

Comparação entre Métodos de Avaliação da Modulação Vagal Cardíaca

Comparison of Assessment Methods of Cardiac Vagal Modulation

Vagner Clayton de Paiva¹, Kelen Rabelo Santana¹, Bruno Moreira Silva¹, Plínio Santos Ramos^{1,2}, Júlio César Moraes Lovisi, Claudio Gil Soares de Araújo^{3,4}, Djalma Rabelo Ricardo^{1,2,3}

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA¹; Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus², Juiz de Fora, MG; Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho³; Clínica de Medicina do Exercício - CLINIMEX⁴, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Resumo

Fundamento: Diversos métodos têm sido utilizados para avaliar a modulação vagal cardíaca; entretanto, há lacunas quanto a associação e acurácia desses métodos.

Objetivo: Investigar a associação entre três métodos válidos, reprodutíveis e comumente utilizados para avaliação da modulação vagal cardíaca, e comparar as suas acurácias.

Métodos: Trinta homens saudáveis (23 ± 4 anos) e 15 homens com coronariopatia (61 ± 10 anos) foram avaliados em ordem contrabalanceada pela Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC; variáveis: domínio do tempo = pNN50, DPNN e RMSSD, domínio da frequência = AF ms² e AF u.n.), Arritmia Sinusal Respiratória (ASR) e Teste de Exercício de 4 segundos (T4s).

Resultados: Indivíduos saudáveis apresentaram maior modulação vagal nos três métodos ($p < 0,05$). No grupo saudável houve correlação ($p < 0,05$) entre os resultados da VFC (pNN50 e DPNN) e da ASR, mas não houve correlação entre o T4s e os outros dois métodos estudados. No grupo com coronariopatia houve correlação entre os resultados da VFC (pNN50, DPNN, RMSSD, AF ms² e AF u.n.) e da ASR. Em adição, houve correlação entre o T4s e a ASR. Por fim, os métodos ASR e T4s apresentaram tamanho do efeito mais preciso e melhor acurácia ($p < 0,05$) comparados à VFC.

Conclusão: A VFC e a ASR geraram resultados parcialmente redundantes em indivíduos saudáveis e em pacientes com coronariopatia, enquanto o T4s gerou resultados complementares a VFC e ASR em indivíduos saudáveis. Além disso, os métodos ASR e T4s foram mais precisos para discriminar a modulação vagal cardíaca entre indivíduos saudáveis e pacientes com coronariopatia comparados à VFC. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):493-501)

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo, avaliação, frequência cardíaca, arritmia sinusal, exercício.

Abstract

Background: Several methods have been used to assess cardiac vagal modulation, but there are gaps regarding the association and accuracy of these methods.

Objective: To investigate the association between three valid, reproducible and commonly methods used to assess cardiac vagal modulation and compare their accuracies.

Methods: Thirty healthy men (23 ± 4 years) and 15 men with coronary artery disease (61 ± 10 years) were evaluated in counterbalanced design by Heart Rate Variability (HRV; variables: the time domain = pNN50, SDNN and RMSSD, the frequency domain HF = ms² and HF n.u.), Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) and 4-second Exercise Test (4sET).

Thirty healthy men (23 ± 4 years) and 15 men with coronary artery disease (61 ± 10 years) were evaluated in counterbalanced order by Heart Rate Variability (HRV; variables: the time domain = pNN50, SDNN and RMSSD, the frequency domain HF = ms² and HF n.u.), Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) and 4-second Exercise Test (4sET).

Results: Healthy subjects had higher vagal modulation by the three methods ($p < 0.05$). There was a correlation in the healthy group ($p < 0.05$) between the results of HRV (SDNN and pNN50 and RSA), but there was no correlation between the 4sET and the other two methods. In the group with coronary artery disease, there was a correlation between the results of HRV (pNN50, SDNN, RMSSD, HF ms² and HF n.u.) and RSA. In addition, there was a correlation between the RSA and 4sET. Finally, the 4sET and RSA methods presented more accurate effect size and better accuracy ($p < 0.05$), when compared to the HRV.

Conclusion: HRV and RSA generated partially redundant results in healthy subjects and in patients with coronary artery disease, while the 4sET generated results that were complementary to HRV and RSA in healthy subjects. In addition, RSA and 4sET methods were more accurate when discriminating cardiac vagal modulation between healthy subjects and patients with coronary artery disease, when compared to HRV. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):493-501)

Keywords: autonomic nervous system; evaluation; heart rate; arrhythmia, sinus; exercise.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Djalma Rabelo Ricardo •

Alameda Salvaterra, nº 200 – Salvaterra - 36.033-003 - Juiz de Fora, MG, Brasil

E-mail: djalmaricardo@suprema.edu.br

Artigo recebido em 28/02/11; revisado recebido em 08/08/11; aceito em 22/08/11.

Introdução

A disfunção autonômica é caracterizada em parte pela diminuição da modulação vagal cardíaca¹⁻³, o que pode desencadear o início^{4,5} e agravar o prognóstico de doenças cardiovasculares^{2,6}. Em razão da importância da modulação vagal cardíaca, muitos métodos foram validados para sua avaliação⁷⁻⁹. Entretanto, não há um método padrão de referência para avaliá-la, e há lacunas quanto à associação entre diferentes métodos, assim como quanto à acurácia para discriminar diferenças na função autonômica, o que dificulta a utilização e interpretação clínicas.

