1.3, entre 1 a 1.6, com certo grau de assimetria para a esquerda. Os dados de CVals acumulam-se em torno de 1.6, variando entre 1.1 e 2.1, com algumas medidas extremas em ambos os lados. Os valores de 30:15 acumulam-

se na sua maioria em torno de 1.2, porém a distribuição é bastante assimétrica com cauda em direção à esquerda.

Gênero:

A distribuição dos valores segundo o gênero é apresentada na tabela 4 Não houve diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis estudadas.

Tabela 4: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.

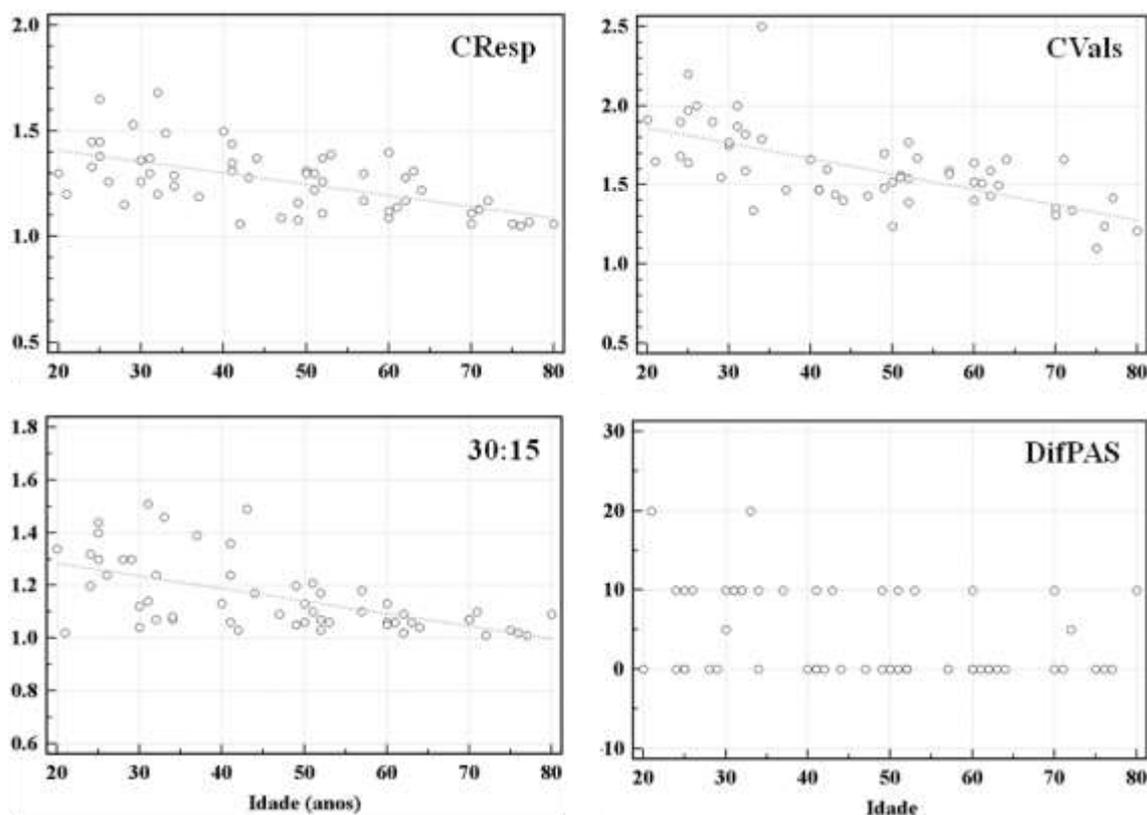
	Feminino (N=30)			Masculino (N=26)			ANOVA P
	M _A	LC5	LC95	M _A	LC5	LC95	
CResp.	1.3	1.0	1.5	1.3	1.0	1.6	P = 0.962
CVals.	1.6	1.1	2.1	1.6	1.1	2.1	P = 0.913
30:15	1.1	0.9	1.4	1.2	0.9	1.5	P = 0.117
DifPAS	5	-7	17	2.7	-6	12	P = 0.086

M_A: Média aritmética; CResp: coeficiente respiratório; CVals: coeficiente de Valsalva; 30:15: teste ortostático; DifPas: diferença da pressão arterial sistólica.

Idade:

Na figura 2 os dados de cada variável em todos os sujeitos são plotados em relação à sua idade e proporcionam uma visão global do comportamento dos dados de acordo com a Idade.

Figura 12: CResp, CVals, 30:15 e DifPas em relação à idade.



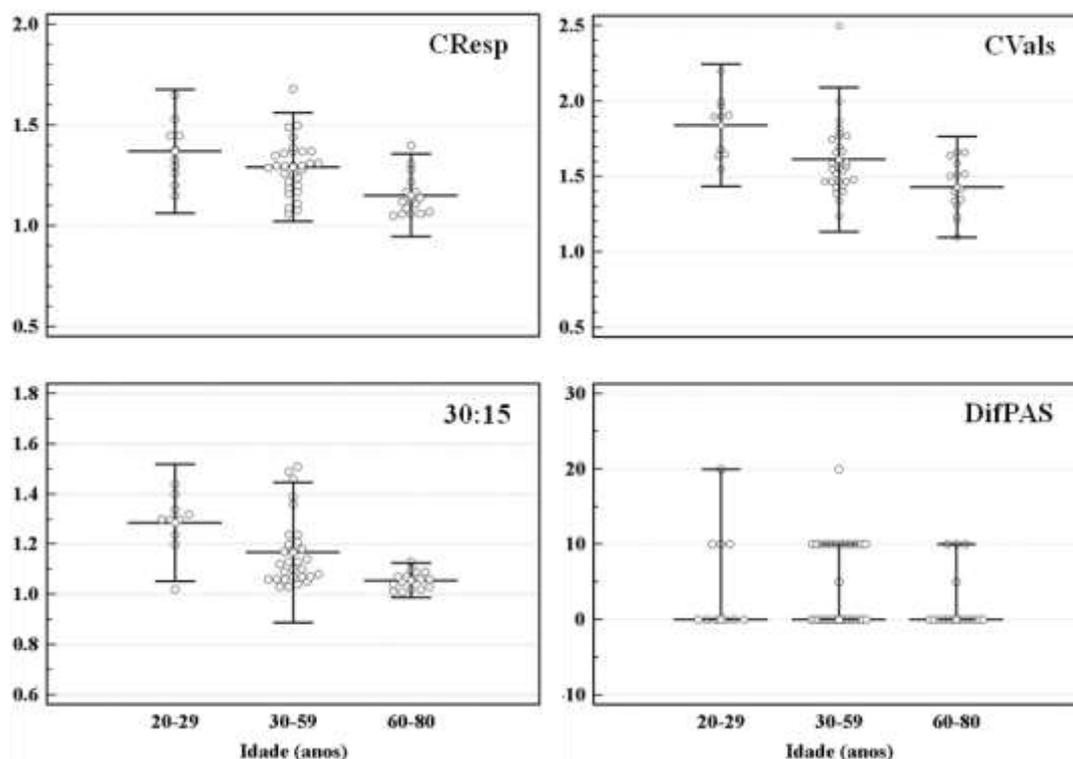
CResp: coeficiente respiratório; CVals: coeficiente de Valsalva; 30:15: teste ortostático; DifPas: diferença da pressão arterial sistólica.

Há uma clara relação inversa entre os índices e a idade, com maior variabilidade e maior média para as faixas etárias mais jovens. No entanto os limites inferiores de normalidade variam pouco, situando-se em torno de 1.0 para os reflexos cardiovasculares e 10 para a DifPas.

Para análise estatística, as faixas etárias foram reduzidas a três: 20-29, 30-59 e 60-80. O critério adotado para este agrupamento foi a pouca variabilidade da maioria das variáveis dentro das respectivas faixas etárias.

A figura 3 mostra o Box-and-Whisker Plots dos dados das variáveis. De forma geral observa-se maior variabilidade das variáveis entre os indivíduos mais jovens.

Figura 13: Box-and-Whisker Plots de CResp, CVals, 30:15 e DifPas em relação à idade.



CResp: coeficiente respiratório; CVals: coeficiente de Valsalva; 30:15: teste ortostático; DifPas: diferença da pressão arterial sistólica.

Os valores das variáveis estudadas nas diferentes faixas etárias são apresentados na [tabela 4](#). Houve diferenças significativas entre os índices dos exceto a DifPas. Os valores de normalidade dos reflexos cardiovasculares (limites de confiança de 5%) situam-se próximo a 1.0. Enquanto a DifPas varia entre 20 (para os jovens) e 10 (para os mais idosos).

Tabela 5: Média aritmética e Limites de Confiança a 5% e 95% do CResp, CVals, 30:15 e DifPas.

	20-29 anos (n=10)			30-59 anos (n=30)			60-79 anos (n=16)			ANOVA P
	M _A	LC5	LC95	M _A	LC5	LC95	M _A	LC5	LC95	
CResp.	1.4	1.1	1.7	1.3	1.0	1.6	1.1	1.0	1.4	<0.001 *
CVals.	1.8	1.4	2.2	1.6	1.1	2.1	1.4	1.1	1.8	<0.001 *
30:15	1.3	1.1	1.5	1.2	0.9	1.4	1.0	1.0	1.1	<0.001 *
DifPAS	5	-9	19	5	-6	16	2	-6	10	0.293

M_A: Média aritmética; CResp: coeficiente respiratório; CVals: coeficiente de Valsalva; 30:15: teste ortostático; DifPas: diferença da pressão arterial sistólica.

Discussão

Os índices expressos de forma global, na tabela 2, revelam o comportamento das repostas dos intervalos RR, de acordo com os testes aplicados, da amostra estudada. O coeficiente CVals têm valores que se destacam dos demais, inclusive em mais de 95% dos sujeitos normais têm a razão acima de 1,5. (DAUBE; RUBIN, 2009). Ewing et al. (1985)

descreve valores de normalidade dos índices dos reflexos cardiovasculares, nos jovens saudáveis com variação entre 1,3 a 2,9, ressalta que nenhum dos sujeitos normais teve valores abaixo de 1,2. Ewing et al. (1985) demonstra em sujeitos saudáveis, num trabalho que relaciona frequência cardíaca e manobra de Valsalva, uma média dos coeficientes de Valsalva de 1,83 para jovens e 1,49 para os mais velhos (década de 50 e 60).

A variação dos intervalos das respostas individuais no teste 30:15 é menor, os valores dos índices estão numa faixa mais estreita (EWING, 1985). A variação dos intervalos RR no teste da respiração controlada (CResp) depende do ciclo respiratório (expiração e inspiração: E:I). Isto confere variação significativa das medidas que podem ser expressas através dos intervalos RR e/ou frequência cardíaca (NOVAK, 2011; EWING et al., 1985; SUNKVIST et al., 1979).

A diferença de pressão arterial sistólica (DifPas) informa sobre a existência da intolerância ortostática que pode esconder a síndrome de taquicardia postural e síncope vasovagal (LOW et al., 2013), e é definida por queda pressão arterial sistólica acima de 20 mmHg (CONSENSUS..., 1996). Os resultados na tabela estão dentro de limites esperados (menor que 20 mmHg) nos sujeitos normais da amostra.

Gênero:

Os gêneros não têm influência sobre os coeficientes das variáveis dos RCV (BRAUNE et al., 1996; ZIEGLER et al., 1992), embora exista opinião contrária. (AGELINK et al., 2001). LOW et al. (1997) descreve, num trabalho de normatização dos índices dos testes, a influência do gênero e ausência de efeito da idade sobre o índice de Valsalva. Low et al. (1997) fundamenta a sua observação propondo uma fórmula para calcular os valores conforme o sexo. Significativa diferença das variáveis dos coeficientes do RCV em relação às faixas etárias é destacada com os limites mínimo e máximo de normalidade expressa na tabela 3, e serve com referências primordiais para futuro estudos.

Idade:

O principal resultado do estudo foi a relação inversa entre os coeficientes e a idade sem diferença quanto ao gênero, confirmado por vários autores. (CYBULSKI; NIEWIADOMSKI, 2003; BRAUNE et al., 1996; BERGSTRON et al., 1986, ZIEGLER et al., 1992; EWING et al., 1985). Por outro lado Low et al. (1997) advoga que o coeficiente de Valsalva sofre efeito do sexo e não significativo efeito da idade. Porém é correntemente sabido, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, da existência do declínio da função parassimpática com a idade; corresponde a perda da complexidade dinâmica da flutuação do batimento a batimento da frequência cardíaca. (VARADHAN et al., 2009; LIPSITZ; GOLDENBERG, 1992).

