

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia

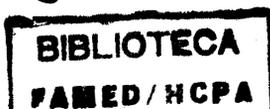
***VALIDAÇÃO EXPERIMENTAL DOS ÍNDICES DA
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA ATRAVÉS
DE BLOQUEIO AUTONÔMICO FARMACOLÓGICO***

Dissertação de Mestrado

Autora: Carísi Anne Polanczyk
Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre, maio de 1996

T-1132



*Dedico este trabalho aos meus pais João e Rejane,
fonte inesgotável de apoio, compreensão e afeto.*

Ao Luis Eduardo, com amor.

Agradecimentos

A vida é feita de momentos de alegrias, tristezas, conquistas e perdas. Este é um momento de vitória. Para vivê-lo devo muito a muitas pessoas e instituições. Não importa a ordem de enunciá-los, a existência de todos foi imprescindível para a conclusão deste trabalho.

Ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob coordenação do Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, pela oportunidade de concluir a Residência Médica e o Curso de Mestrado em Cardiologia simultaneamente.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, chefiado de forma eficiente pelo Prof. Dr. Alcidez Zago.

Ao grupo de enfermagem da Unidade de Hemodinâmica, na pessoa da Enf. Ilza Helena, o meu agradecimento. O incentivo e o auxílio de toda equipe foi importante para a condução deste trabalho. Aos menores gestos, os meus sinceros reconhecimentos.

Aos colegas e amigos da Unidade de Métodos Não-Invasivos, pela cooperação e atenção durante a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, por acreditar em mim, pelos ensinamentos científicos, clínicos, acadêmicos e pessoais dispendidos durante toda a minha formação na graduação, residência e pós-graduação.

Ao Dr. Ruy S. Moraes, origem de tudo... Obrigado por compartilhar os seus conhecimentos, pelo impulso durante todos estes anos, pela amizade que tornou esta etapa mais fácil.

Ao Físico Elton L. Ferlin, chefe da Unidade de Engenharia Biomédica, por sua paciência inesgotável mas acima de tudo pela capacidade profissional extradionária, que decodifica o nosso trabalho.

A acadêmica Cristina Leite, bolsista de iniciação científica, pela presença constante, eficiência e organização. Desejo que esta pesquisa tenha acrescentado algo na sua formação profissional. Boa sorte.

Ao meu irmão Carlos Alexandre, que me socorreu em todos os momentos difíceis, se não fosse pelo seu apoio com certeza este trabalho teria sido mais árduo. Desejo toda a felicidade para o futuro e que possas contar com alguém como eu pude.

Aos onze colegas que concordaram em participar deste estudo, especialmente ao M., P., F., E., M., C. que conseguiram terminar a árdua tarefa. Espero que além do cansaço, boca seca, calor.. vocês tenham levado um aprendizado para a vida acadêmica. Muito obrigado.

Ao Luis Eduardo pela presença incansável, apoio, compreensão e afeto o meu mais sincero agradecimento.

Aos meus pais João e Rejane por compartilhar comigo os momentos de alegria, tristeza, conquistas e perdas no decorrer desta dissertação.

Índice Remissivo

Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Revisão da Literatura	
Controle Autônomo da Frequência Cardíaca.....	12
Testes Autônomos Cardiovasculares.....	16
Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	17
Índices no Domínio da Frequência.....	17
Índices no Domínio do Tempo.....	27
Variabilidade da Frequência Cardíaca e Exercício.....	34
Bloqueio Autônomo Farmacológico.....	38
Controle Autônomo da Frequência Cardíaca: Modelos Matemáticos...41	
Objetivos.....	43
Metodologia.....	44
Resultados.....	50
Discussão.....	66
Conclusões.....	80
Bibliografia.....	81
Anexo.....	90

*VALIDAÇÃO EXPERIMENTAL DOS ÍNDICES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
ATRAVÉS DE BLOQUEIO AUTÔNOMICO FARMACOLÓGICO*

Dissertação de Mestrado em Medicina: Cardiologia - UFRGS

Autora: Carisi Anne Polanczyk

Resumo

Introdução. Os índices da variabilidade da frequência cardíaca vêm sendo utilizados para representar o balanço simpato-vagal. Entretanto, não existem experimentos que avaliaram os mecanismos fisiológicos dos índices no domínio do tempo utilizando bloqueio farmacológico, em situações de predomínio vagal e estimulação simpática. A análise espectral da frequência cardíaca é utilizada para quantificar a modulação autonômica nas mais diversas situações, mas os dados obtidos durante o exercício têm sido discordantes e inconsistentes.

Objetivos. 1. Testar a hipótese que os índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo não são influenciados pelo tônus simpático. 2. Avaliar o significado dos componentes da análise espectral da frequência cardíaca em repouso e durante exercício moderado, através de bloqueio farmacológico.

Métodos. Foram estudados 6 indivíduos normais (23 ± 3 anos), do sexo masculino, submetidos à infusão endovenosa de cloridrato de propranolol (0,2 mg/kg), sulfato de atropina (0,04 mg/kg), propranolol mais atropina e placebo em dias diferentes. A gravação do ECG foi realizada durante o protocolo de uma hora, que compreendia 40 minutos em repouso, seguidos de 20 minutos de exercício em cicloergômetro a 70% da carga máxima previamente determinada. Foram calculados os índices RRmed, SDNN, SDNNi, SDANN, PNN50 e rMSSD. Baseado no modelo de Rosenblueth e Simeone, foi estimado o percentual de efeito simpático e vagal em cada índice. Também foi realizada a análise espectral durante o período de repouso e de exercício.

Resultados. O bloqueio simpático com propranolol não demonstrou nenhum efeito significativo nos índices do domínio do tempo. A infusão de atropina e o bloqueio total diminuíram todos os índices avaliados quando comparados com placebo e propranolol (ANOVA $p < 0,01$). Não houve diferença entre o efeito do bloqueio autonômico total e bloqueio vagal isolado. O tônus vagal obtido pelo modelo de Rosenblueth e Simeone foi mais intenso e significativo que o tônus simpático para todos os índices. Durante o exercício, observou-se uma diminuição de todas as potências do espectro e o bloqueio farmacológico parcial e total não alterou os componentes espectrais avaliados durante o exercício. A relação baixa/alta frequência, descrita como marcador de estimulação simpática, não se modificou no exercício com as intervenções, nem quando comparada à obtida em repouso. O bloqueio parassimpático e o bloqueio total reduziram os componentes de alta e baixa frequência apenas no repouso.

Conclusões. Os índices no domínio do tempo não são influenciados pelo tônus simpático, sendo predominantemente influenciados pelo tônus vagal em diferentes intensidades. A análise espectral da frequência cardíaca não é um método adequado para avaliar tônus autonômico durante exercício moderado a intenso.

Abstract

Background. Heart rate variability (HRV) is evolving as a non-invasive measure of sympatho-vagal balance. However, there has been no reports on the physiological representation of time domain indices using autonomic blockade. Spectral analysis has been used to quantify autonomic modulation in several conditions, although data acquired during exercise has produced inconsistent results.

Objectives. 1. To evaluate the sympathetic representation of time domain indices of HRV. 2. To study spectral analysis during rest and exercise using autonomic blockade, to test the hypothesis that this is not an adequate method to measure autonomic modulation.

Methods. Six normal individuals (23 ± 2 yrs), males, were submitted to a protocol during 1 hour, including 40 minutes of rest and 20 minutes of moderate exercise on a cycloergometer (70% of the maximum workload) in 4 separate days. For each day, the subjects were randomly assigned to propranolol (0,2 mg/kg), atropine (0,04 mg/kg), propranolol plus atropine and placebo infusions. The EKG was recorded during 1 hour and time domain indices RRmed, SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD and PNN50 were calculated. Spectral analysis was performed during the rest and exercise periods.

Results. Sympathetic blockade did not change any time domain index. Atropine and propranolol plus atropine decreased significantly all indices compared with propranolol and placebo infusions (ANOVA $p < 0,05$). There was no difference between vagal blockade and complete autonomic blockade in time domain indices. All indices showed to be strongly modulated by vagal activity. During exercise the absolute power of all spectral components decreased. Partial or complete blockade did not change spectral components. Low to high frequency relation, used as a marker of sympathetic activity, neither alter with exercise nor with drug infusions. Parasympathetic blockade and complete autonomic blockade decreased low and high frequency components only in the rest period.

Conclusions. Time domain indices are not influenced by sympathetic activity and express vagal modulation in different intensities. Spectral analysis of heart rate is unable to provide an adequate measurement of autonomic control during dynamic exercise.

Introdução

Diversas doenças cardiovasculares sofrem influência marcante do sistema nervoso autônomo. Muitos esforços têm sido feitos para entender melhor o papel das alterações autonômicas, no sentido de prevenir complicações e melhorar o prognóstico destas doenças.

Desde as primeiras descrições sobre a variabilidade da frequência cardíaca até a explosão de estudos avaliando esta representação fisiológica do sistema nervoso autônomo, algumas décadas se passaram. Em 1975, Katona e col.¹ encontraram uma forte correlação entre a variação dos intervalos RR e o controle parassimpático da frequência cardíaca em cães, indicando que a variação dos intervalos RR poderia ser utilizada como um índice quantitativo não-invasivo do sistema nervoso autônomo. Fouad e col.², em um estudo em humanos, também encontraram uma forte correlação entre um índice da variação dos intervalos RR com o controle parassimpático da frequência cardíaca.

O maior interesse nesta área surgiu a partir de estudos clínicos. Ainda na década de 70, foi relatada a importância da variabilidade normal da frequência cardíaca fetal, sendo até hoje utilizada como critério sensível de sofrimento fetal³. Em crianças, foi relacionado, posteriormente, uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca com a síndrome da morte súbita⁴. Um dos primeiros estudos relacionando morte e variabilidade da frequência cardíaca em pacientes cardiopatas foi descrito por Wolf e col.⁵. Após este achado, numerosas outras evidências significativas relacionando sistema nervoso autônomo e mortalidade cardiovascular foram descritas na literatura^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}. Experimentos em animais e humanos relacionaram um maior risco de mortalidade e

uma maior propensão a arritmias sinais de aumento do tônus simpático ou diminuição do tônus parassimpático ^{13,14}. Do ponto de vista fisiológico e clínico, tornou-se imprescindível a busca de marcadores quantitativos e qualitativos da modulação autonômica ^{15, 16}.

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca batimento a batimento, decorrente da adaptação do sistema cardiovascular aos mais diversos desafios, veio ao encontro desta necessidade, buscando o entendimento das influências do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinusal. O crescente número de pesquisas nesta área, nas últimas duas décadas, ocorreu, provavelmente, pela relativa simplicidade das técnicas e dos recursos necessários para sua implementação, pela sua segurança e pelos excelentes resultados obtidos. Entretanto, apesar dos muitos programas automatizados disponíveis para mensurar a variabilidade da frequência cardíaca, o significado dos mais diversos parâmetros é mais complexo do que parece, fazendo-se necessários mais estudos para sua correta interpretação. Além disso, o potencial de erro capaz de gerar conclusões incorretas e extrapolações excessivas e infundadas deve ser ressaltado e avaliado nesta fase do conhecimento científico.

A análise espectral da frequência cardíaca tem fornecido informações qualitativas sobre a variabilidade da frequência cardíaca ¹⁶. Esta metodologia permite separar os diferentes espectros de frequência que compõem a série temporal de intervalos RR. De relevância no estudo da variabilidade da frequência cardíaca são identificados componentes de muito baixa frequência (<0,04 Hz), baixa frequência (0,04-0,15 Hz) e alta frequência (0,15-0,50 Hz). Estudos em animais e humanos, utilizando as mais diversas técnicas, demonstraram que o componente de alta frequência está relacionado à eferência vagal e o componente de baixa frequência para alguns autores representa um

marcador de modulação simpática e para outros é influenciado pelo sistema simpático e parassimpático. O componente de muito baixa frequência é ainda pouco compreendido ^{17,}

¹⁸

Diversas discrepâncias têm sido relatadas com os achados da análise espectral no exercício. Alguns autores observaram uma diminuição do componente de baixa frequência e da relação baixa/alta frequência ^{19, 20}, outros um aumento da baixa frequência normalizada e da relação baixa/alta frequência ²¹, todos inferindo que esses índices refletem o tônus simpático. Permanece a dúvida se essas divergências são devido às diferentes metodologias empregadas, às cargas e os tipos de protocolos realizados ou se a análise espectral dos intervalos RR durante exercício moderado a intenso não é confiável e reprodutível para ser utilizada como medida de modulação autonômica, nesta situação. A análise espectral ainda não foi estudada com bloqueio farmacológico parcial e completo durante exercício dinâmico constante.

Os índices no domínio do tempo são as medidas da variabilidade da frequência cardíaca mais fáceis de serem obtidas. Embora amplamente estudados e com aplicabilidade clínica eminente para estratificação de risco pós-infarto do miocárdio e no diagnóstico precoce da neuropatia diabética ²², não foi ainda avaliada a sua representação fisiológica do sistema nervoso autônomo. A maior parte do conhecimento sobre os índices no domínio do tempo provém de inferências estatísticas (correlações) com os índices no domínio da frequência ^{23, 24}. Até o presente, não se pode distinguir quando as alterações totais da variabilidade da frequência cardíaca, medidas pelos índices no domínio do tempo, são devido a um aumento do tônus simpático ou a uma retirada do tônus vagal. A maioria dos índices mostrou forte correlação com tônus vagal nas 24 horas do dia, mas os índices são às vezes descritos e utilizados como marcadores da

modulação simpato-vagal. Se desconhece qual o efeito da estimulação simpática nestes índices, quando os mesmos são calculados em conjunto com períodos de predomínio vagal.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo quantificar o papel relativo da influência simpática e parassimpática nos índices no domínio do tempo para testar a hipótese se os mesmos seriam ou não influenciados pela atividade simpática, sendo representação incontestável da modulação vagal. Utilizando um protocolo de repouso e exercício submáximo, este experimento procurou estudar a representação das respostas autonômicas durante o exercício na análise espectral da frequência cardíaca. E, através de bloqueio farmacológico, buscou demonstrar se a análise espectral da frequência cardíaca pode ser utilizada como uma metodologia para avaliar o comportamento autonômico durante o exercício.

Revisão da Literatura

1. Controle Autônômico da Frequência Cardíaca

Para o sistema cardiovascular manter sua regulação e controle intactos, um mecanismo de ajuste particularmente eficiente em manter os níveis de pressão arterial e volume circulante central em uma faixa de estreita de variação é exercido através do controle da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e do tônus vascular. Assim, as flutuações espontâneas da frequência cardíaca e da pressão arterial refletem as interações dos estímulos no sistema cardiovascular e a resposta a estes mecanismos regulatórios. A regulação nervosa da função circulatória é principalmente efetuada através da interrelação das eferências simpáticas e vagais. Por exemplo, uma diminuição da pressão arterial, causada por vasodilatação periférica, altera o disparo das fibras dos barorreceptores arteriais, os quais desinibem a ação simpática sobre o coração e reduzem o tônus vagal, aumentando a frequência cardíaca ^{25,26}. A análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial pode fornecer informações quantitativas específicas sobre a modulação cardíaca do vago e do simpático e da ativação do sistema nervoso periférico simpático. Embora as flutuações da frequência cardíaca e da pressão arterial ao nível da frequência respiratória e em frequências mais baixas (<0,15Hz) tenham sido reconhecidas antes do século 20, apenas recentemente estes achados foram quantificados, avaliados e descritos ²⁷.

As alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca não ocorrem somente como consequência de estímulos intensos ou como resposta ao desequilíbrio hemodinâmico. Observando-se um eletrocardiograma normal, em ritmo sinusal, a medida

entre os intervalos RR oscila bastante ao longo do tempo. Estas flutuações das variações dos intervalos RR possuem características específicas que auxiliam no estudo do sistema nervoso autônomo. Essas oscilações apresentam dois componentes distintos: um de alta frequência ($>0,15$ Hz), facilmente identificado como arritmia sinusal respiratória, mediado exclusivamente pelo sistema nervoso parassimpático e um de baixa frequência ($<0,15$ Hz), com ciclos que duram pelo menos 6 segundos e que é mediado pelos dois ramos do sistema nervoso autônomo. As flutuações em frequências menores que $0,03$ Hz também podem ser mediadas pelos níveis plasmáticos de neurohormônios ²⁷.

O controle *parassimpático* da frequência cardíaca depende do grau de influência que a ventilação exerce sobre a mesma, sendo definida, em sua maior parte, pela fase e frequência respiratória, pelo volume de ar corrente e pela idade do paciente ²⁸. O aumento da frequência respiratória causa um prolongamento dos intervalos RR. O aumento do volume de ar corrente também gera um aumento da arritmia sinusal respiratória, mas este não é proporcional: um incremento de 50% do volume minuto aumenta em 15% a variabilidade dos intervalos RR ²⁹. Vários mecanismos foram propostos para explicar a modulação da frequência cardíaca pela respiração e, embora o controle através dos barorreflexos e da frequência respiratória tenha demonstrado alguns resultados positivos, sua ausência não altera a eferência vagal. A ação do centro respiratório no sistema nervoso central influenciando a atividade autonômica parece ser o fator primordial na mediação da arritmia sinusal respiratória ³⁰. A variabilidade da frequência cardíaca diminui com o aumento da idade, especialmente a arritmia sinusal respiratória. Este declínio começa na infância a partir dos 10 anos e se pronuncia após os 35 anos de idade

O sistema nervoso *simpático* modula a atividade vasomotora e a frequência cardíaca, gerando oscilações de baixa frequência (6 a 10 ciclos por minuto), conhecidas como ondas de Mayer. Estas oscilações, observadas nos traçados da pressão arterial e da frequência cardíaca, não são relacionadas com a atividade respiratória e são mediadas pelo reflexo barorreceptor^{33,34}.

Vários são os fatores que determinam as eferências simpáticas e parassimpáticas sobre o nó sinusal, como o estiramento das fibras nervosas aferentes cardíacas e pulmonares durante os ciclos cardíaco e respiratório, mecanismos centrais corticais envolvendo emoções, variações cíclicas da pressão arterial (reflexo barorreceptor), entre outros. Através de vias aferentes, estas informações atingem o sistema nervoso central, são moduladas e voltam ao coração através de fibras eferentes vagais e simpáticas (Figura 1A). Sabe-se ainda que o estímulo eferente parassimpático é transmitido quase sem retardo através do nó sinusal e o estímulo eferente simpático sofre retardo apreciável^{27,35}. Dessa desigualdade entre as velocidades de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas resultam as diferenças na frequência de modulação desses dois sistemas no nó sinusal (Figura 1B). Este modelo proposto, sugerindo que a frequência cardíaca resultante é a integração linear dos dois estímulos autonômicos, não é realístico para grandes flutuações, mas pode ser considerado quando variações fisiológicas estão atuando ao redor de uma média. Esta assertiva pode não ser válida em experimentos não fisiológicos ou com grandes variações de estímulos.