O método mais utilizado em estudos científicos para avaliar a modulação vagal cardíaca é a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)¹⁰. Esse consiste na análise da variabilidade espontânea de uma série contínua de intervalos entre sístoles ventriculares (intervalos RR em um eletrocardiograma), normalmente registrados em repouso¹⁰. Mediante análise de potência espectral, a VFC permite avaliar isoladamente a modulação vagal cardíaca¹¹. No entanto, em geral, estudos quanto à reprodutibilidade apresentam resultados bastante heterogêneos¹².

Outro método muito utilizado na literatura é a Arritmia Sinusal Respiratória (ASR). Esse consiste na avaliação da diminuição dos intervalos RR na inspiração e aumento na expiração, durante alguns ciclos respiratórios profundos e lentos^{8,13}. A ASR possui como vantagem a rapidez para a coleta e análise dos dados. Entretanto, a ASR não avalia a modulação vagal cardíaca de maneira isolada, pois seus resultados dependem em parte da modulação simpática¹⁴.

Durante o exercício físico, diversas características do sistema cardiovascular tornam-se mais evidentes em comparação com o repouso¹⁵. Nesse contexto, Araújo e cols.¹⁶ propuseram o Teste de Exercício de 4 segundos (T4s), que consiste na avaliação da diminuição dos intervalos RR na transição entre o repouso e o exercício dinâmico, resposta que ocorre exclusivamente em razão da rápida diminuição da modulação vagal cardíaca^{14,17,18}. O T4s foi validado farmacologicamente^{14,18}, possui boa reprodutibilidade¹⁹, e a coleta e análise dos dados é relativamente simples.

Em face ao exposto, nosso objetivo foi investigar a associação e acurácia dos resultados obtidos mediante os métodos VFC, ASR e T4s, em indivíduos jovens saudáveis, nos quais é esperado que a função autonômica esteja hígida, e em indivíduos com coronariopatia, nos quais é esperada diminuição da modulação vagal cardíaca.

Métodos

Amostra

A amostra foi constituída por dois grupos de homens. O primeiro grupo foi constituído por 30 indivíduos, com idade média de 23 ± 4 anos (amplitude entre 18 e 34 anos), que não apresentavam doenças diagnosticadas, não eram tabagistas e não faziam uso de medicamentos passíveis de interferência na função autonômica cardiovascular. O segundo grupo foi constituído por 15 indivíduos, com idade média de 61 ± 10 anos (amplitude entre 44 e 81 anos), todos com coronariopatia

em acompanhamento em uma clínica médica particular, e a maioria deles já havia sofrido um ou mais infartos agudos do miocárdio (tab. 1). Todos os indivíduos do grupo com coronariopatia tinham diagnóstico realizado por cardiologista de doença arterial coronariana crônica, e exames complementares comprobatórios, como cintilografia e/ou cateterismo cardíaco. Os indivíduos de ambos os grupos tinham alto padrão socioeconômico e educacional, e desempenharam os protocolos satisfatoriamente. Todos os indivíduos leram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico, antes da realização dos procedimentos, de acordo com a resolução 196/96 do Ministério da Saúde, e o estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa Institucional sob o número 099/09.

Protocolos

Inicialmente foi realizada uma avaliação clínica composta por anamnese, para identificação de doenças previamente diagnosticadas e uso de medicamentos, e avaliação de exames complementares, no caso do grupo com coronariopatia. Os indivíduos foram então orientados quanto aos protocolos aos quais seriam submetidos e, em seguida, foram posicionados eletrodos descartáveis de eletrocardiograma para registro na derivação CC5 ou CM5. O eletrocardiograma foi registrado durante toda a execução dos testes com uma frequência de amostragem de 1.000 Hz (Powerlab 4/25 T e programa LabChart, versão 6, ADInstruments, Austrália). Os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos a avaliação com os três métodos (VFC, ASR e T4s), em ordem contrabalaneada. Os testes foram realizados sempre no período matutino, pelo menos uma hora após o jejum com uma refeição leve. A duração total de todo o procedimento foi de aproximadamente uma hora, e houve pelo menos 5 minutos de intervalo entre cada um dos procedimentos, além do período de repouso específico de cada procedimento. A duração dos intervalos RR foi mensurada utilizando o programa LabChart versão 6 (AD Instruments, Austrália).

Variabilidade da frequência cardíaca

Os indivíduos foram avaliados seguindo os critérios preconizados pela Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte-Americana de Marca-Passos e Eletrofisiologia¹⁰. A avaliação foi feita em repouso, na posição supina, por um período de 15 minutos, sendo os 5 minutos iniciais utilizados para estabilização dos intervalos RR e os 10 minutos seguintes, para registro e posterior análise. Durante o período de registro, os indivíduos foram instruídos a respirar em uma frequência respiratória de 15 ciclos/minuto seguindo sinal sonoro de um metrônomo. A partir do registro do eletrocardiograma foram identificados os intervalos entre ondas R de batimentos sinusais, que foram analisados no domínio do tempo e da frequência. No domínio do tempo, a modulação vagal cardíaca foi avaliada pelo percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms (pNN50), desvio padrão de intervalos RR normais (DPNN) e raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos (RMSSD). A análise no domínio da frequência foi realizada utilizando a Transformada Rápida de Fourier. A densidade de potência espectral da banda de alta frequência (AF; 0,15 a 0,4 Hz), em valores absolutos (AF ms²) e em unidade normalizada (AF u.n.),