Há também mudanças ligadas à redução da sensibilidade dos barorreceptores e endurecimento das paredes das artérias nas faixas idade avançadas, sem diferença entre os gêneros. (CYBULSKI; NIEWIADOMSKI, 2003). A perda da complexidade dinâmica corrobora com os resultados encontrados, e bem definidos nos gráficos de distribuição; os sujeitos mais jovens apresentam uma maior variação dos índices, com subsequente regularidade e previsibilidade no comportamento nas faixas de idade avançadas.

O índice 30:15 expressa uma resposta rápida da frequência cardíaca (FC) ao teste ortostático, e a média está dentro dos limites propostos por vários autores. (CYBULSKI; NIEWIADOMSKI, 2003; EWING et al., 1985; 1978; 1973). O valor da razão 30:15 no limite mínimo de confiança é menor em relação aos citados na literatura, sendo em média de 1,2 para jovens e 1,17 para idosos. (CYBULSKI; NIEWIADOMSKI, 2003).

Ewing et al. (1978) ressalta que a razão 30:15 igual ou menor a 1 necessariamente não significa um dano vagal, pois a frequência cardíaca pode aumentar levemente no 30º batimento. Acrescenta que em casos severos pode vir sem anormalidades no teste 30:15 e o valor do índice será exatamente 1. Relevante é a diferença muito pequena entre os valores médios dos jovens e idosos registrados na literatura, fruto de uma variação mais estreita e rápida da FC. (CYBULSKI; NIEWIADOMSKI, 2003).

O limite da DifPas espelha o comportamento esperado de sujeitos normais sem sinais de intolerância ortostática. No conjunto dos testes não é classificada como um reflexo, mas foi adicionada devido a sua importância no diagnóstico da hipotensão ortostática e no diagnóstico diferencial das sinucleionopatias, sendo empregado para essa enfermidade valores diferenciados da queda da pressão arterial sistólica maior que 30 mmHg. (LOW, 2013; CONSENSUS, 1996; EWING, 1985). A hipotensão ortostática pode ocorrer na ausência de falência autonômica. Por isso que a DifPas assume relevância no auxílio do diagnóstico da sua natureza neurogênica ou não. (LOW et al., 2013).

A distribuição das frequências relativas dos coeficientes corrobora com achados anteriores. As variáveis C. Resp e CVals têm frequências que assumem valores maiores em relação aos do 30:15 devido as suas peculiaridades supracitadas. Os gráficos de dispersão colocam em relevo a tendência de queda das variáveis dos coeficientes, com limites mínimos bem definidos, em torno de 1. Há um valor discrepante no gráfico do CVals (2,5), comportamento previsível desta variável. (DAUB; RUBIN, 2009; EWING et AL., 1985).

Os valores do CVals estão dentro de limites aceitáveis conforme os dados de um trabalho bem elaborado por Ewing et AL. (1985). No gráfico de dispersão DifPas confirma a inexistência de queda significativa da pressão, tendo como limite a pressão arterial de 20 mmHg.

Através dos gráficos a distribuição das variáveis, segundo a faixa etária e os limites de confiança 5% e 95% com ± 2 DP, mantém tendência de queda conforme as faixas etárias, a relação inversa. E no gráfico do CVals há um valor discrepante acima do limite de confiança 95%, denota um comportamento aceitável dessas variáveis. (EWING et al., 1985). No gráfico 30:15 se observa sujeito com valor abaixo do limite de confiança 5%, mas está inserido numa zona limítrofe da normalidade.

Conclusões

O nosso estudo analisou as variáveis dos índices de cada um dos testes usados no estudo do sistema nervoso cardiovascular conforme gênero e faixa etária. Os dados obtidos representam o comportamento da variabilidade dos intervalos RR no domínio do tempo. Há indiscutível ação de mecanismos reflexos para manter as respostas do sistema cardiovascular frente aos estímulos internos e externos. Por ser um método não invasivo e indireto na obtenção dos dados, ele requer o conhecimento de determinantes que podem interferir na apreciação dos resultados e conclusões. Os resultados das variáveis em relação ao gênero não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, um fator que seguramente pode ser desconsiderado.

A idade é concretamente a determinante mais importante. Os nossos resultados estabeleceram uma correlação positiva com as variáveis individuais nas faixas etárias estudadas. Ela assume um papel fundamental na ponderação dos resultados dos testes,

inclusive na comparação entre os valores de sujeitos normais e os portadores de enfermidades com repercussões sobre o sistema nervoso autônomo. A variabilidade dos intervalos RR estaria abaixo, no sujeito enfermo, dos valores fisiológicos para determinada faixa etária. Apesar de não ter o status de reflexo no contexto do conjunto de testes a DifPas cumpre um papel importante. A DifPas avalia um segmento do sistema nervoso autônomo de forma simples, reprodutível e confiável.

5.2 Capítulo 2:

Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Bandas espectrais

Introdução

Há uma variação oculta na intimidade dos intervalos RR entre cada batimento do coração. Portanto não há regularidade e sim flutuações periódicas denominadas de VFC. A VFC comporta-se como um sistema complexo não linear modulado. (CORREA et al., 2010; LIPSITZ; GOLDENBERG, 1992).

Esta intencional instabilidade fisiológica cardíaca é secundária a ação do SNA através do braço simpático e parassimpático. (STAUSS, 2007). Adicionalmente há influência neuro-humoral (catecolaminas e hormônios da tireoide) associada com mudança de temperatura, mudanças iônicas e ação mecânica (estiramento) no nó sinoatrial. (BERNARDI et al., 2011). A sua existência permite adaptação ao meio interno e externo. (LOW; BENARROCH, 2008). A redução da VFC é reconhecida como fator independente e forte preditor de mortalidade no infarto agudo do miocárdio. (LOW; BENARROCH, 2008; TASK FORCE, 1996).

A VFC é um indicador da disfunção do SNA não só nas doenças cardiovasculares, mas também em enfermidades não cardíacas. (AGELINK et al., 2001; LOMBARDI; STEIN, 2011). Inúmeros métodos foram desenvolvidos com certo grau de normatização para reduzir a ação de fatores que potencialmente podem confundir. (LOW et al., 2013; NOVAK, 2011; AGELINK et al., 2001; REPORT, 1996; EWING et al., 1985). Contudo o entendimento preciso e um consenso sobre os parâmetros de VFC ainda não foram alcançados. (LOMBARDI; STEIN, 2011; BERNARDI et al., 2011).

A VFC é estudada através dos métodos não invasivos que avaliam a modulação do SNA. A análise da VFC é feita usualmente pelo método espectral no domínio da frequência e no domínio do tempo, esse último é baseado em descritores estatísticos. O ritmograma constituído de uma série de intervalos RR com as suas respectivas variações serão analisados por métodos espectrais. Algoritmos matemáticos usados na análise proveem resultados comparáveis. (TASK FORCE, 1996; FARGARD et al., 1999).

A análise espectral provê índices da densidade espectral que engloba as bandas espectrais. (TASK FORCE, 1996). A banda espectral muito baixa frequência (MBF: 0,003 - 0,04 Hz) está associada com a atividade termorreguladora, quimiorreceptores, sistema renina e angiotensina; baixa frequência (BF: 0,04 - 0,15 Hz) reflete os barorreceptores: simpático e

parassimpático e banda alta frequência (AF: 0,15 – 0,4 Hz) tem uma consistente relação com o vago, arritmia sinusal respiratória e mudanças da pressão arterial. A relação BF/AF reflete o balanço entre o simpático e o vago. A complexidade neural e não neural da VFC exige métodos não lineares que estão sendo empregados recentemente. (VINIK, 2012; ZIGMUND; STANCZYK, 2010).

Desta forma o objetivo desta pesquisa é estudar a VFC, utilizando o registro curto (cinco minutos), em sujeitos normais através da análise das bandas espectrais.

Material e Método

Estudo observacional descritivo aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Agamenon Magalhães, registro do comitê: nº02. O estudo foi realizado no Serviço de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

Foram recrutados sujeitos normais de ambos os gêneros com idades entre 20 e 80 anos que chegavam ao HC/UFPE, sujeitos do Núcleo de Atenção ao Idoso da UFPE, graças a uma parceria com o Projeto de Extensão: Saúde do Idoso: Uma Proposta Interdisciplinar, além de amigos, estudantes, parentes e servidores do HC. Os sujeitos foram distribuídos de acordo com o gênero dentro das faixas etárias: 20-29, 30-59 e 60-80 anos.

Foram excluídos os sujeitos em uso de medicamentos antineoplásicos e etilista crônico; sujeitos com infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência coronariana crônica, hipertensão arterial sistêmica não controlada e insuficiência cardíaca; sujeitos com doenças neurológicas como disautonomia familiar (síndrome de Rilye-Day), atrofia de múltiplos sistemas associada com distúrbio autonômico, esclerose múltipla, enfermidade ou lesão da medula espinhal e doença cerebrovascular e polineuropatias. Portadores de marca-passo e transplantado cardíaco. Sujeitos praticantes de atividade física regular e atletas. A coleta de dados foi dividida em duas etapas: (1) triagem (2) realização do eletrocardiograma em repouso (ECG).

A triagem foi realizada a partir da ficha de registro de dados (Apêndice 1); o sujeito foi orientado para evitar café, álcool e fumo, dormir bem e alimentar-se bem no dia anterior ao exame. Antes do ECG em repouso o paciente assume a posição em decúbito dorsal permanecendo em repouso por 5 minutos. Após os 5 minutos de repouso inicia-se o registro basal por mais 5 minutos.

O registro do ECG foi realizado, seguindo as recomendações da TASK FORCE para registro curto prazo (cinco minutos), com um eletrocardiógrafo digital Poly – Spectrum (Neurosoft), com software para análise e interpretação, edição dos intervalos RR. A transformada rápida de Fourier foi algoritmo empregado. Procurou-se realizar os exames no mesmo horário da manhã (7 às 9 horas) e da tarde (14 às 17 horas) num ambiente com temperatura próximo a 22^o C.

Para análise estatística em relação ao gênero foi realizado um Teste T; para comparação entre as faixas etárias foi realizada uma análise de variância (ANOVA). Utilizou-se o programa estatístico MedCalc considerando $P < 0,05$.

Resultados

A tabela 1 mostra a composição dos sujeitos de acordo com o gênero e faixa etária.

Tabela 6: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.

Gênero	Faixa Etária (anos)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Masculino	5	5	5	5	3	3	26
Feminino	5	5	5	5	5	6	31
Total	10	10	10	10	10	10	57

Para análise estatística as faixas etárias foram reduzidas a três: 20-29, 30-59 e 60-80. O critério adotado para este agrupamento foi a pouca variabilidade da maioria das variáveis dentro de faixas etárias mais estreitas adotadas anteriormente no momento da análise estatística inferencial. Portanto foi colapsada e se constituiu de 57 sujeitos, sendo 31 femininos e 26 masculinos distribuídos da seguinte forma: 20-29 anos: 10 sujeitos; 30-59 anos: 30 sujeitos e 60-80 anos: 16 sujeitos.

A tabela 2 expressa as médias geométricas das bandas espectrais: MBF (muito baixa frequência), BF (baixa frequência) e AF (alta frequência), limites de confiança (5% e 95%) de todos os sujeitos da amostra.