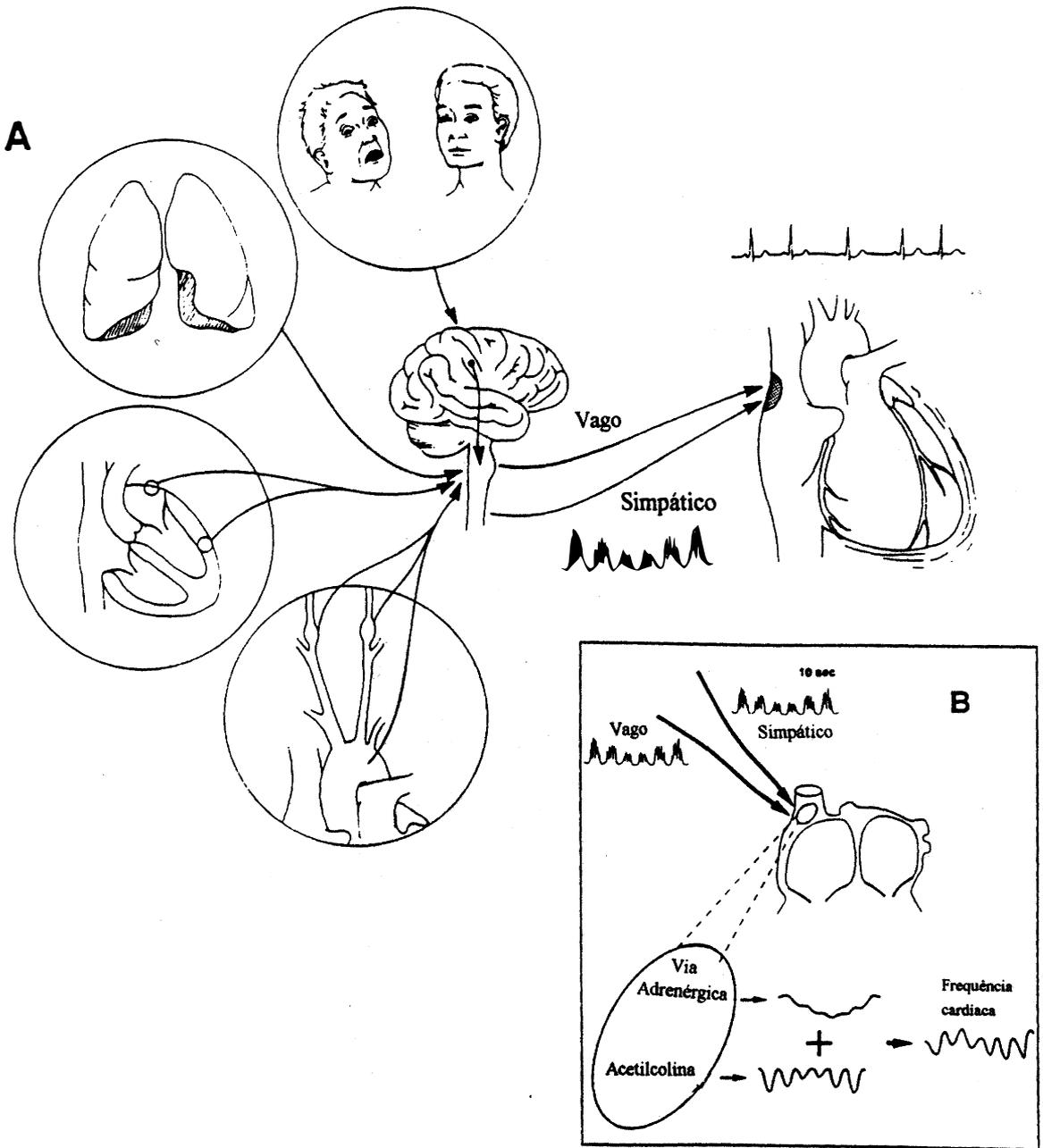


Figura 1A. Representação esquemática de alguns estímulos sobre o sistema nervoso central, resultando em eferências dos sistemas simpático e parassimpático no nó sinusal. Figura 1B. A frequência cardíaca resultante da interação entre a modulação dos dois ramos autonômicos. Modificado de Saul JP, 1990 ²⁷.

2. Testes Autonômicos Cardiovasculares

O interesse no papel do sistema nervoso autônomo tem crescido muito, não só do ponto de vista fisiológico, mas também pela sua relevância clínica. Diversas doenças estão relacionadas com disfunção autonômica e, nas últimas décadas, tem sido descrita uma relação independente deste achado com morte súbita em pacientes pós-infarto do miocárdio ^{5,6}, com insuficiência cardíaca ⁹, diabete mérito ³⁶ e doença de Chagas ³⁷.

Na prática, a modulação autonômica tem sido avaliada por diversas metodologias baseadas no comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca a diferentes estímulos como a respiração, o exercício físico e as mudanças posturais. Entre as técnicas utilizadas, podemos citar a manobra de Valsalva, teste de inclinação, mensuração da arritmia sinusal respiratória, teste de estresse mental, teste de exposição ao frio, resposta ao exercício estático e dinâmico, análise espectral, análise da variabilidade da frequência cardíaca e manipulações com drogas ^{15, 16}. Recentemente, Araújo e col. ^{38, 39} desenvolveram uma metodologia simples, de fácil execução que avalia a resposta da frequência cardíaca no início do exercício dinâmico de curta duração. Este protocolo, conhecido como teste de 4 segundos, foi validado com bloqueio farmacológico e mostrou ser um teste de mensuração da atividade vagal.

Quando são utilizados testes para avaliação do sistema nervoso autônomo é importante considerar os conhecimentos e as informações disponíveis de cada um, bem como suas limitações. É fácil de entender porque tantos testes são utilizados e vêm sendo estudados para analisar a função autonômica. Muitos deles apresentam requisitos básicos (sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade) muito bons, mas não são práticos e

apresentam várias restrições. Por outro lado, outros testes são práticos, fáceis de serem executados, mas são pouco sensíveis ou específicos. Ainda se buscam métodos que sejam factíveis e estejam o mais próximo possível de aferir a condição real.

3. Variabilidade da Frequência Cardíaca: métodos de análise

Do ponto de vista metodológico, a variação entre os intervalos RR tem sido estudada basicamente por métodos no *domínio da frequência* e métodos no *domínio do tempo*, utilizando-se o registro eletrocardiográfico por períodos extremamente variáveis (tão curtos como alguns segundos, e tão longos como todas as 24 horas do dia).

3.1. Índices no Domínio da Frequência

A análise no *domínio da frequência* se refere ao estudo dos componentes de frequência que compõe a série temporal derivadas do eletrocardiograma em um período definido, e que pode ser feito de forma adequada pela análise espectral da frequência cardíaca. Este método fornece informações sobre a variância da frequência cardíaca resultante de oscilações periódicas em várias frequências. Na Figura 2 está ilustrado uma análise hipotética no domínio da frequência resultante da variabilidade de três frequências. Na parte superior da figura observa-se uma oscilação rápida de 15 ciclos/minuto (0,25 Hz), uma lenta de 6 ciclos/minuto (0,1 Hz) e uma muito lenta de 1 ciclo/minuto (0,016 Hz). No meio está representado a combinação desses sinais e na parte inferior o resultado da análise espectral.

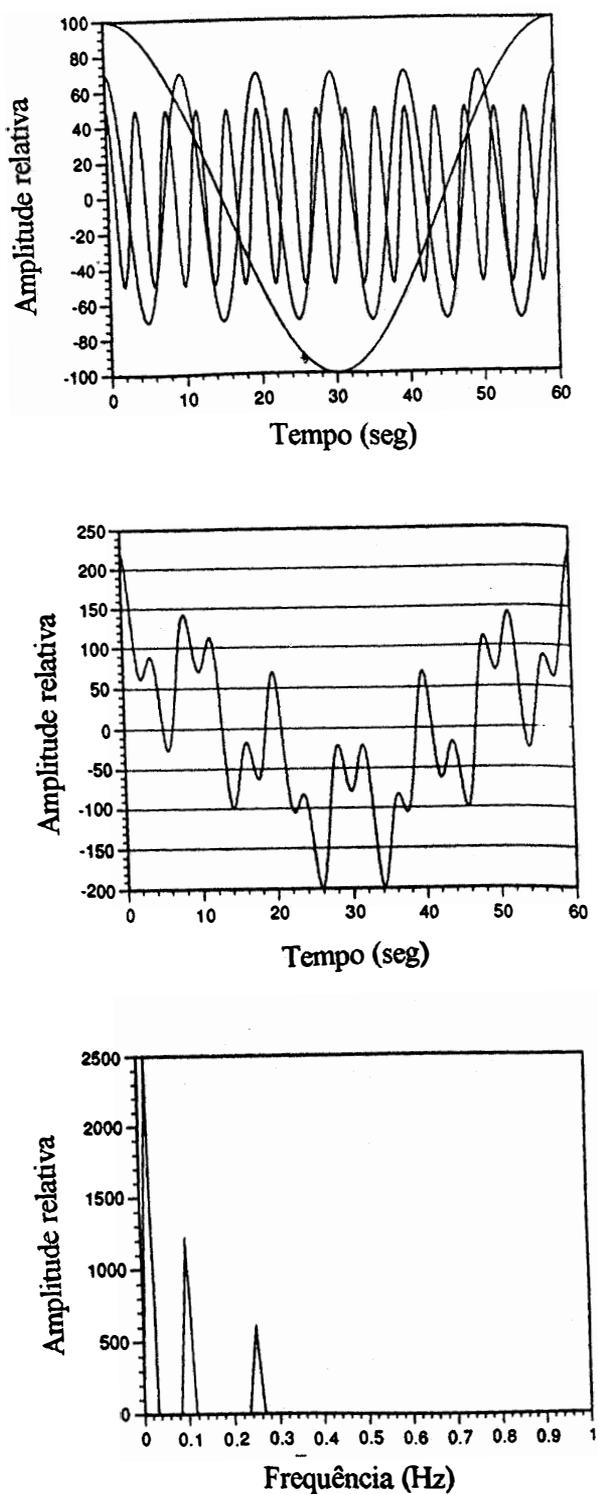


Figura 2. Superior: representação de um sinal com três frequências em padrão sinusoidal: 1 ciclo/min, 6 ciclos/min e 15 ciclos/min. Meio: as três frequências combinadas em um sinal. Inferior: análise espectral do sinal. Modificado de Stein e col., 1994⁴⁰.

A partir da série temporal se aplica um procedimento matemático, como a transformação rápida de Fourier, que separa os diferentes espectros de frequência. A sua representação se faz em uma curva, na qual a amplitude é expressa como Densidade da Potência Espectral (PSD), medidos em milisegundos ao quadrado (ms^2). Existem basicamente quatro faixas de frequência relevantes ao estudo da variabilidade da frequência cardíaca: (1) frequências ultra-baixas (oscilações $< 0,0033$ Hz), (2) frequências muito baixas (oscilações entre $0,003$ e $0,04$ Hz), (3) frequências baixas (oscilações entre $0,04$ e $0,15$ Hz) e (4) frequências altas (oscilações entre $0,15$ e $0,50$ Hz) (Tabela 1). A potência total representa toda a variância do sinal e é o somatório das quatro frequências⁴⁰. A contribuição de cada frequência no total do espectro pode ser medido através da normalização dos componentes de frequência. Por exemplo: alta frequência normalizada = [potência da alta frequência/(potência total - componentes inferiores ao de muito baixa frequência)]. O comportamento dessas variáveis em resposta às diversas situações que visam estimular ou abolir as vias autonômicas tem auxiliado de forma importante no entendimento do sistema nervoso autônomo.

Tabela 1. Definição dos índices no domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca.

Índices	Frequência	Ciclos/min	Percentual da PT
Ultra baixa(UBF)	$< 0,0033$ Hz	1 ciclo/24h a 0,2 ciclo/min	$82 \pm 8 \%$
Muito baixa (MBF)	$0,0033-0,04$ Hz	0,2 a 2,4 ciclos/min	$12 \pm 6 \%$
Baixa (BF)	$0,04-0,15$ Hz	2,4 a 9 ciclos/min	$4 \pm 3 \%$
Alta (AF)	$0,15-0,50$ Hz	9 a 24 ciclos/min	$2 \pm 2 \%$
Potência Total (PT)	até $0,50$ Hz	1 ciclo/24h a 24h/ciclo	

Algumas considerações são importantes no estudo da análise espectral para a correta interpretação de seus resultados. A qualidade do espectro da frequência é criticamente dependente da qualidade do sinal obtido. Usualmente, uma seqüência de intervalos RR é obtida a partir da gravação de um eletrocardiograma. É importante que os complexos QRS sejam classificados corretamente e as extra-sístoles supra-ventriculares e ventriculares identificadas e excluídas. Os artefatos causados por distorções do sistema de gravação podem também, se não identificados e corrigidos, causar alterações significativas nos resultados. Os modelos matemáticos utilizados na análise de séries temporais partem do pressuposto que os dados sejam periódicos e estáveis, ou seja, não apresentem perda de estacionaridade. Entretanto, esta situação praticamente não existe em modelos vivos, pois a média da frequência cardíaca não é constante. Por outro lado, na maioria das vezes essas alterações usualmente são lentas e não afetam os resultados. Em situações onde se espera oscilações bruscas da frequência (perda de estacionaridade) é importante que esta tendência seja identificada e removida antes da análise no domínio da frequência ⁴¹. Para atribuir-se individualmente os componentes espectrais a mecanismos fisiológicos bem definidos, a modulação da frequência cardíaca por tais mecanismos não deve modificar durante a aquisição da série temporal.

Diferentes metodologias são utilizadas para se obter análise espectral de uma série temporal. As mais utilizadas são a transformação rápida de Fourier e a análise auto-regressiva paramétrica. Cada uma apresenta peculiaridades e pode ser escolhida para determinadas situações. A análise auto-regressiva por exemplo, pode ser a mais adequada para curtos períodos de tempo. Entretanto, a maioria dos autores concorda que um

método não é superior ao outro, e os resultados obtidos com um modelo são semelhantes e podem ser extrapolados para o outro ^{41, 42}.

Experimentos utilizando bloqueio farmacológico do sistema nervoso simpático e parassimpático no nó sinusal demonstraram que virtualmente todas as flutuações da frequência cardíaca maiores que 0,03 Hz são causadas por diferentes níveis de atividade eferente destes impulsos e mostraram que cada ramo do sistema nervoso autônomo medeia as flutuações da frequência cardíaca em diferentes faixas de frequência ²⁷.

3.1.1. Estudos sobre a análise espectral com o uso de bloqueio autonômico

Diversos estudos avaliaram a influência dos ramos do sistema nervoso autônomo na análise espectral da frequência cardíaca através de estimulação direta ou bloqueio dos componentes simpático e parassimpático. Akselrod e col. estudaram cães em situação basal e submetidos a bloqueio farmacológico com glicopirrolato e propranolol, sendo um dos pioneiros a demonstrar que (1) o bloqueio parassimpático abole os picos de alta e média frequência da análise espectral da frequência cardíaca, (2) o pico de baixa frequência é mediado pelo sistema simpático e parassimpático e (3) todas as flutuações são abolidas com o bloqueio autonômico total ⁴³. Randall e col. estudaram cães submetidos à parassimpatectomia seletiva do nó sinusal e encontraram os mesmos achados. Os resultados mostram que a vagotomia ou bloqueio com atropina significativamente diminui o pico de alta frequência e que o bloqueio β -adrenérgico diminui o pico de baixa frequência em situações de repouso ⁴⁴. O estímulo na faixa de alta frequência é atribuído à arritmia respiratória mediada pelo vago ^{1, 2}. Resultados semelhantes também foram descritos em ratos por Japundzic e col. ⁴⁵.

Existe uma certa discordância na literatura em relação ao componente de baixa frequência. Em um estudo, Pomeraz e col. mostraram que a infusão de atropina em pacientes na posição supina, em ventilação controlada, foi capaz de reduzir o componente de baixa frequência em 84%, sugerindo que, nesta situação, este componente é mediado predominantemente pelo vago ⁴⁶.

Os primeiros a descreverem o papel relativo das atividades vagais e simpáticas na variabilidade da frequência cardíaca em diversas situações de controle autonômico foram Pagani e col. em 1985 ³⁴. Eles estudaram indivíduos normais em repouso na posição supina, durante ventilação controlada em posição supina e em ortostatismo, com estimulação simpática (através do ortostatismo) e sob bloqueio farmacológico com β -bloqueador. A mudança da posição supina para ortostática reflexamente diminuiu o componente de alta frequência normalizado e aumentou o componente de baixa frequência normalizado e a relação baixa/alta frequência (BF/AF) (~5,8 vezes). No bloqueio agudo com propranolol o aumento do componente de baixa frequência e da relação BF/AF ao ortostatismo foi atenuado, mas ainda significativo quando comparado com repouso. O bloqueio crônico com propranolol causou uma diminuição significativa da relação BF/AF, que não se alterou com a mudança para posição ortostática. Foi também avaliado o efeito da respiração em 16 indivíduos, comparando os dados de repouso com ventilação controlada em 20 movimentos/minuto. Os autores mostraram um desvio do componente de alta frequência para frequências mais altas (0,33 Hz), aumento de seu valor normalizado e diminuição da baixa frequência normalizada. Neste trabalho os autores introduziram na literatura o conceito que as alterações da razão BF/AF são marcadores do equilíbrio simpato-vagal e que o componente de baixa frequência é modulado pelo tônus simpático ^{28, 34}.

3.1.2. Estudos sobre análise espectral da frequência cardíaca com outras metodologias

Além dos estudos com desnervação e bloqueio, o efeito do sistema nervoso parassimpático na variabilidade da frequência cardíaca foi avaliado através da sua estimulação com escopolamina transdérmica. Esta droga, semelhante à atropina, age como um agente vagolítico periférico em altas doses mas exerce um efeito oposto em baixas doses. Vybiral e col., avaliaram o efeito da escopolamina transdérmica em baixas doses em 32 indivíduos normais nos índices da análise espectral e na média dos intervalos RR. Os resultados mostraram um aumento de 19% do RR médio, 86% da potência absoluta no pico de 0,1 Hz e um incremento de 251% na potência de 0,25 Hz. Embora significativas, as alterações na média dos intervalos RR não se compararam com a magnitude dos demais achados. Eles concluem que, comparados com os índices do domínio do tempo, os índices da frequência são mais sensíveis na detecção de alterações do tônus cardíaco parassimpático ⁴⁷. É importante ressaltar que os dados foram obtidos em curtos períodos de tempo (5-7 minutos), com ventilação controlada e sem perda de estacionaridade.

Rimoldi e col. relataram o efeito da estimulação simpática induzido com infusão de nitroglicerina, oclusão coronária aguda e exercício em animais, e mostraram uma diminuição significativa do tônus vagal (diminuição do componente de alta frequência) e um aumento do componente de baixa frequência. Os autores sugerem que independentemente do mecanismo barorreflexo, o aumento da baixa frequência é um marcador geral de estimulação simpática ⁴⁸. Corroborando com estes achados, Inoue e col. observaram que, em pacientes tetraplégicos, o componente de baixa frequência estava ausente e o de alta frequência preservado. Estes resultados foram atribuídos à

interrupção das vias medulares conectando centro supramedulares com a eferência simpática periférica ⁴⁹.

A resposta da análise espectral ao ortostatismo passivo também foi utilizada como uma forma de entender as alterações do tônus simpático e vagal. A maior parte dos experimentos que avaliaram esta técnica encontraram uma diminuição do componente de alta frequência e um incremento ou não modificação do componente de baixa frequência com o teste de inclinação a 70° ^{46, 50}. Entretanto, estes achados não foram demonstrados por outros autores ⁵¹.

Bloomfield e col., procurando caracterizar as alterações que ocorrem no sistema nervoso autônomo durante o ortostatismo, compararam o teste de inclinação com a infusão de isoproterenol em baixas e altas doses. Ambas situações sabidamente de retirada do tônus vagal e/ou aumento da estimulação simpática. O isoproterenol em baixas doses foi administrado para atingir a mesma duração média do intervalo RR obtido com o teste de inclinação. No teste de inclinação a 60° ocorreu uma diminuição significativa de 73% do componente de alta frequência, o componente de baixa frequência diminuiu 27% ($p=0,06$) e a relação BF/AF aumentou 169% comparada com repouso. Apesar do intervalo RR médio ter a mesma duração com o teste de inclinação e o isoproterenol, a potência da alta frequência foi significativamente menor com o teste de inclinação, sugerindo uma retirada mais acentuada do tônus vagal com o ortostatismo. Os autores concluíram que, apesar da mesma média dos intervalos RR, o comportamento do sistema nervoso autônomo pode ser diverso: o teste de inclinação provoca uma retirada do tônus vagal e aumento do tônus simpático enquanto que a infusão de isoproterenol parece exercer somente efeito de estimulação β -adrenérgica ⁵². Deve ser salientado que, neste estudo, apesar do mesmo intervalo RR, a frequência respiratória não foi controlada.