Tabela 1 – Características gerais da amostra

	Grupo saudável (n = 30)	Grupo com coronariopatia (n = 15)	p
Idade (anos)	23 ± 4	61 ± 10	<0,001
Peso (kg)	74,1 ± 11,9	81,2 ± 9,3	0,04
Estatura (m)	1,76 ± 0,06	1,70 ± 0,07	0,01
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 2,5	28,6 ± 3,6	<0,001
FC repouso (bpm)	71 ± 10	65 ± 14	0,12
Historia clínica			
Diabetes	-	1	
HAS	-	10	
Dislipidemia	-	14	
Tabagismo	-	9	
IAM	-	14	
Farmacoterapia			
Antiplaquetários	-	15	
Betabloqueadores	-	15	
IECAs	-	10	
Nitratos	-	4	
Diuréticos	-	9	
Antagonistas de canal de cálcio	-	2	

Resultados apresentados como média ± desvio padrão. IMC - Índice de Massa Corporal; FC - Frequência Cardíaca; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; IAM - Infarto Agudo do Miocárdio; IECAs - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina.

foi utilizada como índice da modulação vagal cardíaca¹⁰. Todas as análises foram realizadas utilizando o módulo de análise da variabilidade da frequência cardíaca do programa LabChart versão 6 (AD Instruments, Austrália).

Arritmia Sinusal Respiratória

Os indivíduos foram avaliados na posição supina e ficaram em repouso por no mínimo 5 minutos para estabilização dos intervalos RR. O teste consistiu em respirar de maneira profunda e lenta em frequência de 6 ciclos/minuto seguindo um sinal sonoro. Para quantificar a ARS foi calculada a razão entre o maior intervalo RR durante a expiração (E) e o menor intervalo RR durante a inspiração (I), denominada E/I⁸. A manobra foi realizada duas vezes, com um minuto de duração cada e pelo menos um minuto de intervalo entre as manobras. O índice E/I utilizado para posteriores análises foi o maior valor obtido nas duas manobras.

Teste de Exercício de 4 segundos

O T4s consistiu em pedalar, o mais rápido possível, em um cicloergômetro sem carga, do quarto ao oitavo segundos de uma apneia inspiratória máxima. Durante a realização do teste, os indivíduos permaneceram sentados no cicloergômetro. Após estabilização dos intervalos RR em repouso, foram dados quatro comandos verbais, cuja sequência foi: (1) realizar inspiração pela boca, de maneira rápida e com o maior volume possível; (2)

pedalar o mais rápido possível; (3) parar subitamente de pedalar; e (4) expirar. Para quantificar a modulação vagal cardíaca foram identificados e medidos o intervalo RR imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que foi mais longo, e o intervalo RR mais curto durante o exercício, geralmente o último. Em seguida, dividiu-se o maior intervalo RR pelo menor, obtendo-se um índice adimensional, denominado Índice Vagal Cardíaco (IVC)^{14,16,18}. Foram realizadas duas manobras do T4s e foi utilizada para análise aquela com maior IVC.

Análise estatística

Inicialmente, realizamos o cálculo do tamanho amostral, considerando que as médias dos indivíduos saudáveis e coronariopatas seriam de, respectivamente, 1,5 e 1,0 unidades arbitrárias, e considerando desvio padrão dos resultados de ambos os grupos de 0,5 unidade arbitrária. Identificou-se assim que, para a análise emparelhada com um nível de significância < 0,05 e um poder de 0,80, seriam necessários 15 indivíduos em cada grupo. A seguir, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição das variáveis e o teste de Levene para verificar a homogeneidade de variâncias. As características dos grupos estão apresentadas como média ± desvio padrão e os grupos foram comparados mediante teste *t* de Student. As variáveis autonômicas estão apresentadas como mediana ± diferença interquartilica e os dois grupos foram comparados mediante o teste de Mann-Whitney. Para quantificar a associação entre os testes autonômicos utilizou-se a correlação de Spearman.

O tamanho do efeito de Cohen foi calculado para comparar a capacidade dos métodos para diferenciar os grupos. De acordo com Hopkins e cols.²⁰, consideraram-se os seguintes parâmetros para interpretar a magnitude do tamanho do efeito: entre 0 e 0,19 = trivial; entre 0,20 e 0,59 = pequeno; entre 0,60 e 1,19 moderado; entre 1,2 e 1,99 grande; e entre 2,00 e 4,00 muito grande. Caso o intervalo de confiança do tamanho de efeito não contemplasse o valor zero, os resultados foram considerados significativos. Curvas ROC foram usadas para verificar a sensibilidade e especificidade das variáveis autonômicas para distinguir os grupos saudável e com coronariopatia. Para todos os cálculos a significância estatística foi considerada para $p < 0,05$ em análises bicaudais. As análises foram realizadas nos programas STATISTICA versão 8 (StatSoft, Estados Unidos) e MedCalc versão 7.3.0.1 (MedCalc Software, Bélgica).