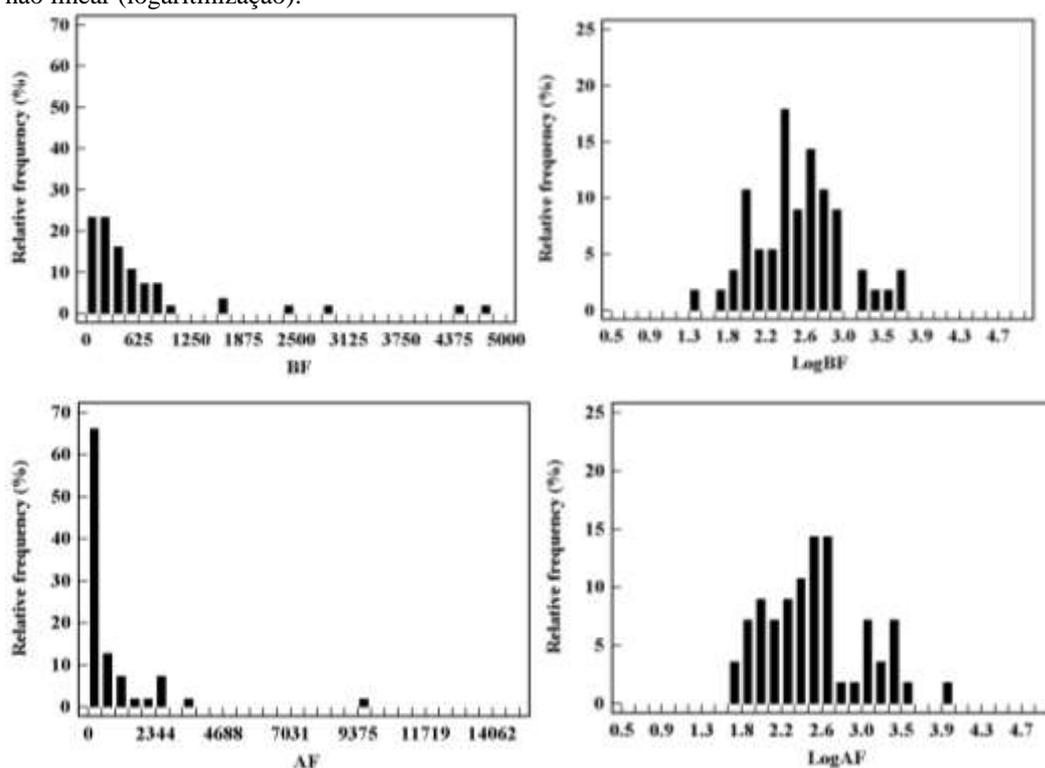
Tabela 7: Média geométrica das bandas espectrais

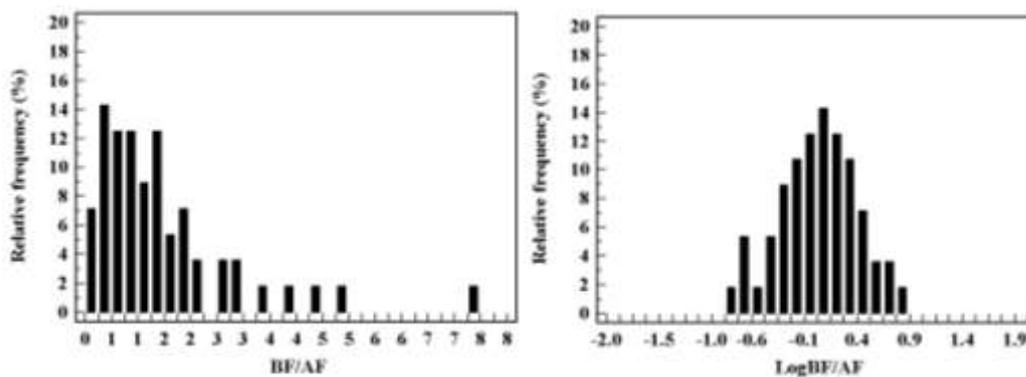
	M_G	LC5	LC95
MBF	345	32	3727
BF	355	44	2888
AF	608	107	3467
BF/AF	1.0	0.2	5.5

M_G: Média geométrica, MBF: muito baixa frequência, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: Relação entre baixa frequência e alta frequência, LC5: limite de confiança a 5%, LC95: limite de confiança a 95%.

A figura 1 apresenta a distribuição das frequências relativas das variáveis estudadas: MBF, BF e AF, além de BF/AF. Na coluna direita a distribuição de frequência assume uma assimetria, com grande variabilidade das variáveis, a coluna esquerda há um comportamento próximo da normalidade após a logaritmização das variáveis das bandas espectrais.

Figura 14: Distribuição das frequências das variáveis MBF, BF e AF. Redução da variância com a transformação não linear (logaritmização).





MBF: muito baixa frequência, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: Relação entre baixa frequência e alta frequência

Gênero:

A tabela 3 mostra as médias e limites de confiança geométricas das bandas espectrais MBF, BF, AF, além da relação entre BF e AF (BF/AF). Com relação ao gênero não houve diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 8: Média geométrica das bandas espectrais com relação ao gênero

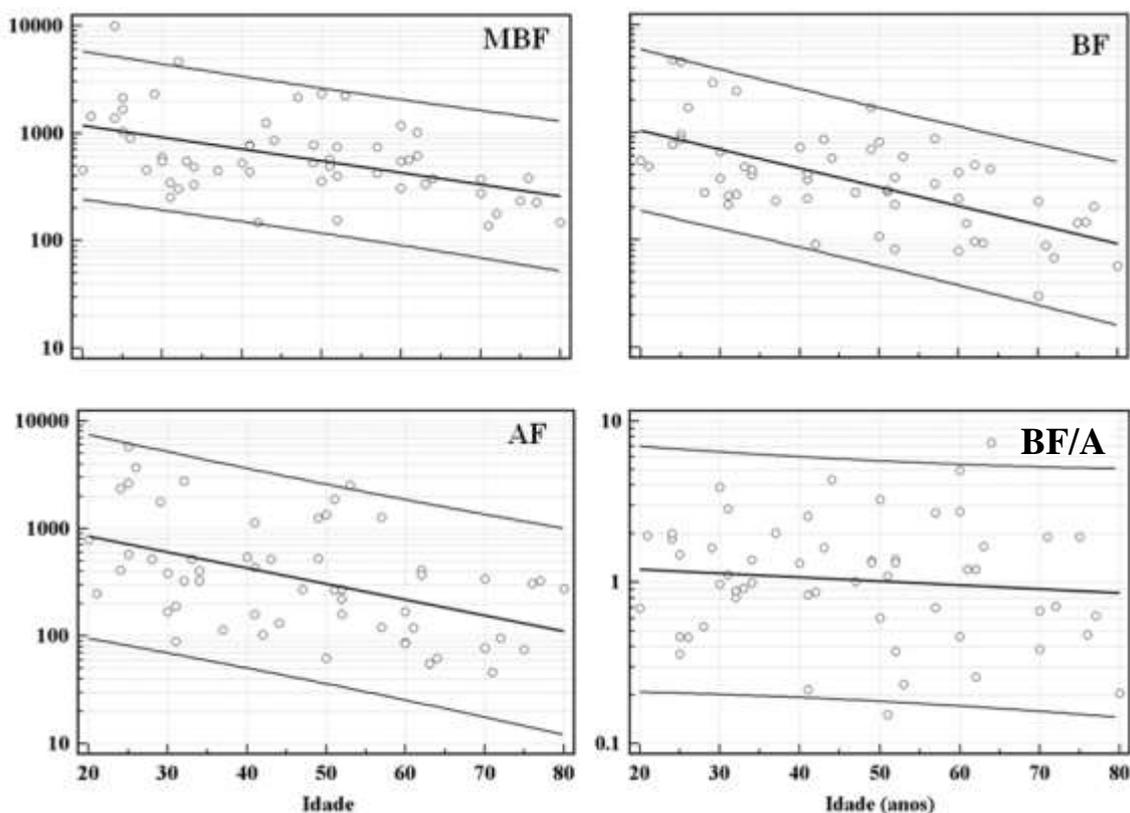
	Feminino (N=30)			Masculino (N=26)			ANOVA
	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	A P
MBF	321	28	3753	374	37	3820	P = 0.342
BF	291	46	1850	446	44	4475	P = 0.141
AF	547	112	2674	689	102	4633	P = 0.641
BF/AF	0.91	0.18	4.68	1.22	0.23	6.37	P = 0.196

M_G : Média geométrica, MBF: muito baixa frequência, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: Relação entre baixa frequência e alta frequência, LC5: limite de confiança a 5%, LC95: limite de confiança a 95%.

Idade:

Na figura 2 cada um dos círculos corresponde a um sujeito e os dados de cada variável em todos os sujeitos são plotados em relação à sua idade e proporcionam uma visão global do comportamento dos dados de acordo com a Idade.

Figura 15: Distribuição das bandas espectrais em relação à idade

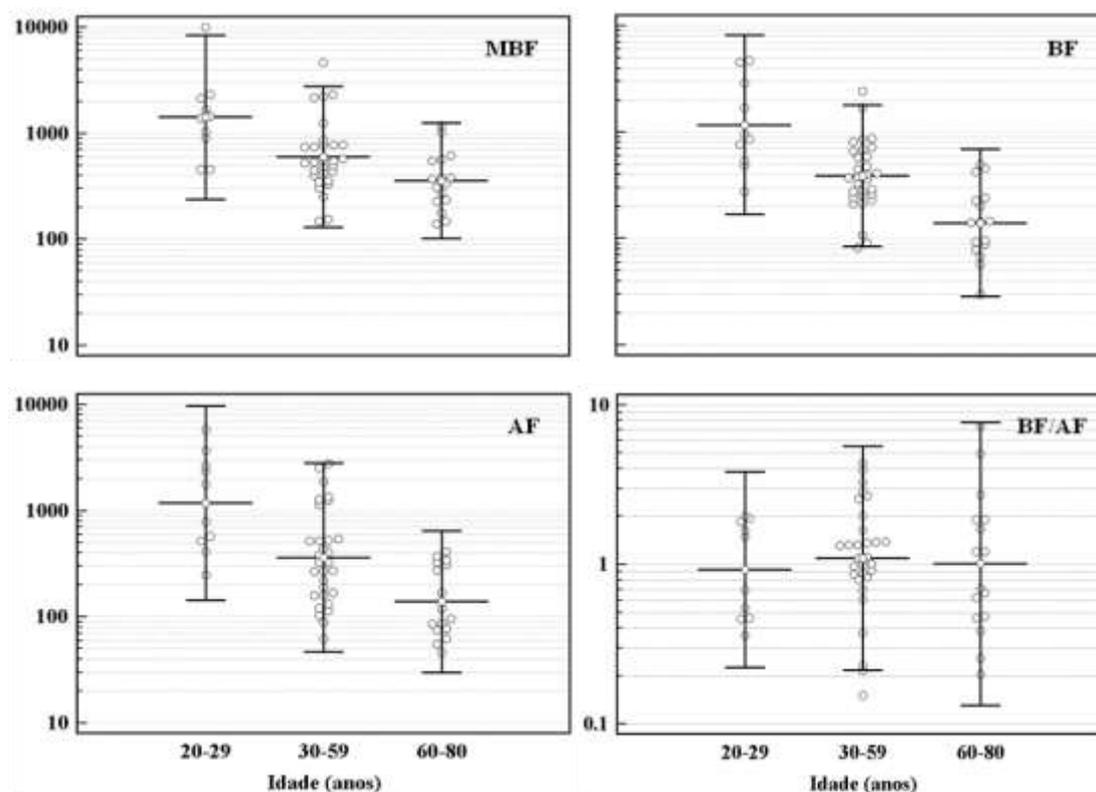


MBF: muito baixa frequência, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: Relação entre baixa frequência e alta frequência

Há uma tendência de queda das variáveis MBF, BF e AF em relação à idade. A relação entre a banda espectral BF e AF ficou inalterada em relação às faixas etárias.

Para as comparações estatísticas as faixas etárias foram agrupadas em 3 grupos: 20 a 29 anos, 30 a 59 anos e 60 a 80 anos. Este agrupamento se deu em virtude de dentro destas faixas etárias praticamente não haver diferenças estatisticamente significativas. A figura 3 é um gráfico de “box and whisker plot” das variáveis estudadas.

Figura 16: Distribuição das bandas espectrais em relação aos grupos das faixas etárias.



MBF: muito baixa frequência, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: Relação entre baixa frequência e alta frequência

Relação inversa entre a idade e as variáveis MBF, BF, AF e a relação BF/AF foi confirmada pelas diferenças estatisticamente significativas. Sem diferença quanto à relação BF/AF.

A tabela 4 mostra as médias geométricas e limites de confiança das bandas espectrais MBF, BF, AF, além da relação entre BF e AF (BF/AF). Com relação as idades houve diferenças estatisticamente significativas para as bandas espectrais: MBF, BF e AF, sem significância na relação BF/AF.

Tabela 9: Média geométrica (M_G) e limites de confiança (LC) geométricos das bandas espectrais MBF, BF, AF e BF/AF nas faixas etárias.