Assim, a atividade vagal pode ter sido subestimada se o aumento da atividade vagal não ciclou na mesma frequência respiratória (pacientes em posição supina versus paciente em ortostatismo passivo).

O estresse mental induzido por cálculos matemáticos tem demonstrado aumentar a atividade simpática e alterar o equilíbrio simpato-vagal. Isto foi demonstrado por uma redução da potência total da análise espectral, um aumento do componente de baixa frequência e uma diminuição da alta frequência^{28, 53}.

Sumário dos achados da literatura

Apesar de alguns resultados conflitantes, técnicas diferentes e metodologias diversas, a análise espectral tem fornecido informações qualitativas sobre a variabilidade da frequência cardíaca. É importante ressaltar que os componentes da análise espectral fornecem informações sobre o grau de modulação autonômica sobre o nó sinusal e não exatamente sobre o nível do tônus autonômico. Os experimentos demonstram que o pico de alta frequência é mediado exclusivamente pelo vago e o da baixa frequência sofre influência de ambos os sistemas simpático e parassimpático. A extrapolação desses conceitos para as mais diversas situações (por exemplo, estados patológicos e exercício) deve ser cuidadosa, na medida que qualquer mudança nos pré-requisitos descritos pode levar a resultados não reprodutíveis e de difícil interpretação²².

Os componentes de frequência ultra-baixa, que compreendem a maior variância no espectro de 24 horas, e muito baixa podem representar a influência dos sistemas termorreguladores, vasomotor periférico ou renina-angiotensina^{43, 54}. Embora os mesmos tenham sido relacionados em estudos clínicos com maior mortalidade, experimentos fisiológicos são ainda necessários para permitir uma maior compreensão de seus significados²².

3.1.3. Reprodutibilidade dos índices da análise espectral

A reprodutibilidade dos dados da análise espectral foi descritos por Pagani e col. Os autores avaliaram 10 indivíduos normais num período de 1 ano e não encontraram diferenças nos resultados, porém os autores não descreveram o grau de correlação dos mesmos ³⁴. Em outro estudo, o coeficiente de correlação intraclasse obtido em 14 indivíduos normais num período de 3 a 65 dias foi 0,89 para potência total, 0,91 para o componente de baixa frequência e 0,84 para o componente de alta frequência ²³. A reprodutibilidade da análise espectral também foi avaliada em períodos mais longos ($2,8 \pm 1,5$ meses) e foram encontrados resultados diferentes dos descritos acima, com coeficientes de correlação menores ⁵⁵. Nos trabalhos acima, os dados foram obtidos em situações estáveis, durante 24 horas. Ahmed e col. descreveram os coeficientes de correlação intraclasse medidos em situações específicas: repouso, teste de inclinação, infusão de epinefrina e de β -bloqueador. Com exceção do componente de alta frequência que mostrou boa correlação, os demais índices apresentaram uma reprodutibilidade intra-indivíduo regular ⁵⁶. Os resultados encontrados estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Coeficientes de correlação intraclasse da análise espectral

	24 h Bigger ²³	24 h Ahmed ⁵⁵	Repouso - 5 min ⁵⁶	Teste de inclinação ⁵⁶	Epinefrina ⁵⁶	Beta- bloqueio ⁵⁶
BF	0,91	0,26	0,71	0,63	0,78	0,76
AF	0,84	0,40	0,87	0,72	0,91	0,90
BFn	-	-	0,53	0,58	0,40	0,34
AFn	-	-	0,70	0,71	0,56	0,80
PT	0,89	-	-	-	-	-
BF/AF	-	0,78	0,65	0,45	0,54	0,87

BF-componente de baixa frequência, AF-componente de alta frequência, BFn-BF normalizado, AFn-AF normalizado, PT-potência total, BF/AF-relação BF/AE

3.2. Índices no Domínio do Tempo

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo consiste na análise da dispersão dos intervalos RR em torno da média. Para essa análise, utilizam-se os intervalos RR normais que ocorrem num período pré-determinado (usualmente 0,5 e 5 minutos), desprezando-se os artefatos e as ectopias. Os índices gerados com base no eletrocardiograma de 24h representam a variabilidade das 24h do dia, levando em consideração não só as situações de repouso mas também as influências do ritmo circadiano e das atividades habituais. Estes índices também podem ser calculados em pequenos segmentos do eletrocardiograma, como minutos e horas. Alguns autores subdividem os índices no domínio do tempo em dois tipos: curta-duração e longa-duração. Os índices de curta-duração representam alterações rápidas da frequência cardíaca, como o desvio padrão das diferenças batimento a batimento dos intervalos RR; e os de longa-duração, índices de flutuações lentas (menores que 6 por minuto), como a diferença entre o máximo e o mínimo intervalo RR⁵⁷.

Desde sua descrição até os dias de hoje, vários foram os cálculos matemáticos utilizados na análise da dispersão do intervalo RR, o que dificulta um pouco a comparação dos resultados. Os índices utilizados com maior frequência e suas respectivas abreviaturas, apresentados na Tabela 3, são: (1) média dos intervalos RR (RRmed); (2) desvio padrão de todos intervalos RR normais (SDNN); (3) média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi); (4) desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 min (SDANN); (5) raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (rMSSD); (6)

Tabela 3. Definição dos índices no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca.

Índices	Unidade	Definição
RRmed	milisegundos	Média dos intervalos RR normais
SDNN	milisegundos	desvio padrão dos intervalos RR normais
SDNNi	milisegundos	média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	milisegundos	desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 min
rMSSD	milisegundos	raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
PNN50	percentual	percentagem da diferença entre intervalos RR normais que excedam 50 milisegundos

percentagem da diferença entre intervalos RR normais adjacentes que excedam 50 milisegundos (PNN50).

3.2.1. Estudos dos índices no domínio do tempo com testes autonômicos

São poucos os trabalhos que buscaram objetivamente entender o que estes índices representam em relação ao sistema nervoso autônomo, correlacionando-os com os ramos simpático e parassimpático.

Kleiger e col. correlacionaram os índices no domínio do tempo com os do domínio da frequência em 14 voluntários normais. Os índices rMSSD, PNN50 e SDNNi

correlacionaram-se fortemente ($r > 0,90$) com o componente de alta frequência da análise espectral - todas medidas de tônus vagal. A potência da baixa frequência, medida durante as 24h, também correlacionou-se significativamente com o rMSSD, SDNNi ($r > 0,90$) e com o PNN50 e SDNN ($r > 0,80$), sugerindo que o índice de baixa frequência durante as 24 horas do dia também é muito influenciado pelo tônus vagal em indivíduos normais²³.

Hayano e col. estudaram 15 indivíduos normais submetidos a bloqueio farmacológico com o objetivo de correlacionar os índices da variabilidade da frequência cardíaca com os ramos do sistema nervoso autônomo. Um período de análise de 10 minutos foi obtido em repouso em situação basal, após administração de propranolol (0,2 mg/kg) e após injeção de propranolol mais atropina ($2,3 \pm 3 \text{ } \mu\text{g/kg}$). O tônus cardíaco vagal foi calculado como a média dos intervalos RR após propranolol menos a média dos intervalos RR após propranolol mais atropina. Os autores não encontraram nenhuma alteração nos índices da variabilidade da frequência cardíaca com o uso de propranolol. Todos os índices diminuíram significativamente com atropina, exceto os índices normalizados dos componentes de alta e baixa frequência da análise espectral que não se alteraram. Os índices no domínio do tempo avaliados - desvio padrão, coeficiente de variação ($\text{DP/RR médio} * 100$) e a média das diferenças sucessivas dos intervalos RR - mostraram forte correlação com o tônus cardíaco vagal ($r = 0,87, 0,81$ e $0,92$, respectivamente). Os autores salientam que o objetivo do trabalho foi avaliar o tônus vagal após eliminar o efeito simpático na frequência cardíaca. Assim, estes resultados podem ser aplicados somente às situações onde as influências simpáticas estão bloqueadas ou são mantidas constantes⁴².

Vybiral e col. avaliaram o efeito da escopolamina transdérmica, com atividade parassimpaticomimética, em 32 indivíduos normais nos índices da análise espectral e na

média dos intervalos RR. Os resultados mostraram um aumento de 19% do RR médio, 39% do SDNN, confirmando que estes índices aumentam com elevação do tônus vagal ⁴⁷.

O aumento do tônus parassimpático induzido experimentalmente também foi avaliado nos índices no domínio do tempo, pela indução da atividade barorreflexa com infusão de fenilefrina ⁵⁸. Dez indivíduos normais foram submetidos a um protocolo com infusão de fenilefrina com objetivo de aumentar a pressão sistólica em 25-30 mmHg. Como a fenilefrina apresenta um efeito α -adrenérgico, foi administrado atropina antes e concomitantemente à infusão de fenilefrina para quantificar este efeito na variabilidade da frequência cardíaca. Os resultados mostraram que, após a infusão de fenilefrina, a frequência cardíaca diminuiu significativamente (59 vs. 45 bpm), de acordo com o aumento do tônus vagal reflexo. A frequência cardíaca aumentou após infusão de atropina mas não se alterou com associação de fenilefrina (112 vs. 112 bpm), demonstrando o efeito praticamente nulo direto da fenilefrina sobre o nó sinusal. Entretanto, apesar da diminuição reflexa da frequência cardíaca com a fenilefrina o SDNN diminuiu significativamente (71 ms vs. 45 ms) e o rMSSD teve uma tendência à diminuição (72 ms vs. 53 ms). Os índices da análise espectral, potências dos componentes de baixa e alta frequência, também diminuíram significativamente. No bloqueio parassimpático com atropina ocorreu uma diminuição de todos os índices da variabilidade da frequência cardíaca e os mesmos não se alteraram com administração de fenilefrina, sugerindo que a ação α -adrenérgica não tem efeito adicional nos índices da variabilidade da frequência cardíaca ⁵⁸. Esses achados são surpreendentes e discordantes de todos os outros experimentos que correlacionaram tônus vagal com variabilidade da frequência cardíaca. Um mecanismo proposto e discutido pelos autores é a saturação do nó sinusal

à estimulação vagal máxima, perdendo a capacidade de alterar a frequência cardíaca. Malik e Camm em 1993 ⁵⁹ já ressaltavam que o tônus parassimpático é manifesto por impulsos eferentes que usualmente são muito pequenos e discretos, mas possuem uma frequência intrínseca muito mais rápida que o componente de alta frequência da análise espectral. Quando a estimulação vagal é máxima, em situações não fisiológicas, o coração perde a capacidade de modular a frequência cardíaca e conseqüentemente ocorre uma diminuição da sua variância, semelhante a observada com bloqueio induzido com atropina ⁵⁹.

O efeito do tônus simpático sobre a variabilidade da frequência cardíaca foi especificamente estudado por Ahmed e col. em 1994, com o objetivo de esclarecer os resultados discordantes apresentados até então na literatura. A potência na faixa de baixa frequência, a baixa frequência normalizada e a relação baixa/alta frequência são sugeridos como indicadores do tônus simpático ou do equilíbrio simpato-vagal. Ahmed e col. compararam os efeitos de quatro tipos de estimulação simpática (teste de inclinação 70°, infusão de epinefrina, infusão de isoproterenol e exercício máximo) e do bloqueio farmacológico com propranolol isolado e atropina mais propranolol nos índices no domínio do tempo e da frequência. A análise dos índices foi feita em períodos curtos de 5 a 10 minutos para cada intervenção. Em repouso, o bloqueio simpático não alterou os índices. Os índices SDNN e rMSSD diminuíram significativamente com todos os estímulos simpáticos, mas não foi realizado injeção de propranolol nas situações de estimulação simpática ⁵⁶. Assim, a diminuição dos índices no domínio do tempo pode ser atribuída tanto a uma retirada do tônus parassimpático como a um incremento do tônus simpático. Esta conclusão fica mais evidente na medida que a infusão de isoproterenol

também diminuiu o SDNN e rMSSD e foi associada em outros experimentos com um incremento reflexo no tônus vagal^{60, 61}.

A maior parte dos estudos que avaliaram os índices no domínio do tempo estudaram as 24 horas do dia, com as atividades habituais, ou situações específicas de estimulação de um dos componentes do sistema nervoso autônomo. Como descrito, poucos trabalhos utilizaram métodos objetivos, como bloqueio farmacológico, para explicar as suas representações fisiológicas. A maior parte do conhecimento sobre os índices no domínio do tempo provém de inferências estatísticas (correlações) com os índices no domínio da frequência. Até o presente, com base nos trabalhos disponíveis, não se pode distinguir quando as alterações totais da variabilidade da frequência cardíaca são devidas à inversão na relação ativação simpática/variabilidade cardíaca total ou a um aumento específico do tônus parassimpático. Ainda não foi avaliada a contribuição proporcional dos ramos do sistema nervoso autônomo nos índices da variabilidade da frequência cardíaca em situações nas quais ambos os sistemas são estimulados. É desconhecido qual o efeito da estimulação simpática nos índices no domínio do tempo, quando calculados em conjunto com períodos de predomínio vagal, como ocorre durante as 24 horas do dia.

3.2.2. Reprodutibilidade dos índices no domínio do tempo

Kleiger e col. estudaram a reprodutibilidade dos índices no domínio do tempo em 24 horas em 14 voluntários normais. Os coeficientes de correlação intraclassa, uma medida da variabilidade individual, dos índices RRmed, rMSSD e PNN50 foi de 0,9 e do SDNN 0,7, em um período de 3 a 65 dias entre as medidas, mostrando alta reprodutibilidade²³. Estes mesmos dados de reprodutibilidade foram encontrados por

Bigger e col. num grupo maior de pacientes pós-infarto do miocárdio e com arritmias ⁶². Em nosso laboratório, Moraes e col. descreveram coeficientes de correlação intraclassa semelhantes num grupo de indivíduos normais e diabéticos ⁶³. Os índices no domínio do tempo de 24h demonstraram também boa reprodutibilidade em períodos mais longos (2 anos) ⁵⁵.

3.2.3. Outras metodologias no domínio do tempo

A análise dos intervalos RR através do estudo dos desvios padrão, de histogramas e das técnicas espectrais proporciona uma avaliação global da variabilidade da frequência cardíaca, mas obscurece as variações instantâneas batimento a batimento. Essas variações têm sido demonstradas de forma visual, por um gráfico que correlaciona um intervalo RR com o intervalo RR subsequente (conhecido como mapa de retorno e que freqüentemente é utilizado para analisar comportamentos não-lineares). Woo e col. construíram o mapa de Poincaré de 24 pacientes com insuficiência cardíaca e de 24 indivíduos sem patologias cardiovasculares, através da análise de fitas de Holter de 24h. Os padrões visuais encontrados nos indivíduos normais foram bastante diferentes daqueles encontrados nos portadores de insuficiência cardíaca ⁶⁴. Mais tarde o mesmo grupo encontrou relação entre as alterações do mapa de Poincaré e os níveis de noradrenalina plasmático ⁶⁵.

Outra metodologia baseada no domínio do tempo e na dinâmica não-linear foi descrita por Moraes e col., em nosso laboratório. Esta metodologia quantifica a variabilidade da frequência cardíaca através de um mapa de retorno modificado. O método foi capaz de detectar diferentes níveis de modulação autonômica e separar indivíduos normais de pacientes com diabete mérito, neuropatia autonômica, doenças renais crônica e atletas ^{66, 67, 68}. Esta metodologia mostrou boa correlação e

bloqueio farmacológico antes e no pico do exercício. Os autores demonstraram que à medida que o exercício aumenta, o tônus vagal diminui significativamente. Como esperado, o tônus vagal e a frequência cardíaca também diminuíram, mesmo com o bloqueio com propranolol. O índice cárdio-vagal (avaliado pela amplitude da arritmia sinusal respiratória), entretanto, diminuiu mais durante o exercício com bloqueio simpático, sugerindo que a retirada da atividade parassimpática é mais rápida e mais intensa quando o efeito simpático está bloqueado ⁷³.

A análise espectral vem sendo considerada como um método não-invasivo capaz de avaliar a modulação do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca durante o exercício. Arai e col. compararam o perfil dos componentes espectrais em um grupo de indivíduos normais, 8 pacientes com insuficiência cardíaca e 6 pacientes pós-transplante cardíaco. Durante o exercício, a potência espectral diminuiu rápida e progressivamente em todas as frequências nos indivíduos normais. Durante incremento progressivo da intensidade do exercício em cicloergômetro, até a carga máxima, ocorreu redução dos componentes de alta e baixa frequência, chegando a valores semelhantes aos dos indivíduos com insuficiência cardíaca e pós-transplante. Durante o período de recuperação, foi observado um aumento de ambas as frequências, mas com valores inferiores ao pré-exercício. A relação baixa/alta frequência, muitas vezes atribuída à atividade simpática, não apresentou alterações significativas durante o exercício. Os grupos de pacientes com insuficiência cardíaca e pós-transplante apresentaram variabilidade da frequência cardíaca marcadamente reduzida ao repouso, mas sem alterações relevantes durante o exercício ¹⁹. Bernardi e col. encontraram também uma redução do componente de baixa frequência com esforço progressivo, mas o de alta frequência desviou para frequências maiores, correspondendo à quase totalidade da

potência total, resultado este atribuído a um aumento da frequência respiratória ²⁰. Uma diminuição do componente de baixa frequência também foi observada por Perini e col. durante o exercício realizado em carga constante, em torno de 30% VO₂ máximo ⁷⁴. Kamath e col. não encontraram alteração na análise espectral com exercício constante ⁷⁵.

Yamamoto e col. sugerem que a relação BF/AF é um indicador sensível da atividade simpática. Num estudo realizado em 8 indivíduos normais submetidos a seis níveis de esforço progressivos, demonstraram que essa relação se mantinha estável até 100% do limiar ventilatório, mas aumentava abruptamente em cargas maiores (110% do limiar), demonstrando que a atividade simpática aumenta apenas em cargas que excedem esse limiar (63% do VO₂ máximo na população em estudo). Neste trabalho Yamamoto e col. utilizaram outra metodologia de análise espectral descrita como “*coarse-grain spectral analysis*” (CGSA), que tem como objetivo eliminar o componente não-harmônico 1/f do espectro calculado pela análise espectral convencional, deixando o componente harmônico de interesse intacto. Os autores demonstraram que a densidade espectral dos componentes de alta e baixa frequência diminuíram significativamente com exercício, com as duas metodologias, CGSA e análise espectral convencional, mas os dados diferiram na relação BF/AF ⁷⁶. Os achados conflitantes com os de Arai e col. podem ser atribuídos, em parte, pela técnica utilizada para análise espectral da frequência cardíaca introduzida por Yamamoto e col. e também pela diferença na intensidade do exercício realizado nos dois estudos (menos intenso no estudo de Arai e col.). Os mesmos autores investigaram o perfil do componente fractal não-harmônico na variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício em 10 indivíduos normais e correlacionaram os achados da análise espectral, utilizando a CGSA, com níveis de catecolamina sérica. Os resultados obtidos foram superponíveis aos descritos no estudo anterior: diminuição da

atividade parassimpática (AF/PT) e aumento da variável simpática (relação BF/AF) com exercício superior a 50-60% do VO_2 máximo. Os níveis de noradrenalina e adrenalina correlacionaram-se fracamente mas significativamente com a relação BF/AF, $r=0,38$ e $0,56$, respectivamente. O componente fractal diminuiu progressivamente com o exercício moderado a intenso, sugerindo que o mesmo possa ser um fator independente único regulado também pelo sistema nervoso autônomo ⁷⁷. Embora matematicamente esta dicotomia dos componentes harmônicos e não-harmônicos seja necessária para o cálculo mais fidedigno da variabilidade da frequência cardíaca, não está bem clara sua implicação fisiológica, uma vez que ambos os componentes podem ser determinados pelo controle autonômico cardíaco. Além disso, esta metodologia não foi ainda devidamente validada.