Resultados

O grupo de indivíduos saudáveis apresentou menor idade, peso e Índice de Massa Corporal (IMC) em comparação com o grupo de indivíduos com coronariopatia (tab. 1). Na figura 1 está apresentada a comparação da modulação vagal cardíaca entre os grupos saudável e com coronariopatia. Pode-se observar que o grupo de indivíduos saudáveis apresentou modulação vagal cardíaca significativamente maior em comparação com grupo com coronariopatia para todas as variáveis estudadas. O poder

para identificar diferença significativa para $p < 0,05$ para cada uma das variáveis foi: pNN50 = 0,93, DPNN = 0,57, RMSSD = 0,31, HF ms^2 = 0,22, HF n.u. = 0,83, E/I = 0,92 e IVC = 0,92.

Quanto à associação entre os métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca, em indivíduos saudáveis (tab. 2) houve correlação entre os resultados obtidos pela VFC (pNN50 e DPNN) e pela ASR, mas não houve correlação entre os resultados do T4s e os resultados dos outros dois métodos estudados. No grupo com coronariopatia (tab. 3) também houve correlação entre os resultados obtidos pela VFC (pNN50, DPNN, RMSSD, AF ms^2 e AF u.n.) e pela ASR, e não houve correlação entre os resultados do T4s e VFC. Entretanto houve correlação entre os resultados do T4s e da ASR.

A tabela 4 mostra que o tamanho do efeito foi maior, mais preciso [menor intervalo de confiança (IC)] e significativo para os métodos ASR e T4s. A análise de curvas ROC identificou que o valor 5% para a variável pNN50 apresentou 60% de sensibilidade (IC 95%: 32 - 84) e 97% de especificidade (IC 95%: 83 - 99). O valor 45 ms para a variável DPNN apresentou 66% de sensibilidade (IC 95%: 32 - 84) e 93% de especificidade (IC 95%: 78 - 99). O valor 29 ms para a variável RMSSD apresentou 53% de sensibilidade (IC 95%: 27 - 79) e 97% de especificidade (IC 95%: 83 - 99). O valor 244 ms^2 para a variável AF ms^2 apresentou 53% de sensibilidade (IC 95%: 27 - 79) e 93% de especificidade (IC 95%: 78 - 99). O valor 44 para a variável AF u.n. apresentou

Tabela 2 – Coeficientes de correlação entre os testes autonômicos no grupo saudável

	pNN50	DPNN	RMSSD	AF (ms^2)	AF (u.n.)	E/I	IVC
pNN50	-	0,48	0,60	0,54	0,73	0,61	0,23
DPNN	-	-	0,91	0,64	0,16	0,37	-0,23
RMSSD	-	-	-	0,71	0,34	0,33	-0,10
AF (ms^2)	-	-	-	-	0,37	0,30	-0,08
AF (u.n.)	-	-	-	-	-	0,35	0,21
E/I	-	-	-	-	-	-	0,16

*, $p < 0,05$; pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms^2 - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

Tabela 3 – Coeficientes de correlação entre os testes autonômicos no grupo com coronariopatia

	pNN50	DPNN	RMSSD	AF (ms^2)	AF (u.n.)	E/I	IVC
pNN50	-	0,76	0,81	0,86	0,49	0,70	0,51
DPNN	-	-	0,94	0,95	0,31	0,57	0,31
RMSSD	-	-	-	0,99	0,52	0,63	0,39
AF (ms^2)	-	-	-	-	0,51	0,68	0,45
AF (u.n.)	-	-	-	-	-	0,66	0,37
E/I	-	-	-	-	-	-	0,74

*, $p < 0,05$; pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms^2 - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

Artigo Original

53% de sensibilidade (IC 95%: 27 - 79) e 90% de especificidade (IC 95%: 73 - 98). O valor 1.32 para a variável E/I apresentou 87% de sensibilidade (IC 95%: 60 - 98) e 80% de especificidade (IC 95%: 61 - 92). Por fim, o valor 1,25 para a variável IVC apresentou

71% de sensibilidade (IC 95%: 42 - 91) e 93% de especificidade (IC 95%: 78 - 99). Na figura 2 está destacado o ponto de melhor sensibilidade e especificidade, além da área sob a curva e o IC para cada uma das variáveis estudadas.