	20-29 anos (n=10)			30-59 anos (n=30)			60-79 anos (n=16)			ANOVA
	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	P
MBF	1253	132	11935	364	49	2705	139	31	630	0.001 *
BF	1169	175	7833	391	88	1741	141	30	667	0.001 *
AF	1466	220	9763	603	135	2690	358	105	1218	0.001 *
BF/AF	0.93	0.23	3.72	1.10	0.22	5.35	1.01	0.14	7.50	0.865

Discussão

A variação individual é uma das mais importantes questões no campo da antropologia fisiológica. (KOBAYASHI, 2007). Fatores ambientais e genéticos contribuem, com as devidas proporções, para o comportamento das medidas no domínio do tempo e da frequência em cada indivíduo, constituindo a variação individual. (KOBAYASHI, 2007). Há significativa variação interindividual das medidas espectrais, verificado pelos valores discrepantes demonstrados nos gráficos de dispersão. As medidas espectrais têm variações interindividuais e interindividuais, e são obstáculos para determinação dos valores normais. (SOOKAN; MCKUNE, 2012; KOBAYASHI et al., 2012; SANDERCOCK et al., 2005).

É conhecida a relação causal dos fatores do ambiente, estilo de vida (atividade física e fumo) e individual (medicamentos, índice de massa corporal, estresse mental, humor, arritmia sinusual respiratória e a genética) sobre diferenças interindividuais da VFC. (USITALO et al., 2007). Portanto para atenuar a influência destes fatores o registro deve ser realizado em um ambiente com temperatura agradável, e o examinado deve manter silêncio, acordado e mentalmente relaxado ao longo do exame. Há também o emprego do controle da respiração e mudança de postura que ajudariam na reprodutibilidade e confiabilidade da VFC. (BERNARDI et al., 2011; DANTAS et al., 2010).

As medidas espectrais (MBF, BF e AF) evidenciaram variação importante entre os indivíduos e foram expressas em valores absolutos. Exigindo o uso da média geométrica e a logaritmização para reduzir a variância e tornar a amostra mais homogênea, demonstrado nos gráficos de frequências relativas.

Gênero:

Os registros das bandas espectrais foram realizados durante o repouso e com respiração normal não controlada durante cinco minutos (TASK FORCE, 1996). Embora não houve diferença estatisticamente significativa das medidas espectrais entre os gêneros, foi observado na tabela que a média geométrica da banda espectral BF e da relação das bandas espectrais BF/AF mostraram valores menores no sexo feminino comparados aos do sexo masculino, sugerindo um comportamento usualmente descrito no gênero feminino e que tem relação com a maior ação do parassimpático. (AGELINK et al., 2011).

Os autores, apesar das posições conflitantes, apontam o predomínio da AF (vago) na mulher e menor ação do simpático (BF) comparado aos homens, conferindo proteção contra eventos adversos cardíacos devido à ação do estrógeno. (SOOKAN; MCKUNE, 2011;

FAGARD et al., 1999). Contrariamente o envelhecimento reduziria a VFC e concomitante perda proteção cardíaca na mulher. (AGELINK et al., 2001; FAGARD et al., 1999).

Pré-eclampsia é uma doença que está associada com aumento da atividade simpática e redução do controle parassimpático, sugerindo disfunção do sistema nervoso autônomo e destacando a importância do balanço entre o simpático e o vago. (YANG et al., 2000).

Idade:

Após os cinquenta anos de idade há perda da diferença da VFC entre os gêneros. (FAGARD, 2001; RAMAEKERS et al., 1998). A consequência da diferença da VFC entre os gêneros é a aceitação da menor influência do simpático nas mulheres comparadas aos homens, porém a redução da BF ou atividade simpática necessariamente não está relacionada com melhor prognóstico. (AGELINK et al., 2001; RAMAEKERS et al., 1998).

Os dados evidenciaram uma relação inversa entre as bandas espectrais (MBF, BF e AF) e a idade nos gráficos de distribuição. As medidas espectrais demonstram uma VFC maior no grupo dos mais jovens e subsequentes reduções da variação das variáveis de cada sujeito conforme aumenta a idade. O comportamento desta determinante da VFC foi descrito consistentemente por vários autores. (ACHARYA et al., 2006; AGELINK et al., 2001; FAGARD et al., 1999; LOW et al., 1997; LIPSITZ; GOLDENBERG, 1992; BALDWA; EWING, 1977).

A razão BF e AF ou balanço entre o simpático e parassimpático não apresentaram diferença em relação à idade. A literatura confirma a ausência da relação entre BF/AF e a idade. (AGELINK et al., 2011; SINNREICH et al., 1988).

A banda de MBF apresentou o mesmo comportamento das outras medidas espectrais em relação à idade e sem diferença quanto ao gênero. Porém a banda de MBF não é uma medida confiável para o estudo da VFC. (SOOKAN; MCKUNE, 2011; SINNREICH et al., 1998; TASK FORCE, 1996).

A limitação deste estudo foi ausência do uso da respiração controlada, recomendada para melhorar os resultados da banda espectral respiratória ou AF. Esta recomendação é relevante. (SOOKAN, 2011; BERNARDI et al., 2011; BROWN et al., 1993; SINNREICH, 1988). A mudança de postura, que permite melhorar a reprodutibilidade da VFC, foi omitida no estudo. Ela avalia a atividade simpática. (DANTAS et al., 2010).

Conclusões

O nosso estudo estabeleceu o comportamento das variáveis das medidas espectrais utilizando as bandas em relação gênero e a faixa etária. Observou-se importante variação entre os sujeitos saudáveis de ambos os sexos. Há uma tendência de aceitar diferença entre os sexos, mas o nosso estudo não mostrou diferença significativa do ponto de vista estatístico. Mas esboçou a faceta, usualmente propalada, que no sexo feminino há uma tendência de predomínio do parassimpático do ponto de vista relativo em relação ao homem.

Há relação inversa entre as bandas espectrais e a idade, com evidente redução da variação de acordo com as faixas etárias. Este determinante deve ser considerado de forma fundamental para ponderar os resultados das medidas espectrais.

5.3 Capítulo 3:

Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Sujeitos Normais: Plot de Poincaré

Introdução

O plot de Poincaré ou mapa de retorno é uma forma de representação gráfica que tem duas dimensões de correlação entre os intervalos RR adjacentes. Cada ponto representa um intervalo que é colocado contra o próximo intervalo. O conjunto de intervalos RR, que reflete a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), é representado por pontos que estão dispostos no gráfico de forma dispersa, ocupam uma área central semelhante a uma elipse. É um método que tem sua base na dinâmica não linear, porém os índices representativos da reta inclinada e a reta perpendicular são lineares. (VANDERLEI et al., 2010; BRENNAN et al., 2002). O desenho da figura geométrica assumida pelos pontos pode inferir o comportamento da variabilidade dos intervalos RR, observando os pontos dispostos em coordenadas num gráfico cartesiano ao longo do eixo maior e menor. Intervalos medidos incorretamente são fáceis de localizar devido à posição distante da figura formada pelo atrator. Portanto podem ser removidos os batimentos ectópicos e substituíção por valores interpolados. (CARVALHO, 2012).

O plot de Poincaré permite uma análise visual qualitativa e quantitativa através de índices representativos largura do plot de Poincaré (LPP) e comprimento do plot de Poincaré (CPP) e a razão LPP/CPP. A LPP representa o desvio - padrão da variabilidade instantânea entre os batimentos e o CPP representa o desvio - padrão dos intervalos contínuos. (VANDERLEI et al., 2012). O índice LPP tem estreita correlação com o parassimpático e o índice CPP correlação com a modulação parassimpática e simpática - VFC global. (VANDERLEI et al., 2012; BRENNAN et al., 2002; HAAPANIEMI et al., 2001).

A análise da VFC é feita por métodos lineares no domínio do tempo e frequência, e entre os métodos não lineares plot de Poincaré. Incipiente interesse na atualidade pelo método não linear. Porém o método não linear permite uma compreensão melhor do que os métodos lineares frente a um sistema fisiológico complexo e não linear. (VANDERLEI, 2012). Desta forma o objetivo desta pesquisa é estudar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em sujeitos normais através um método que permita uma análise qualitativa e quantitativa.

Material e Método

Estudo observacional descritivo aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Agamenon Magalhães, registro do comitê: nº02. O estudo foi realizado no Serviço de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

Foram recrutados sujeitos normais de ambos os gêneros com idades entre 20 e 80 anos que chegavam ao HC/UFPE acompanhando pacientes, sujeitos do Núcleo de Atenção ao Idoso da UFPE, graças a uma parceria com o Projeto de Extensão: Saúde do Idoso: Uma Proposta Interdisciplinar, além de amigos, estudantes, parentes e servidores do HC. Os sujeitos foram distribuídos de acordo com o gênero dentro das faixas etárias: 20-29, 30-59 e 60-80 anos.

Foram excluídos os sujeitos em uso de medicamentos antineoplásicos e etilista crônico; sujeitos com infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência coronariana crônica, hipertensão arterial sistêmica não controlada e insuficiência cardíaca; sujeitos com doenças neurológicas como disautonomia familiar (síndrome de Rilye-Day), atrofia de múltiplos sistemas associada com distúrbio autonômico (síndrome de Shy-Drager), esclerose múltipla, enfermidade ou lesão da medula espinhal e doença cerebrovascular. Portadores de polineuropatias. Portadores de marca-passo e transplantado cardíaco. Sujeitos praticantes de atividade física regular e atletas.

A coleta de dados foi dividida em duas etapas: (1) triagem (2) realização do eletrocardiograma em repouso (ECG). A triagem foi realizada a partir da ficha de registro de dados (Apêndice 1); o sujeito foi orientado para evitar café, álcool e fumo, dormir bem e alimentar-se bem no dia anterior ao exame. Antes do ECG em repouso o paciente assume a posição em decúbito dorsal permanecendo em repouso por 5 minutos. Após os 5 minutos de repouso inicia-se o registro basal por mais 5 minutos. Orientado a respiração normal e não controlada. O registro do ECG foi realizado com um eletrocardiógrafo digital Poly – Spectrum, com software para análise, interpretação e edição dos intervalos RR. Procurou-se realizar os exames no mesmo horário da manhã (7 às 9 horas) e da tarde (14 às 17 horas) num ambiente com temperatura próximo a 22⁰ C.

A partir do ritmograma dos intervalos RR o software do eletrocardiógrafo digital compila os intervalos. Fez-se a edição dos intervalos RR para remover interferências e batimentos ectópicos cardíacos, num gráfico de dispersão denominado de plot de Poincaré. Uma vez tendo o gráfico de Poincaré desenhado se procede a medição da nuvem de pontos

formada. As medidas que expressam a VFC extraídas da análise da elipse são: largura do plot de Poincaré (LPP) e comprimento do plot de Poincaré (CPP), e também a sua relação expressa na razão entre CPP e LPP.

Para a comparação entre os gêneros foi realizado um teste t enquanto a comparação entre as faixas etárias foi realizada através de uma análise de variância (ANOVA) com comparações *pos-hoc* através do teste de Tuckey. O p crítico foi de 0,05. Utilizou-se o programa estatístico Statística (StatSoft).

Resultados

A tabela 1 mostra a composição dos sujeitos de acordo com o gênero e a faixa etária estudada.

Tabela 10: Distribuição de idade e gênero dos sujeitos estudados.

Gênero	Faixa Etária (anos)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Masculino	5	5	5	5	3	3	26
Feminino	5	5	5	5	5	6	31
Total	10	10	10	10	8	9	57

A tabela 2 expressa as médias geométricas e os limites de confiança a 5% e 95% das medidas do plot de Poincaré de todos os sujeitos da amostra. Os valores dos limites de confiança a 5% do CPP e LPP e a 5% e 95% do índice C/L (os valores clinicamente relevantes) estão destacados.

Tabela 11: Média geométrica (M_G) dos índices CPP, LPP e C/L.