A análise espectral auto-regressiva foi avaliada em 12 atletas submetidos ao protocolo de Bruce, com o objetivo de quantificar as alterações da análise espectral no exercício dinâmico. Os autores encontraram uma diminuição significativa na densidade espectral dos componentes de baixa e de alta frequência com exercício desde o segundo estágio do protocolo de Bruce, em acordo com os achados de experimentos anteriores. Os autores encontraram um incremento na baixa frequência normalizada nos estágios iniciais do exercício e redução com exercício mais intenso (estágio 4) ²¹.

Breuer e col. tentaram explicar a relação da supressão da baixa frequência induzida pelo exercício e o aumento de catecolaminas séricas, comparando um protocolo de exercício e um induzido farmacologicamente. Foram estudados 6 indivíduos normais em repouso e durante dois períodos de exercício com intensidades diferentes, um para obter uma frequência cardíaca de 100 bpm e outro de 150 bpm. O protocolo farmacológico compreendia, além da situação basal de repouso, infusão de atropina, para atingir frequência cardíaca de 100 bpm, seguido de infusão de catecolaminas. As

potências dos componentes de alta e de baixa frequência diminuíram nas duas intensidades de exercício e os níveis de noradrenalina somente aumentaram com o exercício mais intenso. Com atropina, ocorreu uma diminuição dos componentes de baixa e de alta frequência em relação ao repouso e, após infusão de catecolaminas, as potências em ambos componentes de frequência reduziram mais ainda, quando comparadas com atropina. Ao contrário de Yamamoto e col., os autores não encontraram um aumento da relação BF/AF com exercício (com níveis de lactato indicando que o limiar ventilatório foi excedido) nem com a infusão de catecolaminas⁷⁸. Os resultados deste estudo ampliam a questão da validade de utilizar a análise espectral da frequência cardíaca para avaliar a atividade simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo durante o exercício.

Conforme descrito, são vários os trabalhos que estudaram as respostas ao exercício através da análise espectral e os resultados apresentados são inconsistentes. Permanece a dúvida se este fato pode ser atribuído às diferentes metodologias empregadas, às cargas e os tipos de exercício realizados, ou se as oscilações intrínsecas do intervalo RR, durante o exercício (medidas pela análise espectral), mudam em relação ao repouso. Ainda não foi realizado estudo da análise espectral com bloqueio farmacológico seletivo e completo durante exercício constante.

5. Bloqueio Autonômico Farmacológico

As técnicas usadas para avaliar o sistema nervoso autônomo consistem em aplicar estímulos conhecidos e mensurar uma variável fisiológica relacionada a um certo órgão efetor do sistema nervoso autônomo, e/ou avaliar o efeito do bloqueio farmacológico sobre os ramos do sistema nervoso autônomo. Como forma de testar a integridade do

sistema nervoso autônomo nos reflexos cardiovasculares, podem ser usados diversas técnicas indiretas como ortostatismo, exposição ao frio, estresse mental, exercício estático e dinâmico, exposição a drogas, respiração, manobra de Valsalva e decúbito. Vários autores utilizaram alguns destes recursos para estudar o papel dos componentes do sistema nervoso autônomo nos índices criados para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca. O método direto mais confiável que permite avaliar o efeito dos estímulos adrenérgico e vagal parece ser o bloqueio farmacológico. Há muitos anos o bloqueio autonômico do coração vem sendo utilizado em experimentos com boa confiabilidade e segurança ^{79, 80}.

5.1. Tolerância ao propranolol e atropina

O bloqueio autonômico farmacológico mostrou ser um método seguro, com mínimos efeitos colaterais em humanos ⁸⁰. O β -bloqueador propranolol tem pouco efeito sobre o coração normal, com o indivíduo em completo repouso, porém pode resultar em alterações em estados de grande estímulo simpático, como durante o exercício. As contra-indicações ao uso do propranolol, como asma brônquica, história de depressão miocárdica ou bloqueios cardíacos, uso de hipoglicemiantes orais, se avaliadas previamente e excluídas, reduzem a quase zero o risco do uso da droga ⁸¹.

A atropina é utilizada para avaliar a contribuição parassimpática no controle das respostas da frequência cardíaca. Os estudos relatam leves efeitos colaterais com o seu emprego, como boca seca, visão borrada e constipação. Seus efeitos são diretamente relacionados com a dose empregada, como mostra a tabela 4.

Tabela 4. Relação dose e efeitos colaterais da atropina.

Dose	Efeito
0,5 mg	Ligeira bradicardia; alguma secura na boca; inibição da sudorese
1,0 mg	Secura nítida da boca; aceleração cardíaca as vezes precedida por bradicardia; dilatação moderada da pupila
2,0 mg	Frequência cardíaca rápida; palpitação; acentuada secura da boca; dilatação pupilar; algum embaçamento da visão próxima
5,0 mg	Todos acima; distúrbio da fala; dificuldade de deglutição; inquietação; cefaléia; pele seca e quente; dificuldade de micção; redução do peristaltismo.

5.2. Extensão e duração do bloqueio

Jose e col. avaliaram, em 36 pacientes, a dose necessária para produzir bloqueio da influência autonômica na frequência cardíaca em repouso. Eles concluíram que uma única injeção intravenosa de 0,04 mg/kg de atropina e 0,2 mg/kg de propranolol efetivamente bloqueia os ramos parassimpático e simpático do sistema nervoso autônomo⁸⁰. Os mesmos autores estudaram a duração do efeito do propranolol e relataram que um estímulo fraco estaria completamente bloqueado por pelo menos 20 minutos, com uma meia-vida funcional de 100 minutos.

Vários autores divergem sobre a duração do efeito da dose padrão da atropina. Maciel e col. estudaram 11 indivíduos normais submetidos a bloqueio autonômico parassimpático com atropina (dose 0,04 mg/kg) para avaliar a duração do efeito do bloqueio sobre a frequência cardíaca. Foi realizado exercício isométrico durante 10 s e avaliada a variação da frequência cardíaca antes e durante o exercício. A variação da frequência cardíaca ao exercício se manteve inalterada por uma hora após a administração. Entretanto, os autores salientam que estes resultados podem não ser generalizados para situações semelhantes, onde não há uma estimulação parassimpática

importante ⁸². A maioria dos experimentos realizados avaliaram o efeito das drogas imediatamente ou por um curto período de tempo. São raros os experimentos que mantiveram o bloqueio por um período prolongado de tempo. Estudos em animais com atropina repetiram a dose padrão a cada 15 minutos, mantendo os mesmos anestesiados, sem complicações ⁸³. Não temos conhecimento na literatura de algum estudo em humanos que utilizou infusões repetidas de atropina, com a dose usual de 0,04 mg/kg, e avaliou a tolerância e as complicações decorrentes de seu uso. Em alguns experimentos estão descritos bloqueio farmacológico efetivo com atropina durante um período mais prolongado, obtido com dose inicial 0,04 mg/kg atropina e injeção adicional de 1 mg quando a frequência cardíaca diminuía 10% da frequência máxima obtida no início do experimento.

Apesar da ampla utilização do bloqueio farmacológico em experimentos em animais e humanos, esta metodologia apresenta algumas limitações. É importante levar em consideração a interação simpática e parassimpática no controle da frequência cardíaca quando se interpreta resultados de experimentos com o uso de bloqueadores autonômicos ⁸⁴.

6. Controle Autonômico da Frequência Cardíaca: Modelos Matemáticos

Em 1934 Rosenblueth e Simeone quantificaram a influência simpática e parassimpática sobre a frequência cardíaca em repouso, criando um modelo matemático. Eles concluíram que a relação não é "... nem uma média aritmética, nem uma soma algébrica, nem uma média geométrica das respostas dos dois estímulos separados, mas sim a *resultante* das duas influências." Os autores também postularam que os efeitos ocorrem de forma independente, como se cada atividade nervosa agisse isoladamente. A

equação criada foi $FC = FCi * S * V$, onde FCi é a frequência cardíaca intrínseca, S é a estimulação simpática e V a parassimpática ⁸⁵.

Mais tarde, Warner e Cox discordaram do modelo proposto por Rosenblueth e Simeone, essencialmente na assertiva que um sistema é independente do outro ^{86, 87}. Katona e col. examinaram os dois modelos descritos e demonstraram que os dois modelos são equivalentes, e que as diferentes conclusões eram resultantes da interpretação da integração simpato-vagal, fortemente considerada por ambos ⁸⁸.

Várias equações matemáticas foram descritas desde então, mas ficou demonstrado que o enfoque de Rosenblueth fornece informações sobre o controle nervoso da frequência cardíaca se os estímulos não forem extremos ⁸⁹. Vários trabalhos foram de encontro aos achados de Rosenblueth e Simeone, especialmente quando as situações avaliadas não foram de repouso. Alguns experimentos utilizando bloqueio farmacológico mostraram uma interação entre os dois ramos do sistema nervoso autônomo, ou seja quando um ramo do sistema nervoso autônomo é bloqueado pode haver uma influência sobre o outro ramo concomitante (exacerbação ou inibição). Para quantificar esta interação, Cavero e col. descreveram o cálculo do índice W , resultado da razão entre a frequência cardíaca com placebo/frequência cardíaca intrínseca * $S * V$. Se W for diferente de 1, a interação existe e deve ser aplicada no modelo de Rosenblueth e Simeone, gerando o "modelo multiplicativo". Neste modelo, $FC=FCi * S * V * W$ ⁸⁹.

São numerosos os estudos que buscaram quantificar o efeito do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca em repouso, exercício e estados patológicos através de modelos matemáticos. Entretanto, não foi descrito a extrapolação destes modelos para variáveis derivadas da frequência cardíaca como, por exemplo, os índices no domínio do tempo, calculados para avaliar a variabilidade dos intervalos RR.

Objetivos

I - Testar a hipótese que os índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo não são influenciados pelo tônus simpático.

II - Estudar o comportamento da análise espectral da frequência cardíaca durante o exercício dinâmico, com carga constante, através de bloqueio autonômico seletivo e total.

Metodologia

Amostra

Foram estudados seis indivíduos normais, do sexo masculino, com idade média de $22,7 \pm 3$ anos, peso de $73,6 \pm 8$ kg e altura 173 ± 6 cm. Os mesmos eram não atletas mas fisicamente ativos, não fumantes, sem história prévia de doença cardiovascular ou outras que sabidamente alterem o sistema nervoso autônomo. Participaram do estudo indivíduos que não estavam em uso de nenhuma droga e não tinham contra-indicação ou relato de reação ao uso de propranolol e atropina. Cada participante foi entrevistado a respeito de problemas médicos e submetido a um exame físico.

Todos os indivíduos foram informados do objetivo do estudo, dos riscos e complicações que poderiam ocorrer com o uso das drogas e dos eventuais desconfortos a que estariam sujeitos. Para participarem, os mesmos assinaram um termo de consentimento, descrito em anexo (Anexo). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Protocolo experimental

Foi solicitado aos indivíduos selecionados para participar do estudo que tivessem uma refeição leve pelo menos 3 horas antes dos dias do protocolo e que não consumissem bebidas que contém cafeína ou álcool nas 24h antecedentes a cada dia do protocolo.

Os testes foram realizados no laboratório da Unidade de Métodos Não-invasivos do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A temperatura da sala era mantida entre 20-22 °C e os indivíduos estavam trajando calção e calçados adequados.

Os participantes compareceram cinco vezes ao laboratório. No primeiro dia, além da ambientação com o local, foi realizado um teste de esforço máximo. O teste máximo foi realizado em cicloergômetro de frenagem mecânica Monark, onde os indivíduos pedalarão a uma cadência de 60 rev./min. O protocolo tinha carga inicial de 30 W, com incrementos de 30 W a cada 3 minutos até que o indivíduo não conseguisse mais manter a cadência estabelecida. Com este teste foi estabelecido a carga máxima para cada indivíduo.

Após terem sido determinadas as cargas para o experimento, os indivíduos voltaram ao laboratório, no mínimo após 48 h, e realizaram, em 4 dias, os protocolos descritos a seguir. Inicialmente era (1) obtido acesso venoso periférico, (2) instalado os eletrodos para gravação do eletrocardiograma em fita cassete e em três derivações bipolares e (3) medida a pressão arterial com o indivíduo sentado, com o braço na altura do coração e tranqüilo por 5 minutos. A pressão arterial foi medida a cada 5 minutos durante o período do experimento. O eletrocardiograma foi monitorizado durante todo o período e até o momento que o indivíduo estivesse em condições de ser liberado. As drogas foram administradas em ordem randomizada. A dose de propranolol inicial foi de 0,2 mg/kg e a dose de atropina foi de 0,04 mg/kg. Após a injeção das drogas era esperado um período de equilíbrio de 5-10 minutos. No dia do bloqueio simpático, aos 35 minutos do protocolo, era injetado uma dose adicional de propranolol correspondente a 1/3 da dose inicial, para assegurar o bloqueio β -adrenérgico durante o período de exercício. Se a frequência cardíaca diminuísse 10% do valor máximo obtido após a infusão inicial de atropina, uma dose adicional de 1 mg era administrada. O mesmo procedimento foi então realizado durante o bloqueio autonômico total. Se o indivíduo realizou duplo bloqueio antes da atropina os mesmos passos foram seguidos. Com o

objetivo de manter a mesma sistemática de infusão de drogas, no dia do placebo foi administrado aleatoriamente 5 ml de água destilada entre o 20° e 30° minuto do protocolo. A dose média total de atropina administrada por indivíduo foi de 3,7 mg e a de propranolol foi de 19 mg. Em cinco indivíduos foi feita administração adicional de 1 mg de atropina entre o 20° e 28° minuto após a dose inicial.

Os indivíduos ficaram em decúbito dorsal em ambiente tranqüilo por um período de 40 minutos e, nos últimos 20 minutos, realizaram esforço físico em cicloergômetro numa carga constante, a 70% da carga máxima medida, na mesma cadência do teste de esforço máximo. O período do protocolo foi marcado na fita de gravação do eletrocardiograma no início do repouso e no início e final do exercício, para posterior análise. Os participantes do estudo não tinham conhecimento das drogas administradas.

Análise do eletrocardiograma

A monitorização e gravação contínua em fita cassete do eletrocardiograma, durante os períodos de uma hora do protocolo, foram analisadas por um cardiologista e o mesmo não tinha conhecimento do dia do protocolo. Após o final da gravação, a fita foi avaliada em um analisador de Holter marca Del Mar Avionics, modelo 750A Innovator, pela técnica semi-automática. Este aparelho, montado em um computador IBM/PC AT 286, permite separar os batimentos normais dos artefatos e ectopias, montando uma série temporal somente de intervalos RR normais.

Análise espectral da frequência cardíaca

A partir da série temporal montada pelo analisador de Holter, foi realizada a análise espectral da frequência cardíaca, aplicando a Transformação Rápida de Fourier em

períodos de 256 segundos da série temporal. Foi realizada análise espectral durante o período de repouso e durante o período de exercício. Na eventualidade de haver artefatos ou ectopias no período escolhido o algoritmo elimina estas alterações e interpola os batimentos, utilizando um intervalo RR semelhante à média dos 3 RR anteriores. Neste estudo, foram escolhidos períodos que tinham no máximo dois batimentos interpolados.

O analisador de Holter permite avaliar a potência espectral na faixa de frequência compreendida entre 0,017 e 0,5 Hertz. Para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, foram utilizados os componentes de baixa frequência (potência espectral encontrada na faixa de 0,05 a 0,15 Hz), o componente de alta frequência (potência espectral encontrada na faixa de 0,15 a 0,50 Hz), a potência espectral total (potência espectral encontrada na faixa de 0,017 a 0,50 Hz) e a relação baixa/alta frequência.

Índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo

Uma vez obtida a série temporal de intervalos RR normais de uma hora, montada pelo analisador de Holter, a mesma foi decodificada do formato binário para formato hexadecimal e filtrada em relação às ectopias, sendo eliminados os intervalos com diferenças sucessivas superiores a $\pm 20\%$. A série temporal obtida apresenta resolução de 2,4 milisegundos. Os seis índices que medem a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo calculados no período de uma hora do protocolo foram: RRmed, SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD, PNN50. Os índices no domínio do tempo foram calculados por um programa desenvolvido no Serviço de Pesquisa em Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Descrição dos modelos matemáticos

Para tentar quantificar o efeito do sistema nervoso simpático e parassimpático sobre os índices do domínio do tempo, foram calculados variáveis baseadas no modelo de Rosenblueth e Simeone ⁸⁵. Os parâmetros foram calculados para cada um dos índices, exceto para o PNN50, por se tratar de uma variável não diretamente derivada da frequência cardíaca e ser expressa em percentual.

A descrição matemática do modelo de Rosenblueth e Simeone pressupõe que a frequência cardíaca é o resultado da integração simpática e vagal ($S * V$) sobre a frequência cardíaca intrínseca. Assim, foram calculados os seguintes índices e seus respectivos percentuais:

$$S = I_A / I_o$$

$$V = I_p / I_o$$

$$\%S = (S-1) * 100$$

$$\%V = (V-1) * 100$$

Onde,

I_o = índice obtido após bloqueio farmacológico com atropina e propranolol (bloqueio total),

I_p = índice obtido após bloqueio farmacológico com propranolol (bloqueio simpático),

I_A = índice obtido após bloqueio farmacológico com atropina (bloqueio vagal),

I = índice obtido com placebo.

Para a avaliar a interação entre os efeitos farmacológicos das drogas nos dois ramos do sistema nervoso autônomo foi calculado o índice W, descrito por Cavero e col.⁸⁹, para todos os índices.

$$W = I/I_0 * S * V$$

Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados em banco de dados do programa estatístico SPSS para Windows⁹⁰, compatível com computador PC/486. Os dados com distribuição normal são expressos em média \pm desvio padrão. Os índices no domínio do tempo e da frequência não apresentaram distribuição normal e são expressos em média \pm erro padrão. O efeito das intervenções foi comparada com análise de variância para medidas repetidas com correção de Bonferroni para comparações múltiplas, após transformação logarítmica das variáveis. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando a hipótese nula pode ser rejeitada a um $p < 0,01$. O efeito das drogas sobre a frequência cardíaca é expresso em variação percentual em relação aos valores com placebo ($\Delta\%$).

A relação das variáveis estimadas pelo modelo de Rosenblueth e Simeone com as variáveis obtidas durante o placebo foi avaliada pela análise de regressão linear múltipla. Inicialmente, foi utilizado modelo de variáveis forçadas e, após, de retirada. As variáveis que permaneceram no modelo final apresentaram um teste de significância menor que 0,10 ou alteraram de forma significativa o resultado final se fossem excluídas. Para os resultados da regressão linear múltipla foi aceito como nível de significância um $p < 0,05$.

Resultados

A carga máxima atingida no teste de esforço pelo grupo foi de 175 ± 35 W e a frequência cardíaca máxima foi de 190 ± 7 bpm ($108 \pm 4\%$ da frequência cardíaca máxima prevista). A carga média de trabalho realizada pelo grupo foi de 122,5 W. A frequência cardíaca máxima durante o protocolo de exercício foi $86 \pm 8\%$ da frequência atingida no teste de esforço máximo.

Nas Figuras 3 e 4 estão ilustradas as frequências cardíacas mínimas e máximas obtidas durante os experimentos nos seis indivíduos. As frequências mínimas ocorreram durante o período de repouso e as máximas durante a fase final do exercício. A frequência cardíaca mínima de repouso não diferiu entre o placebo e o propranolol, mas foi mais elevada com atropina e bloqueio total. Houve uma diferença significativa da frequência cardíaca máxima no exercício atingida com placebo e atropina comparado com o bloqueio simpático e o bloqueio autonômico total. O $\Delta\%$ das frequências máxima e mínima estão expressos na Tabela 5.

Na Figura 5 estão representadas séries temporais de um indivíduo em repouso e durante exercício. As mesmas foram construídas do primeiro ao sexto minuto de repouso e do quinto ao décimo minuto de exercício nos dias com placebo, propranolol, atropina e bloqueio autonômico total.

Tabela 5. Variação percentual em relação ao placebo das frequências cardíacas (FC) máxima e mínima com bloqueio farmacológico.