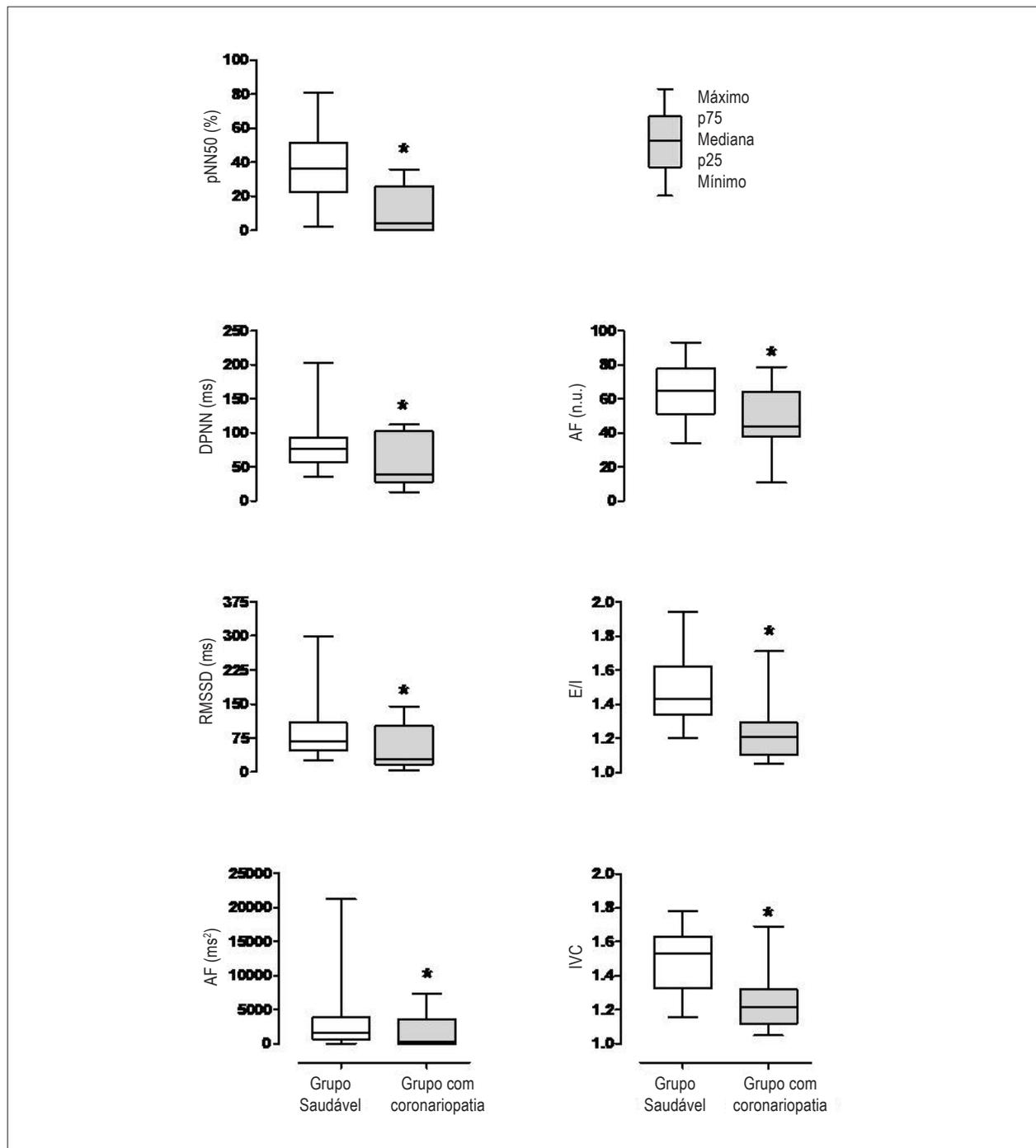


Fig. 1 – Comparação da modulação vagal cardíaca avaliada por três métodos diferentes entre indivíduos saudáveis e pacientes com coronariopatia. Resultados apresentados como mediana percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo. Variáveis obtidas pelo método de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC): pNN50, DPNN, AF ms² e AF u.n.; Variável obtida pelo método Arritmia Sinusal Respiratória (ASR): E/I; Variável obtida pelo Teste de Exercício de 4 Segundos (T4s): IVC. pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms² - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

Na tabela 5 estão apresentados os níveis de significância da comparação entre as áreas sob as curvas ROC. A área sob a curva da variável pNN50 foi significativamente maior em comparação com área sob a curva das variáveis DPNN, RMSSD e AF ms². Além disso, a área sob curva da variável E/I foi significativamente maior em comparação com a área sob a curva das variáveis DPNN, RMSSD e AF ms² e a área sob a curva da variável IVC foi significativamente maior em comparação com a área sob a curva da variável AF ms². Não houve diferença entre a área das variáveis E/I e IVC. Na figura 2 são apresentados os valores de área sob a curva.

Discussão

O presente estudo verificou a associação entre três métodos para avaliação da modulação vagal cardíaca, em dois grupos distintos. Um dos grupos foi constituído por indivíduos saudáveis, jovens, sem quaisquer doenças previamente diagnosticadas, enquanto o outro grupo foi constituído por indivíduos com coronariopatia e outras doenças associadas, com idade e IMC significativamente maiores em comparação com o grupo de indivíduos saudáveis. Essas diferenças nas características dos dois grupos refletiram uma maior modulação vagal cardíaca no grupo saudável em comparação com o grupo com coronariopatia, nos três métodos utilizados para avaliação

da modulação vagal. Portanto, esses resultados corroboram os achados de outros estudos prévios^{4,6}, e indicam a diminuição da modulação autonômica vagal no grupo com coronariopatia. Entretanto, apesar de os três métodos terem mostrado que indivíduos saudáveis apresentaram maior modulação vagal, a análise da associação entre os métodos, do tamanho do efeito, e da sensibilidade e especificidade, mostraram que há algumas diferenças importantes nos resultados obtidos pelos métodos estudados.