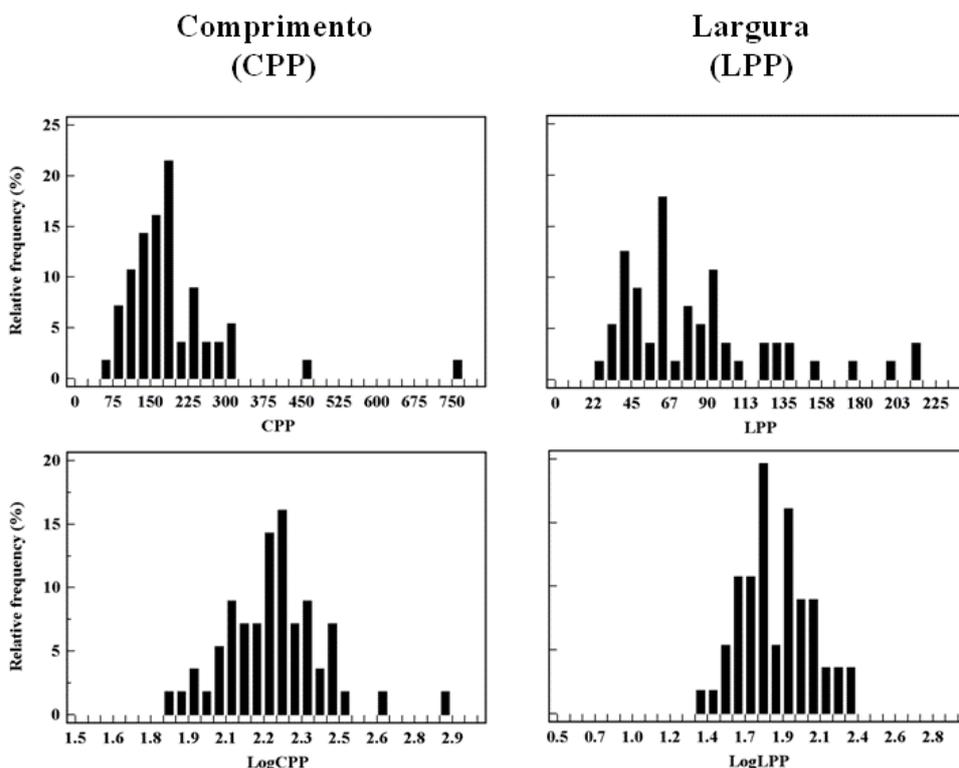
	M_G	LC5	LC95
CPP	175	76	399
LPP	73	27	197
C/L	2.3	1.3	4.2

CPP – comprimento do plot de Poincaré LPP – largura do plot de Poincaré C/L – relação comprimento e largura do plot de Poincaré

A figura 1 representa os histogramas do CPP (à esquerda) e do LLP (à direita). Acima estão os valores originais e abaixo os valores após transformação logarítmica.

Os dados originais são fortemente assimétricos, acumulando-se a esquerda do histograma (especialmente o CPP). Após transformação logarítmica os dados passam a ser razoavelmente simétricos. Portanto, as análises do CPP e LPP foram feitas após transformação logarítmica.

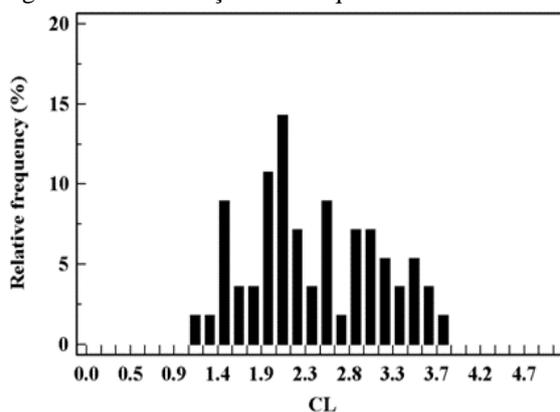
Figura 17: Distribuição das frequências das variáveis CPP e LPP antes e após transformação logarítmica.



CPP – comprimento do plot de Poincaré LPP – largura do plot de Poincaré C/L – relação comprimento e largura do plot de Poincaré

A figura 2 representa os índices C/P. A distribuição é relativamente simétrica, portanto não foi realizada transformação logarítmica.

Figura 18: Distribuição das frequências do índice C/P.



Gênero:

Com relação ao gênero não houve diferenças estatisticamente significativas (Tabela 3).

Tabela 12: Média geométrica dos índices dos índices LPP, CPP e C/L. Limites de Confiança (LC) entre os Gêneros

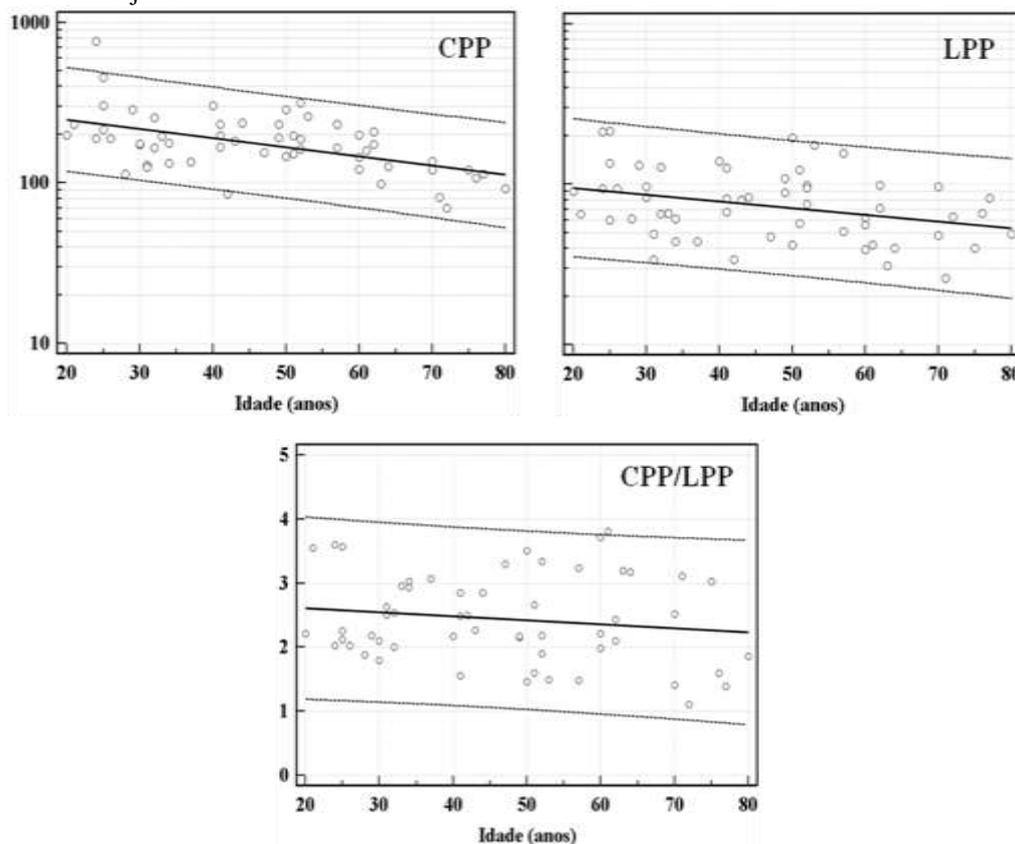
	Feminino (N=30)			Masculino (N=26)			ANOVA
	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	P
LPP	160	80	321	193.2	76	488	0.188
C/L	68	25	185	80	31	207	0.696
CPP	2.4	1.3	4.4	2.3	1.4	3.9	0.095

LPP – largura do plot de Poincaré; CPP – comprimento do plot de Poincaré; relação entre C – comprimento e L – largura.

Idade:

A figura 3 representa a distribuição dos valores das variáveis em todas as faixas etárias. O gráfico demonstra uma tendência de queda das variáveis comprimento e largura do plot de Poincaré com a idade. A relação entre os índices comprimento e largura fica relativamente inalterada em relação às faixas etárias.

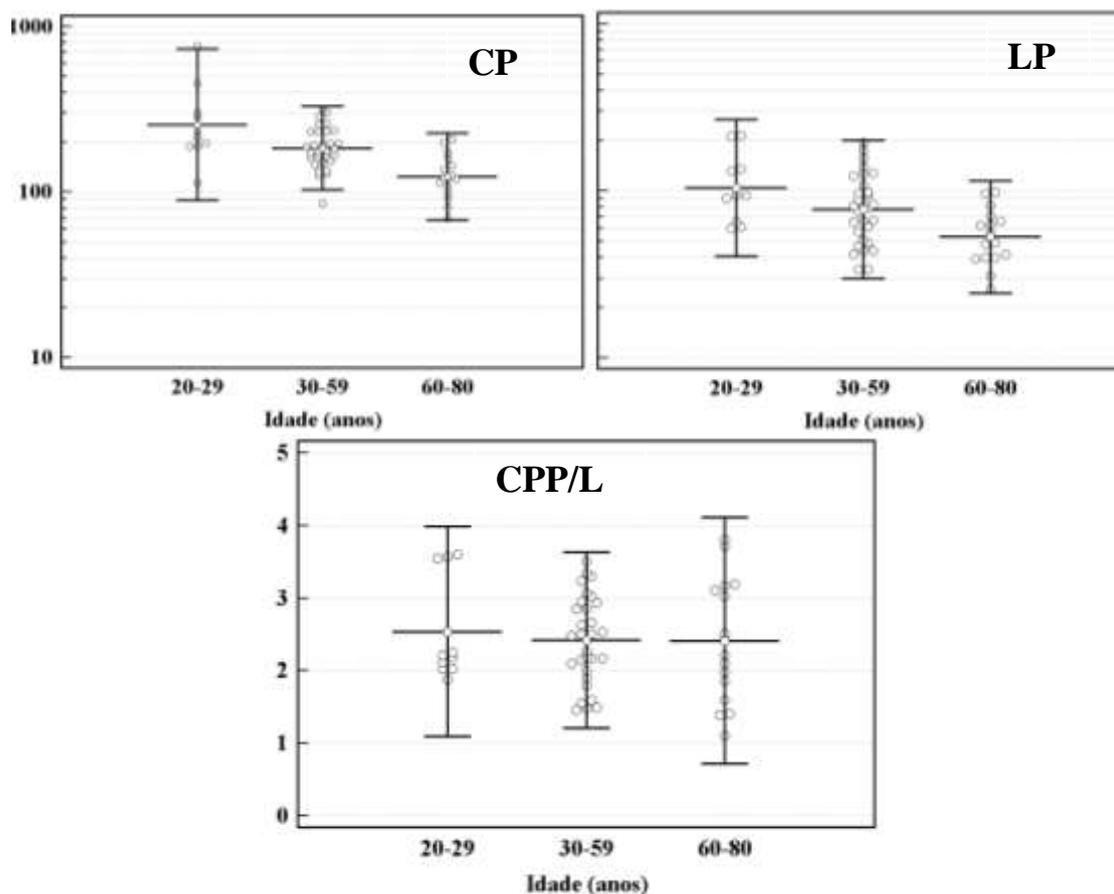
Figura 19: Distribuição das variáveis CPP, LPP e relação CPP e LPP com a idade. Cada um dos círculos corresponde a um sujeito.



LPP: Largura do plot de Poincaré; CPP: Comprimento do plot de Poincaré; CPP/LPP: relação CPP e LPP.

Para as comparações estatísticas as faixas etárias foram agrupadas em 3 grupos: 20 a 29 anos, 30 a 59 anos e 60 a 80 anos. Este agrupamento se deu em virtude da inexistência de diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias mais estreitas. A figura 4 é um gráfico de “box and whisker plot” das variáveis estudadas.

Figura 20: Gráfico “box and whisker plot” da distribuição das variáveis CPP, LPP e CPP/LPP de acordo com as três faixas etárias estudadas. A linha horizontal central é a média e as linhas superior e inferior correspondem aos limites de confiança de 95% e 5%, respectivamente.



LPP: Largura do plot de Poincaré; CPP: Comprimento do plot de Poincaré.

A tabela 4 as médias e os limites de confiança geométricos das variáveis nas três faixas etárias. Os valores do CPP e LPP foram estatisticamente diferentes nas três faixas etárias. O índice C/L não variou significativamente entre as faixas etárias.

Tabela 13: Média geométrica dos (M_G) dos índices CPP, LPP e L/C e Limites de Confiança (LC) nas faixas etárias

	20-29 anos (n=10)			30-59 anos (n=30)			60-79 anos (n=16)			ANOVA P
	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	M_G	LC5	LC95	
CPP	256	91	721	184	104	325	124	69	225	<0.001 *
LPP	104	41	263	78	30	198	53	25	114	0.002 *
C/L	2.5	1.5	4.1	2.3	1.4	3.9	2.3	1.1	4.7	0.885

CPP – comprimento do plot de Poincaré LPP – Largura do Plot de Poincaré L/C – relação entre os índices largura e comprimento.

Discussão

Não foi feita análise qualitativa através das figuras geométricas desenhadas nos gráficos. Optou-se pela análise quantitativa dos índices representados pelo comprimento do plot de Poincaré (CPP), largura do plot de Poincaré (LPP) e relação entre o comprimento e largura (LPP/CPP). A análise quantitativa atende o objetivo de buscar a mensuração dos índices e estabelecer o comportamento das variáveis nas faixas etárias estudadas. Corrales et al. (2012), num estudo para normatização das medidas espectrais e não espectrais, relata a existência de poucos estudos utilizando o plot de Poincaré em sujeitos saudáveis em repouso.