	Placebo	Propranolol ($\Delta\%$)	Atropina ($\Delta\%$)	Atropina e Propranolol ($\Delta\%$)
FC máxima	0	-26 ± 9 *†	6 ± 6	-24 ± 5 *†
FC mínima	0	-6 ± 11	69 ± 26 *¶	54 ± 21 *¶

* $p < 0,05$ versus placebo; † $p < 0,05$ versus atropina; ¶ $p < 0,05$ versus propranolol

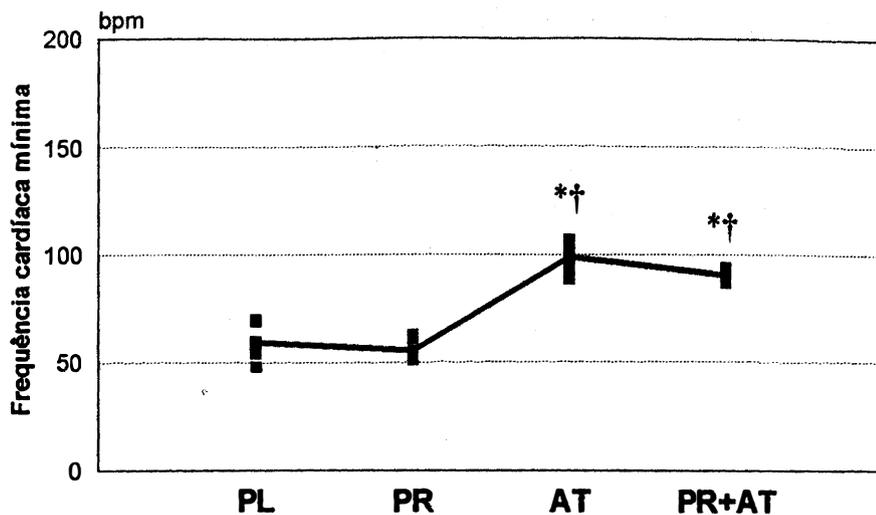


Figura 3. Dados individuais (■) e média (-) da frequência cardíaca mínima com placebo (PL) e durante bloqueio farmacológico com propranolol (PR), atropina (AT) e propranolol mais atropina (PR+AT).

ANOVA * † $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

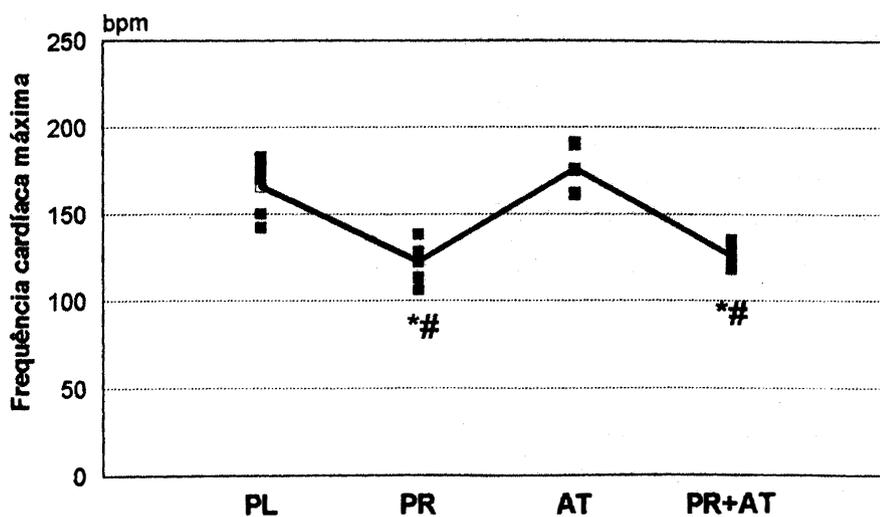
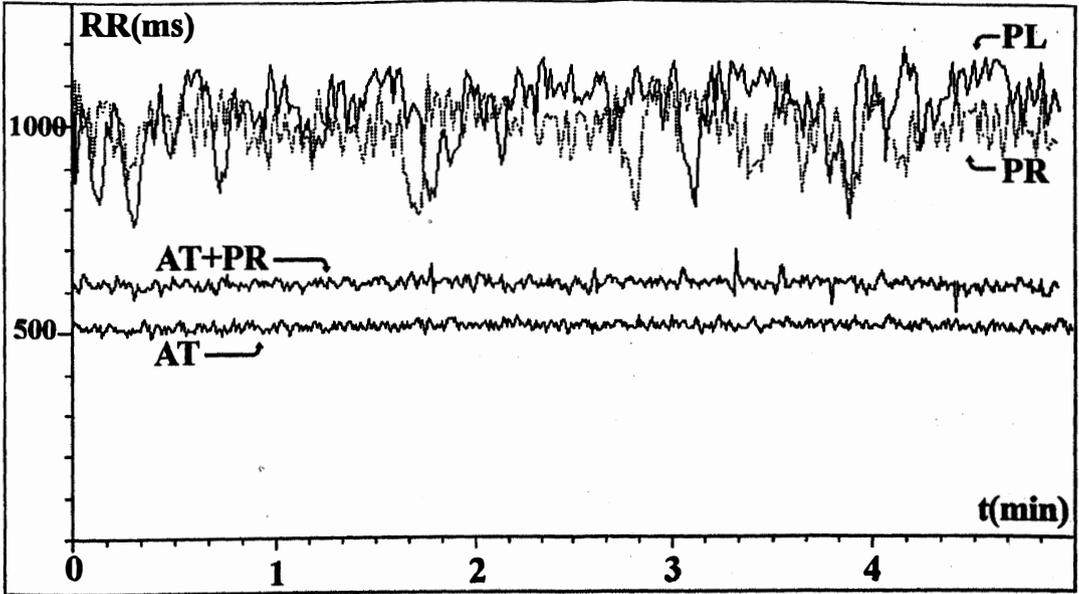


Figura 4. Dados individuais (■) e média (-) da frequência cardíaca máxima com placebo (PL) e durante bloqueio farmacológico com propranolol (PR), atropina (AT) e propranolol mais atropina (PR+AT).

ANOVA * # $p < 0,01$ versus placebo e atropina.

Repouso



Exercício

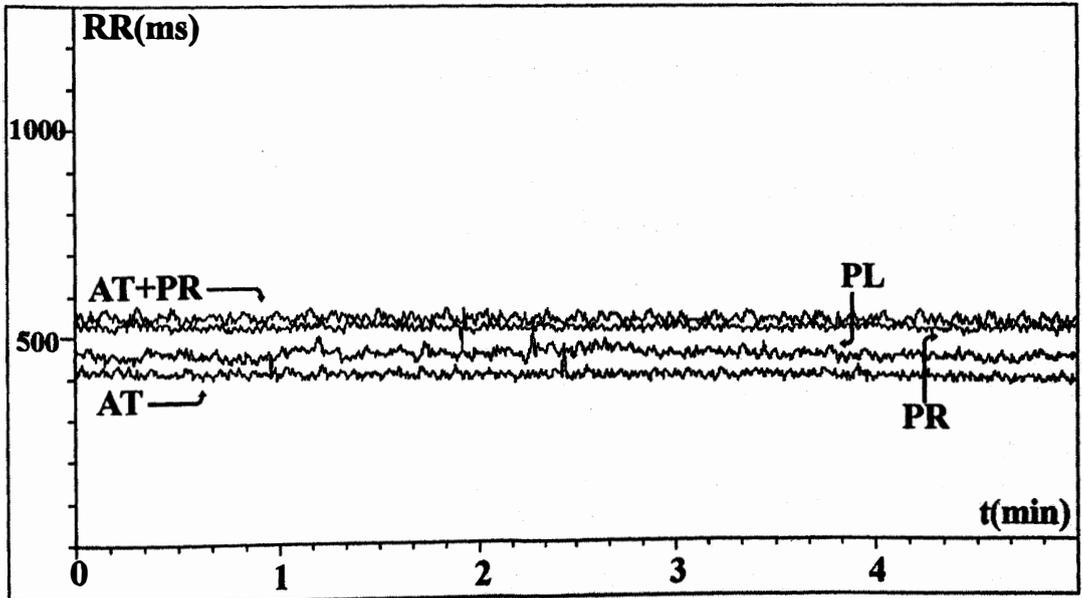


Figura 5. Séries temporais representativas de intervalos RR em um indivíduo em repouso e em exercício. PL-placebo, PR-propranolol, AT-atropina, PR+AT-propranolol mais atropina.

Análise espectral durante o repouso

A análise espectral da frequência cardíaca obtida no repouso foi semelhante entre o controle (placebo) e o bloqueio simpático com propranolol. A potência total, o componente de alta e de baixa frequência não se modificaram significativamente. A relação baixa/alta frequência, em alguns trabalhos atribuída ao tônus simpático, também não demonstrou alteração com bloqueio com propranolol em repouso. O bloqueio vagal com atropina reduziu marcadamente todos os componentes do espectro: potência total, componentes de alta e de baixa frequência, quando comparados com infusão de placebo e propranolol. O bloqueio autonômico total reproduziu os mesmos achados do bloqueio com atropina, exceto pela relação baixa/alta frequência que mostrou uma tendência à redução com atropina ($p=0,02$). Os dados obtidos com análise espectral durante o repouso estão descritos na tabela 6. Nas Figuras 6 e 7 estão ilustrados os valores individuais e a média dos componentes da análise espectral nas quatro intervenções.

Tabela 6. Análise espectral da frequência cardíaca durante o repouso. Dados expressos em média \pm EP.

	Placebo	Propranolol	Atropina	Atropina e Propranolol
PT (ms^2/Hz)	7128 \pm 1954	8784 \pm 1637	48 \pm 7 *	55 \pm 19 *
AF (ms^2/Hz)	2491 \pm 519	2909 \pm 560	23 \pm 4 *	25 \pm 11 *
BF (ms^2/Hz)	2419 \pm 882	3059 \pm 488	15 \pm 3 *	21 \pm 6 *
Relação BF/AF	1,1 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2

PT=potência total; AF=alta frequência; BF=baixa frequência

* $p<0,01$ versus placebo e propranolol

REPOUSO

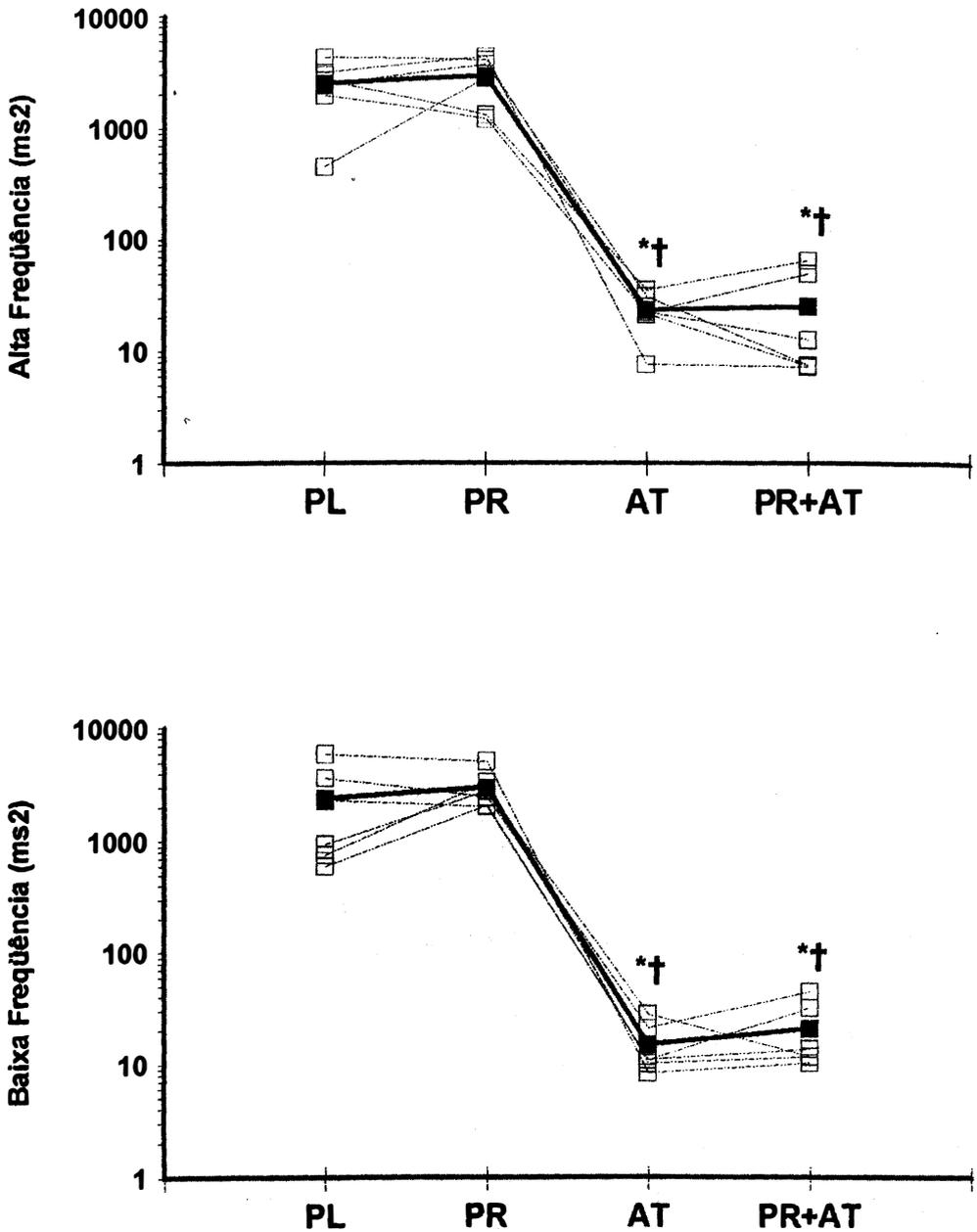


Figura 6. Efeito do bloqueio farmacológico na análise espectral da frequência cardíaca no repouso. Parte superior: **componente de alta frequência**. Parte inferior: **componente de baixa frequência**. Dados individuais (□) e média (■), representados em escala logarítmica.

* $p < 0,01$ versus placebo; † $p < 0,01$ versus propranolol.

REPOUSO

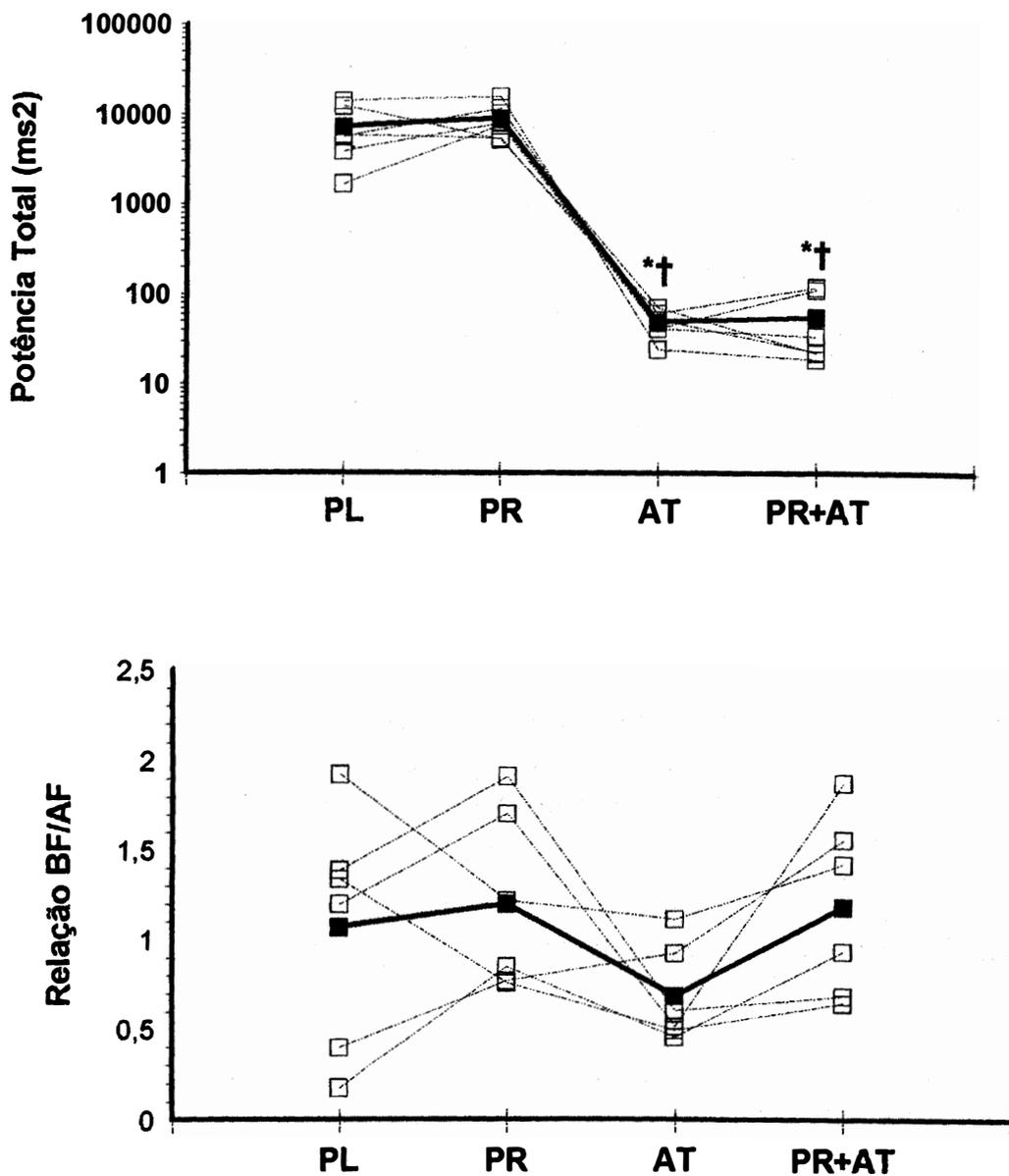


Figura 7. Efeito do bloqueio farmacológico na análise espectral da frequência cardíaca no repouso. Parte superior: **potência total** (dados representados em escala logarítmica). Parte inferior: **relação baixa/alta frequência**. Dados individuais (□) e média (■).

* $p < 0,01$ versus placebo; † $p < 0,01$ versus propranolol.

Análise espectral durante o exercício

Na Tabela 7 estão descritos os resultados observados com bloqueio farmacológico na análise espectral da frequência cardíaca durante o período de exercício em carga constante. Observa-se que ocorreu uma diminuição significativa de toda potência espectral em relação ao repouso nas quatro situações. O bloqueio simpático, vagal e o bloqueio autonômico total não tiveram efeito significativo sobre a potência total, componente de alta e de baixa frequência e na relação baixa/alta frequência da análise espectral. (Figuras 8 e 9)

Comparando os dados com aqueles obtidos em repouso, observou-se uma diminuição da potência total, componente de alta frequência e de baixa frequência nos dias com placebo e propranolol ($p < 0,01$), mas não houve diferença significativa entre os dias de bloqueio vagal e bloqueio total. A relação baixa/alta frequência não mostrou alteração entre o repouso e o exercício nas quatro intervenções. (Figura 9)

Tabela 7. Análise espectral da frequência cardíaca durante o exercício. Dados expressos em média \pm EP.