Houve associação significativa entre os métodos VFC e ASR, tanto na avaliação do grupo saudável quanto na avaliação do grupo com coronariopatia, o que sugere que os resultados de ambos são parcialmente redundantes. Essa associação entre a VFC e a ASR provavelmente atribui-se a uma semelhança entre mecanismos fisiológicos que determinam os resultados de ambos, que seria a flutuação da modulação autonômica em sincronia o ciclo respiratório, mediada por mecanismos neurais centrais (neurônios responsáveis ritmo respiratório) e periféricos (reflexo de estiramento pulmonar, barorreceptores cardiopulmonares e quimiorreflexo)²¹⁻²³. Apesar da semelhança mencionada entre a VFC e a ASR, cabe ressaltar que a VFC consiste na avaliação da modulação vagal na condição de repouso e a ASR consiste em uma manobra respiratória que provoca aumento da modulação vagal em comparação com o repouso. Provavelmente por isso, a ASR apresentou melhor sensibilidade e especificidade em

Tabela 4 – Tamanho do efeito da comparação entre os grupos saudável e com coronariopatia

Variável	Tamanho do efeito	Interpretação	Significativo
pNN50	1,35 (-6,17 – 8,43)	Grande	Não
DPNN	0,73 (-12,86 – 19,46)	Moderado	Não
RMSSD	0,50 (-20,97 – 27,32)	Pequeno	Não
AF ms ²	0,40 (-1.647,09 – 1.201,79)	Pequeno	Não
AF u.n.	1,08 (-4,64 – 10,70)	Moderado	Não
E/I	1,39 (1,32 – 1,48)	Grande	Sim
IVC	1,44 (1,38 – 1,53)	Grande	Sim

*, $p < 0,05$; pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms² - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

Tabela 5 – Níveis de significância obtidos mediante comparação entre áreas sob curvas ROC

	pNN50	DPNN	RMSSD	AF (ms ²)	AF (u.n.)	E/I	IVC
pNN50	-	0,02	<0,01	<0,01	0,09	0,77	0,75
DPNN	-	-	0,42	0,63	0,63	0,02	0,09
RMSSD	-	-	-	1,00	0,39	0,01	0,07
AF (ms ²)	-	-	-	-	0,39	0,01	0,04
AF (u.n.)	-	-	-	-	-	0,08	0,14
E/I	-	-	-	-	-	-	0,97

*, $p < 0,05$; pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms² - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

Artigo Original

comparação com a maioria das variáveis obtidas por meio da VFC, o que está discutido mais detalhadamente adiante.

No grupo de indivíduos saudáveis não houve associação entre o T4s e os outros dois métodos. Entretanto, no grupo com coronariopatia houve associação significativa entre o

T4s e a ARS. Os mecanismos fisiológicos envolvidos no T4s são diferentes dos mecanismos envolvidos na VFC e ASR. No T4s há uma retirada rápida da modulação vagal cardíaca de repouso, por causa de uma interação redundante entre impulsos nervosos que convergem no tronco encefálico provenientes de

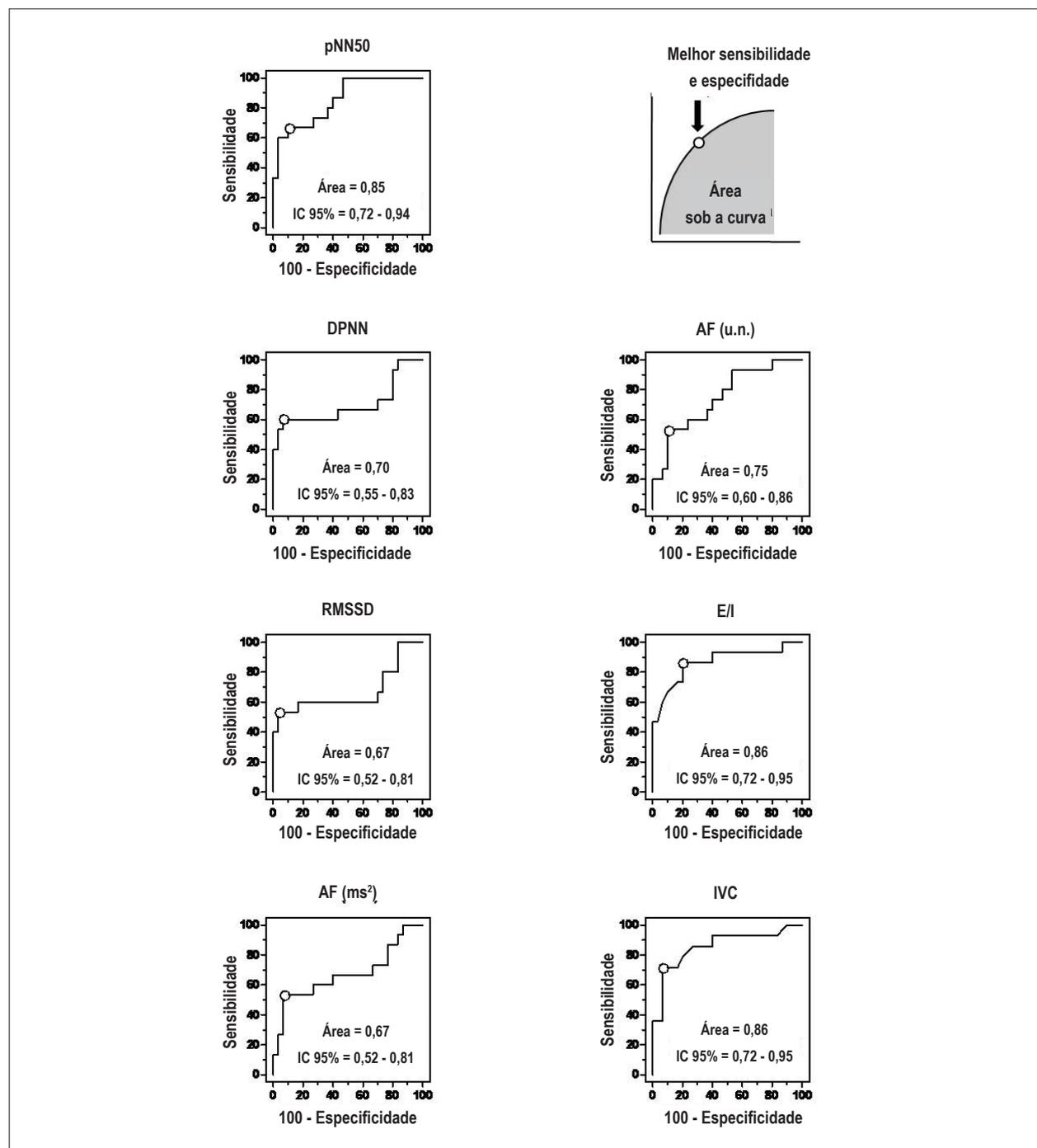


Fig. 2 – Curvas ROC para as variáveis pNN50, DPNN, RMSSD, AF ms², AF u.n., E/I e IVC. Vide legenda da figura 1 para descrição das abreviações. Em cada uma das curvas ROC está destacado o ponto de melhor sensibilidade e especificidade, além da área sob a curva e seu intervalo de confiança (IC). pNN50 - percentual de intervalos RR consecutivos que apresentaram diferença maior que 50 ms; DPNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD - raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; AF ms² - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em valores absolutos; AF u.n. - densidade de potência espectral na banda de alta frequência expressa em unidades normalizadas; E/I - índice expiração/inspiração; IVC - índice vagal cardíaco.

centros cerebrais motores^{24,25} e de fibras nervosas aferentes (predominantemente tipo III - mecanorreflexas) oriundas dos músculos esqueléticos^{26,27}. Assim, os mecanismos central e periférico inibem a modulação vagal cardíaca, promovendo aumento da frequência cardíaca. Nesse contexto, a ausência de associação entre o T4s e a VFC e entre o T4s e a ASR em indivíduos saudáveis sugere que esses métodos avaliam a função autonômica de indivíduos saudáveis sob diferentes aspectos, e que os seus resultados são complementares, e não redundantes. Houve, por sua vez, associação entre o T4s e a ASR em indivíduos com coronariopatia, os quais apresentaram menor modulação vagal cardíaca, o que sugere que na presença de baixa modulação vagal cardíaca os resultados do T4s e ASR tendem a se aproximar, embora esses métodos dependam de mecanismos fisiológicos distintos.

Outros estudos prévios também investigaram a associação entre diferentes métodos para avaliar a função autonômica em indivíduos saudáveis e em pacientes com coronariopatia. Por exemplo, Esco e cols.²⁸ não encontraram associação entre a VFC e a Frequência Cardíaca de recuperação (FC_{rec}) após um teste de esforço máximo em uma amostra de indivíduos jovens saudáveis, enquanto Evrengul e cols.²⁹ encontram associação significativa entre VFC e FC_{rec} em uma amostra de indivíduos com coronariopatia. Ricardo e cols.³ avaliaram a associação entre os resultados obtidos pelo T4s e a FC_{rec} em 544 indivíduos assintomáticos ou com coronariopatia, com idade entre 10 e 91 anos. Os autores observaram que em indivíduos com melhor função autonômica os resultados do T4s e FC_{rec} apresentaram menor associação em comparação com os resultados de indivíduos com pior função autonômica. Outro exemplo é o estudo de Teixeira e cols.⁹, no qual foi observada associação significativa entre o T4s e a variabilidade de intervalos RR em um eletrocardiograma de repouso de rotina, em uma amostra heterogênea composta por mais de 1.000 indivíduos, e os resultados dos dois métodos apresentaram melhor concordância em indivíduos com menor modulação vagal cardíaca. Portanto, a associação entre os resultados da ASR e do T4s apenas em indivíduos com coronariopatia, observada no presente estudo, é coerente com os resultados de outros estudos prévios que compararam métodos para avaliar a função autonômica de indivíduos saudáveis e de pacientes com doença cardiovascular.

A análise do tamanho do efeito mostrou que os métodos ASR e T4s diferenciaram com mais precisão os grupos saudável e com coronariopatia. Em adição, a análise de curvas ROC mostrou que a variável pNN50 e os métodos ASR e T4s apresentaram sensibilidade e especificidade significativamente maiores para discriminar a modulação vagal cardíaca entre indivíduos saudáveis e com coronariopatia em comparação com as demais variáveis obtidas por meio da VFC. Como mencionado anteriormente, os mecanismos envolvidos na ASR e T4s são distintos. Entretanto, ambos utilizam uma manobra para avaliar a função autonômica (ASR – ciclos respiratórios profundos e lentos; T4s – transição entre o repouso e o exercício dinâmico), o que os diferencia da avaliação autonômica realizada em repouso pela VFC. Portanto, esses resultados sugerem que a utilização de uma manobra para avaliar a modulação vagal cardíaca evidencia com mais clareza o controle vagal cardíaco entre indivíduos com diferentes níveis de modulação autonômica vagal.