As medidas do CPP, dos nossos resultados, são maiores em relação às medidas representativas da LPP devido à dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, reflete uma variabilidade mais longa e segue o comportamento descrito na literatura. (BRENNAN et al., 2002). As medidas LPP expressam uma variabilidade dos intervalos RR mais curtos. (BRENNAN et al., 2002). A relação CPP/LPP entre as medidas, segundo a literatura, estabelece um índice que reflete o balanço entre o simpático e o parassimpático. (GUZIK et al., 2007). Os índices dessa relação em nosso trabalho não mostraram diferença conforme as faixas etárias, denotando um equilíbrio já que os sujeitos tiveram os registros da variabilidade da frequência cardíaca em repouso.

Gênero:

As variáveis das medidas do plot de Poincaré do nosso estudo não apresentaram diferenças em relação ao gênero. Corrales (2012) analisou as medidas da variabilidade da frequência cardíaca, estudando duzentos jovens saudáveis de ambos os sexos, e encontrou diferenças entre os sujeitos ativos e atletas, porém sem diferença significativa com relação ao gênero. Vanderlei (2012) num estudo com adolescentes saudáveis e em repouso não encontrou diferença significativa entre os sexos. Outro estudo que utiliza o plot de Poincaré na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em crianças eutróficas e obesas de ambos os sexos desconsiderou o gênero na análise. (VANDERLEI et al., 2010).

Idade:

A relação inversa entre as variáveis e a idade é patente, exceto a relação CPP/LPP que não revelou um declínio com relação às faixas de idade. Representa a perda do caos ou uma

VFC menos randômica, observado através de uma ferramenta não linear como o plot de Poincaré. (LOW; BENARROCH, 2008; ACHARYA et al., 2004).

No nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa da relação CPP/LPP. Sem o uso de manobras para provocar mudanças transitórias ou persistentes na ação do sistema nervoso autônomo não haverá alterações na relação. Fato observado por Corrales et al. (2012) que evidenciou em sujeitos jovens atletas de ambos os sexos quando comparados com jovens ativos, uma redução da relação CPP/LPP, demonstrando uma maior atividade parassimpática no atleta jovem. A redução da relação CPP/LPP pode ser decorrente do aumento de LPP, redução do CPP ou redução de ambos. (CORRALES et al., 2012). A ausência de mudanças na relação CPP/LPP foi descrito em adolescentes em repouso no momento do registro do plot de Poincaré e das medidas espectrais. (VANDERLEI et al., 2012).

A respiração controlada ou compassada foi omitida. Como limitação do estudo não foi possível estabelecer o comportamento dos índices que representam as variações dos intervalos RR e a respectiva modulação autonômica do coração. Há na literatura trabalhos que recomendam a respiração controlada numa análise mais sofisticada do comportamento da VFC. O emprego recente do plot abre oportunidades para explorar o seu uso clínico e de pesquisa, especialmente pela consistente relação positiva entre os índices do plot e as medidas convencionais da VFC. (GUZIK et al., 2007). A relação entre as medidas espectrais e não espectrais e o plot de Poincaré estão bem estabelecidos, permitindo os meios para o estudo da VFC a partir de ponto de vista diferentes. (HUIKURI et al., 1999).

Conclusões

Nosso estudo demonstrou o comportamento dinâmico da variabilidade da frequência cardíaca através de uma ferramenta que tem a dupla faceta, a linearidade e não linearidade. Os dados mostram uma relação inversa entre a idade e os índices, fato indiscutivelmente esperado e que deve ser considerado no momento da análise dos resultados do plot de Poincaré. O gênero não parece exercer qualquer influência sobre o comportamento dos índices, contrariamente às medidas das bandas espectrais. Por outro lado a relação CPP/LPP nos parece que tem a sua importância quando associado às manobras que mexam com o equilíbrio entre o simpático e o vago (parassimpático).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do nosso estudo originou uma tabela com valores referenciais das medidas espectrais e não espectrais da VFC propostos para futuros estudos no contexto de enfermidades que envolvem primariamente ou secundariamente, de forma oculta, o sistema nervoso autônomo.

Tabela14: Valores de referências propostos das medidas espectrais e não espectrais da VFC

	20-29 anos	30-59 anos	60-80 anos
MBF	≥130	≥50	≥30
BF	≥175	≥90	≥30
AF	≥220	≥130	≥100
BF/AF	0.2-3.7	0.2-5.3	0.1-7.5
CPP	≥100	≥100	≥70
LPP	≥40	≥30	≥25
C/L	1.5-4.1	1.4-3.9	1.1-4.7
CResp.	≥1.1	≥1.0	≥1.0
CVals.	≥1.4	≥1.1	≥1.1
30:15	≥1.1	≥1.0	≥1.0
DifPAS	≤19	≤16	≤10

Medidas espectrais: MBF, BF, AF e BF/AF. Medidas não espectrais: plot de Poincaré: CPP,

7 PERSPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS

Projeto: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA ATRAVÉS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS INICIANDO HEMODIÁLISE

Mário Henriques de Oliveira Júnior

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPG-CS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPE

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: a review. **Med Bio Eng Comput**, USA, v. 44, p. 1031–1051, nov. 2006.
- ACHARYA, U. R. et al. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. **Biomed Eng Online**, England, v. 3, n. 1, p. 1–8, jul. 2004.
- AGELINK, M. W. et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effect of age, gender, and heart rate, **Clin Auton Res**, Germany, v. 11, n. 2, p. 99–108, abr. 2001.
- ASSADI, R. **Heart nerve anatomy**: Medscape reference, 2011. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/1923077-overview>>. Acesso em: 20 dez. 2012.
- BALDWA, V. S.; EWING, D. J. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. **British Heart Journal**, England, v. 39, n. 6, p. 614–644, jun. 1977.
- BERGSTRON, B. et al. Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. **Clin Physiol**, England, v. 6, n. 6, p. 523–528, dez. 1986.
- BERNARDI, L. et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. **Diabetes Metab Res Rev**, London, v. 27, n. 7, p. 654–664, out. 2011.
- BRAUNE, S. et al. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. **Clin Auton Res**, Germany, v. 6, n. 1, p. 3–5, feb. 1996.
- BRENNAN, M. et al. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, USA, v. 283, n.5, p. 1873–1886, nov. 2002.
- BROWN, T. E. et al. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **J App Physiol**, USA, v. 75, n. 5, p. 2310–2317, nov. 1993.
- CARVALHO, J. L. A. et al. **Desenvolvimento de um sistema para análise da variabilidade da frequência cardíaca**. Brasília: Universidade de Brasília, 2012. Disponível em: <http://www.pgea.unb.br/~joaoluiz/pdf/cbeb2002_ecglab.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2012.
- CHANDRA, P. et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, England, v. 27, n. 2, p. 700–709, feb. 2012.
- CHAWLA, J. **Autonomic nervous system anatomy**: Medscape reference, 2011. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1922943-overview>>. Acesso em: 20 dez. 2012.

CHOI, J. B. et al. Age and ethnicity differences in short-term heart-rate variability. **Psychom Med**, USA, v.68, n. 3, p. 421-426, 2006.

CONSENSUS STATEMENT ON THE DEFINITION OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION, PURE AUTONOMIC FAILURE, AND MULTIPLE ATROPHY. Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. **Neurology**, USA, v. 46, n. 5, p. 1470, mar. 1996.

CORRALES, M. M. et al. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. **Health**, USA, v. 4, n. 7, p. 377–385, jul. 2012.

CORREA, P. R. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e infecções pulmonares pós revascularização miocárdica. **Arq Bras de Cardiolo**, São Paulo, v. 95, n. 4, p. 448–456, out. 2010.

CYBULSKI, G.; NIEWIADOMSKI, W. Influence of age on the immediate heart rate response to the active orthostatic test. **J Physiol Pharmacol**, Poland, v. 54, n. 1, p. 65–80, mar. 2003.

DANTAS, E. M. et al. Reproducibility of heart rate variability parameters measured in healthy subjects at rest and after a postural change maneuver. **Braz J Med Biol Res**, Brazil, v. 43, n. 10, p. 982–928, out. 2010.

DAUBE, R. J.; RUBIN, D. I. **Clinical neurophysiology**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2009.

DORETTO, D. **Fisiopatologia clínica do sistema nervoso – fundamentos da semiologia**. São Paulo: Atheneu, 2005.

EWING, D. J. et al. Immediate heart – rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. **British Medical Journal**, London, v. 21, n.1, p. 145–147, jan. 1978.

EWING, D. J. et al. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 8, n. 5, p. 491- 498, sep. 1985.

EWING, D. J. et al. Vascular reflex in diabetic autonomic neuropathy. **Lancet**, Londres, v. 15, n. 2, p. 1354–1355, dec. 1973.

EYRE, E. L. et al. Ethnicity and long-term heart rate variability in children. **Arch Dis Child**, England, v. 98, n. 4, p. 292–298, feb. 2013.

FAGARD, R. H. A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. **Rev K Acad Geneesk Belg**, Belgium, v. 63, n. 1, p. 57–89, discussion 90 – 1, 2001.

- FAGARD, R. H. et al. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. **J Hypertens**, England, v. 17, n. 11, p. 1589–1599, nov. 1999.
- GUZIK, P. et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. **J Physiol Sci**, Japan, v. 57, n. 1, p. 63-71, feb. 2007.
- HAAPANIEMI, T. H. et al, Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson`s disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, England, v. 70, n. 3, p. 305–310, mar. 2001.
- HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? **J Am Coll Cardiol**, USA, v. 34, n. 7, p. 1878–1883, dec. 1999.
- JUNQUEIRA, L. F. J. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva – Weber) maneuver. **Adv Physiol Educ**, USA, v.32, n. 1, p. 100–106, mar. 2008.
- KAMEM, P. W. et al. Poincaré of heart rate variability allow quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. **Clin Sci**, England, v. 91, n. 2, p. 201–208, ago. 1996.
- KANDOKER, A. H. et al. Identifying diabetic patients cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. **Biomedical Eng Online**, Londres, v.8, n. 3, p. 1-12, jan. 2009.
- KAPA, S. et al. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. **Cardiol Rev**, USA, v. 18, n. 6, p. 275–284, nov./dec. 2010.
- KOBAYASHI, H. et al. Normative references of heart rate variability and salivary alpha-amylase in a healthy young male population. **J Physiol Anthropol**, England, v. 31, n. 9, p. 1–8, apr. 2012.
- [KOBAYASHI, H.](#) Inter – and intra-individual variations of heart rate variability in Japanese males. **J Physiol Anthropol**, England, v. 26, n. 2, p. 173–177, mar. 2007.
- LIPSITZ, L. A.; GOLDBERG, A. L. Loss of complexity and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. **JAMA**, USA, v. 267, n. 13, p. 1806–1809, abr. 1992.
- LOMBARDI, F.; STEIN, P. K. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. **Front Physiol**, Switzerland, v. 2, n. 95, p. 1–7, dez. 2011.
- LOW, P. A. et al. Autonomic function tests: some clinical applications. **J Clin Neurol**, Korea (South), v. 9, n.1, p. 1–8, jan. 2013
- LOW, P. A. et al. Effect of age and gender on the sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. **Muscle Nerve**, USA, v. 20, n. 12, p. 1561–1568, dez. 1997.

LOW, P. A; BENARROCH, E. E. **Clinical autonomic disorders**. 3. ed. Rochester: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

MALLIANI, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. **Br Heart J**, England, v. 71, n.1, p. 1–2, jan. 1994.

MARÃES, V. R. F. S. Frequência cardíaca e a sua variabilidade e aplicações. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, Espanha, v. 3, n. 1, p. 33–42, mar. 2010.

NOVAK, P. Quantitative autonomic testing. **J Vis Exp**, USA, v. 19, n. 53, p. 1–20, jul. 2011.

NUNAN, D. et al. A quantitative systematic review of normal values for short – term heart rate variability in healthy adults. **Pacing Clin Electrophysiol**, USA, v. 33, n. 11, p. 1407–1417, nov. 2010.

PELTOLA, M. A. Role of editing of R – R intervals in the analysis of heart rate variability. **Frontiers in physiology**, Finland, v. 3, p. 148–158, mai. 2012.

RAMAEKERS, D. et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? **Eur Heart J**, v. 19, n. 9, p. 1334–1341, set. 1998.

REPORT OF THERAPEUTICS AND THECNOLOGY ASSESSMENT SUBOMMITEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Assessment: clinical autonomic testing. **Neurology**, USA, v. 46, n. 3, p. 373–380, mar. 1996.

SANDERCOCK, G. R. et al. The reliability of short-term measurements of heart rate variability, **Int J Cardiol**, Netherland, v. 103, n. 3, p. 238–247, sep. 2005.

SANDERCOCK, GR. Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability. **Clin Sci**, England, v. 113, n. 3, p. 129 – 130, aug. 2007.

SANDRONI, P. **Testing the Autonomic Nervous System**: International Association for the Study of Pain. Minnesota, 1998. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Technical_Corner&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2188>. Acesso em: dez. 2010.

SINNREICH, R. et al. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. **Heart**, London, v. 80, n. 2, p. 156–162, ago. 1988.

SOOKAN, T. ; MCKUNE, A. J. Heart rate variability in physically active individuals reliability and gender characteristics. **Cardiovasc J Afr**, South Africa, v. 25, n. 22, p. 1–7, jun. 2011.

STAUSS, H. M. Physiologic mechanism of heart rate variability. **Rev Bras Hipertens**. Brasil, v. 14, n. 1, p. 8–15, abr. 2007.

SUNKVIST, G. et al. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. **British Medical Journal**, England, v. 1, n. 6168, p. 924–925, apr. 1979.

TASK FORCE OF EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGY ANE THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ANDE ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, London, v. 17, n. 3, p. 354–381, mar. 1996.

TOICHI, M. et al. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. **J Auton Nerv Syst**, Netherlands, v. 12, n. 62, p. 79–84, jan. 1997.

USITALO, A. L. et al. Role of genetic and environmental influences on heart rate variability in middle-aged men. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. USA, v. 293, n. 2, p. 1013–1022, ago. 2007.

VANDERLEI, F. M. et al. Variabilidade da frequência cardíaca de adolescentes saudáveis em repouso. **Journal of Human Growth and Development**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 173–178, maio 2012.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Índice geométrico de Variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 95, n. 01, p. 35–40, jul. 2010.

VARADHAN, R. et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. **J Gerontol A Biol Med Sci**, USA, v. 64, n. 6, p. 682–687, jun. 2009.

VINIK, A. I. The conductor of the orchestra. **Front Endocrinol**, Switzerland, v. 3, n. 71, p. 1–13, jun. 2012.

YANG, C. C. et al. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. **Am J Physiol Heart Cir Physiol**, USA, v. 278, n. 4, p. 1269–1273, abr. 2000.

ZIEGLER, D. et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. **Diabet Med**, England, v. 9, n. 2, p. 166–175, mar. 1992.

ZIGMUND, A.; STANCZYK, J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. **Arch Med Sci**, Poland, v. 6, n. 1, p. 11–18, mar. 2010.

APÊNDICE A

4. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Artigo de Revisão

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO CONTEXTO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA

Autores:

José Sérgio Tomaz de Souza, Neurologista, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, Professora Adjunta do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco.

Otávio Gomes Lins, Professor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

Autor para correspondência:

José Sérgio Tomaz de Souza
Endereço: Rua Gildo Neto, 125 apt 401.
Bairro: Tamarineira
Recife - PE
CEP 52050 – 130
Email: sergioorama9@gmail.com

Resumo:

Introdução: Os sinais e sintomas da neuropatia autonômica (NA) podem assumir graus variáveis de manifestações clínicas, nas condições subclínicas ou extremamente incapacitante com repercussões negativas sobre a qualidade de vida. O papel do estudo da VFC seria fundamental para estabelecer o diagnóstico de uma condição que é negligenciada, entretanto sabe-se que VFC é pouco utilizado na prática clínica e sem uma padronização bem definida na sua aplicação. **Objetivo:** Foi realizar uma revisão que ressalta a VFC no contexto diagnóstico da neuropatia autonômica (NA). **Métodos:** Foram utilizados como meios de busca dos periódicos as bases de dados que figuram nos portais PUBMED e BIREME. **Conclusões:** A coletânea de dados forneceu conclusões significativas sobre o papel fundamental da VFC no diagnóstico da NA.

Palavras-Chave: variabilidade da frequência cardíaca; doença do sistema nervoso autônomo; disautonomia; neuropatia autonômica; reflexo cardiovascular.

HEART RATE VARIABILITY IN THE CONTEXT OF AUTONOMIC NEUROPATHY

Abstract

Introduction: The signs and symptoms of autonomic neuropathy (AN) may take varying degrees of clinical symptoms in subclinical or extremely disabling conditions with negative repercussions on the quality of life. The role of HRV in the study would be essential to establish the diagnosis of a condition that is neglected, however it is known that HRV is rarely used in clinical practice and without a well-defined standards in their application.

Objective: We conduct a review which highlights the variability in diagnostic context of autonomic neuropathy (AN). **Methods:** We used as a means of periodic search the databases listed in PubMed and BIREME portals. **Conclusions:** This compilation of data provided meaningful conclusions about the role of HRV in the diagnosis of NA.

Key Words: heart rate; autonomic nervous system disease; disautonomia; autonomic neuropathy; cardiovascular reflex.

Introdução

O sistema nervoso autônomo (SNA) modula as funções autonômicas do corpo junto com o sistema endócrino e imunológico, participa da homeostasia, respondendo às exigências internas e externas. (CURTIS, 2002). O sistema nervoso (SN) parassimpático se concentra no crânio e na região sacral, o SN simpático no segmento torácico e lombar. Há uma ampla rede ramificada, com tráfico de informações aferentes e eferentes através das fibras finas mielinizadas e amielinizadas, que inervam glândulas e vísceras. (SINGER et al., 2004).

Neuropatia Autonômica

Os neurônios do SNA são afetados por diversas enfermidades. As doenças determinam a forma como os neurônios do SNA são afetados com concomitante comprometimento do contingente de fibras nervosas finas somáticas em algumas doenças. (STRUHAL et al., 2011; MATSUDA et al., 2011; LAUER, 2009; SINGER et al., 2004).

O SNA pode ser comprometido por doenças hereditárias e por doenças clínicas. A NA que tem como gênese as doenças hereditárias são raras. Potencial envolvimento do SNA na doença de Fabry. (BIEGSTRAATEN et al., 2010) neuropatia sensorial hereditária. (AUERGRUMBACH, 2008); todas têm uma falha genética. Secundariamente os neurônios do SNA podem ser afetados por doenças ditas idiopáticas e por outras que são identificadas como causas iniciais; entre elas as doenças metabólicas (YANG et al., 2010; HOELDTKE; BRYNER; VANDYKE, 2011), doenças com substrato imunológico (AYDEMIR et al., 2010; MANDL et al., 2008; CURTIS, 2002), tóxicas (GIANNOCCARO et al., 2011), infecciosas (COMPOSTELLA; COMPOSTELLA; D'ELIA, 2008; JUNQUEIRA JR., 2012) e por deficiência nutricional. (GUTIERREZ et al., 2002).

Variabilidade da frequência cardíaca

Há reconhecida dificuldade para estudar o SNA devido aos obstáculos para acessá-lo de forma direta, portanto os órgãos que compõe o sistema funcionaria, de forma indireta, como uma janela que expressa o grau de funcionalidade. O funcionamento do sistema nervoso autônomo cardiovascular é revelado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), fenômeno fisiológico caracterizado pela oscilação oculta dos intervalos RR, com mudança instantânea da frequência cardíaca. A redução da VFC ocorre de forma fisiológica e frente às doenças que afetam o SNA. (SYGMUNT; STANCZYK, 2010; YANG et al., 2010).

Materiais e Métodos

A pergunta condutora que guiou esta revisão de literatura foi: qual a importância do estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com neuropatia autonômica?

Os seguintes descritores utilizados na pesquisa, combinados com os operadores booleanos foram: heart rate variability AND autonomic nervous system disease OR dysautonomia OR autonomic neuropathy OR cardiovascular reflex.

Foram extraídos no portal PUBMED um total de 8.492, distribuídos em 2.012 textos livres completos. No portal BIREME foram 2.796. O resultado final foram 25 referências relevantes, reservadas para posterior apreciação conforme a existência de artigos repetidos e submissão ao crivo.

Na base de dados da interface MeSH do portal PUBMED foram aplicados limitadores à busca: seres humanos de ambos os sexos, publicações nos últimos dez anos (2002 a 2012) e língua inglesa.

Na base de dados Mediline do portal BIREME foram aplicados os mesmos descritores, configurados para língua inglesa, porém as limitações no formulário iAH permitiu somente três descritores e substituição do descritor dysautonomia por autonomic neuropathy e cardiovascular reflex por vez para prosseguir na busca.

Os crivos utilizados para exclusão dos periódicos foram leitura do título, do resumo e do texto na íntegra.

Ressalta-se que os descritores variabilidade da frequência cardíaca, neuropatia autonômica e reflexo cardiovascular, tanto na língua portuguesa e na língua inglesa, não constavam na relação oferecida no site dos descritores em ciência da saúde (DeCs) da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Por outro lado na lista do MeSH a colocação dos descritores permitiram ampla pesquisa.

Resultados:

A tabela 1 mostra como foi realizada a busca e seleção dos artigos para a revisão. As referências dos artigos incluídos no estudo foram analisadas, entretanto não houve novas inclusões.

Tabela 1: Busca e seleção dos artigos

BASES DE DADOS	RESULTADOS DA BUSCA	ARTIGOS EXCLUIDOS APÓS LEITURA DO TÍTULO E RESUMO	ARTIGO QUE EXIGIU LEITURA INTEGRAL	ARTIGOS INCLUIDOS NA REVISÃO
Portal PUBMED NCBI /NLM	8.492	8.477	15	05
Portal BIREME MEDLINE	2.796	2.773	03	00

A tabela 2 mostra as características gerais dos 5 artigos incluídos na revisão.

Tabela 2: Características gerais dos artigos incluídos na revisão.

AUTOR, ANO	DESENHO DO ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO
Yang, 2010	Caso – controle	Estudar a VFC através dos índices espectrais em pacientes com doença renal crônica após transplante renal.
Aydemir, 2010	Caso – controle	Estudar o SNA através da VFC em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide
Ulvi, 2003	Caso – controle	Estudar o SNA na lepra através da arritmia sinusal respiratória e resposta cutânea simpática
Gutierrez, 2002	Caso – controle	Estudar da neuropatia epidêmica através dos reflexos cardiovasculares e pressão arterial
Borman, 2012	Caso – controle	Estudar e correlacionar a atividade da Doença de Behçet através da VFC e resposta cutâneo-simpático

Tabela 3: Características dos artigos selecionados com relação ao estudo da VFC

AUTOR, ANO	VFC	
	REFLEXOS CARDIOVASCULARES	ÍNDICES ESPECTRAIS
Yang, 2010	NI	Bandas espectrais
Aydemir, 2010	RC, TV e TO	Bandas espectrais
Ulvi, 2003	RC	NI
Gutierrez, 2002	RC, TV e HO	NI
Borman, 2012	RC	NI

NI – não informado; RC: respiração controlada; TV: teste de Vasalva; TO: teste ortostático; HO: hipotensão ortostática.

A tabela 4 mostra os principais resultados e as conclusões dos artigos selecionados.

Tabela 4: Características dos artigos selecionados com relação aos desfechos

AUTOR, ANO	RESULTADOS PRINCIPAIS	CONCLUSÕES
Yang, 2010	Melhora da VFC no paciente renal crônico transplantado	A VFC é um índice consistente que avalia a resposta do tratamento A VFC expressa nos índices espectrais e reflexos
Aydemir, 2010	Diagnóstico de neuropatia autonômica na artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico	cardiovasculares (bateria de Ewing) assumem importância no diagnóstico das doenças do colágeno
Ulvi, 2003	Diagnóstico da neuropatia autonômica na lepra	A VFC expressa na arritmia sinusal respiratória e resposta cutâneo-simpática conferem diagnóstico de neuropatia autonômica na lepra.
Gutierrez, 2002	Uso dos reflexos cardiovasculares e pressão arterial no diagnóstico da neuropatia autonômica no contexto de uma neuropatia epidêmica por deficiência nutricional	A VFC expressa nos reflexos cardiovasculares e pressão arterial contribuíram para o diagnóstico de uma neuropatia autonômica por deficiência nutricional
Borman, 2012	Uso da VFC através da arritmia sinusal respiratória no diagnóstico da doença de Behçet	A VFC e a resposta cutâneo-simpática contribuíram para o diagnóstico de envolvimento do SNA

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SNA: sistema nervoso autônomo;

Discussão

O desfecho da revisão evidenciou como os autores empregaram meios diferentes para estudar o sistema nervoso autônomo. Alguns com metodologia incompleta ou falta de atenção para ampliar a investigação como no estudo voltado para o diagnóstico da neuropatia de fibras finas em pacientes portadores de mieloma múltiplo na vigência da doença e pelo uso do bortezomib, não ampliou a investigação através da VFC para verificar a existência de neuropatia autonômica concomitante (GIANNOCCARO et al., 2011).

O mesmo acontece no estudo de Hoeldtke (HOELDTKE; BRYNER; VANDYKE, 2011), ele se restringe aos marcadores bioquímicos e função sudomotora, não menos importante o parassimpático não foi estudado. Restrito a dois testes Ulvi (ULVI et al., 2003) preconiza que se consegue investigar o SNA no portador de lepra, apesar da respiração controlada (arritmia sinusal respiratória) ser um bom índice da atividade do parassimpático, mesmo associado com resposta simpático cutâneo (simpático), há riscos de potenciais limitações.

Borman (2012) afirma que os estudos que avaliaram função do SNA na doença de Behçet (DB) são raros e têm indicado resultados conflitantes com diferentes graus de envolvimento. Porém o autor usa recursos limitados a dois testes: avaliação dos intervalos RR com a respiração controlada (parassimpático) e resposta cutânea simpática para suprimir dúvidas sobre o diagnóstico da disautonomia na DB.

Aydemir et al. (2010) é o único a usar uma bateria de testes autonômico mais abrangente, incluindo as bandas espectrais e reflexo cardiovascular que suscita modificações dos intervalos RR com estímulos padronizados. As medidas espectrais e não espectrais têm correlação entre si, constituindo uma forma de analisar a VFC através de pontos de vista diferentes (HUIKURI et al., 1999).

Ficou demonstrado como VFC ajuda no diagnóstico da neuropatia autonômica, empregando-o em enfermidades diferentes e que, por etiopatogenia diversas e incompreendidas, afetam o sistema nervoso autônomo. Porém alguns autores negligenciaram os recursos, de forma mais ampla, para estudar a VFC. Tal fato perpetua a não aplicação das recomendações padronizadas no estudo da VFC. Reconhecida é a dificuldade para estudar o SNA, portanto os órgãos são como janelas, e uma bateria de testes mais ampla forneceria um panorama mais consistente da função do SNA.

Os demais artigos relatam como as diversas enfermidades podem afetar potencialmente o SNA e como se faz necessário melhorar o conhecimento e aplicação desta ferramenta para diagnósticos mais precoces.

Conclusões:

A VFC é medida pelos índices espectrais e os reflexos cardiovasculares. Contribuíram para o diagnóstico de uma condição que influencia negativamente a qualidade de vida e expõe o indivíduo a um risco maior de complicações cardiovasculares. Mas ainda é esquecida no contexto do diagnóstico da neuropatia autonômica.

Não há um exame padrão para a rotina. Cada autor aparentemente tem a sua rotina particular, o que é legítimo. Porém pode suscitar resultados diferentes, tornando inexecutável julgar qual o método seria mais acurado.

Referências

AUER-GRUMBACH, M. Hereditary sensory neuropathy type I. **Orphanet J Rare Dis.**, England, v. 18, p. 1 - 7, mar. 2008.

AYDEMIR, M. et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Lupus**, England, v.19, n. 3, p. 255-261, mar. 2010.

BIEGSTRATEN, M. et al. Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. **BMC Neurol.**, England, v 7, n. 10, p. 2-9, jun. 2010

BORMAN, P.; TUNCAY, F.; KOCAOGLU, S.; OKUMUS, M.; GÜNGÖR, E.; EKŞIOĞLU, M. The subclinical autonomic dysfunction in patients with Behçet disease: an electrophysiological study. **Clin Rheumatol.**, Germany, v.31, n.1, p.41-47, jan. 2012.

COMPOSTELLA, C.; COMPOSTELLA, L.; D'ELIA, R. Cardiovascular autonomic neuropathy in HIV positive African patients. **Minerva Cardioangiol.**, Italy, v.56, n.4, p.417-428, aug. 2008.

CURTIS, B. M.; O'KEEFE, J. H. J. R. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. **Mayo Clin Proc.**, England, v.77, n.1, p.45-54, jan. 2002.

GIANNOCCARO, M. P. et al. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. **Neurol Sci.**, Italy, v.32, n.2, p. 361-363, apr. 2011.

GUTIERREZ, J. et al. High blood pressure and decreased heart rate variability in the Cuban epidemic neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** England, v.73, n.1, p.71-72, jul. 2002.

[HOELDTKE, R. D.](#); [BRYNER, K. D.](#); [VANDYKE, K.](#) Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. [Clin Auton Res.](#), Germany, v.21, n.1, p. 19-28, feb. 2011.

HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? **J Am Coll Cardiol**, USA, v. 34, n. 7, p. 1878 –1883, dez. 1999.

JUNQUEIRA JR, L. F. Insights into clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop.**, São Paulo, v. 45, n.2, p.243-252, mar. 2012.

LAUER, M. S. Autonomic function and prognosis. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, United States, v.76, n.2, p.18-22, abr. 2009.

[MANDL, T.](#) et al. Autonomic nervous symptoms in primary Sjogren's syndrome. [Rheumatology \(Oxford\)](#), England, v.47, n.6, p.914-919, jun. 2008.

MATSUDA, M. et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. **Eur J eurol.**, England, v.18, n. 4, p. 604-610, apr. 2011.

SINGER, W. et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. **Neurology**, USA, v.62, n.4, p. 612-618, feb. 2004.

STRUHAL, W. et al. G. Acute pandysautonomia--restitutio ad integrum by high prednisolone therapy. **Wien Klin Wochenschr**, Austria, v.123, n. 15-16, p. 508-511, aug. 2011.

[ULVI, H.](#) et al. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. [Acta Neurol Scand.](#), Denmark, v.107, n.1, p.42-49, jan. 2003.

YANG, Y. W. et al. Heart rate variability during hemodialysis and following renal transplantation. **Transplant. Proc.**, New York, v.42, n.5, p. 1637-1640, jun. 2010.

ZYGMUNT, A.; STANCZYK, J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. **Arch Med Sci.**, Poland, v.6, n.1, p.11-18, mar. 2010.

APÊNDICE B

FICHA DE REGISTRO DE DADOS

Faixa etária _____ / N° do exame _____

Dados pessoais:

Nome: _____

Sexo: M () F () Estado Civil: _____ Data de Nasc.: ___/___/___ Idade _____

Profissão: _____ Telefones: _____

Endereço: _____

Teste para avaliação do sistema nervoso autônomo.

<p>1. Levantar (intolerância ortostática) Tontura () Distúrbios visuais () Sensação de desmaio () Fadiga () Palpitações ()</p>	<p>2. Sudomotor Hiper-hidroze () Hipo-hidroze e anidrose ()</p>
<p>3. Genito-urinário Incontinência urinária () Disfunção erétil () Distúrbio da ejaculação () Falta de lubrificação vaginal () Frequência urinária aumentada () Urgência ao urinar ()</p>	<p>4. Gastro-intestinal Diarréia () Constipação () Incontinência fecal () Náuseas () Dificuldade para engolir () Vômitos após se alimentar () Plenitude pós-prandial ()</p>

Elegibilidade (marcar S = Sim ou N = Não): PA no momento da triagem: _____ x _____

Faz uso de medicação anti-neoplásica ()	IAM ()	HAS não controlada () Medicação: _____ _____	Tem marca-passo () É transplantado cardíaco ()
Insuficiência coronariana crônica ()	Etilista crônico ()	Insuficiência Cardíaca ()	Tem alguma doença neurológica diagnosticada ()

1 - Índices da variabilidade da frequência cardíaca em repouso.

Teste em repouso	MBF (Muito baixa frequência)	BF (Baixa frequência)	AF (Alta frequência)
ECG basal em repouso			

2 - Índices dos reflexos cardiovasculares conforme a VFC – dividir o intervalo RR maior pelo intervalo RR menor

Parâmetros	Índices
Respiração controlada	
Manobra de Valsalva	
Ortostatismo – 30:15	

3 – Pressão arterial sistêmica – verificação de hipotensão ortostática

Pressão arterial sistêmica (PAS)	Queda da PA sistólica após três minutos > 20 mmHg
1 - PAS deitado após o registro do ECG basal = _____	
2 – PAS em pé após 3 minutos = _____	

Observações sobre exames de EMG e queixas sensitivas devem ser anotadas atrás.

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PESQUISA ENTREVISTA E AVALIAÇÃO

Caro (a) Senhor (a): Convido o Sr (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: UMA JANELA PARA O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O OBJETIVO:

O objetivo principal desta pesquisa é estudar a variabilidade da frequência cardíaca em sujeitos adultos e idosos normais e com patologias do sistema nervoso central e periférico.

Para isto será necessária a realização de um eletrocardiograma (conhecido popularmente como “eletro”) e de algumas perguntas e testes que ajudarão a estudar o funcionamento da parte elétrica do seu coração.

A JUSTIFICATIVA:

Esses testes são simples, indolores (não produz dor) de baixo custo (barato) e não invasivos (não penetra na pele). Através deste estudo poderemos contribuir para um maior conhecimento sobre o funcionamento do coração em pessoas com e sem doenças.

OS PROCEDIMENTOS:

Inicialmente você passará por uma entrevista composta por perguntas e por um exame clínico (ficha de registro de dados). Em seguida você será colocado em um ambiente tranquilo a uma temperatura agradável (23 graus Celsius). Ficará deitado em decúbito dorsal.

Serão colocados três eletrodos no seu tórax. Você ficará calmo até a estabilização da frequência cardíaca. Depois de cinco minutos estará pronto seu “eletro” de repouso. Em seguida, antes de você se levantar da maca, vamos verificar a sua pressão arterial. Depois será solicitada a você a realização de algumas manobras respiratórias.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

Este estudo proporcionará a você (voluntário) benefícios diretos e indiretos de curto e longo prazo. Como benefício indireto, em longo prazo, estará contribuindo para um melhor entendimento da VFC em sujeitos sem doença e com doença.

Ainda como benefício indireto em longo prazo, este estudo poderá contribuir para o incremento deste teste como rotina para triagem de disfunções do sistema nervoso autônomo. Como benefício direto para você será gerado um laudo que deverá ser entregue ao seu médico acompanhante. Com isso estaremos contribuindo com uma melhora na qualidade da assistência e revertendo de forma imediata o resultado do teste em seu benefício.

Quanto aos desconfortos e riscos previstos para esta pesquisa é necessário que você se disponha a realizar os testes e responder a perguntas pessoais. O procedimento completo deverá ter uma duração, em média, de uma hora, podendo gerar certo cansaço.

Entretanto a fim de minimizar essas questões uma sala com maca será especialmente preparada para realização dos testes. Você ficará nesta sala somente com o pesquisador responsável o que garante a sua privacidade e o sigilo dos seus resultados. Você poderá realizar pausas e descansar caso necessite. Os testes não são dolorosos nem invasivos, sendo assim bastante vantajoso.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

O voluntário não terá ônus financeiro e o orçamento previsto para o desenvolvimento da pesquisa será de total responsabilidade do pesquisador responsável. Também não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Informo que o Sr (a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se tiver alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, situado na Avenida Estrada do Arraial, Recife-PE, CEP: 52051 - 380. Tel.: (081) 3184 – 1600. Ou ainda poderá se comunicar com a pesquisadora responsável:

- José Sérgio Tomaz de Souza, Médico neurologista, portador do CRM 16377, CPF: 23093897491; RG: 430367 – SSP- RN, residindo na Rua das Gildo Neto, nº 125, Tamarineira, Recife-PE, cujo telefone de contato é (081) 9922-8889.

Também é garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

O Sr (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, e caso seja solicitado, daremos todas as informações que solicitar.

Comprometemo-nos a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação. Os dados do procedimento serão tratados de forma a garantir o sigilo da sua identidade.

Anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

DECLARAÇÃO DO VOLUNTÁRIO:

Acredito ter sido suficientemente informado à respeito do que li ou do que foi lido para mim, descrevendo o estudo: VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: UMA JANELA PARA O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Ficaram claros quais são os propósitos, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, benefícios e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Estou ciente de que minha identificação ficará reservada.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Voluntário:

Pesquisador; Jose Sérgio Tomaz de Souza - Fone: (081) 9922 8889. E-mail: josesergiotomazdesouza@gmail.com

Testemunha

Testemunha

Recife, ____ de _____ de 20__