	Placebo	Propranolol	Atropina	Atropina e Propranolol
PT (ms^2/Hz)	337 \pm 302	146 \pm 103	39 \pm 9	39 \pm 13
AF (ms^2/Hz)	137 \pm 121	83 \pm 67	17 \pm 4	23 \pm 8
BF (ms^2/Hz)	145 \pm 134	30 \pm 16	10 \pm 2	11 \pm 4
Relação BF/AF	1,5 \pm 0,8	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	1,0 \pm 0,5

PT=potência total; AF=alta frequência; BF=baixa frequência. (NS)

EXERCÍCIO

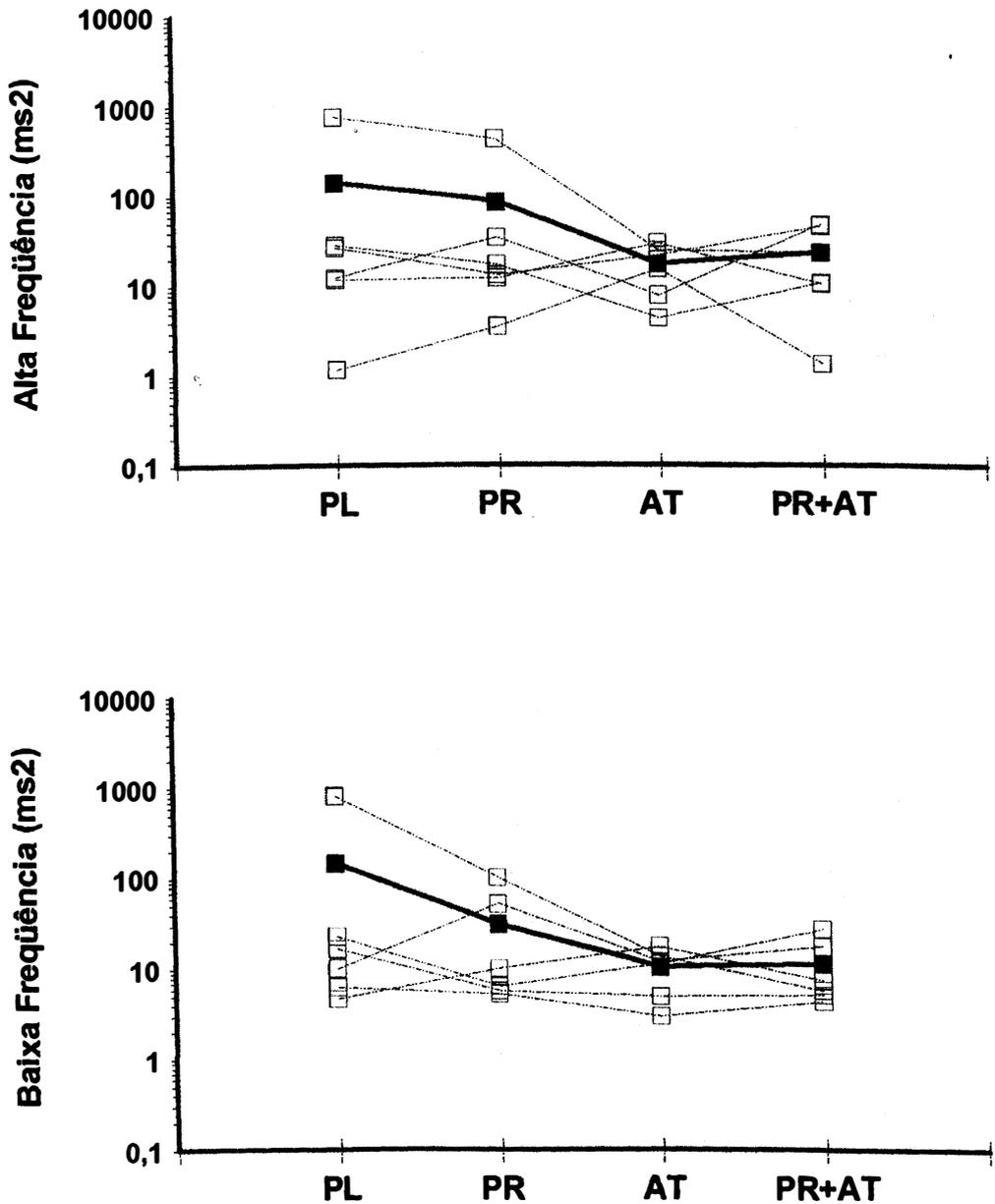


Figura 8. Efeito do bloqueio farmacológico na análise espectral da frequência cardíaca no exercício. Parte superior: componente de alta frequência. Parte inferior: componente de baixa frequência. Dados individuais (□) e média (■), representados em escala logarítmica.

EXERCÍCIO

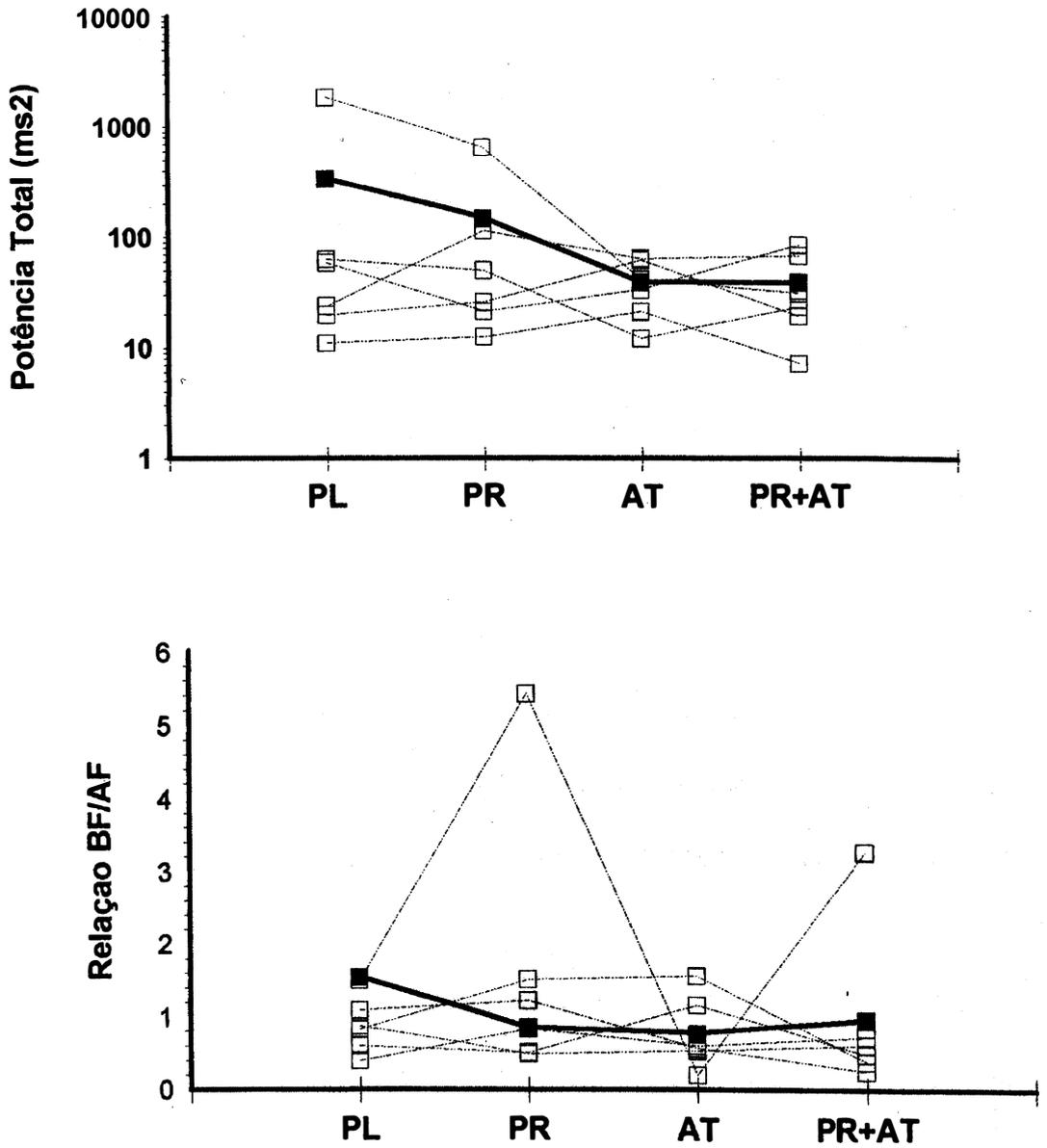


Figura 9. Efeito do bloqueio farmacológico na análise espectral da frequência cardíaca no exercício. Parte superior: **potência total** (dados representados em escala logarítmica). Parte inferior: **relação baixa/alta frequência**. Dados individuais (□) e média (■).

Índices no domínio do tempo

O índice RR_{med} mostrou uma redução significativa quando a atropina foi usada para bloquear o tônus vagal. Comparando com placebo, diminuiu de 687 ± 37 ms para 494 ± 12 ms. Com bloqueio simpático com propranolol, reduziu-se de 757 ± 19 ms para 494 ± 12 ms. Houve uma queda com bloqueio autonômico total (586 ± 7 ms), mas somente foi significativa quando comparada com bloqueio simpático. Os dados estão ilustrados na Figura 10.

O efeito do bloqueio farmacológico nos índices SDNN, SDANN, rMSSD e PNN50 estão ilustrados nas Figuras 11, 12, 13 e 14, respectivamente. Ocorreu uma redução significativa com a atropina e com o bloqueio autonômico total de todos os índices, comparados com o controle e com o propranolol. Não houve alteração nos índices com o bloqueio simpático em relação ao placebo, nem da associação do propranolol e atropina em relação à atropina isolada. As valores obtidos estão descritas na Tabela 8.

O bloqueio autonômico total reduziu o índice SDNN_i comparado com placebo (67 ± 7 para 13 ± 1 ms) e com bloqueio simpático (73 ± 6 para 13 ± 1 ms). A atropina mostrou a mesma redução em relação ao controle e ao bloqueio com propranolol (Figura 15).

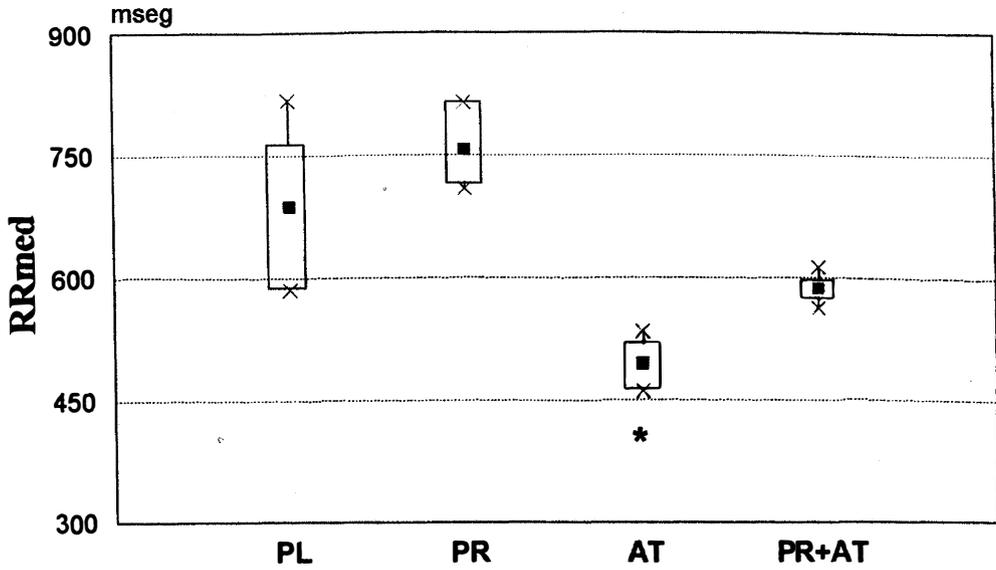


Figura 10. Efeito do bloqueio farmacológico no índice **RRmed**. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT-atropina, PR+AT-propranolol mais atropina. ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

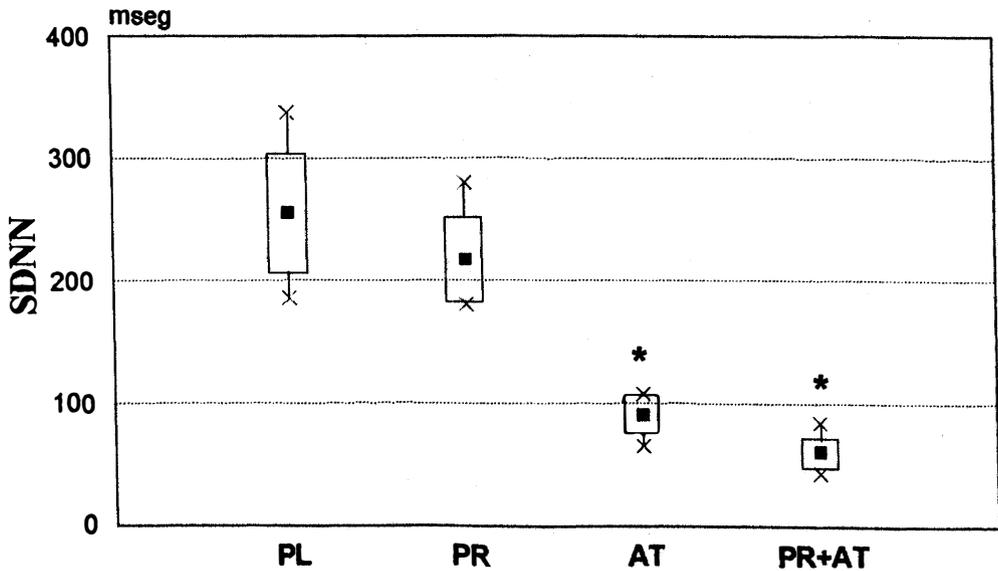


Figura 11. Efeito do bloqueio farmacológico no índice **SDNN**. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT-atropina, PR+AT-propranolol mais atropina. ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

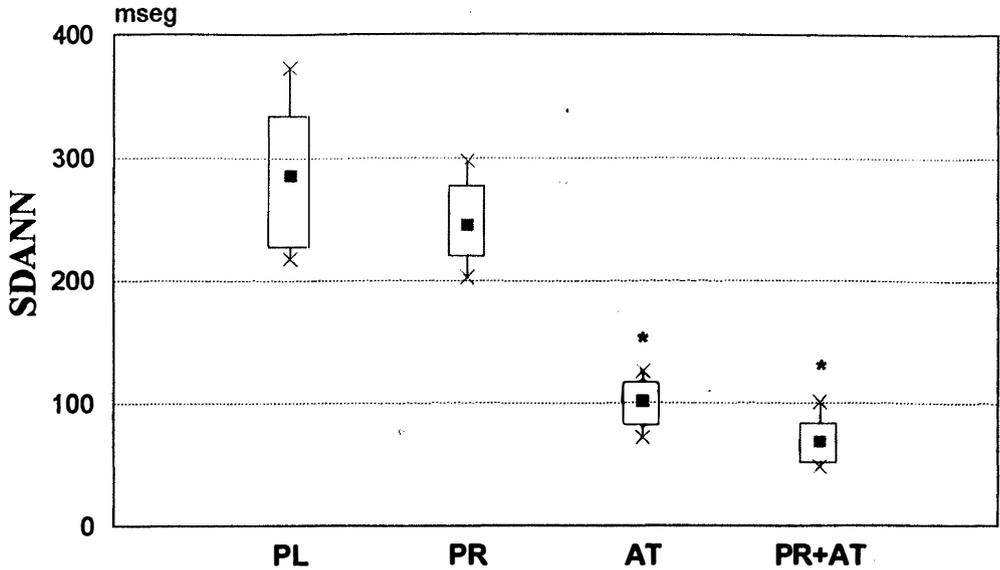


Figura 12. Efeito do bloqueio farmacológico no índice SDANN. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT-atropina, PR+AT-propranolol mais atropina. ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

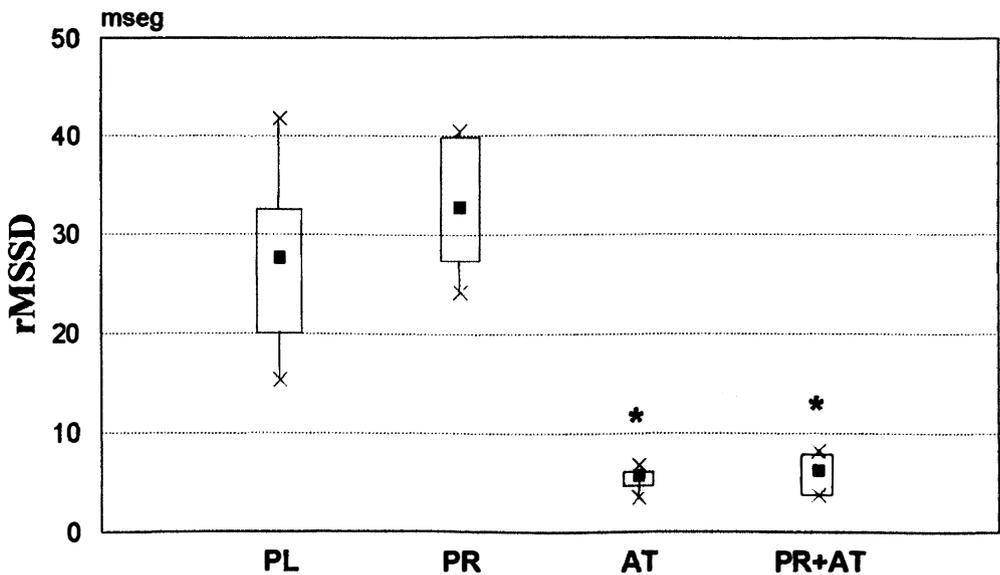


Figura 13. Efeito do bloqueio farmacológico no índice rMSSD. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT-atropina, PR+AT-propranolol mais atropina. ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

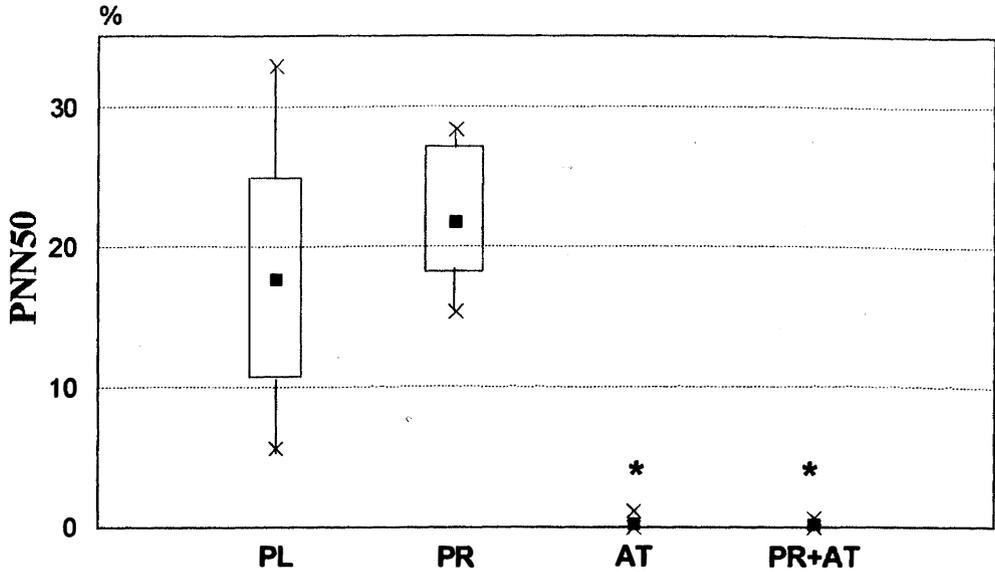


Figura 14. Efeito do bloqueio farmacológico no índice PNN50. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT- atropina, PR+AT-propranolol mais atropina.

ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

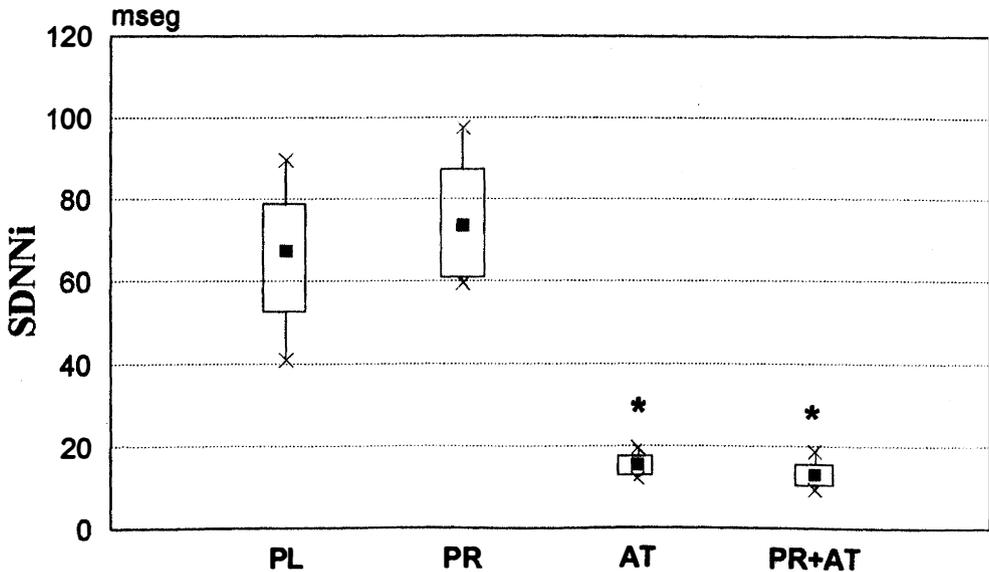


Figura 15. Efeito do bloqueio farmacológico no índice SDNNi. Dados expressos em valores máximos e mínimos (X), percentis 25 a 75 (□) e média (■). PL-placebo, PR-propranolol, AT- atropina, PR+AT-propranolol mais atropina.

ANOVA * $p < 0,01$ versus placebo e propranolol.

Tabela 8. Efeito do bloqueio farmacológico nos índices no domínio do tempo. Dados expressos em média \pm EP.

	Placebo	Propranolol	Atropina	Atropina e Propranolol
SDNN	286 \pm 23	245 \pm 15	101 \pm 8 *†	69 \pm 8 *†
SDANN	255 \pm 22	217 \pm 14	90 \pm 7 *†	62 \pm 6 *†
SDNNi	67 \pm 7	73 \pm 6	15 \pm 1 *†	13 \pm 1 *†
rMSSD	28 \pm 4	33 \pm 3	6 \pm 1 *†	6 \pm 1 *†
PNN50	18 \pm 4	22 \pm 2	0,3 \pm 0,2 *†	0,2 \pm 0,1 *†

* p<0,01 versus placebo; † p<0,01 versus propranolol

Estimativa do tônus simpático e vagal baseado no modelo de Rosenblueth e Simeone

Na Tabela 9 estão apresentados os valores das variáveis estimadas S, V, %S e %V para os índices do domínio do tempo. O estímulo simpático diminuiu o RRmed em 16 \pm 4% e o tônus vagal aumentou em 29 \pm 7%. Os índices SDNN, SDANN e rMSSD apresentaram alterações com bloqueios simpático e vagal. A alteração causada pelo tônus parassimpático foi mais intensa e significativa que aquela causada pela ação do sistema simpático. O SDNN aumentou 53 \pm 34% em relação ao bloqueio autonômico total com estímulo simpático e 278 \pm 102% com ação vagal. O índice rMSSD foi aquele que demonstrou maior alteração com o tônus parassimpático, aumentando 471 \pm 181% em relação ao índice obtido com bloqueio total.

Tabela 9. Valores estimados simpático (S) e parassimpático (V) dos índices no domínio do tempo e de sua interação (W).

	RRmed média ± DP	SDNN média ± DP	SDANN média ± DP	rMSSD média ± DP
S	0,8 ± ,04	1,6 ± 0,3	1,5 ± 2	1,0 ± 0,4
V	1,3 ± ,07	3,8 ± 1	3,7 ± 1	5,7 ± 2
%S	-16 ± 4 %	53 ± 34 %	49 ± 20 %	1,6 ± 42 %
%V	29 ± 7 %	278 ± 102%	269 ± 97%	471 ± 181%
W	1,08	,8	24,7	35,4

S = bloqueio com atropina/bloqueio total; %S = percentual simpático; V = bloqueio com propranolol/bloqueio total; %V = percentual vagal; W = placebo/bloqueio total * S * V

Os índices RRmed e SDNN não apresentaram interação significativa com bloqueio, $W \approx 1$. O índice SDANN e rMSSD demonstraram uma interação mais elevada (Tabela 9).

A capacidade dos parâmetros calculados S e V em estimar os índices sem o efeito de drogas (placebo) foi analisada através de regressão linear múltipla. As variáveis S, V, W e o índice obtido com bloqueio total foram capazes de prever os índices controles do RRmed, SDNN e SDANN com um $R^2 > 0,96$ ($p < 0,05$). As variáveis derivadas da rMSSD tiveram um $R^2 = 0,71$ (não significativo). O modelo final da regressão obtido para os índices no domínio do tempo e os respectivos coeficientes de regressão estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Regressão múltipla entre os índices estimados pelo modelo de Rosenblueth e Simeone e os valores obtidos com placebo.

Índices	variáveis	coef. B	r ²	P
RRmed	I _o	,22	0,99	0,005
	S	,49		
	V	,34		
	W	2,9		
SDNN	I _o	2,4	0,97	0,04
	S	0,8		
	V	2,2		
	W	-		
SDANN	I _o	3,4	0,97	0,04
	S	1,5		
	V	2,6		
	W	-		
rMSSD	I _o	,52	0,71	NS
	S	-2,4		
	V	-,70		
	W	3,3		

I_o= índice obtido após bloqueio farmacológico com atropina e propranolol; S = bloqueio com atropina/bloqueio total; V = bloqueio com propranolol/bloqueio total; W = placebo/bloqueio total * S * V

Discussão

A variabilidade da frequência cardíaca parece ser um marcador de modulação autonômica e seu estudo tem mostrado resultados promissores nos últimos anos. Numa recente publicação oficial da Sociedade Européia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia, foi enfatizada a importância de estudos procurando a correlação fisiológica e a relevância clínica das várias medidas da variabilidade da frequência cardíaca atualmente utilizadas²². Os resultados do presente trabalho vêm ao encontro dessa necessidade, buscando avaliar o significado fisiológico dos índices no domínio do tempo e da resposta da análise espectral durante um período de repouso e exercício. Através de bloqueio farmacológico, foi demonstrado, neste experimento, que os índices no domínio do tempo não sofrem influência do tônus simpático e a sua representação vagal é predominante. Até então, os experimentos realizados compreendiam ou períodos de repouso, onde a ação simpática é praticamente nula, ou apenas situações com predomínio de estimulação adrenérgica.

Os dados levantados demonstram, também, a limitação de utilizar-se a análise espectral da frequência cardíaca para mensurar a resposta do sistema nervoso autônomo durante o exercício moderado a intenso. Os índices no domínio da frequência não foram capazes de detectar estimulação simpática. Embora os resultados encontrados sejam singulares e diferentes, os mesmos não podem ser comparados de uma maneira simples com outros estudos publicados.

Análise espectral da frequência cardíaca

Os resultados da análise espectral durante o **repouso**, neste trabalho, estão de acordo com os obtidos por outros autores que realizaram bloqueio farmacológico ou desnervação autonômica ^{43, 44, 46}. Nesta situação, o componente de alta frequência praticamente desaparece com bloqueio vagal e bloqueio total, não sendo afetado pelo bloqueio simpático. O componente de baixa frequência, que em repouso tem predomínio vagal, também reduziu com bloqueio com atropina ^{34, 43}. A potência do componente de baixa frequência foi maior que o de alta frequência com uma relação BF/AF maior que 1, conforme descrito em outras publicações ^{28, 34, 91}. A relação BF/AF manteve-se inalterada com as intervenções durante o repouso, fato esperado na medida que os componentes espectrais em repouso são quase exclusivamente influenciados pelo tônus parassimpático. Um resultado inesperado foi a tendência da relação BF/AF em reduzir com a atropina (relação <1). Provavelmente, esta redução foi obtida pela acentuada diminuição de todo o espectro de frequências, tanto do componente de baixa quanto de alta frequência. Não parece haver uma explicação para o componente de baixa frequência ter diminuído proporcionalmente mais que o componente de alta frequência com a atropina, exceto talvez, se tivesse ocorrido um aumento da frequência respiratória gerada pelo desconforto com a droga. Pagani e col. avaliaram o efeito da ventilação controlada (20 mov./min) em repouso e encontraram um aumento da alta frequência, uma diminuição da baixa frequência e da relação BF/AF ($0,7 \pm 0,1$) ³⁴. Entretanto, não foi observado uma redução da relação BF/AF com o bloqueio autonômico total, o que torna pouco provável que o aumento da frequência respiratória seja isoladamente o responsável pelo resultado obtido com a infusão de atropina.

Durante o **exercício** observou-se uma diminuição importante de todas as potências espectrais (componente de alta frequência, de baixa frequência e potência total), resultados estes semelhantes aos demonstrados por outros autores com exercícios dinâmicos progressivos ^{19, 20, 91} e exercícios com carga constante ⁷³. Neste trabalho, o comportamento da análise espectral durante o exercício foi similar ao obtido em repouso com bloqueio autonômico total e parassimpático, ou seja, uma representação de intensa retirada vagal.

O componente de alta frequência, embora reduzido no exercício, diminuiu mais com bloqueio com atropina, demonstrando que, no protocolo de exercício utilizado, ainda havia algum grau de estimulação vagal. Entretanto, permaneceu um componente de alta frequência residual após o bloqueio autonômico total, sugerindo que outros mecanismos não neurais possam estar atuando. Estes dados reforçam a hipótese levantada por Casadei e col. ^{91, 92}, na qual a arritmia sinusal respiratória no exercício não é causada por flutuações da atividade eferente vagal. Uma evidência que fala a favor desta hipótese é o comportamento semelhante da análise espectral durante o exercício observado em pacientes pós-transplante cardíaco e em indivíduos normais ^{19, 20}, embora um grupo não tenha inervação autonômica no nó sinusal. A distensão da parede atrial é um dos mecanismos descritos para as pequenas oscilações ainda observadas no exercício ⁹². Em modelos animais, foi demonstrado um padrão de variabilidade da frequência cardíaca quando as fibras atriais são distendidas em um padrão sinusoidal ⁹². Além disso, outros neuro-hormônios não bloqueados com propranolol e atropina podem ser responsáveis por estas oscilações residuais.

O componente de baixa frequência não alterou com bloqueio com propranolol. Este componente parece ser modulado por ambos sistemas simpático e parassimpático,

conforme demonstrado em estudos com desnervação e bloqueio farmacológico^{43, 44, 45} e através de estimulação adrenérgica direta e indireta^{34, 46, 47}. As repostas ao exercício deste componente tem sido divergentes em alguns casos mas, principalmente, tem recebido diferentes interpretações. Por exemplo, Rimoldi e col. ressaltaram o aumento do componente de baixa frequência normalizado quando avaliado durante o exercício máximo. Entretanto, os dados absolutos da potência nas frequências de 0,1 Hz foram semelhantes aos encontrados neste experimento (redução de 1162 ± 319 ms para 3 ± 1 ms). A diminuição do componente de baixa frequência também foi relatada por alguns autores com exercício submáximo^{19, 20, 78} e por Perini e col. em exercício leve com carga constante⁷⁴. Esse desaparecimento do componente de baixa frequência foi atribuído aos mecanismos relacionados com o controle da pressão arterial, que ocorrem durante o exercício, desinibição dos barorreceptores e diminuição da resistência vascular periférica^{74, 91}.

Em situações onde ocorre uma perda importante de toda a variabilidade, como acontece durante o exercício, após administração de atropina ou situações fisiopatológicas, alguns pesquisadores concordam que existe uma redução real da potência do componente de baixa frequência, mas ressaltam que o equilíbrio das atividades simpáticas e vagais só pode ser avaliado utilizando-se os dados em unidades normalizadas^{28, 93}. Estes pesquisadores reforçam que o componente de baixa frequência reflete somente atividade simpática^{28, 94}. A baixa frequência normalizada foi descrita como aumentada no exercício, especialmente quando foi utilizado o modelo auto-regressivo de análise espectral⁴⁸. Casadei e col., estudando as repostas ao exercício dinâmico, encontraram uma tendência em aumentar a baixa frequência normalizada durante a primeira carga de trabalho e, após, uma diminuição progressiva com o

incremento da intensidade do exercício. Ao contrário do observado por outros autores, a alta frequência normalizada aumentou com o exercício ⁹¹.

No presente trabalho, os componentes não foram normalizados, por acreditar-se que a sua utilização pode ser mais enganosa e propensa a erros. Numa situação de baixa variância, pequenas mudanças nos valores absolutos de um componente espectral podem influenciar consideravelmente os valores fracionados de todos os outros componentes. Além disso, os valores normalizados tendem a minimizar os achados absolutos e não é recomendada a sua interpretação isolada na avaliação dos resultados da análise espectral

22

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, o conjunto dessas evidências reforça que o componente de baixa frequência da análise espectral em exercício moderado a intenso diminui. Entretanto, nenhum trabalho descreveu o efeito do bloqueio simpático durante o exercício e observou o comportamento da análise espectral. O protocolo de exercício utilizado tinha como objetivo atingir um grau de estimulação simpática significativa sobre o nó sinusal. Estudos em animais e humanos demonstraram que durante o exercício físico ocorre uma diminuição do tônus vagal e aumento do tônus simpático. A retirada do tônus vagal é mais acentuada no início do exercício e é responsável pelas variações rápidas da frequência cardíaca, e o estímulo simpático é mais intenso e predominante com o aumento da intensidade e da duração do exercício ^{38, 69, 70, 71}. Em exercícios moderados a intensos predomina a estimulação simpática, especialmente após atingido o primeiro limiar ventilatório ($\approx 60\%$ da frequência cardíaca máxima) ^{69, 72}. Embora, não tenha sido diretamente aferida a estimulação adrenérgica neste experimento, a frequência cardíaca máxima no exercício foi de $86 \pm 8\%$ da frequência estimada no teste de esforço. Se o componente de baixa frequência sofresse

influência com a estimulação simpática induzida pelo exercício, seriam esperadas alterações com o bloqueio com propranolol. Pode-se concluir então que, durante o exercício submáximo, as oscilações dos intervalos RR de baixa frequência não refletem o aumento da estimulação simpática, pelo contrário, elas tendem a desaparecer em intensidades maiores de trabalho quando a atividade adrenérgica é mais elevada. Um mecanismo descrito para uma diminuição importante da variabilidade da frequência cardíaca medida pela análise espectral seria a saturação, ou a perda da capacidade do nó sinusal em responder a eferências neurais intensas ⁵⁹.

A relação BF/AF, descrita como um marcador de modulação simpática durante o exercício, não demonstrou alteração com bloqueio autonômico. De acordo com o encontrado por outros autores ^{19, 74, 78}, não houve um aumento da relação BF/AF com o exercício quando comparada com os resultados em repouso. Rimoldi e col. demonstraram um aumento da relação BF/AF com exercício leve e moderado e uma redução significativa com exercício intenso. Nesse estudo, não existem evidências de que a relação BF/AF possa ser utilizada como um índice de atividade simpática, ao contrário do proposto nos trabalhos de Rimoldi e col. e Yamamoto e col. A diferença dos resultados deste trabalho para os descritos por Yamamoto e col. pode ser devido à técnica utilizada para análise espectral (“*coarse grain spectral analysis*”), que separa o componente harmônico do não-harmônico. Enquanto não forem realizados estudos validando esta outra metodologia, não parece correto utilizar os resultados obtidos com outra técnica para aqueles observados com a análise espectral convencional. Os resultados da relação BF/AF com as intervenções com bloqueio farmacológico parcial e total não demonstraram nenhum comportamento lógico que permita a sua utilização na avaliação autonômica durante o exercício.

Algumas limitações descritas para a utilização dos resultados da análise espectral durante o exercício são as dificuldades técnicas na obtenção de uma série temporal estacionária ⁹⁶. Neste trabalho procurou-se manter os indivíduos em condições estáveis e cuidados foram tomados para as gravações do eletrocardiograma serem de boa qualidade, especialmente durante o exercício. Em todos os participantes foram obtidas séries temporais sem interpolações, exceto num indivíduo. Neste participante, uma série temporal apresentava duas interpolações que foram identificadas e corrigidas pelo programa. Assim, a aquisição das séries temporais sem perda de estacionariedade não foi um fator limitante na interpretação dos achados da análise espectral deste trabalho.

Índices no domínio do tempo

A variabilidade da frequência cardíaca tem oportunizado a investigação das funções do sistema nervoso autônomo e os índices no domínio do tempo tem sido descritos como marcadores do equilíbrio simpato-vagal. Bigger e col. correlacionaram estes índices com os no domínio da frequência e encontraram uma excelente correlação ($r > 0,90$) entre três grupos de variáveis, as quais os autores consideraram equivalentes e que poderiam ser utilizadas indistintamente. Os componentes de ultra baixa e de muito baixa frequência correlacionaram-se com o SDNN e o SDANN, os componentes de muito baixa e de baixa frequência com o SDNNi e o de alta frequência com o PNN50 e a rMSSD ^{24, 97}. Também foi demonstrado uma forte correlação com o SDNN e a raiz quadrada da potência total da análise espectral ⁴¹. A partir destes trabalhos, quando os índices no domínio do tempo estão diminuídos, eles são interpretados como marcadores de uma diminuição do tônus vagal e/ou aumento do tônus simpático. Pelo escasso

número de experimentos sobre estes índices, estas inferências são baseadas nos resultados dos estudos com bloqueio autonômico sobre a análise espectral durante o repouso.

As avaliações dos índices no domínio do tempo foram feitas durante curtos períodos de tempo (5 a 10 minutos) ou durante as 24 horas do dia. Os índices obtidos nas 24h correlacionaram-se fortemente com indicadores do tônus vagal^{24, 42}. Esta correlação foi atribuída ao importante efeito do tônus parassimpático durante as atividades habituais, especialmente se o período da noite foi analisado em conjunto. Alguns estudos de curta duração avaliaram os índices no domínio do tempo em situações de estimulação adrenérgica, como durante o exercício, com a infusão de catecolaminas e no teste de inclinação. Embora os resultados tenham mostrado uma diminuição de todos os índices com os estímulos simpáticos, sabidamente ocorre uma retirada vagal com os mesmos estímulos, tornando os resultados inconclusivos. Alguns autores interpretam estes achados como evidências que, um aumento do tônus simpático diminui os índices no domínio do tempo, mas não existem experimentos comprovando esta hipótese. Os resultados do presente estudo demonstram o efeito do bloqueio com propranolol sobre os índices no domínio do tempo em períodos de estimulação simpática e de predomínio vagal.

O índice SDNN reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período analisado. Quanto menor o período calculado, menores os comprimentos cíclicos que ele mede. O SDNN diminuiu com bloqueio vagal e total, sem mostrar alteração com bloqueio simpático. As alterações cíclicas por ele mensuradas são devidas predominantemente à modulação vagal mesmo quando um período proporcionalmente longo de estimulação simpática foi registrado.

O índice SDANN também mostrou o mesmo comportamento. Este índice, entretanto, reflete as alterações da frequência cardíaca que ocorrem em ciclos maiores que 5 minutos. É importante ressaltar que o número de desvios padrão utilizados para o seu cálculo durante uma hora foi pequeno. Embora, o SDANN tenha se alterado apenas com bloqueio parassimpático, a confiabilidade e segurança da medida é muito limitada, podendo não corresponder aos achados das 24 horas, quando um número maior de pontos é analisado. As influências simpáticas com modulações cíclicas mais longas podem ter atuação nesse índice, mas o protocolo de uma hora não permite inferir com segurança sobre esse dado.

A mensuração da variabilidade causada por ciclos menores que 5 minutos é calculada pelo SDNNi. Nesse índice, se houvesse efeito da estimulação simpática tanto para reduzir como aumentar o índice, teria sido observado alteração com bloqueio com propranolol. Durante 20 minutos de análise (no exercício) criou-se uma situação de estimulação simpática e retirada vagal quase total. Mas, quando os intervalos RR mensurados no exercício foram calculados com os demais, não houve influência significativa. Embora esse índice tenha sido relacionado com o componente de muito baixa e de baixa frequência, da análise espectral nas 24 horas, ele não parece representar a estimulação adrenérgica, observada nos componentes da análise espectral. Esses dados sugerem que os índices descritos na literatura como aferidores da modulação autonômica e do equilíbrio simpato-vagal são capazes de mensurar, de forma fidedigna, somente o componente vagal, mas não têm representação fisiológica da modulação simpática.