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados considerando algumas limitações. O tamanho amostral utilizado, embora adequado para o delineamento proposto para responder aos objetivos do estudo, foi relativamente pequeno em comparação com alguns dos outros estudos semelhantes na literatura. Por sua vez, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão bem definidos para selecionar duas amostras claramente distintas quanto às características clínicas. Outra limitação é assumir que indivíduos saudáveis apresentam função autonômica hígida e pacientes com coronariopatia apresentam diminuição da modulação autonômica. Entretanto, não há um método, ou um conjunto de métodos, padrão de referência para avaliar a função autonômica e, baseado na literatura, as amostras selecionadas deveriam apresentar diferença quanto à função autonômica, como foi observado no presente estudo. Em adição, os pacientes com coronariopatia faziam uso regular de medicamentos prescritos para tratamento de suas doenças de base. Por isso, é provável que os medicamentos tenham influenciado os resultados obtidos. Entretanto, a avaliação dos pacientes dessa maneira aumenta a validade externa dos resultados, assim como a aplicabilidade clínica do estudo, visto que essa é uma situação similar à encontrada na prática clínica. Por fim, muito embora o presente estudo tenha utilizado apenas indivíduos do sexo masculino, controlando assim possíveis influências de variações nos hormônios femininos durante o ciclo menstrual no caso de mulheres jovens, e da menopausa no caso de mulheres na meia idade, não é possível afirmar que o grau de associação entre os diferentes métodos de avaliação vagal cardíaca seja idêntico em mulheres, o que deverá ser alvo de estudos futuros.

Conclusões

Indivíduos saudáveis apresentaram maior modulação cardíaca nos três métodos estudados (VFC, ASR e T4s) em comparação com aqueles com coronariopatia. Houve associação entre os métodos VFC e ASR tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com coronariopatia, e entre os métodos ASR e T4s apenas nos portadores de doença coronariana. Esses resultados sugerem que a VFC e a ASR geraram resultados parcialmente redundantes em indivíduos saudáveis e em pacientes com coronariopatia, enquanto o T4s gerou resultados complementares à VFC e ASR em indivíduos saudáveis. Além disso, a análise do tamanho do efeito e de curvas ROC mostrou que os métodos ASR e T4s foram mais precisos para discriminar a modulação vagal cardíaca entre indivíduos saudáveis e pacientes com coronariopatia em comparação com a VFC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
2. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
3. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA, Araújo CG. Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest.* 2005;127(1):318-27.
4. Chumaeva N, Hintsanen M, Hintsala T, Ravaja N, Juonala M, Raitakari OT, et al. Early atherosclerosis and cardiac autonomic responses to mental stress: a population-based study of the moderating influence of impaired endothelial function. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:16.
5. Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. [Cardiac autonomic responses to head-up tilt in obese adolescents]. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(5):256-60.
6. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1351-7.
7. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. [Autonomic cardiovascular tests: a critical review III]. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(2):151-8.
8. de Castro CL, da Nóbrega AC, de Araújo CG. [Autonomic cardiovascular tests: a critical review II]. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(1):75-85.
9. Teixeira FP, Ricardo DR, de Castro CL, de Araújo CG. Evaluating cardiac vagal activity on a conventional electrocardiogram. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):378-83.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
11. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213(4504):220-2.
12. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103(3):238-47.
13. Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol.* 1987;7(2):115-24.
14. Araújo CG, Nóbrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res.* 1992;2(1):35-40.
15. Ramos PS, Araújo CG. Normotensive individuals with exaggerated exercise blood pressure response have increased cardiac vagal tone. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):85-90.
16. Araújo CG, Nóbrega AC, Castro CL. Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22(7):909-11.
17. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol.* 1976;40(5):679-82.
18. Nóbrega AC, Castro CL, Araújo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23(12):1259-62.
19. Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(5):299-303.
20. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(1):3-13.
21. Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J Physiol.* 1980;304:489-502.
22. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest.* 2004;125(2):683-90.
23. Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol.* 2007;74(2):263-85.
24. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol.* 2006;91(1):51-8.
25. Williamson JW, Nóbrega AC, Winchester PK, Zim S, Mitchell JH. Instantaneous heart rate increase with dynamic exercise: central command and muscle-heart reflex contributions. *J Appl Physiol.* 1995;78(4):1273-9.
26. Nóbrega AC, Williamson JW, Friedman DB, Araújo CG, Mitchell JH. Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(6):709-14.
27. Silva BM, Vianna LC, Oliveira RB, Ricardo DR, Araújo CG. Similar cardiac vagal withdrawal at the onset of arm and leg dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(6):695-701.
28. Esco MR, Olson MS, Williford HN, Blessing DL, Shannon D, Grandjean P. The relationship between resting heart rate variability and heart rate recovery. *Clin Auton Res.* 2010;20(1):33-8.
29. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, Amasyali B, Kilic A, Celik T, et al. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(2):154-62.