Os índices de curta duração, originados da diferença entre os intervalos RR adjacentes, incluem a rMSSD e o PNN50. Esses índices já foram fortemente relacionados em outros trabalhos com estimulação vagal^{22, 24, 42}. Os dados desse estudo confirmam a

descrição anterior. É importante observar que o bloqueio simpático mostrou uma tendência a aumentar estes índices. Embora não significativo, este achado pode ser explicado pelo efeito da interação entre os índices, ou seja, o bloqueio simpático em repouso libera mais a eferência vagal por um mecanismo central ^{98, 99}. Uma pequena estimulação vagal pode ser suficiente para aumentar estes índices, que parecem ser muito sensíveis e específicos para mensuração parassimpática.

Modelo de Rosenblueth e Simeone

O estudo das respostas da frequência cardíaca ao exercício através de modelos matemáticos já vem sendo utilizado há várias décadas. Nenhum trabalho utilizou este modelo para variáveis influenciadas teoricamente da mesma forma que a frequência cardíaca pelos ramos do sistema nervoso autônomo. Neste trabalho foi aplicado a equação matemática descrita por Rosenblueth e Simeone e modificado por Caverio como uma forma de quantificar o papel relativo do sistema simpático e parassimpático em variáveis derivadas da frequência cardíaca. Embora desvie do objetivo deste trabalho descrever os modelos matemáticos avaliados para o controle autonômico da frequência cardíaca, algumas considerações devem ser mencionadas. As equações iniciais descritas por Rosenblueth e Simeone ⁸⁵, Warner e Cox ⁸⁶ e Levy ¹⁰⁰ foram baseadas em estudos animais, através de estimulação direta adrenérgica e vagal com frequências conhecidas. Os achados desses autores foram discordantes em relação à interação entre os dois componentes do sistema nervoso autônomo. Katona ⁸⁸ demonstrou, entretanto, que os modelos aferiam basicamente os mesmos parâmetros. Mais tarde, Caverio e col. ⁸⁹ descreveram um modelo utilizando agentes bloqueadores autonômicos que permitia quantificar esta interação, se a mesma fosse significativa. Estes autores acrescentaram ao

modelo de Rosenblueth e Simeone o fator interação, criando o modelo multiplicativo. Foi baseado nestas características que esta pareceu a equação mais explicativa e adequada para ser aplicada neste experimento. Ribeiro e Col. validaram este modelo durante o exercício e demonstraram que em intensidades maiores o modelo tem boa aplicabilidade

72

O estudo não foi delineado para comprovar que este modelo é válido para os índices no domínio do tempo, mas a capacidade dos parâmetros calculados em prever os índices sem efeito de drogas foi muito boa ($r^2 > 0.96$). Através do modelo reforçou-se que o estímulo vagal predomina em todos os índices no domínio do tempo, não tendo o estímulo adrenérgico expressão significativa. Alguns índices mostraram uma maior influência vagal, como o rMSSD, com uma proporção simpático: vagal de 1:400, enquanto que em outros o efeito foi menor. As variáveis que mostraram menor interação entre os componentes simpático e parassimpático com o bloqueio farmacológico foram as linearmente derivadas da frequência cardíaca (RRmed, SDNN), sugerindo que, talvez para estes índices, este modelo matemático pode ser válido.

Bloqueio farmacológico

O bloqueio farmacológico, utilizado para avaliar as respostas do sistema nervoso autônomo, apresenta algumas peculiaridades e limitações que devem ser estudadas na interpretação de experimentos com esta metodologia. As doses utilizadas foram as padronizadas por outros estudos^{79, 80}. O bloqueio “completo” pode não ter sido alcançado com agentes farmacológicos que são inibidores competitivos, entretanto, neste experimento, o padrão de resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o

repouso e o exercício foi semelhante a outros descritos ^{69, 79}, indicando que as doses utilizadas bloquearam efetivamente a atividade neural existente.

Ambos os componentes do sistema nervoso autônomo são tonicamente ativos e inversamente proporcionais: o efeito inibitório da atividade vagal cardíaca se opõe às influências facilitadoras da atividade do tônus simpático. Levy descreveu que estes efeitos antagônicos não são o resultado de uma soma algébrica, mas que alterações complexas regulam estes dois sistemas ⁹⁹. Vários estudos demonstraram que a resposta de um determinado nível de estimulação vagal não varia substancialmente com o nível existente de atividade simpática. Um aumento no nível basal do tônus simpático, por outro lado, causa um incremento da resposta vagal e esta interação foi denominada antagonismo acentuado ^{84, 100}. Estas interações foram descritas em estudos de estimulação direta e durante repouso. Estudos com bloqueio farmacológico demonstraram que o bloqueio simpático pode facilitar a liberação do tônus vagal, por mecanismos centrais ⁹⁷. A utilização do β -bloqueador via oral em indivíduos normais e cardiopatas também mostrou um aumento do tônus vagal ^{101, 102}. Sato e col. demonstraram que a interação entre os sistemas simpático e parassimpático tem pouco efeito sobre o controle da frequência cardíaca durante o exercício ¹⁰³. Levando em consideração estas possíveis interações entre os dois ramos é importante supor como elas poderiam ter alterado os resultados obtidos com bloqueio farmacológico neste trabalho. Com bloqueio vagal, bloqueio total e durante o exercício não se esperaria nenhuma interação. O bloqueio simpático poderia ter aumentado a ação vagal durante o período de repouso. O incremento do tônus vagal aumentaria os índices no domínio do tempo e da frequência, mas não foi observado alteração significativa com bloqueio simpático e provavelmente esta interação, se ocorreu, não teve relevância para o estudo.

Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo se refere à capacidade de generalizar os resultados obtidos para as 24 horas do dia. O protocolo utilizado procurou situações extremas, com predomínio do tônus vagal e estimulação simpática moderada a intensa. O protocolo incluiu um período proporcionalmente extenso de estimulação simpática, que na prática não deve ocorrer nas atividades habituais de um indivíduo durante as 24 horas do dia. Entretanto, mesmo com esse estímulo longo não foram observadas alterações nos índices. Embora foi utilizado como limite 70% da carga máxima, o estímulo simpático pode ter sido intenso não permitindo o nó sinusal responder as eferências adrenérgicas. Como descrito por alguns, talvez, influências simpáticas leves tenham efeito nos índices no domínio do tempo.

Implicações

A análise da variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada em estudos clínicos e fisiológicos como uma medida do tônus autonômico e as suas alterações (aumento ou redução) são interpretadas como disfunção da modulação simpato-vagal. Os resultados do presente estudo demonstram que os índices no domínio do tempo, tradicionalmente utilizados, refletem somente a modulação autonômica parassimpática sobre o nó sinusal. Este conhecimento pode ter relevância clínica e implicações fisiopatológicas, na medida que interpretações mais fidedignas dos achados podem ser obtidas. O experimento, apesar de desapontador na medida que limita a utilização de uma técnica simples e de fácil execução como forma de aferir a modulação simpática, não deve estagnar o conhecimento. Pelo contrário, é importante enfatizar que novas

metodologias utilizando a variabilidade dos intervalos RR, como por exemplo as baseadas no comportamento não-linear, devem ser pesquisadas buscando quantificar a atividade simpática no sistema cardiovascular.

Do ponto de vista científico, a análise espectral não deve ser usada para avaliar as respostas autonômicas durante o exercício, pois não reflete as respostas fisiológicas conhecidas. A sua utilização pode levar a interpretações errôneas sobre o grau de modulação autonômica, na medida que os mecanismos que modulam a frequência cardíaca no exercício não são mensurados pela análise espectral convencional.

Conclusões

I - Os índices no domínio do tempo SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD e o PNN50 - todos refletindo a modulação vagal sobre o nó sinusal -, não são afetados pela estimulação simpática quando analisados durante um protocolo de uma hora, que inclui períodos de predomínio de modulação vagal e de estimulação simpática.

II - A análise dos componentes espectrais da frequência cardíaca não é um método capaz de fornecer informações qualitativas sobre o funcionamento do sistema nervoso autônomo durante o exercício dinâmico moderado em carga constante.

Referências Bibliográficas

1. Katona PG, Felix JIH. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975;39:801-5.
2. Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984;246:H838-42.
3. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate pattern preceding fetal death: further observation. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
4. Leistner HL, Haddad GC, Epstein RA, et al. Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1980;97:51-5.
5. Wolf MN, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
6. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Multicenter Post-infarction Research Group. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
7. Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Multicenter Post-infarction Research Group: Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:208-15.
8. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, TeVelde A, Freedland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988;62:59-66.
9. Frey B, Binder T, Teufelsbauer H, et al. Heart rate variability and patient outcome in advanced heart failure [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:286A.
10. Stein KM, Bores JS, Hochreites C, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1993;88:127-35.
11. Dougherty CM, Burr RL. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992;70:441-8.

12. Algra D, Tijssen JGP, Roelend JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24h electrocardiograph and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88:180-5.
13. Billman GE, Hoskins RS. Time-series of heart rate variability during submaximal exercise. Evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Circulation* 1989;80:146-57.
14. Schwartz PJ, Stone HL. The role of autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann NY Acad Sci* 1982;382:162-80.
15. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo AGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:75-85.
16. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo AGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:151-58.
17. Moraes RSF, Ferlin EL. Variabilidad de la frecuencia cardiaca. Utilidad del analisis espectral para evaluar el sistema nervioso autonomo. *Rev Arg Cardiol* 1992;60:77-80.
18. Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:141-49.
19. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132-H141.
20. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal exercise. *Cardiovasc Res* 1990;24:969-81.
21. Rimoldi O, Furlan R, Pagani MR, et al. Analysis of neural mechanisms accompanying different intensities of dynamic exercise. *Chest* 1992;101:226S-230S.
22. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1046-65.
23. Kleiger RE, Bigger TJ, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626-630.

24. Bigger TJ Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Correlation among time domain measures of heart rate period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891-8.
25. Leon DF, Shaver JA, Leonard JJ. Reflex heart rate control in man. *Am Heart J* 1970;80:729-39.
26. Glick G, Braunwald E. Relative role of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate. *Cir Res* 1965;16:363-75.
27. Saul PJ. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990;5:32-36.
28. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
29. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983;54:961-66.
30. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:620-29.
31. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987;253:H874-77.
32. Korkushko OV, Shatilo VB, Plachinda YI, Shatilo TV. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1991;32:191-8.
33. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol* 1974;226:724-30.
34. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilites as a marker of sympatho-vagal interactions in man and conscious dog. *Cir Res* 1986;59:178-93.
35. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. The canine atrial response. *Am J Physiol* 1989;256:4142-52.
36. Ewing DJ, Campbell IW, Varke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308-11.

37. Junqueira JL Jr. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of RR interval variations in the Valsalva maneuver. *Braz J Med Biol Res* 1990;23:1069-78.
38. Araújo CGS. Fast "on" and "off" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med* 1985;6:68-73 .
39. Nóbrega ACL, Castro CLB, Araújo CGS. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res* 1990;23:1259-62.
40. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1375-81.
41. Bigger TJ, Rottman JN. Spectral analysis of RR variability. Em: Podrid PJ, Kowey PR, eds. *Cardiac arrhythmia. Mechanisms, diagnosis and management*. Baltimore: Willians Wilkins, 1995;1:280-298.
42. Hayano J, Sankakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199-204.
43. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shanon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectral analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
44. Randall DC, Brown DR, Raisch RM, Yingling JD, Randall WC. SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum. *Am J Physiol* 1991;260:H985-8 .
45. Japundžić N, Grichois ML, Zitoun P, Laude D, Elghozi JL. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Ner Syst* 1990;30:91-100.
46. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-3.
47. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, et al. Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:604-608.
48. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967-H976.

49. Inoue K, Miyake S, Kumashino M, Ogata M, Yoshimura O. Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol* 1990;258:H1722-26.
50. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WB. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:1117-20.
51. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation* 1990;81:1803-10.
52. Bloomfield DM, Bigger JT Jr, Behzad PB, et al. Vagal modulation of RR intervals during head-up tilt and the infusion of isoproterenol. *Am J Cardiol* 1995;75:1145-50.
53. Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of RR and arterial pressure variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. *J Hypertens* 1989;7(suppl 6):S14-S15.
54. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN. Power spectrum of heart rate variability: a non-invasive test of integrated neurocardiac function. *Clin Invest Med* 1988;11:33-41.
55. Ahmed MW, Suleiman M, Zhang F, et al. Heart rate variability: is it really reproducible? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:286A.
56. Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA, Goldberger JJ. Effect of physiologic and pharmacological adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1082-90.
57. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-47.
58. Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, Kadish AH. Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 1994;266:H2152-57.
59. Malik M, Camm D. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure? *Am J Cardiol* 1993;72:821-22.
60. Arnold JMO, McDevitt DG. Vagal activity is increased during intravenous isoprenaline infusion in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985;18:311-6.
61. Binkley PF. Effects of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability [letter]. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:958-9.

62. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Stability over time of heart period variability in patients with chronic coronary heart disease and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992;69:718-23.
63. Moraes RS, Polanczyk CA, Ferlin EL, et al. Validação do mapa de retorno tridimensional no estudo da disfunção autonômica. *Arq Bras Cardiol* 1993;61(supl II):29.
64. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;123:704-10.
65. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, MiddleKauff HR. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:565-69.
66. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Grossman G, Waistein M, Kaslavsky LA, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a method for quantification of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):156A.
67. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Cavalcanti AV, Ribeiro JP. Detection of different levels of 24-h heart rate variability with three-dimensional return-map. *Eur Heart J* 1994;15:83.
68. Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin EL, Nader MA, Prompt C, Ribeiro JP. Diminuição da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise. *Arq Bras Cardiol* 1994;63(supl):182.
69. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate variability by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Cir Res* 1966;19:400-11.
70. Maciel BC, Gallo L, Marin Neto JA, Filho EC, Martins LEB. Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clin Sci* 1986;71:457-60.
71. Epstein SE, Robinson BF, Khaler RL, Braunwald E. Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J Clin Invest* 1965;44:1745-53.

72. Ribeiro JP, Ibáñez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-44.
73. Billman GE, Dujardin JP. Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by time-series analysis. *Am J Physiol* 1990;258:H896-H902.
74. Perini R, Orizio C, Baselli G, Cerutti S, Veicsteinas A. The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1990;61:143-48.
75. Kamath MV, Fallen EL, Mckelvie RS. Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med Sci Sports Exercise* 1991;23:428-34.
76. Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson C. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991;71:1136-42.
77. Nakamura YM, Yamamoto Y, Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol* 1993;74:875-881.
78. Breuer HWM, Skyschally A, Schulz R, Martin C, Wehr M, Heusch G. Heart rate variability and circulating catecholamine concentrations during steady state exercise in healthy volunteers. *Br Heart J* 1993;70:144-49.
79. Jose AD. The effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 1966;18:476-8.
80. Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48:2019-31.
81. Gillman DA, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Philadelphia: Macmillan, 1990:119-40.
82. Maciel BC, Gallo L Jr, Marin-Neto J, et al. Efficacy of pharmacological blockade of the cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz J Med Biol Res* 1985;18:303-8.
83. Jose AD, Stitt CJ. Cardiac function after combined beta-adrenergic and cholinergic blockade. *Cir Res* 1967;21:231-6.

84. Levy M, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol* 1969;27:465-70.
85. Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol* 1934;110:42-55.
86. Warner HR, Cox A. A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol* 1962;17:349-55.
87. Warner HR, Russell RO. Effects of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Cir Res* 1969;24:567-73.
88. Katona PG, Martin PJ, Felix JIH. Neural control of heart rate: a conciliation of models. *IEEE Trans Biomed Eng* 1976:303-12.
89. Cavero I, Riggenbach H, Wall M, Gerold M. Analysis of cardiac chronotropic responses to some autonomic blocking agents in conscious trained dogs. *Eur J Pharmacol* 1976;39:193-202.
90. _ SPSS/PC+ Advanced Statistics 4.0 Manual. SPSS Inc. Michigan, 1990:D42p.
91. Casadei B, Cochrane S, Johnston J, Conway J, Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 1995;153:125-131.
92. Casadei B, Moon J, Caiazza P. Respiratory sinus arrhythmia does not reflect cardiac vagal tone during exercise in man. *J Physiol* 1993;473:66.
93. Malliani A, Paganni M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* 1994;73:3C-9C.
94. Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988;12:600-610.
95. Malliani A, Paganni M, Lombardi F. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms [editorial]. *Br Heart J* 1994;71:1-2.
96. Albrecht P, Cohen RJ. Estimation of heart rate power spectrum bands from real-word data: dealings with ectopies beats and noisy data. *Comput Cardiol* 1989;15:311-4.

97. Bigger TJ Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1936-43.
98. Cooken R, Oliver C, Koziell A, Smith E. Does the sympathetic nervous system influence sinus arrhythmia in man? Evidence from combined autonomic blockage. *J Physiol* 1984;356:459-64.
99. Levy MN. Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions. *Federation Proc* 1984;43:2598-602.
100. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-45.
101. Cook JR, Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Roinitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:480-4.
102. Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:1357-9.
103. Sato I, Hasegawa Y, Hotta K. Autonomic nervous control of the heart in exercising man. *Eur J Physiol* 1980;384:1-7.

Anexo

Termo de Consentimento

Este estudo, que será realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, visa entender melhor o funcionamento do sistema cardiovascular. Este trabalho faz parte de uma linha de pesquisa que se propõe a avaliar o padrão dos batimentos cardíacos em diversas situações, em indivíduos normais e com patologias. Já foram analisados a frequência cardíaca de diversos indivíduos com este método. O trabalho será realizado em indivíduos normais e segue os seguintes passos:

1º dia) visita ao laboratório e realização de teste de esforço em bicicleta ergométrica;
2º, 3º, 4º e 5º dia) acesso, com uma agulha fina, a uma veia do antebraço, gravação do eletrocardiograma, injeção de água destilada ou propranolol ou atropina ou propranolol e atropina de forma aleatória. Após 10 minutos da infusão das drogas será realizado um protocolo de exercício e repouso igual para os quatro dias. Serão 40 minutos de repouso seguidos de 20 minutos de exercício com gravação do eletrocardiograma durante este período. A gravação é feita com a instalação de cinco eletródos conectados a um gravador de bolso. Este aparelho funciona com uma pilha de 9v, não existindo o risco de choque elétrico ou queimadura. A colocação e retirada do aparelho são realizados pelos pesquisadores. O estudo não compreende quaisquer exames extras.

As drogas utilizadas podem desencadear reações não desejadas, mesmo em indivíduos normais. O propranolol pode causar crise de asma (chiado no peito), baixar a frequência do coração e a pressão, levando a tontura, mal estar, náusea. A atropina pode levar a secura na boca, aumento da frequência do coração, visão borrada, palpitação, alteração da fala, dor de cabeça, constipação, retenção urinária. É importante ressaltar que estes efeitos geralmente são leves e infrequentemente ocorrem. Para ambas drogas existem antídotos (drogas que revertem o efeito) e estarão disponíveis se for necessário utilizá-las. Se ocorrer algum efeito adverso, dano, trauma durante o momento da realização do protocolo do estudo, os participantes serão indenizados pelos pesquisadores, e receberão total orientação e apoio.

Os dados da pesquisa serão utilizados apenas pelos pesquisadores, mantendo-se confidenciais os achados, sendo utilizados apenas em publicações científicas sem identificação dos participantes.

Se você tiver qualquer dúvida antes de decidir em participar ou não do estudo sinta-se a vontade para fazê-lo. Você pode decidir parar com o estudo em qualquer momento.

Eu, _____, fui informado da natureza, dos objetivos, metodologia e dos riscos do estudo e concordo em participar do mesmo voluntariamente.

Porto Alegre, de _____ de 1996.

Ass _____
Participante

Ass _____
Responsável/orientador
Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro